

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Institute für Infektionsmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker

Ätiologie und antimikrobielle Resistenzen bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen in Bagamoyo, Tansania

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

2023

vorgelegt von

Joseph Johannes Schmider

Geb. am: 23.05.1994 in Tübingen

Tag der Promotion: 18.12.2023

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Becker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Fliser

Diese Arbeit ist in Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2 ZUSAMMENFASSUNG.....	2
3 EINLEITUNG.....	6
3.1 HARNWEGSINFEKTIONEN.....	6
3.2 UROPATHOGENE BAKTERIEN	8
3.3 THERAPIE DER HARNWEGSINFEKTION.....	9
3.4 RESISTENZPROBLEMATIK BEI ANTIBIOTIKA	11
3.5 PROBLEMSTELLUNG IN TANSANIA.....	12
3.6 ZIELSETZUNG DER STUDIE	13
4 MATERIAL UND METHODEN	15
4.1 MATERIALLISTEN TANSANIA	15
4.1.1 Nährmedien für die Bakterienkulturen	15
4.1.2 Bakterienreferenzstämme	15
4.1.3 Antibiotika zur Resistenztestung.....	15
4.1.4 Chemikalien.....	16
4.1.5 Verbrauchsmaterialien.....	16
4.1.6 Laborgeräte	16
4.2 MATERIALLISTEN DEUTSCHLAND	17
4.2.1 Chemikalien, Lösungen, Puffer.....	17
4.2.2 Verbrauchsmaterialien.....	17
4.2.3 Laborgeräte	17
4.2.4 Programme und Software.....	18
4.2.5 MicroScan Walkaway Panels	18
4.3 ETHIK-VOTUM	21
4.4 UNTERSUCHUNGSGEBIET	21
4.5 PATIENTENKOLLEKTIV UND EINVERSTÄNDNIS	21
4.6 HERSTELLUNG DER BAKTERIELLEN AGAR-KULTURMEDIEN	22
4.6.1 Nährmedien	22
4.6.2 Gießen der Agarplatten	22
4.6.3 Sterilitäts- und Qualitätskontrolle.....	22
4.6.4 Hemmstofftest	23
4.7 PATIENTENEINSCHLUSS UND PROBENENTNAHME.....	23
4.7.1 Antragsformular für das bakteriologische Labor	23
4.7.2 Einverständniserklärung	24
4.7.3 Fragebogen	24
4.7.4 Mittelstrahlurin-Anleitung	24

4.7.5 Probengewinnung	24
4.8 KULTURELLE ANZUCHT	25
4.8.1 Makroskopischer Aspekt	25
4.8.2 Anlegen der Urinkultur	25
4.9 URINSTREIFENTEST	26
4.10 AUSWERTEN DER URINKULTUR	27
4.10.1 Ablesen des Hemmstofftests	27
4.10.2 Identifikation der Erreger	28
4.10.3 Gram-Färbung und biochemische Tests	31
4.11 ANLEGEN DER ANTIBIOGRAMME	32
4.12 AUSWERTUNG DER ANTIBIOGRAMME	36
4.13 ISOLIEREN DER BAKTERIEN IN KRYORÖHRCHEN	36
4.14 BEFUNDERSTELLUNG	37
4.15 RETROSPEKTIVE VERGLEICHSTESTUNG IN DEUTSCHLAND	37
4.15.1 Reaktivierung der eingefrorenen Bakterien	37
4.15.2 MALDI-TOF Massenspektrometrie	38
4.15.3 Resistenztestung mittels MicroScan WalkAway	38
4.16 VERGLEICH DER IN TANSANIA & IN DEUTSCHLAND ERZIELTEN ERGEBNISSE DER ANTIMIKROBIELLEN RESISTENZTESTUNG.	39
5 ERGEBNISSE	41
5.1 PATIENTENKOLLEKTIV	41
5.2 URINSTREIFENTESTS	42
5.3 ERREGERIDENTIFIKATION	43
5.3.1 Erregerspektrum	43
5.3.2 Erregervergleich Deutschland/Tansania	45
5.4 ANTIBIOGRAMME	47
6 DISKUSSION	56
6.1 ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE	56
6.2 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DIE INTERNATIONALE LITERATUR	57
6.2.1 Epidemiologie	57
6.2.2 Urinstreifentest	57
6.2.3 Erregerverteilung	58
6.2.4 Nicht uropathogene Erreger	59
6.2.5 Resistenzen	60
6.2.6 Vergleich der Methoden	63
6.3 LIMITATIONEN	64
6.4 BEDEUTUNG DER STUDIE	65
6.5 ZUSAMMENFASSENDE AUSBLICK	66

7	PUBLIKATIONEN	67
8	ANHANG	68
8.1	ANTRAGSFORMULAR FÜR DAS BAKTERIOLOGISCHE LABOR	68
8.2	FRAGEBOGEN	69
8.3	MITTELSTRAHLURIN-ANLEITUNG.....	71
8.4	LABORPROTOKOLL.....	72
8.5	ERGEBNISPROTOKOLL	74
9	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	76
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
9.2	TABELLENVERZEICHNIS	77
10	LITERATURVERZEICHNIS	79
11	WEBSEITEN UND LINKS.....	84
12	DANKSAGUNG.....	85
13	LEBENS LAUF	86

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

HWI(s)	Harnwegsinfektion(en)
BDH	Bagamoyo District Hospital
IHI	Ifakara Health Institute
AST	Antimicrobial susceptibility testing
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
R	Resistant
I	Susceptible, increased exposure
S	Susceptible
ATU	Area of technical uncertainty
IMMH	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
MHK	Minimale Hemmkonzentration
PPW	Positiver prädiktiver Wert
NPW	Negativer prädiktiver Wert

2 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten ambulant erworbenen, bakteriellen Infektionskrankheiten weltweit und sind somit ein bedeutender Grund für die Verschreibung eines Antibiotikums. Als ursächlicher Erreger ist *Escherichia coli* aus der Familie der Enterobakterien in vielen Fällen nachweisbar. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und der potenziell lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen wie beispielsweise der Pyelonephritis oder der Urosepsis hat diese Erkrankung einen großen Anteil an der Belastung globaler Gesundheitssysteme. In den letzten Jahrzehnten stellt zudem die Zunahme der bakteriellen Resistenzen gegenüber gängigen Antibiotika eine immer größer werdende Herausforderung in der Therapie von Infektionskrankheiten dar. Hierbei ist von großer Relevanz, dass gerade in Ländern des Globalen Südens mit einem fragileren Gesundheitssystem, wie beispielsweise auch Tansania, die Diagnosemöglichkeiten bei Harnwegsinfektionen eingeschränkt sind, und der direkte Erregernachweis mittels Urinkultur oft nicht realisierbar ist. Dadurch ist eine zielgerichtete, adäquate antibiotische Therapie kaum zu gewährleisten, wodurch die klinische Heilungsrate geschmälert und die Resistenzbildung bei uropathogenen Bakterien begünstigt wird.

Das Ziel dieser Arbeit war es, zunächst das Erregerspektrum von ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen im Bezirk Bagamoyo in Tansania zu identifizieren. Des Weiteren wurde das Resistenzprofil der im ersten Schritt isolierten uropathogenen Bakterien bestimmt, um folgend Aussagen über die Effektivität der gängigen antibiotischen Erstlinientherapie vor Ort treffen zu können und gegebenenfalls alternative Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Zuletzt wurden die Ergebnisse der in Bagamoyo angewandten mikrobiologischen Verfahren in Deutschland durch erneute Untersuchung überprüft, um die Validität der Testverfahren in Bagamoyo zu überprüfen.

Methoden: Insgesamt wurden im Zeitraum von 16. Oktober bis 4. Dezember 2019 Urinproben von 270 ambulanten Patienten gesammelt, welche wegen harnwegstypischer Beschwerden im Bagamoyo District Hospital in Tansania behandelt wurden. Die dabei isolierten uropathogenen Erreger wurden mittels Urinkultur klassifiziert und mit Hilfe der Agar-Diffusionsmethode auf Resistenzen gegenüber bestimmten Antibiotika getestet. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden direkt mit den behandelnden Ärzten vor Ort besprochen, um eine direkte und zielgerichtete antibiotische Therapie zu ermöglichen. Sämtliche uropathogene Erreger wurden in Tansania eingefroren und nach Homburg in Deutschland transportiert, wo von Februar 2021 bis Mai 2021 standardisierte Laboruntersuchungen zur Überprüfung der zuvor in Tansania getesteten Ergebnisse durchgeführt wurden. Hierbei wurde mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie die exakte

bakterielle Spezies der einzelnen Pathogene bestimmt. Zudem wurden die nachgewiesenen Erreger einer semiautomatisierten Resistenztestung mittels Mikrodilution (Microscan WalkAway) zugeführt, und die Resultate der unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse aus beiden Ländern wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse: Unter den insgesamt 270 Studienteilnehmern zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 220 weiblichen und 50 männlichen Probanden, wobei bei insgesamt 104 Probanden uropathogene Bakterien in der Urinkultur nachweisbar waren. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer war 33,8 Jahre mit einer Altersspanne zwischen 2 und 78 Jahren. Die folgenden uropathogenen Bakterien waren in den Urinkulturen am häufigsten nachzuweisen: *Escherichia coli* (23%), *Klebsiella* spp. (7%) und *Enterobacter* spp. (3%). Grampositive Erreger waren mit *Staphylococcus aureus* (2%) und *Staphylococcus saprophyticus* (1%) nur von geringerer Bedeutung.

Die in Deutschland überprüften Resistenztestungen ergaben bei den gramnegativen Bakterien, die 90% der uropathogenen Erreger ausmachten, sehr hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin (80%), Piperacillin (70%), Ticarcillin (70%) sowie Cotrimoxazol (57%). Erhöhte Resistenzen zeigten sich gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (29%), Mecillinam (32%), Ciprofloxacin (24%) oder Cephalosporinen wie Cefuroxim (32%) und Cefotaxim (18%). Hingegen waren Resistenzen gegen Fosfomycin (10%) und Colistin (10%), Piperacillin/Tazobactam (3%), Amikacin (3%) oder den Carbapenemen Meropenem (0%) und Imipenem (0%) sehr selten bis nicht vorhanden. Es wurde kein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) gefunden.

Sowohl die Erregeridentifizierung als auch die Resistenzbestimmung im mikrobiologischen Labor in Tansania zeigte bei den meisten Bakterien eine hohe Übereinstimmungsrate mit den Ergebnissen der standardisierten Kontrolluntersuchungen in Deutschland.

Diskussion: *E. coli* ist auch im tansanischen Bagamoyo der häufigste Erreger ambulant erworbener Harnwegsinfektionen.

Die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen weisen darauf hin, dass in Tansania die bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen derzeit empfohlene Antibiotikatherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Ciprofloxacin kritisch hinterfragt werden muss, wobei gerade Ciprofloxacin mit einer Resistenzrate von 37% bei *E. coli*-Bakterien kein geeignetes Erstlinienantibiotikum darstellt. Eine mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbare Therapieoption bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist beispielsweise das Antibiotikum Fosfomycin. Die restlichen getesteten hochwirksamen Antibiotika gehören weitestgehend zu den Reserveantibiotika und sollten nicht routinemäßig zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.

Etiology and antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Bagamoyo, Tanzania.

Introduction: Urinary tract infections are among the most common community-acquired bacterial infectious diseases worldwide. Therefore, they are a significant reason for prescribing antibiotics. *Escherichia coli* from the family of the enterobacteria is detectable as a causative pathogen in many cases. Due to the frequency of the disease and the potentially life-threatening secondary complications such as pyelonephritis or urosepsis, this disease has a large share in the burden on global healthcare systems. In recent decades, the increase in bacterial resistance to common antibiotics has also posed a growing challenge in the treatment of infectious diseases. In this context, it is especially relevant that in countries of the Global South with a fragile health care system, such as Tanzania, the diagnostic possibilities for urinary tract infections are limited. Direct pathogen detection by means of urine culture is often not feasible. As a result, targeted, adequate antibiotic therapy can hardly be guaranteed. This reduces the clinical cure rate and favors the development of resistance in uropathogenic bacteria.

The aim of this work was to first identify the pathogen spectrum of community-acquired urinary tract infections in the Bagamoyo district in Tanzania. Secondly, the resistance profile of the uropathogenic bacteria isolated in the first step was determined in order to reach substantive findings as regards the effectiveness of the current antibiotic first-line therapy on site and, if necessary, to show alternative treatment options. Finally, the results of the microbiological methods used in Bagamoyo were verified by re-examination in Germany to check the validity of the test methods in Bagamoyo.

Methods: A total of 270 urine samples were collected from outpatients treated for urinary tract infection symptoms at the Bagamoyo District Hospital in Tanzania between October 16th and December 4th, 2019. The uropathogenic pathogens isolated during this process were classified by urine culture and tested for resistance to specific antibiotics using the agar diffusion method. The results of the tests were discussed with the treating physicians on site to ensure a direct and targeted antibiotic therapy. All uropathogenic pathogens were frozen in Tanzania and transported to Homburg in Germany, where standardized laboratory tests were performed from February 2021 to May 2021 to verify the results previously tested in Tanzania. Here MALDI-TOF mass spectrometry was used to determine the exact bacterial species of each pathogen. In addition, the detected pathogens were subjected to semi-automated resistance testing using microdilution (Microscan WalkAway). The results of the different test results from both countries were then compared.

Results: Among the 270 study participants, there was a gender distribution of 220 female and 50 male subjects, with a total of 104 subjects having uropathogenic bacteria detectable in their urine culture. The mean age of the participants was 33.8 years with an age range of 2 to 78 years. The following uropathogenic bacteria were most commonly detectable in the urine cultures: *Escherichia coli* (23%), *Klebsiella spp.* (7%), and *Enterobacter spp.* (3%). Gram-positive pathogens were only of minor relevance with *Staphylococcus aureus* (2%) and *Staphylococcus saprophyticus* (1%).

The resistance tests reviewed in Germany showed very high resistance to ampicillin (80%), piperacillin (70%), ticarcillin (70%), and cotrimoxazole (57%) among Gram-negative bacteria, which accounted for 90% of the uropathogenic pathogens. Increased resistance was seen to amoxicillin/clavulanic acid (29%), mecillinam (32%), ciprofloxacin (24%), or cephalosporins such as cefuroxime (32%) and cefotaxime (18%). In contrast, resistance to fosfomycin (10%) and colistin (10%), piperacillin/tazobactam (3%), amikacin (3%), or the carbapenems meropenem (0%) and imipenem (0%) was very rare to absent. Neither was a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) found.

Both, pathogen identification and resistance determination in the microbiological laboratory in Tanzania showed a high rate of consistency with the results of the standardized control tests in Germany for most bacteria.

Discussion:

E. coli is the most common pathogen of community-acquired urinary tract infections in Bagamoyo, Tanzania.

The results of the resistance determinations indicate that in Tanzania the antibiotic therapy with amoxicillin/clavulanic acid or ciprofloxacin currently recommended for uncomplicated urinary tract infections must be critically questioned. Many antibiotics tested in this study are highly ineffective due to the bacteria's high resistance against them. In particular ciprofloxacin with a resistance rate of 37% in *Escherichia coli* is not a suitable first-line antibiotic. Compatible with the results of this study a therapeutic option for uncomplicated urinary tract infections is, for example, the antibiotic fosfomycin. The remaining highly effective antibiotics tested belong largely to the reserve antibiotics and should not be used routinely for the treatment of urinary tract infections.

3 EINLEITUNG

3.1 Harnwegsinfektionen

Als Harnwegsinfektionen (HWIs) werden verschiedene entzündliche Erkrankungen der Harnwege zusammengefasst, welche in Folge einer Besiedlung des Harntraktes mit uropathogenen Erregern, vornehmlich Bakterien, entstehen können. Hierbei gilt die Infektion der Blase (Zystitis) als untere, die aufgestiegene Infektion bis in den Bereich der Nieren (Pyelonephritis) als obere HWI. Davon abzugrenzen ist die Infektion der Harnröhre (Urethritis), welche eine zumeist sexuell übertragbare Infektion darstellt. Die Infektion der Harnwege, welche umgangssprachlich auch als „Blasenentzündung“ bezeichnet wird, zählt weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten und stellt demnach eine hohe Belastung für das globale Gesundheitssystem dar (Foxman, 2002; Medina & Castillo-Pino, 2019; O'Brien et al., 2016)

Im Allgemeinen sind Frauen häufiger betroffen als Männer, was hauptsächlich durch die anatomisch gegebene kürzere Harnröhre erklärt werden kann. Uropathogene Erreger können die Blase über die kürzere Harnröhre bei Frauen leichter erreichen als bei Männern, was dazu führt, dass nahezu 50% aller Frauen weltweit mindestens einmal in ihrem Leben an einer HWI erkranken (Foxman, 2002). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer HWI sind neben dem weiblichen Geschlecht unter anderem sexuelle Aktivität, höheres Alter oder Vorerkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder diverse Blasenentleerungsstörungen (O'Brien et al., 2016; Stamm & Norrby, 2001). Durch erhöhte sexuelle Aktivität bei vorwiegend jugendlichen Frauen und Frauen im jungen Erwachsenenalter kann erklärt werden, weshalb diese Personengruppen häufiger unter HWIs leiden. Bei älteren Personen sind beispielsweise Harnabflussstörungen oder Blasenentleerungsstörungen für eine erhöhte Infektionsrate verantwortlich, da Erreger, die über die Harnröhre in die Blase gelangen, bei gestörter Entleerung der Blase nicht einfach wieder herausgespült werden können. Gerade bei älteren Frauen stellt der durch die Menopause veränderte Hormonhaushalt den relevantesten Faktor für die erhöhte Infektanfälligkeit dar (Jung & Brubaker, 2019). Ebenso mit einer erhöhten Infektionsrate einhergehend ist die Grunderkrankung Diabetes mellitus. Sowohl bei Typ-1 als auch bei Typ-2 Diabetikern besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen der Harnwege aufgrund der durch die Hyperglykämie verursachten Immunschwäche sowie der durch die Glukosurie gegebenen erleichterten Kolonisationsbedingungen für Bakterien in der Harnröhre. (Akash et al., 2020).

Klinisch manifestiert sich eine HWI anhand der typischen Symptomatik bestehend aus häufigem Wasserlassen (imperativer Harndrang), Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen und Unterbauchbeschwerden (O'Brien et al., 2016). Es sind unkomplizierte von

komplizierten Verläufen zu unterscheiden, wobei die typische unkomplizierte HWI bei ansonsten gesunden jungen Frauen auftritt. Komplizierende Faktoren sind zum Beispiel eine zusätzlich bestehende Schwangerschaft, männliches Geschlecht oder eine Infektion bei gleichzeitig vorhandenem Blasenkatheter (Flores-Mireles et al., 2015). Vor allem bei komplizierten HWIs besteht die Gefahr von potenziell lebensbedrohlichen Situationen, die nur durch eine entsprechende antibiotische Therapie verhindert werden können. Hierzu zählt vornehmlich die Pyelonephritis, bei der die uropathogenen Erreger über den Harnleiter bis in das Nierenbecken gelangen und dort eine Infektion hervorrufen. Klinisch imponiert bei der Pyelonephritis zusätzlich zu den schon genannten Symptomen der Flankenschmerz sowie hohes Fieber. Bei therapeutischem Misserfolg kann diese Infektion zu Nierenschäden bis hin zur Urosepsis mit letalem Ausgang führen, weshalb eine frühzeitige antibiotische Therapie sowie eine Erregerdiagnostik unerlässlich sind (Wagenlehner et al., 2013).

Vornehmlich bei Frauen kann es vermehrt zu rezidivierenden HWIs kommen. Dies führt dazu, dass diese Erkrankung auch eine große psychische Belastung darstellt, welche die Lebensqualität der betroffenen Personen erheblich einschränken kann (O'Brien et al., 2016).

Neben der Unterteilung in komplizierte und unkomplizierte HWIs sind ambulante von nosokomialen Infektionen zu unterscheiden. Diese weisen aufgrund ihres Entstehungsortes innerhalb (nosokomial) oder außerhalb (ambulant) einer klinischen oder pflegerischen Einrichtung ein unterschiedliches Erregerspektrum auf und bedürfen somit auch einer jeweils spezifischen empirischen antibiotischen Therapie (Iacovelli et al., 2014).

Bei der Diagnosestellung ist bei typischem Beschwerdebild vor allem der Leukozytennachweis im Urin ein gängiger Diagnostiktest mit einem hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer HWI. Dieser wird heutzutage meist durch Schnelltests mittels Urinstreifen erbracht. Eine weitere Möglichkeit, die Leukozyten im Urin nachzuweisen, besteht in der manuellen Auszählung der Leukozyten mittels Urinmikroskopie. Der Nachweis von uropathogenen Erregern in der Urinkultur sichert die Diagnose und ist heutzutage der Goldstandard in der Diagnostik von HWIs (Stamm & Norrby, 2001). Allerdings ist bei der Diagnosestellung darauf zu achten, dass neben einer HWI mit oben genanntem typischen Beschwerdebild auch eine asymptomatische Bakteriurie vorliegen kann, bei der ein Leukozytennachweis im Mittelstrahlurin möglich ist, ohne dass die betroffenen Patienten entsprechende Symptome entwickeln. Aus diesem Grund ist die Therapieentscheidung immer auch abhängig vom Beschwerdebild der Patienten. Ebenso ist die Art der Uringewinnung von entscheidender Relevanz, da beispielsweise ein infizierter Punktionsurin einen höheren Behandlungsbedarf aufweist als ein Leukozytennachweis im Spontanurin.

Die in der Urinkultur identifizierten Erreger können in einem nachfolgenden Schritt zur mikrobiologischen Resistenztestung herangezogen werden, um die gezielte, resistenzgerechte Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum einzuleiten.

3.2 Uropathogene Bakterien

Die meisten uropathogenen Bakterien stammen aus der Familie der Enterobakterien und gehören somit dem gramnegativen Erregerspektrum an. Hierbei ist *Escherichia coli* mit Abstand am häufigsten als ätiologisch relevanter Erreger nachzuweisen (Flores-Mireles et al., 2015; McLellan & Hunstad, 2016). Ebenfalls zu den gramnegativen uropathogenen Erregern gehören *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas* spp., wobei, letzteren ausgenommen, diese Erreger ebenfalls zur Familie der Enterobakterien gehören (Flores-Mireles et al., 2015). Ein grampositiver Erreger, der meist mit der sogenannten Honeymoon-Zystitis in Verbindung gebracht wird, welche in Folge von Geschlechtsverkehr entstehen kann, ist *Staphylococcus saprophyticus* (Flores-Mireles et al., 2015). Zu einem geringeren Prozentsatz sind auch andere grampositive Bakterien für HWIs verantwortlich, dann vorwiegend *Enterococcus* spp. oder *Staphylococcus aureus*, wobei vor allem letzterer häufig als ursächlicher Erreger bei Katheter-assoziierten HWIs zu finden ist (Walker et al., 2017).

Gram-Färbung	Bakterienfamilie	Bakteriengattung
Gram-negativ	Enterobakterien	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Klebsiella</i> spp.
		<i>Proteus mirabilis</i>
		<i>Citrobacter</i> spp.
		<i>Enterobacter</i> spp.
	<i>Acinetobacter</i> spp.	
	Sonstige	<i>Pseudomonas</i> spp.
Gram-positiv	Staphylokokken	<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
	Enterokokken	<i>Enterococcus faecalis</i>
	Streptokokken	β-hämolyisierende Streptokokken
	Sonstige	<i>Aerococcus urinae</i>
<i>Corynebacterium urealyticum</i>		

Tabelle 1 Uropathogene Bakterien

Die meisten der genannten Bakterien sind fakultativ pathogen und gehören zu der Normalflora des Gastrointestinaltrakts oder der Haut. Treten diese jedoch in den Harntrakt ein, kann eine endogene Infektion entstehen. Im Harntrakt müssen die uropathogenen Erreger eine Reihe von Abwehrmechanismen überwinden, um sich dort erfolgreich ansiedeln zu können. Hierzu zählen vornehmlich die mechanische Kraft des Urinflusses, die von den Epithelzellen der Harnblase produzierten antimikrobiellen Substanzen sowie die Eradikation durch neutrophile Granulozyten. Hierbei sind die uropathogenen *E. coli* deshalb so häufig als ursächliche Erreger zu finden, da sie über eine Vielzahl von besonders effektiven Virulenzfaktoren verfügen, die sie vor den genannten Abwehrmechanismen schützen (McLellan & Hunstad, 2016). Zu diesen gehören beispielsweise die Ausbildung von Fimbrien, die Bakteriengeißel, das K-Antigen oder der Typ-1-Pilus (Lüthje & Brauner, 2014). Fimbrien sind für die Anhaftung an das Urothel über Uroplakine und das darauffolgende Eindringen in die Urothelzellen unverzichtbar, während das K-Antigen die Erreger vor Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und vor Komplementaktivierung schützt. Der Typ-1-Pilus ist essenziell für eine erfolgreiche Infektion des Harntraktes. Mithilfe der Geißel können sich die Bakterien fortbewegen und gelangen somit auch von der Blase, gegen die Stromrichtung des Urins, in das Nierenbecken. Ein weiterer Virulenzfaktor ist das α -Hämolysin, welches eigentlich nach seiner lytischen Aktivität gegen Erythrozyten benannt ist. Zusätzlich ist α -Hämolysin jedoch auch zytotoxisch gegenüber verschiedenen kernhaltigen Zelltypen einschließlich Immun-, Endothel- und Epithelzellen des Harntraktes (Lüthje & Brauner, 2014)

3.3 Therapie der Harnwegsinfektion

Zur Behandlung von HWIs werden zumeist Antibiotika eingesetzt. Milde Verläufe von unkomplizierten HWIs heilen jedoch oft auch ohne Antibiotikatherapie aus und bedürfen neben einer symptomatischen Therapie sowie der Empfehlung einer gesteigerten Trinkmenge keiner weiteren Maßnahmen. Allerdings kann die antibiotische Therapie die Krankheitslast sowie die Dauer der Infektion verkürzen, weshalb auch leichte Formen von HWIs nicht selten antibiotisch behandelt werden. Die Indikation einer Antibiotikatherapie sollte dennoch immer kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien zu vermeiden und die Resistenzentwicklungen der uropathogenen Erreger zu reduzieren. Generell ist hier eine partizipative Entscheidungsfindung mit dem betroffenen Patienten zu empfehlen (*Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention Und Management Unkomplizierter, Bakterieller, Ambulant Erworbener Harnwegsinfektionen Bei Erwachsenen Patienten*, 2017).

Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums für eine unkomplizierte HWI hängt zunächst von den folgenden Faktoren ab: Die Wirkstoffe sollten primär oral appliziert werden können, da es sich bei unkomplizierten HWIs meist um ambulante Patienten handelt. Des Weiteren sollte eine hohe Anreicherung in den Harnwegen gewährleistet sein, um eine hohe Konzentration

am gewünschten Wirkort zu erreichen. Als wichtigster Faktor müssen die verwendeten Wirkstoffe jedoch an das uropathogene Erregerspektrum angepasst sein, um diese effektiv bekämpfen zu können. Aus diesem Grund gibt es mindestens drei Antibiotika, die bei einer unkomplizierten HWI in Deutschland derzeit in Leitlinien als erste Wahl in Betracht gezogen werden. Hierbei handelt es sich entweder um eine jeweils fünf-tägige Therapie mit Nitrofurantoin oder Pivmecillinam oder einer Einzeldosis-Therapie mit Fosfomycin-Trometamol (Bader et al., 2020; *Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention Und Management Unkomplizierter, Bakterieller, Ambulant Erworbenener Harnwegsinfektionen Bei Erwachsenen Patienten*, 2017). Auch das Antibiotikum Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin), welches seit den 1960er-Jahren als orales Harnwegstherapeutikum verfügbar ist, wird weiterhin in Deutschland in der gängigen S3-Leitlinie sowohl zur Behandlung einer unkomplizierten HWI als auch zur Prävention der rezidivierenden chronischen HWI empfohlen. Diese hier aufgeführten Antibiotika besitzen eine breite antimikrobielle Wirkung gegenüber den genannten uropathogenen Erregern und weisen vergleichsweise geringe antimikrobielle Resistenzen auf, da es für sie wenige andere Therapieindikationen gibt und sie somit nicht regelmäßig bei anderen Organinfektionen eingesetzt werden.

Entgegen den beschriebenen hohen Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Trimethoprim in der Antibiotika-Resistenz-Surveillance aus Urinkulturen von 2015 zeigt eine Studienstichprobe von Klingenberg *et al.* von 2018 eine signifikant niedrige Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Trimethoprim bei unkomplizierten HWIs. Diese Datenlage unterstützt die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie von 2017, welche Trimethoprim bei unkomplizierten HWIs (im Gegensatz zu der S3-Leitlinie aus 2010) erneut als mögliches Erstlinientherapeutikum empfiehlt, falls die lokale Resistenzlage von *E. coli* Bakterien <20% beträgt (Klingenberg *et al.*, 2018).

Ciprofloxacin aus der Gruppe der Fluorchinolone oder Cephalosporine wie Cephalexin oder Cefixim werden in Deutschland nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen, da sie nach wie vor als Breitspektrum-Antibiotika bei anderen Indikationen eingesetzt werden (müssen) und insbesondere Chinolone ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Nichtsdestotrotz sollten diese Antibiotika in besonderen Situationen, beispielsweise bei Versagen der Erstlinientherapie, weiterhin als Therapieoption der zweiten Wahl berücksichtigt werden (Bader *et al.*, 2020) .

Bei komplizierten HWIs oder als Eskalationstherapie bei unkomplizierten HWIs mit systemischen Komplikationen gelten in den westlichen Ländern Cephalosporine der dritten Generation, Piperacillin/Tazobactam oder Carbapeneme als Mittel der Wahl, da diese in den meisten Fällen eine sehr hohe Wirksamkeit bei geringem Resistenzprofil aufweisen (Bader *et al.*, 2020). Die Verwendung von Ciprofloxacin in der Behandlung von HWIs ist insgesamt

rückläufig, da bei uropathogenen Erregern, vornehmlich *E. coli*, eine Zunahme der Resistenzen gegenüber diesem Antibiotikum nachgewiesen werden konnte (Fasugba et al., 2015). Zudem ist mit den Rote-Hand-Briefen zur Verwendung von Fluorchinolonen aus dem Frühjahr 2019 der Einsatz von Fluorchinolon-Antibiotika in Deutschland stark regredient. Hierbei wurde vorwiegend vor den möglicherweise irreversiblen, den Bewegungsapparat und das zentrale sowie periphere Nervensystem betreffenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung durch chinolon- und fluorchinolonhaltigen Antibiotika gewarnt (BfArM, Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika, 2019).

Für die Behandlung der Pyelonephritis sind Cephalosporine der dritten Generation wie beispielsweise Ceftriaxon oder Fluorchinolone wie Ciprofloxacin weiterhin Medikamente der ersten Wahl (*Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention Und Management Unkomplizierter, Bakterieller, Ambulant Erworbener Harnwegsinfektionen Bei Erwachsenen Patienten, 2017*).

3.4 Resistenzproblematik bei Antibiotika

Für die Therapie bakterieller Infektionskrankheiten stehen heutzutage dank ausgiebiger Forschungsarbeiten zahlreiche Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Hierbei ist in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Resistenzentwicklung gegenüber gängigen Antibiotika zu beobachten, welche in breitem Spektrum zur Behandlung von Infektionskrankheiten angewendet werden. Dies stellt das globale Gesundheitssystem in der Therapie von Infektionskrankheiten vor die große Herausforderung, eine adäquate antibiotische Therapie zu ermöglichen und gleichzeitig der weiteren Resistenzentwicklung der zu behandelnden Bakterien entgegenzuwirken. (Ferri et al., 2017).

Es steht außer Frage, dass der weit verbreitete Einsatz, die Überbeanspruchung und der fehlerhafte Einsatz von antimikrobiellen Substanzen in den letzten Jahrzehnten mit der rasanten Ausbreitung der Resistenzen gegen Antiinfektiva zusammenhängt (Christaki et al., 2020). Aufgrund der schnellen und effektiven Wirkung von Antibiotika kommt es jedoch immer wieder zur unsachgemäßen Einnahme derselben, z.B. im Rahmen von Virusinfekten, bei denen Antibiotika nachgewiesenermaßen keine Wirksamkeit besitzen. Gerade in Ländern, in denen Antibiotika frei verfügbar sind, und außerdem die Aufklärung über das Problem der Resistenzbildung nicht gegeben ist, kann es aufgrund der häufigen Einnahme der Antibiotika vermehrt zur Bildung von Resistenzen kommen (Harbarth et al., 2015). Zudem wird die Verbreitung der Resistenzbildung durch den exzessiven Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung weiter gefördert (Harbarth et al., 2015).

Grundlegend kann man bei Bakterien natürlich vorkommende Resistenzen von erworbenen Resistenzen unterscheiden. Natürliche Resistenzen liegen dann vor, wenn eine

Bakterienspezies außerhalb des Wirkungsspektrums eines Antibiotikums liegt. Dies kann unter anderem genetisch bedingt sein wie beispielsweise bei der β -Laktam-Resistenz. Hierbei wird der β -Laktam-Ring, das Grundgerüst von β -Laktam-Antibiotika, durch die spaltende Wirkung des Enzyms β -Laktamase zerstört (Morrison & Zembower, 2020). Die Glykopeptidresistenz, welche alle gramnegativen Bakterien aufgrund der Undurchlässigkeit der äußeren Membran der Zellhülle entwickeln, gehört ebenfalls zu den natürlich vorkommenden Resistenzen.

Eine erworbene Resistenz ist dagegen eine Resistenz, die entsteht, sobald ein zuvor gegen ein bestimmtes Antibiotikum empfindliches Bakterium einen Resistenzmechanismus gegen dieses erwirbt. Dies kann entweder durch Mutation oder durch den Erwerb neuen Genmaterials, dem sogenannten horizontalen Gentransfer, geschehen. Hierbei wird genetische Information von einem Bakterium zum nächsten weitergegeben. Es sind verschiedene Mechanismen voneinander zu unterscheiden, wobei die Konjugation wohl der relevanteste Mechanismus für die Verbreitung von Resistenzen ist. Dabei wird genetisches Material von einer Bakterienzelle auf eine andere übertragen, was durch direkten physischen Kontakt zwischen zwei Zellen ermöglicht wird. Durch den sogenannten Sexpillus kann ein Plasmid mit dem entsprechenden Genmaterial zwischen zwei Bakterienzellen übertragen werden. Da mehrere Resistenzgene häufig auf einem einzigen Plasmid vorhanden sein können, kann die Übertragung von Mehrfachresistenzen in einem einzigen Konjugationsvorgang möglich sein (Christaki et al., 2020).

Durch die hohe Prävalenz von HWIs weltweit und dem damit verbunden hohen Gebrauch von antibiotisch wirkenden Substanzen, hat die Behandlung von HWIs einen großen Anteil an der Resistenzbildung gegenüber den hierbei verwendeten Antibiotika. Aus diesem Grund werden weiterhin auch alternative Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten ohne den Gebrauch von Antibiotika diskutiert (O'Brien et al., 2016).

3.5 Problemstellung in Tansania

Eine 2019 veröffentlichte Studie aus der tansanischen Stadt Ifakara beschreibt die Infektion der Harnblase neben Infektionen des Respirationstraktes sowie diversen Traumata als einen der drei häufigsten Gründe einer Konsultation in der Notaufnahme dieser Stadt (Mchomvu et al., 2019).

Trotz der Häufigkeit der Erkrankung ist die Epidemiologie und Prävalenz von HWIs in Tansania generell wenig erforscht. Es gibt vereinzelt Studien zu diesen Infektionen, beispielsweise bei unterernährten Kindern (Ahmed et al., 2015) oder schwangeren Frauen (Moyo et al., 2010), jedoch sind Untersuchungen zu HWIs in der Allgemeinbevölkerung in der Vergangenheit kaum durchgeführt worden. Hierbei ist eine 2021 veröffentlichte Studie aus Moshi im Norden

Tansanias als Ausnahme zu nennen, wobei hier vorwiegend Männer untersucht wurden, da diese Studie in einer urologischen Ambulanz durchgeführt wurde (Mbwambo et al., 2021). Generell besteht somit nach aktueller Studienlage Bedarf an zusätzlichen Informationen über die Prävalenz von HWIs in der tansanischen Allgemeinbevölkerung sowie über die auslösenden uropathogenen Erreger und die eventuell vorhandenen Resistenzen gegenüber gebräuchlichen Antibiotika in Tansania.

Was das uropathogene Erregerspektrum betrifft, lassen die hier genannten Studien (Ahmed et al., 2015; Mbwambo et al., 2021; Moyo et al., 2010) vermuten, dass auch in Tansania *E. coli*-Bakterien die häufigsten ätiologisch relevanten uropathogenen Erreger darstellen. Zudem werden auch *Klebsiella* spp. als ätiologisch relevanter Erreger häufig erwähnt.

Bei der Behandlung von ambulant erworbenen, unkomplizierten HWIs in Tansania wird derzeit als Erstlinienmedikament Ciprofloxacin und bei schwangeren Frauen Amoxicillin/Clavulansäure verwendet, wie es in den tansanischen „Standard Treatment Guidelines“ empfohlen wird (*Standard Treatment Guidelines of The United Republic of Tanzania Ministry of Health and Social Welfare, 2013*). Da die meisten HWIs jedoch bei ambulant geführten Patienten auftreten und demnach auch ambulant behandelt werden erfolgt keine routinemäßige Erreger- und Resistenztestung. Aus diesem Grund ist über die Sensibilität der uropathogenen Erreger in Tansania gegenüber den hier genannten Antibiotika nur wenig bekannt.

Antimikrobielle Resistenzen sind auf dem afrikanischen Kontinent, gerade in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen, nicht ausreichend beschrieben, da häufig die finanziellen Mittel und/oder die notwendigen Infrastrukturen zur routinemäßigen Resistenztestung fehlen. Es ist anzunehmen, dass die Zunahme der Resistenzen gegenüber gängigen Antibiotika somit nicht nur in der westlichen Welt ein großes Problem bei der Behandlung von Infektionskrankheiten darstellt (Bernabé et al., 2017; Guiral et al., 2018).

3.6 Zielsetzung der Studie

Beruhend auf den beschriebenen Annahmen soll diese Arbeit relevante Daten über die Epidemiologie von bakteriellen HWIs in der Region Bagamoyo in Tansania erbringen. Es soll untersucht werden, ob *E. coli* auch hier als häufigster uropathogener Erreger nachzuweisen ist und welche weiteren Bakterien bei der Ätiologie von HWIs in Tansania eine Rolle spielen. Des Weiteren gehört zu den primären Zielen dieser Studie ein Einblick in das Resistenzprofil der uropathogenen Erreger in Tansania, da die Datenlage zu Antibiotikaresistenzen im Studiengebiet derzeit noch wenig erforscht ist. Regional gesehen könnte mit den Ergebnissen dieser Arbeit zudem ein relevanter Beitrag zur Optimierung der empirischen Antibiotikatherapie von HWIs in Bagamoyo geleistet werden.

Zudem soll in dieser Studie verglichen werden, ob die in Tansania durchgeführten manuellen mikrobiologischen Methoden zur Erreger- und Resistenztestung bei HWIs ähnliche Ergebnisse liefern wie die standardisierten Labormethoden der Urindiagnostik in Deutschland. Bei validen Ergebnissen könnten diese manuellen Methoden dann am Studienort oder in weiteren Teilen Tansanias als Diagnosemöglichkeit etabliert werden.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Materiallisten Tansania

4.1.1 Nährmedien für die Bakterienkulturen

Nährmedium	Hersteller
Müller-Hinton-Agar (35 g/L)	BIO-RAD, REF64884, LOT64244149
Columbia-Agar + 5% Schafblut (39 g/L)	BIO-RAD, REF64674, LOT64178092
UriSelect™4-Agar (56,8 g/L)	BIO-RAD, REF64694, LOT64250595
MacConkey-Agar (51,5 g/L)	BIO-RAD, REF69084, LOT64140034

Tabelle 2 Nährmedien für die Bakterienkulturen

4.1.2 Bakterienreferenzstämme

Bakterienstamm	Identifikation
<i>Escherichia coli</i>	ATCC: 25922
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC: 29215
<i>Bacillus subtilis subsp. Spizizenii</i>	ATCC: 6633

Tabelle 3 Bakterienreferenzstämme

4.1.3 Antibiotika zur Resistenztestung

Antibiotikum	Hersteller
Ampicillin/Sulbactam 10/10µg	BIO-RAD
Piperacillin/Tazobactam 30/6µg	BIO-RAD
Cefuroxim 30µg	BIO-RAD
Ceftriaxon 30µg	BIO-RAD
Meropenem 10µg	BIO-RAD
Ciprofloxacin 5µg	BIO-RAD
Azithromycin 15µg	BIO-RAD
Tetracyclin 30µg	BIO-RAD
Fosfomycin 200µg	BIO-RAD
Nitrofurantoin 100µg	BIO-RAD
Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1,25/23,75µg	BIO-RAD
Cefoxitin 30µg	BIO-RAD

Tabelle 4 Antibiotika zur Resistenztestung

4.1.4 Chemikalien

Chemikalien	Hersteller
Catalase Reagent Droppers	BD / 261203
Pastorex Staph-Plus	BIO-RAD / 56353
Oxidase DrySlide	BD / 231746
Gram crystal violet	BD BBL REF 212525
Gram iodine (stabilized)	BD BBL REF 212542
Gram decolorizer	BD BBL REF 212527
Gram safranin	BD BBL REF 212531

Tabelle 5 Chemikalien

4.1.5 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Petrischalen	Biologix group Limited - Tansania
Einmalimpfshlingen 10 µl	Sarstedt AG & CO. KG (Nümbrecht)
Sterile Urinsammelbecher 120ml mit Deckel	G. M. Medical Equipment Co - China
Urinstreifen Test	One+Step, DUS 10, DFI CO. Ltd - Korea
McFarland Röhrrchen	Sarstedt AG & Co. KG, REF 55.476.061
Kryo-Röhrrchen 1.5-2.0 ml	Mast, REF CRYO80G/R
Handschuhe	Abena A/S – Dänemark

Tabelle 6 Verbrauchsmaterialien

4.1.6 Laborgeräte

Laborgeräte	Hersteller
Waage, Scout Pro SPU602	Ohaus Corporation Pine Brook - USA
Autoklav AXO –LSB50A	Axom - Deutschland
Wasserbad	Memmert GmbH (Schwabach)
Inkubator HERACELL 150i	ThermoFisher Scientific, (Schwerte)
Kühlschrank	LIEBHERR Profiline
Mikroskop	Olympus CX21LED, Tokyo - Japan
MicroScan-Trübungsmessgerät	Beckman Coulter – U.S.A
Vortex	VWR - Deutschland
Gefrierschrank -20 °C	Angelanton Industrie S.P.A
Gefrierschrank -80 °C	ThermoFisher Scientific (Schwerte)

Tabelle 7 Laborgeräte

4.2 Materiallisten Deutschland

4.2.1 Chemikalien, Lösungen, Puffer

Chemikalien, Lösungen, Puffer	Hersteller
Formic Acid 98 – 100%	PanReac AppliChem (Darmstadt)
Matrix HCCA	Bruker Daltonik GmbH (Bremen)
Matrix Standard solvent	Sigma-Aldrich (Steinheim)
Prompt-Inoculation System-D	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
TSA II + 5% Schafsblut	Becton Dickinson GmbH (Heidelberg)
Mueller Hinton	Becton Dickinson GmbH (Heidelberg)
Mueller Hinton + 5% Pferdeblut	Becton Dickinson GmbH (Heidelberg)

Tabelle 8 Chemikalien / Lösungen/ Puffer

4.2.2 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Zahnstocher	Wenco (Essen)
Spitzen (2,5 µl)	Sarstedt AG & CO. KG (Nümbrecht)
WalkAway Spitzen	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
MicroScan-Panel	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
Paneldeckel	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
Handschuhe	Abena A/S – Dänemark
Einmal-Impfschlingen 10 µl	Sarstedt AG & CO. KG (Nümbrecht)

Tabelle 9 Verbrauchsmaterialien

4.2.3 Laborgeräte

Laborgeräte	Hersteller
96 Target	Bruker Daltonik GmbH (Bremen)
MALDI Biotyper (MBT smart)	Bruker Daltonik GmbH (Bremen)
SH2000	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
MicroScan WalkAway96 Plus	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
Pipetten (1 µl)	Eppendorf (Hamburg)
Brutschrank (Heratherm Inkubator)	Thermo Scientific (Schwerte)
CO2-Brutschrank (Heracell 240i)	Thermo Scientific (Schwerte)

Tabelle 10 Laborgeräte

4.2.4 Programme und Software

Programme, Software	Hersteller
M/Lab	Dorner (Müllheim)
Compass flexControl Version 3.4	Bruker Daltonik GmbH (Bremen)
MBT-Compass Version 4.1	Bruker Daltonik GmbH (Bremen)
HighFlex	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A
LabPro	Beckman Coulter, Inc. – U.S.A

Tabelle 11 Programme und Software

4.2.5 MicroScan Walkaway Panels

Panel-Name	Neg MIC EN 52
Therapierichtlinien	EUCAST
Substanz	µg/ml
Amikacin	8 – 16
Amoxicillin / Clavulansäure	4/2 – 32/16
Ampicillin	2 – 8
Aztreonam	1 – 4
Cefepim	1 – 4
Cefixime	0,5 – 1
Cefotaxim	0,5 – 32
Cefotaxim / Clavulansäure	0,5/4 – 4/4
Cefoxitin	8 – 16
Cefpodoxim	1
Ceftazidim	0,5 – 32
Ceftazidim / Clavulansäure	0,25/4 – 4/4
Cefuroxim	4 – 8
Ciprofloxacin	0,25 – 1
Colistin	2 – 4
Ertapenem	0,5 – 1
Fosfomycin	32 – 64
Gentamicin	2 – 4
Imipenem	1 – 8
Levofloxacin	0,5 – 1
Mecillinam	2-8
Meropenem	0,12 – 8
Nalidixinsäure	16
Nitrofurantoin	64
Norfloxacin	0,5 – 1

Piperacillin	4 – 16
Piperacillin / Tazobactam	4/4 – 16/4
Ticarcillin	8 – 16
Tigecycline	0,5 – 2
Tobramycin	2 – 4
Trimethoprim	2 – 4
Trimethoprim / Sulfamethoxazole	2/38 – 4/76

Tabelle 12 Bestandteile des Panels: Neg MIC EN 52

Panel-Name	Pos MIC 33
Therapierichtlinien	EUCAST und CLSI
Substanz	µg/ml
Amikacin	8 – 32
Amoxicillin / Clavulansäure	4/2 – 8/4
Ampicillin	4 – 8
Cefoxitin screen	4
Ceftarolin	0,5 – 1
Chloramphenicol	8 – 16
Ciprofloxacin	1 – 2
Clindamycin	0,25 – 2
Daptomycin	1 – 4
Erythromycin	0,5 – 4
Fosfomycin	32 – 64
Fusidinsäure	2
Gentamicin	1 – 8
Gentamicin Synergy Screen	500
Imipenem	4 – 8
Levofloxacin	1 – 4
Linezolid	1 – 4
Minocycline	1 – 8
Moxifloxacin	0,5 – 1
Mupirocin	256
Nitrofurantoin	32 – 64
Norfloxacin	4 – 8
Oxacillin	0,25 – 2
Penicillin	0,12 – 0,25
Pristinamycin	1 – 2
Rifampin	0,5 – 2

Streptomycin Synergy Screen	1000
Synercid	1 – 4
Teicoplanin	1 – 16
Tetracycline	1 – 8
Tobramycin	1 – 8
Trimethoprim / Sulfamethoxazole	2/38 – 4/76

Tabelle 13 Bestandteile des Panels: Pos MIC33

4.3 Ethik-Votum

Das Studienprotokoll wurde durch die Nationale Ethikkommission Tansanias überprüft und kommentiert, die Durchführung der Studie wurde positiv bewertet und zur Durchführung freigegeben (Referenz: NIMR/HQ/R.8a/Vol. IX/2906). Hierbei war die Untersuchung der Urinproben Teil einer weiteren in Tansania durchgeführten Studie mit dem Titel "Profile of antibiotic resistant bacteria from different sources".

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden zuvor ausführlich über die Zielsetzung der Studie informiert und es wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt (written informed consent). Die Untersuchung der gewonnenen Urinproben in Tansania erfolgte unter Beachtung strenger Hygienevorgaben ausschließlich im Labor des Ifakara-Health-Instituts in Bagamoyo. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurden den Ärzten, welche die Patienten betreuten, umgehend mitgeteilt, wobei die Entscheidung der Behandlung stets in den Händen der Ärzte des Bagamoyo District Hospital lag.

4.4 Untersuchungsgebiet

Als Studienort für die hier vorliegende Arbeit wurde die Stadt Bagamoyo im Osten Tansanias gewählt. Die Probengewinnung sowie die primären Tests dieser Studie wurden vom 16. Oktober bis 06. Dezember 2019 im BDH durchgeführt, einem Referenzkrankenhaus in der Pwani-Region. In dieser tansanischen Küstenregion „Pwani“ ist Bagamoyo einer von sechs Bezirken mit einer Bevölkerung von etwa 205.000 Einwohnern (National Bureau of Statistics Tanzania, 2022). Der Bezirk Bagamoyo erstreckt sich über eine Fläche von 1.423 km² trockenen Landes entlang der Küste des Indischen Ozeans nördlich von Dar es Salaam, der Wirtschaftshauptstadt Tansanias. Das Klima ist tropisch mit einer Durchschnittstemperatur von 28 °C und zwei Regenzeiten: einer kleinen zwischen November und Februar und einer großen von März bis Mai.

4.5 Patientenkollektiv und Einverständnis

In die Studie eingeschlossen wurden ambulante Patienten aller Altersgruppen aus dem BDH, die dort im Zeitraum vom 16. Oktober bis 4. Dezember 2019, wegen harnwegstypischer Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie oder Bauchschmerzen einen Arzt aufsuchten. Akut oder kürzlich (in den vorangegangenen zwei Monaten) hospitalisierte Patienten sowie Personen, die nicht in der Lage oder nicht bereit waren, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben, und Patienten mit anderen Infektionskrankheiten als HWIs, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Von allen teilnehmenden Probanden oder, im Falle einer minderjährigen Person deren Erziehungsberechtigten, wurde nach umfangreicher Aufklärung das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme, Datenspeicherung und

Datenauswertung eingeholt. Generell wurden alle Versuche zur Diagnostik im IHI-Labor zusätzlich zu den standardisierten Verfahren im Labor des BDH durchgeführt, um dort gefestigte Prozesse nicht zu stören. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig.

4.6 Herstellung der bakteriellen Agar-Kulturmedien

4.6.1 Nährmedien

Für die Kultivierung von Erregern aus den Urinproben sowie die Durchführung der Hemmstoffteste und der späteren Resistenzbestimmung der isolierten Erreger wurden für diese Studie vier verschiedene Nährmedien verwendet. Diese waren namentlich MacConkey-Agar, UriSelect™4-Agar, Müller-Hinton-Agar und Blut-Agar auf Basis von Columbia-Agar mit 5% Schafsblut. Alle Nährmedien wurden im Labor des IHI in Bagamoyo aus den in der Tabelle 2 (Nährmedien für die Bakterienkulturen) aufgeführten Basen mit den dort angegebenen Mengenangaben und unter strengen Hygienebedingungen hergestellt. Dabei erfolgte die Herstellung der Medien nach den Richtlinien des IMMH aus Homburg (*Schmitt, 2020*). Tabelle 2 Nährmedien für die Bakterienkulturen

4.6.2 Gießen der Agarplatten

Die erzeugten Nährmedien wurden anschließend autoklaviert und nach einer kurzen Abkühlphase auf die vom Hersteller angegebene Temperatur in sterile Petrischalen gegossen (*Schmitt, 2020*). Da die Haltbarkeit der Agarplatten nach der Herstellung vier Wochen betrug, und diese nach Ablauf dieser Zeit entsorgt werden mussten, wurden die Platten teilweise im Voraus und teilweise während der laufenden Probensammlung angefertigt. Für jede Charge wurde das Datum der Plattenherstellung und der Mediename ringförmig am Rand der Petrischalenböden vermerkt. Ebenso wurde für jede Charge eine Sterilitäts- und Qualitätskontrolle durchgeführt.

4.6.3 Sterilitäts- und Qualitätskontrolle

Für die Sterilitätskontrolle wurden pro erstelltem Medium aus der betreffenden Charge je zwei der gegossenen und abgekühlten Platten unbeimpft für 24 Stunden bei 36 °C inkubiert. Wenn nach Ablauf dieser Zeit kein Wachstum auf den Platten nachzuweisen war, galt die Charge als steril. Bei Nachweis von mikrobiellem Wachstum auf den inkubierten Platten, musste von einer Kontamination ausgegangen werden, was das Verwerfen der Charge zur Folge hatte. Für die Qualitätskontrolle wurde je eine Blut-, MacConkey- und UriSelect™4-Agarplatte mit dem Bakterium *E. coli* (ACTT 25922) im Dreiösenausstrich beimpft und ebenfalls für 24 Stunden bei 36 °C inkubiert. Die Qualitätskontrolle war als erfolgreich anzusehen, wenn der

gewachsene Keim auf den einzelnen Platten aufgrund der typischen Morphologie und Farbe der Kolonien als *E. coli* identifiziert werden konnte.

Für die Müller-Hinton Platten wurde eine Qualitätskontrolle mittels Antibiogramm der Referenzstämme *E. coli* (ACTT: 25922) und *S. aureus* (ACTT: 29215) getestet. Die Qualitätskontrolle war als erfolgreich anzusehen, wenn die Hemmhöfe der getesteten Antibiotika in dem vom Hersteller angegebenen Bereich lagen (*EUCAST, Breakpoint tables, 2019*). Hierfür wurden alle in Tabelle 4 aufgeführten Antibiotika getestet.

4.6.4 Hemmstofftest

Für den Hemmstofftest wurde jeden Tag ein Bakterienrasen des *Bacillus subtilis* (ACTT: 6633) auf einer Müller-Hinton-Agarplatte angefertigt. Dazu wurde täglich von einer bestehenden Reinkultur des *Bacillus subtilis* (z.B. von dem Hemmstofftest des Vortages) eine nicht näher bestimmte Verdünnung in 0,9-prozentiger Natrium-Chlorid Lösung hergestellt. Es wurde hierfür mit einem sterilen Wattestäbchen über die vorhandenen Kolonien gestrichen und die, am Wattestäbchen haftende Menge, in einem Eppendorf-Gefäß in Natrium-Chlorid suspendiert und mit dem Vortex gut gemischt. Danach wurde ein frisches Wattestäbchen in die Suspension getaucht und dieses dann auf einer Müller-Hinton-Agarplatte ausgestrichen. Dabei wurde drei Mal (senkrecht, waagrecht und diagonal) fächerförmig über die gesamte Platte gestrichen, um die Verteilung der Suspension auf der gesamten Platte zu gewährleisten. Somit war der entstandene Hemmstofftest bereit für die Testung auf eventuell in der Urinprobe vorhandene Antibiotika. Es wurde das Bakterium *Bacillus subtilis* für den Hemmstofftest verwendet, da dieses als sensibel zu allen verwendeten Antibiotika galt, und somit die Vorbehandlung mit jeglichen Antibiotika anzeigen sollte.

4.7 Patienteneinschluss und Probenentnahme

Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten gab es die folgenden Dokumente, welche vor der Probenentnahme mit den Probanden besprochen und ausgefüllt wurden. Diese Dokumente sind im Vorhinein sowohl in Englisch als auch in Kiswaheli verfasst worden, um ein bestmögliches Verständnis zu garantieren.

4.7.1 Antragsformular für das bakteriologische Labor (Anhang 1)

Das Untersuchungsanforderungsformular für das bakteriologische Labor ist ein standardisiertes Antragsformular des IHI-Labors in Bagamoyo für Probenentnahmen aus dem BDH. Hierauf wurden u.a. die Nummern zur späteren Pseudonymisierung der Daten zugeteilt (für diese Studie je dreistellige Nummern von 001 bis 270). Des Weiteren wurde die geforderte

mikrobiologische Methode (für diese Studie „Urinkultur mit Resistenztestung“) und der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin für die Ergebnisübermittlung notiert.

4.7.2 Einverständniserklärung

Die Einverständniserklärung war bei dieser Studie angelehnt an die der Studie „Profile of antibiotic resistant bacteria from different sources“, welche von Theckla Kazimoto und Tutu Mzee (wissenschaftliche Mitarbeiter des IHI) in Tansania durchgeführt wurde. Diese galt primär der Information der Patienten sowie der schriftlichen Dokumentation des Einverständnisses der Probanden über die Teilnahme an der Studie. Damit auch Analphabeten an der Studie teilnehmen konnten, wurde nach der Besprechung des Studienablaufes auch ein gesetzter Fingerabdruck als Einverständniserklärung akzeptiert. Für minderjährige Probanden wurde die Unterschrift der erziehungsberechtigten Personen benötigt.

4.7.3 Fragebogen (Anhang 2)

Es wurde ein standardisierter Fragebogen erstellt, um grundlegende Patientenmerkmale wie z.B. demographische Daten, aktuelle Beschwerden oder potenzielle Risikofaktoren zu erfassen. Dieser Fragebogen wurde mit jedem Patienten vor der Probeentnahme gemeinsam besprochen, damit bei möglichen Unklarheiten alle Fragen korrekt ausgefüllt werden konnten.

4.7.4 Mittelstrahlurin-Anleitung (Anhang 3)

Vor der eigentlichen Probenentnahme wurde jedem Patienten eine detaillierte Anleitung zur Gewinnung von klarem Mittelstrahlurin vorgelegt, um die Kontaminationsrate der Urinprobe so gering wie möglich zu halten. Die Anleitung wurde zusätzlich mit jedem Patienten ausführlich besprochen.

4.7.5 Probengewinnung

Die Probengewinnung fand für alle 270 Probanden der Studie im Labor des BDH statt. Dort erschienen alle Patienten zur Probenentnahme für labortechnische Untersuchungen, nachdem die Probennahme zuvor von den zuständigen Ärzten des BDH angeordnet wurde. Patienten mit harnwegstypischen Symptomen wurden nach den oben genannten Schritten in die Studie eingeschlossen. Die Teilnahme an der Studie war für alle Probanden freiwillig.

Die abgegebenen Mittelstrahl-Urinproben wurden für jeden Patienten in einem separaten, mit Datum, Uhrzeit und Versuchsnummer beschrifteten Urinbecher gesammelt und in einer Kühlbox aufbewahrt. Nach spätestens eineinhalb Stunden wurden die Urinproben vom BDH-

Labor in das benachbarte IHI-Labor überführt (Transportzeit ca. 2 Minuten) und direkt im Anschluss durch weitere Untersuchungen bearbeitet.

Zusätzlich wurde für jeden Patienten vor Beginn der mikrobiologischen Untersuchung der Urinprobe ein „Laborprotokoll“ angefertigt (Anhang 4, Laborprotokoll). Hierbei wurden die Versuchsnummern, die Initialen des Patienten sowie das Geburtsdatum und das Datum der Probengewinnung erneut schriftlich festgehalten, um spätere Verwechslungen oder Unklarheiten zu verhindern. Ebenso wurde ein Ergebnisprotokoll erstellt (Anhang 5, Ergebnisprotokoll) welches zur Übermittlung der Ergebnisse an die behandelnden Ärzte diente und ebenfalls mit Datum und Uhrzeit der Probengewinnung und vollständigem Patientennamen und Versuchsnummer versehen wurde.

4.8 Kulturelle Anzucht

4.8.1 Makroskopischer Aspekt

Die Urinproben wurden zunächst auf makroskopische Veränderungen untersucht, wobei „klar“, „trüb“ und „makroskopisch verunreinigt“ als Kriterien zu bewerten waren. Im Falle einer makroskopisch sichtbaren Verunreinigung wurde die Probe verworfen und eine erneute Mittelstrahlurin-Probe angefordert.

4.8.2 Anlegen der Urinkultur

Für jede Urinprobe wurde im Folgenden eine Blut-, eine UriSelect™4- und eine MacConkey-Agarplatte mit je 10 µl Urin beimpft. Die drei verwendeten Platten wurden im Voraus mit dem Datum der Beimpfung und der entsprechenden Versuchsnummer versehen, die ringförmig am Rand der Rückseite der Petrischalenböden direkt neben dem Herstellungsdatum der Agarplatte angebracht wurden. Da die definierte Menge von 10µl Urin pro Platte dem Inhalt einer Impföse entsprach, konnte diese für das Auftragen der Urinmenge verwendet werden. Wichtig war hierbei das vorangehende, behutsame Schwenken der Urinprobe, um eine gleichmäßige Durchmischung des Urins zu garantieren.

Auf dem Blutagar musste zur Mengenbestimmung der später gewachsenen Kolonien eine gleichmäßige Verteilung des Urins garantiert sein. Hierfür wurde die Impföse mit den 10 µl Probenvolumen vom Rand der Blutagarplatte bis zur Mitte ausgestrichen (Abbildung 1, dicker Strich). Im Anschluss wurde die Urinprobe mit einer frischen Impföse gleichmäßig durch mehrfaches Überstreichen mit derselben Impföse auf der gesamten Platte verteilt (Abbildung 1, dünne Striche).

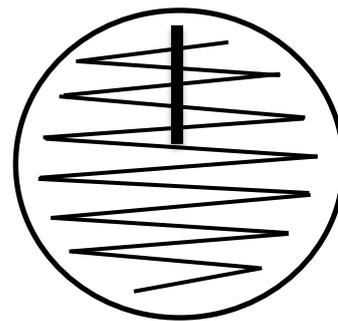


Abbildung 1 Ausstrichschema zur Keimzahlbestimmung

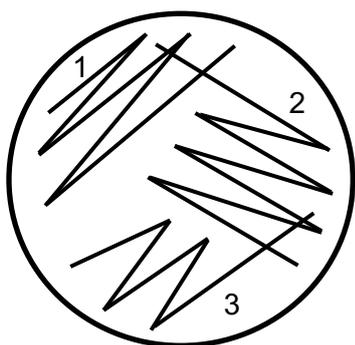


Abbildung 2 Schemazeichnung Dreioesenausstrich

Das Ausstreichen der an den Rand der Uriselect- und der Mac-Konkey-Agarplatte aufgetragenen 10 µl Urin erfolgte durch einen Dreioesenausstrich (Abbildung 2). Hierbei war das Ziel der Probenverteilung nicht die Bestimmung der Gesamtzahl an Kolonien, sondern vielmehr das Erkennen und Identifizieren einzelner Erregerkolonien. Dafür sollten möglichst viele einzelne Kolonien auf einer Platte entstehen.

Zusätzlich zu den drei genannten Agarplatten wurde pro Urinprobe ein Hemmstofftest vorbereitet. Hierfür wurden mehrere kreisförmige, im Durchmesser fünf Millimeter messende, Filterpapierstückchen auf die mit einem Bakterienrasen von *Bacillus subtilis* versehene Müller-Hinton-Agarplatte gegeben. Die einzelnen Filterpapierstücke, jeweils im Abstand von mindestens zwei Zentimetern, wurden ebenfalls mit der Versuchsnummer auf der Rückseite des Plattenbodens versehen und mit jeweils 10µl Urin der entsprechenden Urinprobe beimpft.

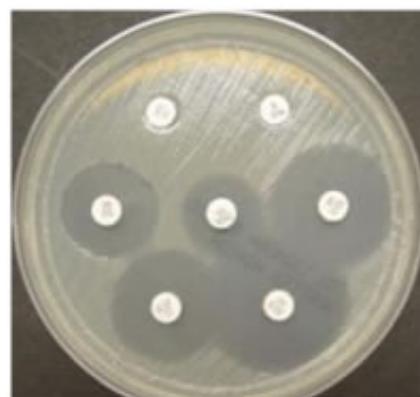


Abbildung 3 Hemmstofftest nach Inkubation (https://kobe.jcho.go.jp/wp-content/uploads/2014/05/kensa_16.jpg)

Die jeweils drei angefertigten Agarplatten pro Urinprobe sowie die Platte mit den Hemmstofftesten wurden dann bei 36 °C für 24 Stunden inkubiert und am Folgetag ausgewertet.

4.9 Urinstreifentest

Direkt im Anschluss an das Ausplattieren der Urinproben wurde für jede Probe eine Bestimmung von Leukozyten, Nitrit, Protein, pH-Wert, Blut und Glucose im Urin mittels Urinteststreifen (One+Step Urinstreifen) durchgeführt. Hierbei wurde der Urinstreifen für ein

bis zwei Sekunden in den Urinbecher getaucht, sodass jedes der Felder komplett mit Urin bedeckt wurde. Beim Entnehmen des Urinstreifentests wurde dieser am Rand des Urinbeckers abgestrichen, um restlichen Urin abzutropfen. Für die nächsten 60 Sekunden wurde der Urinstreifentest horizontal gelagert und nach Ablauf der Zeit die Farben der Testfelder anhand einer Vergleichstabelle ausgewertet. Mit Ausnahme der Leukozyten (60 bis 120 Sekunden) wurden alle Felder nach exakt 60 Sekunden abgelesen. Die Resultate wurden sowohl im Laborprotokoll als auch im Ergebnisprotokoll dokumentiert.

Die Abbildung 4 zeigt einen Ausschnitt der Referenzwerte des Urinstreifens.



Abbildung 4 Vergleichsfelder eines Urinstreifentest (One+Step DUS10)

4.10 Auswerten der Urinkultur

Nach Ablauf von 24 Stunden im Inkubator erfolgte die Auswertung der drei verschiedenen beimpften Platten sowie des Hemmstofftests. Alle Ergebnisse wurden auf dem Laborprotokoll dokumentiert.

4.10.1 Ablesen des Hemmstofftests

Zunächst wurden die Resultate des Hemmstofftests notiert. Hierbei galt der Hemmstofftest als negativ, wenn um die mit je 10 μ l Urin versetzten Filterpapierscheiben keine Inhibierung des Wachstums von *Bacillus subtilis* nachzuweisen war. Bei einem positiven Hemmstofftest dagegen war durch die antimikrobielle Wirkung des sich im Urin befindlichen Antibiotikums ein runder Hemmhof um die Filterpapierscheibe zu erkennen. Hierbei war nur das Vorhandensein des Hemmhofes ausschlaggebend, nicht der Durchmesser des entstandenen Hemmhofes.

4.10.2 Identifikation der Erreger

Für jede Urinprobe wurden anschließend die drei verschiedenen Kulturmedien untersucht. Hierbei war das Wachstum auf der Blutagarplatte für die ungefähre Anzahl der gewachsenen Kolonien ausschlaggebend, da nur auf dieser eine gleichmäßige Verteilung stattgefunden hatte. Die UriSelect™4- und die MacConkey- Agarplatten wurden, zusätzlich zu der Blutagarplatte, zur Identifizierung der gewachsenen Pathogene genutzt. Die Auswertung der Agarplatten erfolgte nach dem Standard des IMMH (Schmitt, 2018). Ausschlaggebend für die weitere Untersuchung der Probe war die Anzahl der auf der Blutagarplatte gewachsenen Kolonien sowie wie das Resultat des Hemmstofftests.

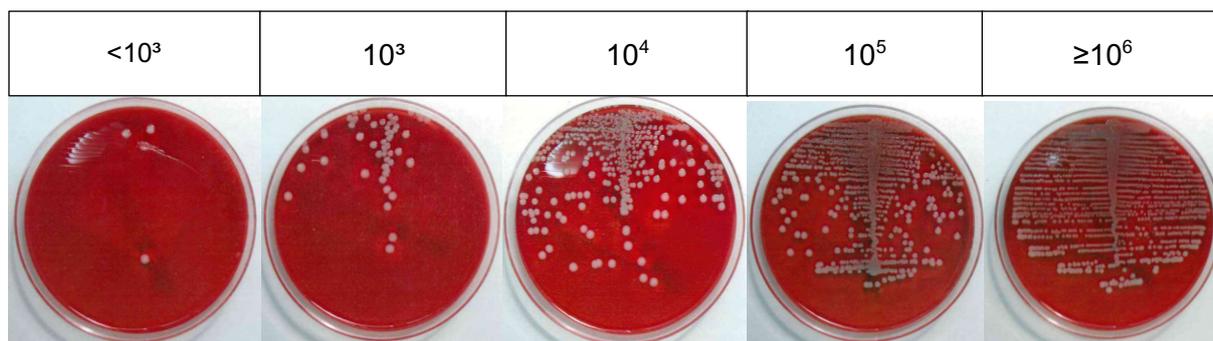


Abbildung 5 Anzahl der gewachsenen Bakterienkolonien (aus dem Labor des IMMH)

Im Falle eines negativen Hemmstofftests wurde, bei ausbleibendem Wachstum nach 24 Stunden, die Untersuchung mit dem Resultat „kein Pathogen nachgewiesen“ beendet. Ähnlich wurde bei negativem Hemmstofftest und Wachstum von weniger als 10^3 Kolonien die Untersuchung mit „nicht signifikantes Wachstum“ und „mögliche Kontamination“ ebenfalls beendet.

Da bei einem positiven Hemmstofftest das eventuelle Wachstum auf den beimpften Agarplatten möglicherweise durch die im Urin vorhandenen Antibiotika unterdrückt sein konnte, wurden bei positivem Hemmstofftest alle Agarplatten ohne Wachstum erneut für 24 Stunden inkubiert. Wenn am Folgetag noch immer kein Wachstum zu erkennen war, wurden auch diese Untersuchungen mit dem Endergebnis „Kein Wachstum“ abgeschlossen. Der Nachweis von Wachstum potenziell uropathogener Erreger – unabhängig von der Menge an Kolonien bei einem positivem Hemmstofftest – galt als signifikant und wurde in die weiteren Untersuchungen mit einbezogen.

Bei einem Nachweis von $>10^4$ Kolonien auf der Blutagarplatte musste zusätzlich gegeben sein, dass nur ein Keim oder maximal zwei verschiedene Keime auf diesen Platten gewachsen waren, da andernfalls von einer Kontamination ausgegangen werden musste. Untersuchungen an Platten mit einem Wachstum von mehr als zwei verschiedenen Keimen wurden somit mit dem Ergebnis „Kontamination möglich“ beendet. Eine Ausnahme bestand bei dem Nachweis von *E. coli* auf den inkubierten Agarplatten. Hier galt selbst eine einzelne

Kolonie auch bei negativem Hemmstofftest als möglicherweise uropathogen und wurde deshalb in weiteren Untersuchungen ebenfalls miteinbezogen.

Bei reinem Wachstum eines Keimes mit $>10^4$ Kolonien wurden direkt die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Bei einem Wachstum von zwei verschiedenen Keimen mit Koloniezahl $>10^4$ wurden die beiden Keime zuerst auf je einer UriSelect™4- und einer MacConkey-Agarplatte isoliert und anschließend erneut für 24 Stunden inkubiert, bevor am Folgetag dann die weiteren Untersuchungen mit den entstandenen Reinkulturen durchgeführt werden konnten.

Die hierbei beschriebenen „weiteren Untersuchungen“ waren zum einen die Erregerbestimmung und zum anderen die Vorbereitung der Resistenztestungen.

Bei der Erregerbestimmung wurde im Voraus eine Liste an verschiedenen Erregern/ Erregergruppen erstellt, die als uropathogen galten und leicht mit dem UriSelect™4-Agar zu unterscheiden waren.

Gram-negativ	Gram-positiv
<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
Andere Enterobakterien	<i>S. saprophyticus</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.	

Tabelle 14 Erwartete uropathogene Erreger

Als häufig vorkommende, mutmaßlich nicht uropathogene Erreger wurden vor allem Koagulase-negative Staphylokokken (außer *S. saprophyticus*), Laktobazillen, und Mikrokokken erwartet.

Für die Identifikation der Uropathogene dienen primär die Farbe, Form und Größe der unterschiedlichen Kolonien auf den drei verschiedenen Nährmedien. Auf dem UriSelect™4-Agar wuchsen die Erreger in verschiedenen Farben wie aus der Abbildung 6 ersichtlich ist.

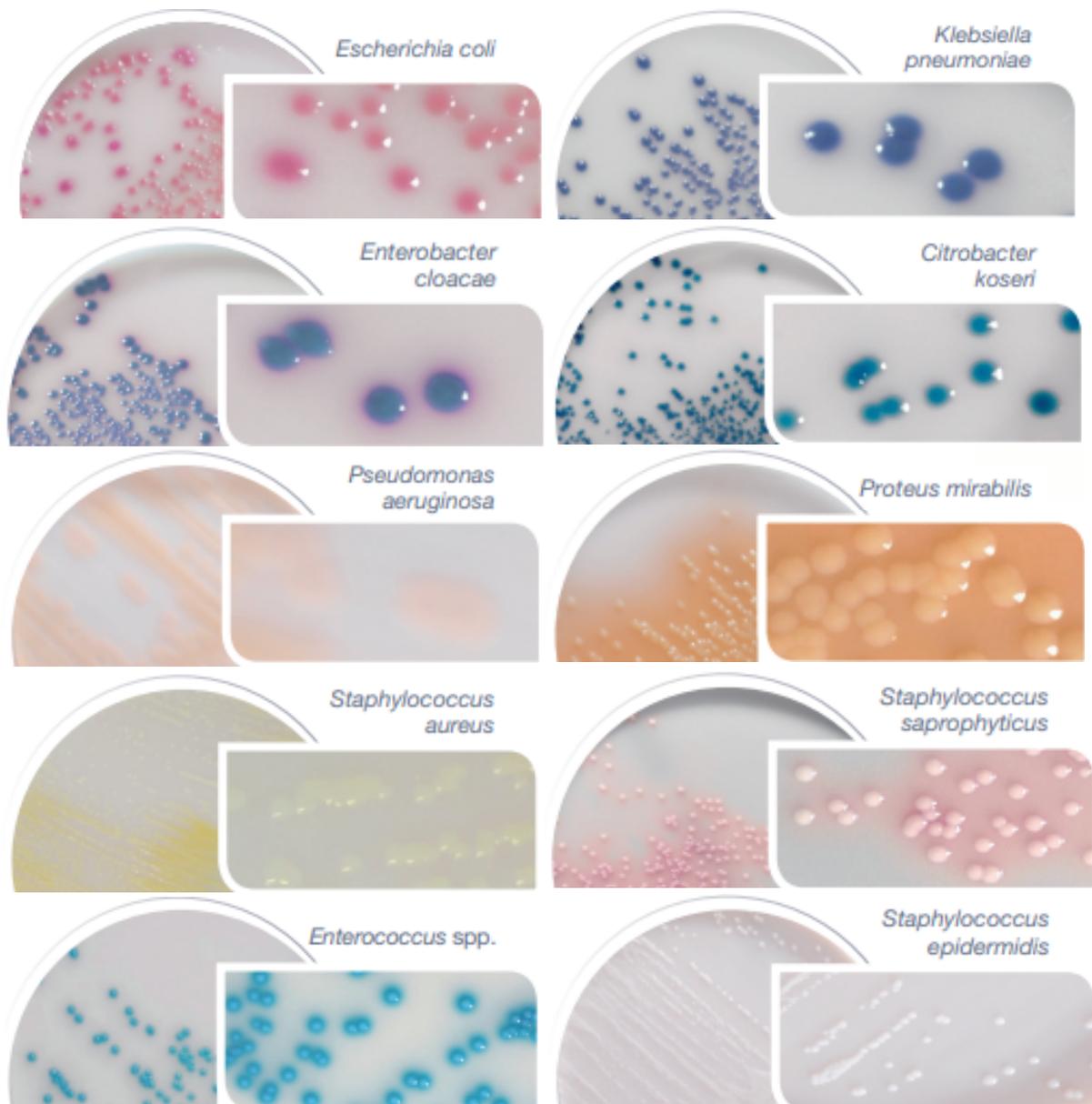


Abbildung 6 Wachstumsverhalten des UriSelect™4-Agar (uriselect-4-medium-diagnostics-bio-rad-com.pdf)



Abbildung 7 Wachstumsverhalten auf MacConkey Agar (MacConkey Agar: Composition, Uses, Colony Characteristics (microbeonline.com))

Zusätzlich konnten gram-negative Keime durch das Wachstum auf MacConkey-Agar bestätigt werden. Abhängig von der Fähigkeit der Lactosefermentation der zu bestimmenden Pathogene wuchsen auf diesem Medium die Erreger entweder rötlich (laktosefermentierend) oder farblos (nicht-laktosefermentierend) (Abbildung 7). Vervollständigt wurde die Erregeridentifikation durch die Morphologie, die Farbe und das Hämolyseverhalten der Kolonien auf dem Blutagar.

Somit ergab sich die Erregeridentifikation aus dem Zusammenspiel aller drei verschiedenen Nährmedien.

4.10.3 Gram-Färbung und biochemische Tests

Zur weiteren Identifizierung bei nicht eindeutigen Ergebnissen durch das Wachstum auf den Nährmedien wurden für die Identifikation der Erreger mit dem Mikroskop zusätzlich Grampräparate angefertigt. Diese Anfertigung erfolgte nach Angaben des Herstellers (*BD, Gram Stain Kits and Reagents*). Anhand der Grampräparate konnte zusätzlich zu der Unterscheidung zwischen grampositiv und gramnegativ die Morphologie der Bakterien beurteilt werden.

Ebenso konnten die Erreger mithilfe biochemischer Tests weiter klassifiziert werden. Für gram-positive Erreger, bei denen die Identifizierung mittels UriSelect™4-Agar generell erschwert war, dienten neben der mikroskopischen Identifikation zusätzlich der Nachweis von Koagulase oder Katalase (Abbildung 8).

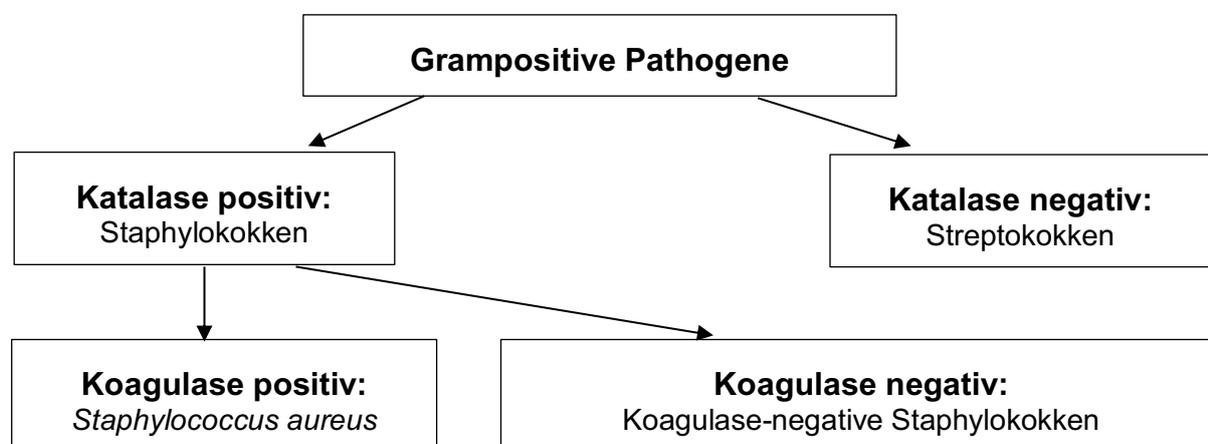


Abbildung 8 Vereinfachte Übersicht: Katalase und Koagulase

Für den Katalase-Test wurden Tropfpipetten mit darin enthaltenem Katalase-Reagenz verwendet. Hierbei wurde ein Tropfen der Katalaselösung auf einen Objektträger gegeben und mit einem Zahnstocher eine geringe Menge der zu untersuchenden Erregerkolonie in die Lösung gebracht. Eine positive Reaktion wurde durch Blasenbildung in dem Reagenz angezeigt, während bei einer negativen Reaktion keine Blasen nachgewiesen werden konnten.

Für den Koagulasetest wurde auf einer Testplatte mit zwei separaten Testfeldern ein Tropfen der Koagulasereagenz auf das eine Feld sowie ein Tropfen der Negativkontrolle auf das andere Feld gegeben. Mit Hilfe einer Impföse konnte dann eine geringe Menge der zu untersuchenden Kolonie in den verschiedenen Lösungen vermischt werden. Die Reaktion fiel positiv aus, wenn sich in der Koagulasereagenz eine Koagelbildung zeigte, während in der Negativkontrolle eine Koagelbildung ausblieb.

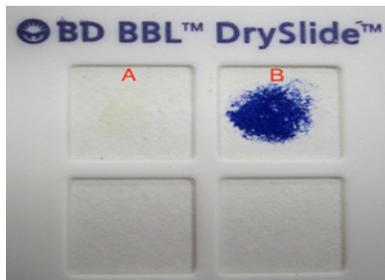


Abbildung 9 Oxidase DrySlide
(https://session.masteringmicrobiology.com/problemAsset/1556555/1/Oxidase_dry_slide_02.jpg)

Für gramnegative Erreger wurde bei nicht eindeutiger Identifizierung der Oxidasetest durchgeführt. (Abbildung 9) Hierbei wurde mit einem Zahnstocher über eine Kolonie des zu untersuchenden Erregers gestrichen und die aufgenommene Menge auf einem DrySlide-Oxidasetest verteilt. Bei positivem Oxidasenachweis des Erregers färbte sich die aufgegebene Menge des Erregers dunkelblau (Feld B in Abbildung 9). Keine Färbung bestätigte einen Oxidase-negativen Erreger (Feld A in Abbildung 9).

4.11 Anlegen der Antibiogramme

Nachdem in den vorangegangenen Schritten die uropathogenen Erreger aus den Urinen bestimmt wurden, konnte anschließend die Bestimmung der Sensibilität oder Resistenz auf verschiedene Antibiotika durchgeführt werden. Dies erfolgte nach den gängigen EUCAST Richtlinien mittels standardisierter antimikrobieller Empfindlichkeitstestung (*EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Reading Guide, 2019*). EUCAST ist ein europäisches Netzwerk, welches die antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung verschiedenster Erreger über eine europäische Norm standardisiert. Hierfür werden jährlich Richtlinien zu minimalen Hemmkonzentrationen oder Hemmhofdurchmessern von Antibiotika in Abhängigkeit von deren Konzentration für verschiedenste Erreger veröffentlicht. Als amerikanisches Pendant hierzu gelten die Richtlinien des Clinical & Laboratory Standards Institute, welche ebenfalls jährlich überarbeitet werden. Für diese Arbeit wurden zur Interpretation die Bezeichnungen **R** = resistent, **I** = sensibel bei erhöhter Exposition (z.B.

intravenöse Dosierung des Antibiotikums), **S** = sensibel bei normaler Dosierung und **ATU** = area of technical uncertainty verwendet.

Als „resistent“ galt hierbei ein Erreger, dessen Wachstum durch die Konzentration des betreffenden Antibiotikums nicht genügend eingeschränkt werden konnte und somit der entstandene Hemmhof kleiner als der definierte Hemmhofdurchmesser der angewandten Guidelines war. Als „sensibel“ wurden diejenigen Erreger bezeichnet, welche einen größeren Hemmhofdurchmesser als die festgelegten Grenzwerte aufwiesen und folglich das Bakterienwachstum durch das betreffende Antibiotikum effizient gehemmt werden konnte. In die Kategorie „I“ fielen all die Werte, bei denen der Hemmhofdurchmesser in dem Bereich zwischen den vorgegebenen Werten für „resistent“ und „sensibel“ lagen. Für diese Werte galt, dass die betreffenden Antibiotika nur in erhöhter Dosierung, beispielsweise in intravenöser statt peroraler Anwendung, wirksam gegen das Bakterienwachstum waren. Die Bezeichnung „ATU“ wurde für Breakpoint-Bereiche entwickelt, bei welchen es Interpretationsschwierigkeiten aufgrund nicht korrekt reproduzierbarer Auswertungen gibt. Hierbei sind die „ATUs“ als Hinweis der EUCAST an das Laborpersonal zu verstehen, dass eine mögliche Unsicherheit für diesen Breakpoint-Bereich besteht und die Untersuchungen zur Kontrolle wiederholt werden sollten. In dieser Arbeit wurden Resistenztestungen mit Hemmhofdurchmesser im Bereich der „ATU“ nicht erneut durchgeführt, sondern dokumentiert und mit einem Hinweis auf die möglicherweise nicht ausreichende antibiotische Wirkung an die behandelnden Ärzte weitergegeben.

Die folgenden Tabellen zeigen die in den Guidelines definierten Hemmhofgrößen der verschiedenen Antibiotikakonzentrationen bezogen auf die verschiedenen uropathogenen Erreger. Für Antibiotika, bei denen die Spanne zwischen „R“ und „S“ nicht als „ATU“ angegeben wurde, galt dieser Zwischenbereich als Kategorie „I“.

Enterobakterien	R <	ATU	S ≤
Ampicillin/Sulbactam	14	-	14
Piperacillin/Tazobactam	17	17 - 19	20
Cefuroxim	19	-	19
Ceftriaxon	22	-	25
Meropenem	16	-	22
Ciprofloxacin	22	22 - 24	25
Tetracyclin	11	-	15
Fosfomycin	24	-	24
Nitrofurantoin	11	-	11
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol)	11	-	14
Cefoxitin	19	-	19

Tabelle 15 Breakpoints Enterobakterien

<i>Pseudomonas</i> spp.	R <	ATU	S ≤
Piperacillin/Tazobactam	18	-	18
Ceftriaxon	13	-	21
Meropenem	18	-	24
Ciprofloxacin	26	-	26

Tabelle 16 Breakpoints *Pseudomonas* spp.

<i>Enterococcus</i> spp.	R <	ATU	S ≤
Ciprofloxacin	15	-	15
Tetracyclin	15	-	19
Fosfomycin	13	-	16
Nitrofurantoin	15	-	15

Tabelle 17 Breakpoints *Enterococcus* spp.

Beta-hämolisierende Streptokokken	R <	ATU	S ≤
Ceftriaxon	11	-	24
Azithromycin	14	-	18
Tetracyclin	20	-	23
Nitrofurantoin	15	-	15
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol)	15	-	18

Tabelle 18 Breakpoints Beta-hämolisierende Streptokokken

<i>Staphylococcus aureus</i>	R <	ATU	S ≤
Ampicillin/Sulbactam	12	-	15
Cefuroxim	15	-	23
Ceftriaxon	14	-	21
Meropenem	14	-	16
Ciprofloxacin	21	-	21
Azithromycin	14	-	18
Tetracyclin	19	-	22
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol)	14	-	17
Cefoxitin	22	-	22

Tabelle 19 Breakpoints *Staphylococcus aureus*

<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>R</i> <	<i>ATU</i>	<i>S</i> ≤
Ampicillin/Sulbactam	12	-	15
Cefuroxim	15	-	23
Ceftriaxon	14	-	21
Meropenem	14	-	16
Ciprofloxacin	21	-	21
Azithromycin	14	-	18
Tetracyclin	19	-	22
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol)	14	-	17
Cefoxitin	22	-	22

Tabelle 20 Breakpoints *Staphylococcus saprophyticus*

Die Breakpoints entsprechen den Guidelines der EUCAST von 2019 (*EUCAST, Breakpoint tables, 2019*). Für Antibiotika, für welche keine Breakpoints bei EUCAST verzeichnet waren, wurden die Breakpoints der CLSI genutzt (grau hinterlegt) (*Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th Edition*).

Für den Fall, dass zwei Erreger aus einer Urinprobe als uropathogen identifiziert werden konnten, wurden entsprechend auch beide Erreger auf die verschiedenen Antibiotika getestet. In einigen Ausnahmefällen, bei denen der Hemmstofftest positiv ausfiel und zusätzlich drei uropathogene Erreger im Urin nachweisbar waren, wurden alle drei Erreger auf die genannten Antibiotika getestet.

Für die Durchführung der Resistenztestung musste zunächst eine Suspension aus dem isolierten Erreger und der Verdünnungslösung Natriumchlorid (0,9-prozentig) hergestellt werden. Um eine definierte Menge an Erregern in der Suspension zu erhalten, wurde eine Verdünnung nach McFarland ermittelt, welche in einem MicroScan-Trübungsmessgerät gemessen wurde. Es wurde demnach ein MicroScan-kompatibles Röhrchen mit NaCl gefüllt und mit Hilfe eines Wattestäbchens Keime aus einer Reinkultur des zu untersuchenden Erregers hinzugefügt. Dafür genügte das Berühren einer einzelnen Kolonie mit dem Wattestäbchen und nachfolgend dessen wiederholtes Eintauchen in die NaCl Lösung. Der McFarland Index musste 0,5 betragen, welcher auf dem MicroScan-Trübungsmessgerät einer Spanne von 0,06 bis 0,10 entsprach. Um die gegebene Abweichung so gering wie möglich zu halten, wurden für diese Studie nur Werte zwischen 0,07 und 0,09 akzeptiert.

Die hierbei gewonnene Suspension konnte dann mit einem neuen Wattestäbchen gleichmäßig auf einer Müller-Hinton-Agarplatte verteilt werden, um einen Bakterienrasen von definierter Menge zu erhalten. Dafür wurde ähnlich der Verteilung des *Bacillus subtilis* für den

Hemmstofftest das Wattestäbchen senkrecht, waagrecht und diagonal, fächerförmig je drei Mal über der ganzen Agarplatte ausgestrichen.

Nachfolgend konnten die Antibiotikadiscs mit einer sterilen Pinzette auf dem Agar verteilt werden, wobei maximal sechs Antibiotikadiscs pro Petrischale verwendet werden durften. Somit mussten für alle Enterobakterien und Staphylokokken je zwei Petrischalen pro Keim verwendet werden, während für die anderen Erreger eine Petrischale ausreichend war. Um die Pinzette steril zu halten wurde sie vor und nach jeder Benutzung kurz durch die blaue Flamme des Bunsenbrenners gezogen.

Die fertigen Resistenztestungsplatten wurden anschliessend für 16 bis 20 Stunden bei 36 °C inkubiert.

4.12 Auswertung der Antibiogramme

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden die angefertigten Resistenztestungen vom Vortag entsprechend der EUCAST-Kriterien abgelesen (*EUCAST Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing Reading Guide, 2019*). Hierfür wurde die Größe des Hemmhofes vom einem bis hin zum anderen Rand des ringförmig gehemmten Bakterienwachstums mit Hilfe eines Lineals gemessen. Durch Hinterlegen der zu messenden Hemmhöfe mit einem schwarzen Untergrund konnte die Messung aufgrund besserer Abgrenzbarkeit des Bakterienwachstums zum Hemmhof erleichtert werden. Die gemessenen Ergebnisse wurden anschließend mit den Breakpoints der EUCAST-Richtlinien verglichen, um eine Unterteilung der Antibiotika in resistent und sensibel zu ermöglichen. Hemmhofgrößen, die zwischen den Werten für Resistenz und Sensibilität lagen, fielen in die Gruppe „I“ (Ausnahme: ATU).

4.13 Isolieren der Bakterien in Kryoröhrchen

Da alle isolierten Bakterien aus Tansania im Verlauf in Deutschland erneut untersucht werden sollten, mussten diese für den Transport eingefroren werden. Pro Erreger wurden zwei Kryoröhrchen zur Aufbewahrung befüllt. Für das Befüllen der Röhrchen wurde aus der Resistenztestungsplatte, welche einer Reinkultur des zu isolierenden Keims gleichkam, mit einer Impföse eine gut sichtbare Menge an Kolonien in das Röhrchen überführt und dieses mit dem Vortex gut durchmischt. Dadurch wurde garantiert, dass sich die Erreger über den sich in den Röhrchen befindenden Speichermedien (Kryokügelchen) verteilen. Die überschüssige Flüssigkeit aus den Röhrchen konnte nach dem Mischen verworfen werden. Die mit Versuchsnummer und Name des isoliertem Pathogen beschrifteten Kryoröhrchen wurden dann beim -80°C in einem Gefrierschrank aufbewahrt.

4.14 Befunderstellung

Die Ergebnisse der Testungen wurden für jeden Patienten in einem hierfür erstellten Befund (siehe Anhang 5, Ergebnisprotokoll) festgehalten. Hierbei wurden die Urinstreifentestergebnisse angegeben, der oder die isolierten Erreger vermerkt und das Resistenzprofil gegenüber den getesteten Antibiotika beschrieben. Der Befund wurde schnellstmöglich, frühestens jedoch nach einem Tag (wenn kein Pathogen nachgewiesen werden konnte) an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin übermittelt. Da diese Form der Urindiagnostik im Rahmen der vorliegenden Studie neu eingeführt wurde, dienten alle Ergebnisse dieser Arbeit dem zusätzlichen Erkenntnisgewinn für die behandelnden Ärzte und ersetzen nicht die im BDH durchgeführten Standard-Tests.

4.15 Retrospektive Vergleichstestung in Deutschland

Im Labor in Homburg wurden mit den dort routinemäßig durchgeführten Methoden wie der MALDI-TOF-Massenspektrometrie zur Erregeridentifizierung und der anschließenden Resistenztestung mittels Mikrodilution (MicroScan WalkAway-System) weitere Untersuchungen zur Überprüfung der in Tansania entstandenen Ergebnisse durchgeführt.

4.15.1 Rekultivierung der eingefrorenen Bakterien

Für die Rekultivierung der in Tansania eingefrorenen Bakterien wurden im Labor in Homburg jeweils ein bis zwei Kryokügelchen aus den Kryoröhrchen mittels Dreiösenausstrich auf einer TSA-Agarplatte ausgestrichen. Die beimpften Agarplatten wurden daraufhin für 24-48 Stunden innerhalb eines Heratherm-Inkubators bei 37 +/- 1°C inkubiert. Nach der 24-stündigen Inkubationszeit wurden die Agarplatten erstmalig betrachtet und folgende Ergebnisse beobachtet:

1. Nicht bewachsene Agarplatten wurden zur weiteren Bebrütung nochmals in den Brutschrank gestellt und am folgenden Tag erneut betrachtet.
2. Bei bewachsenen Mischkulturen wurden die gewachsenen Erreger auf neuen TSA-Agarplatten isoliert, sodass für die weitere Vorgehensweise mit ausschließlich Reinkulturen gearbeitet werden konnte.
3. Mit bewachsenen Reinkulturen sowie den Isolaten der Mischkulturen konnte sowohl mit der Identifizierung durch die MALDI-TOF-Massenspektrometrie als auch mit der Resistenztestung durch den MicroScan-WalkAway fortgefahren werden.

Falls in Einzelfällen auch nach der weiteren Bebrütung von insgesamt 48 Stunden die Proben nicht anwachsen, so wurden die betroffenen Erreger aus den Kryoröhrchen erneut aufgetaut, rekultiviert und innerhalb eines CO₂-Brutschranks inkubiert. Die hierbei gewachsenen

Bakterien wurden isoliert oder konnten anschließend direkt für die weitere Analyse verwendet werden.

4.15.2 MALDI-TOF Massenspektrometrie

Für die Identifizierung der rekultivierten Pathogene mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie wurden die Erreger von den gewachsenen Reinkultur-Platten entnommen und auf einem MALDI-Target aufgebracht. Hierbei wurde jeweils eine Bakterienkolonie mittels Zahnstocher angetippt und kreisförmig homogen auf einem Spot des Targets aufgetragen. Auf die verschiedenen Spots mit Bakterienkolonien wurden jeweils 1 µl der angesetzten Matrix pipettiert. Für diesen Ansatz wurden 250 µl Standard Solvent zu der lyophilisierten HCCA-Matrix pipettiert, welche durch Vortexen gelöst wurde. Bei wesentlich schwer identifizierbaren Erregern konnte zuvor 1 µl Ameisensäure auf die Spots pipettiert werden, wodurch eine vorherige Lyse des Organismus bewirkt wurde. Waren alle mit Matrix überschichteten Spots getrocknet, konnte das Target in den MALDI-Biotyper eingelegt werden. Dieser begann dann automatisiert mit der Erzeugung eines Vakuums und der folgenden Messung.

Das Funktionsprinzip des MALDI-TOF beruht dabei auf der Messung der Zeit, welche die Teilchen benötigen, um den Detektor im Gerät zu erreichen (time-of-flight). Die einzelnen Erreger auf den verschiedenen Target-Spots werden nacheinander durch Laserimpulse ionisiert und in eine Gasphase überführt. Die Teilchen in der Gasphase werden dann mittels eines elektrischen Feldes beschleunigt und in eine feldfreie Röhre gebracht. Die Zeit bis zur Detektion am Ende dieser Röhre ist dabei abhängig von der Masse und Ladung der Teilchen und bestimmt nach vollständiger Detektion der Proteine den spektralen Fingerabdruck des Erregers. Dieses Spektralprofil wird folgend automatisch mit der Datenbank des Geräts abgeglichen und kann somit einem Erreger aus eben dieser Datenbank zugeordnet werden. Für die Einschätzung, wie valide das Ergebnis ist, wird vom Gerät ein entsprechender Score-Wert erstellt. Je höher dieser Wert ist, desto genauer stimmt das ermittelte Spektralprofil mit den Bakterienprofilen aus der Datenbank überein.

Bei dieser Studie wurden ausschließlich jene Ergebnisse als valide gewertet, bei welchen der ermittelte Score-Wert (log score value, LSV) ≥ 2.0 war, da dies nach Herstellerangaben einer sicheren Speziesidentifizierung entspricht. Bei allen Score-Ergebnissen unterhalb dieses Wertes wurde die Identifizierung des Erregers wiederholt.

4.15.3 Resistenztestung mittels MicroScan WalkAway

Für die Resistenztestung der identifizierten Erreger wurde der MicroScan WalkAway (Beckman Coulter), ein Gerät zur semiautomatisierten Resistenztestung durch MHK-Bestimmung mittels Mikrodilution, verwendet. Je nach Erreger standen zwei verschiedene

Panel für die gramnegativen Bakterien und die grampositiven Bakterien zur Verfügung. Für diese Arbeit wurden ausschließlich „Neg MIC EN 52“ und „Pos MIC 33“ Panels verwendet (siehe Tabelle 12, Tabelle 13). Die dabei entstandenen Resultate wurden teils für diese Studie und teils für weitere Studien zur Verfügung gestellt.

Für die Resistenztestung wurden jeweils zwei bis drei morphologisch identische Einzelkolonien aus Reinkultur mit Hilfe eines sterilen Applikatorstäbchens senkrecht zum Agar angetippt und anschließend in einem Prompt-System suspendiert. Innerhalb der nächsten vier Stunden nach Beimpfung musste diese Suspension weiterverarbeitet werden. Im nächsten Schritt wurden mit Hilfe des SH2000-Gerätes die jeweiligen Panels befüllt, wobei jeweils 115 µl der Suspension in die Panelvertiefungen pipettiert wurden. Dies hatte die Inokulation und Rehydratation der Suspension zur Folge. Schlussendlich erhielt man eine Endkonzentration von $3-7 \times 10^5$ CFU/ml. Zusätzlich war es notwendig, nach jeder Prompt-Beimpfung eine Reinheitskontrolle mitzuführen. Diese sollte am Folgetag bestätigen, dass keine Mischkultur bei der Resistenztestung verwendet wurde. Als letzter Schritt wurden die beimpften Panels in den WalkAway sortiert und dort für 16 bis 20 Stunden inkubiert. Nach der Beladung wurde die Nullmessung aller geladenen Panels gestartet. Die hierbei gemessenen Werte dienten am Ende der Inkubation als Referenzwerte für den Vergleich der später ermittelten Werte. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden die Panels automatisiert abgelesen, wobei es nur zur Resistenzinterpretation kam, wenn das Wachstumskontrollfeld eine sichtbare Trübung und das Negativ-Kontrollfeld keine Trübung aufwies. Wenn innerhalb der Vertiefungen mit den verschiedenen Antibiotikakonzentrationen eine Wachstumshemmung stattfand, war keine oder nur eine sehr leichte Trübung erkennbar und die Antibiotikakonzentration somit wirksam. Allgemein wurden die Ergebnisse nach den EUCAST Kriterien der Version 11.0 (von 2021) bewertet und als resistant (R), susceptible, increased exposure (I) oder susceptible (S) angegeben. Nach der Endablesung konnten die Panels vorsichtig in den infektiösen Müll entsorgt werden.

4.16 Vergleich der in Tansania und in Deutschland erzielten Ergebnisse der antimikrobiellen Resistenztestung

Um die Ergebnisse der Resistenztestungen in Deutschland und Tansania zu vergleichen, wurde analog zu in früheren Studien genutzten Vorgehensweisen mit vier verschiedenen Begriffen gearbeitet (Jasuja et al., 2020).

1. **Categorical Agreement:** Für übereinstimmende Werte in Resistenz, Sensibilität oder des Zwischenbereiches „I“ bei den Testungen in Deutschland und Tansania wurde der Terminus „Categorical Agreement“ verwendet.

2. **Major Error:** Bei getesteter Resistenz eines Erregers in Tansania und nachgewiesener Sensibilität dieses Erregers in Deutschland wurde die Bezeichnung „Major Error“ genutzt.

3. **Very Major Error:** Ergebnisse, die die Sensibilität eines Erregers in Tansania ergaben, wobei in der Referenztestung in Deutschland eine Resistenz nachgewiesen werden konnte, wurden als „Very Major Error“ klassifiziert

4. **Minor Error:** Wenn das Ergebnis der Resistenztestung im Zwischenbereich zwischen sensibel und resistent lag (I), wurde bei nachgewiesener Resistenz oder Sensibilität im anderen Land der Begriff „Minor Error“ verwendet. Diese Angaben veranschaulicht die Tabelle 21.

Vergleich der Ergebnisse	Resistenz in Tansania	„I“ in Tansania	Sensibilität in Tansania
Resistenz in Deutschland	Categorial Agreement	Minor Error	Very Major Error
„I“ in Deutschland	Minor Error	Categorial Agreement	Minor Error
Sensibilität in Deutschland	Major Error	Minor Error	Categorial Agreement

Tabelle 21 Vergleich der Resistenzen

Es wurden nur jene Resistenztestungen aus den beiden Ländern miteinander verglichen, bei denen die Anzahl der Isolate mindestens vier betrug. Außerdem ist zu beachten, dass bei den Resistenzvergleichen die Antibiotikakombination Amoxicillin/Clavulansäure mit Ampicillin/Sulbactam verglichen wurde, da letztere nur in Tansania getestet wurde. Ähnlich verhielt es sich mit dem Vergleich von Cefotaxim - welches nur in Deutschland getestet wurde - mit Ceftriaxon, welches ebenfalls ausschließlich in Tansania getestet wurde.

5 ERGEBNISSE

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 270 ambulante Patienten mit harnwegstypischen Symptomen an dieser Studie teil. Hiervon waren 220 (81,5%) weibliche und 50 (18,5%) männliche Probanden. Dies ergab ein Geschlechterverhältnis von 4,4 zu 1 (weiblich zu männlich). Die Altersspanne lag zwischen 2 und 78 Jahren, wobei das Durchschnittsalter 33,8 Jahre betrug. Die Geschlechterverteilung in Bezug auf das Alter der Probanden ist in Abbildung 10 dargestellt.

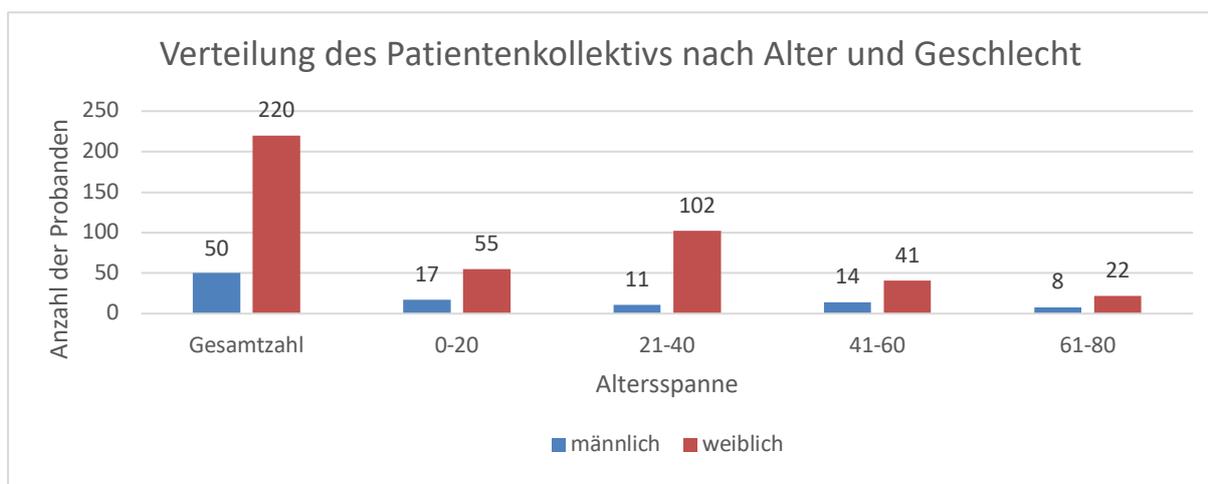


Abbildung 10 Verteilung des Patientenkollektivs nach Alter und Geschlecht

Bei 104 der insgesamt 270 Probanden konnte mindestens ein uropathogener Erreger in der Urinkultur nachgewiesen werden, was einer Positivitätsrate von 38,5 % entsprach. Die Positivitätsrate nach Alter und Geschlecht geordnet zeigt die Abbildung 11.

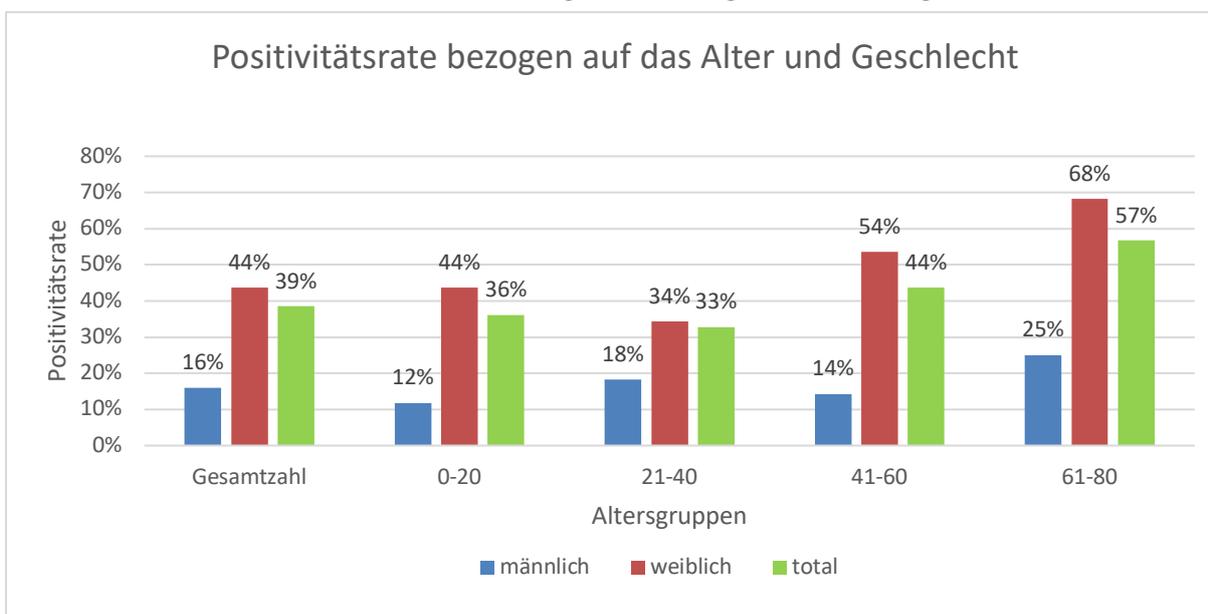


Abbildung 11 Positivitätsrate bezogen auf das Alter und Geschlecht

5.2 Urinstreifentests

Die Urinstreifentests wurden als prädiktive Tests für die mögliche bakterielle Besiedelung der Urinproben genutzt. Dabei lag ein besonderer Fokus auf nachgewiesenen Leukozyten und Nitrit im Urin. Folgende Werte wurden bei den Studienteilnehmern erhoben.

Nitrit	Gesamtanzahl	Anzahl bei positiver Urinkultur	Anzahl bei negativer Urinkultur
negativ	226 (84%)	62 (59%)	164 (99%)
fraglich positiv	32 (12%)	30 (29%)	2 (1%)
positiv	12 (4%)	12 (12%)	0 (0%)
Summe	270 (100%)	104 (100%)	166 (100%)

Tabelle 22 Nitrit-Nachweis für positive und negative Urinkulturen

Leukozyten	Gesamtanzahl	Anzahl bei positiver Urinkultur	Anzahl bei negativer Urinkultur
negativ	101 (37%)	6 (6%)	95 (57%)
fraglich positiv	83 (31%)	35 (34%)	48 (29%)
70/µl	39 (16%)	27 (26%)	12 (7%)
125/µl	29 (11%)	19 (18%)	10 (6%)
500/µl	18 (7%)	17 (16%)	1 (1%)
Summe	270 (100%)	104 (100%)	166 (100%)

Tabelle 23 Leukozyten-Nachweis für positive und negative Urinkulturen

Die Prävalenz einer Leukozyturie lag bei 63%, wobei die Prävalenz des Nitritnachweis im Urin mit 16 % deutlich geringer war.

In 12% der positiven Urinkulturen konnte Nitrit nachgewiesen werden, wobei in 29 % der positiven Urinkulturen Nitrit fraglich positiv war. Bei negativen Urinproben wurde Nitrit bis auf in zwei Fällen (1%) nicht nachgewiesen. Es ergaben sich somit eine hohe Spezifität ($164/166=0,99$) und ein hoher PPW ($42/44=0,95$) für den Nachweis von Nitrit. Der Nachweis von Nitrit (fraglich positiv oder positiv) ging dementsprechend mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einher, auch einen Erreger in der Kultur nachzuweisen.

Für nachgewiesene Leukozyten (Positivenquote fraglich positiv 31%, 70/µl/125/µl/500/µl kumulativ 34%) ergab sich eine hohe Sensitivität von ($98/104=0,94$) mit einem ebenfalls hohen NPW von ($95/101=0,94$). Die Spezifität ($95/166=0,57$) sowie der PPW ($98/169=0,58$) waren hingegen sehr niedrig. Es ließ sich zudem beobachten, dass bei höherem Leukozytenwert dementsprechend auch der PPW höher war, bei jedoch sinkender Sensitivität:

Sowohl der Nachweis einer Leukozyturie als auch der Nitritnachweis im Urin waren signifikant assoziiert mit dem Wachstum von uropathogenen Erregern in der Urinkultur (Tabelle 24).

	Gesamtanzahl	Anzahl bei positiver Urinkultur (n=104)	Odds Ratio (95% Confidence Intervall)	p
Leukozyturie				
positiv	169	98		
negativ	101	6	21,6 (8,8-63,8)	<0,001
Nitrit				
positiv	44	42		
negativ	226	62	54,8 (13,6-480,1)	<0,001

Tabelle 24 Zusammenhang zwischen Leukozyturie & dem Vorhandensein von Nitrit im Urin bei positiver Urinkultur

5.3 Erregeridentifikation

5.3.1 Erregerspektrum

Aus den 104 Urinkulturen mit Erregernachweis (38,5%) wurden in Tansania insgesamt 134 potenziell uropathogene Erreger isoliert, wobei in Deutschland weitere 5 Erreger identifiziert wurden, die beim Rekultivieren der eingefrorenen Erreger zusätzlich Wachstum zeigten. Die Gesamtanzahl der isolierten Erreger lag also bei 139. Dabei wurden in 76 Urinkulturen je ein, in 21 Urinkulturen je zwei und in 7 Urinkulturen je drei potenziell uropathogene Erreger nachgewiesen.

Von den genannten 139 potenziell uropathogenen Erregern waren nach der Identifikation in Deutschland 119 (86%) von uropathologischer Relevanz. Insgesamt wurden dabei deutlich mehr gramnegative (107) als grampositive Bakterien (32) nachgewiesen. Ausgehend von den 139 potenziell uropathogenen Erregern galten die 107 gramnegativen Erreger (77%) alle als uropathogen, während bei den grampositiven Bakterien nur 12 Erreger (9%) als uropathogen und 20 Erreger (14%) als nicht uropathogen klassifiziert wurden. Diese Verteilung zeigt die Abbildung 12.

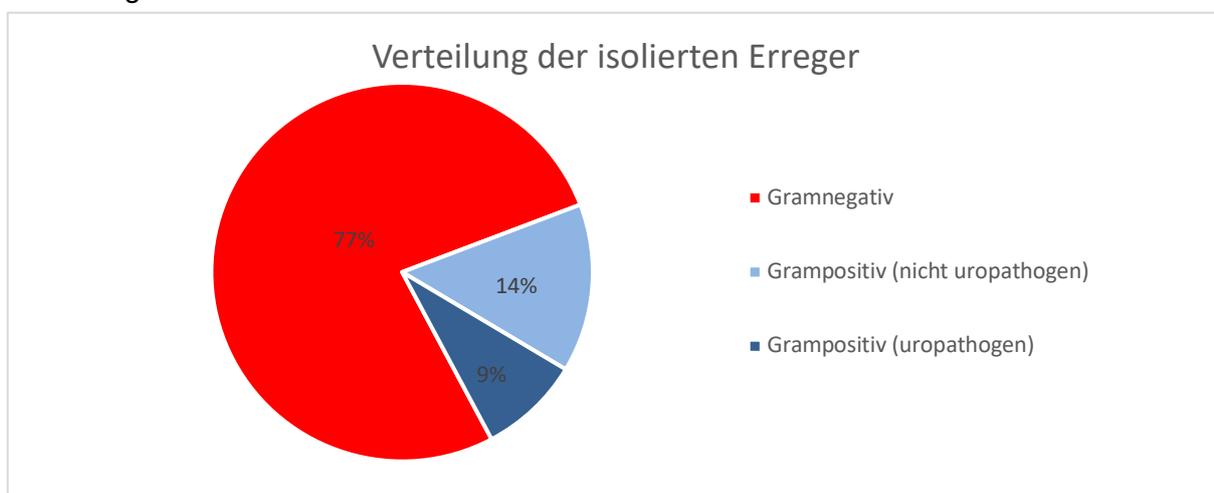


Abbildung 12 Verteilung der isolierten Erreger

Bei den 20 nicht uropathogenen Erregern handelte es sich um folgende Bakterien (die Zahl in Klammern zeigt die Anzahl der isolierten Erreger):

Staphylococcus hominis (4), *Staphylococcus haemolyticus* (2), *Staphylococcus cohnii* (1), *Staphylococcus epidermidis* (1), *Streptococcus anginosus* (4), *Corynebacterium* spp. (3), *Dermatobacter hominis* (2), *Micrococcus* spp. (2), *Bacillus* spp. (1).

Unter den 119 uropathogenen Erregern war mit 52,1 % *E. coli* mit deutlichem Abstand am häufigsten nachzuweisen, gefolgt von *Klebsiella* spp. mit 15,1% und *Enterobacter* spp. mit 5,9%. Die weiteren Verteilungen der Erreger zeigt die Abbildung 13.

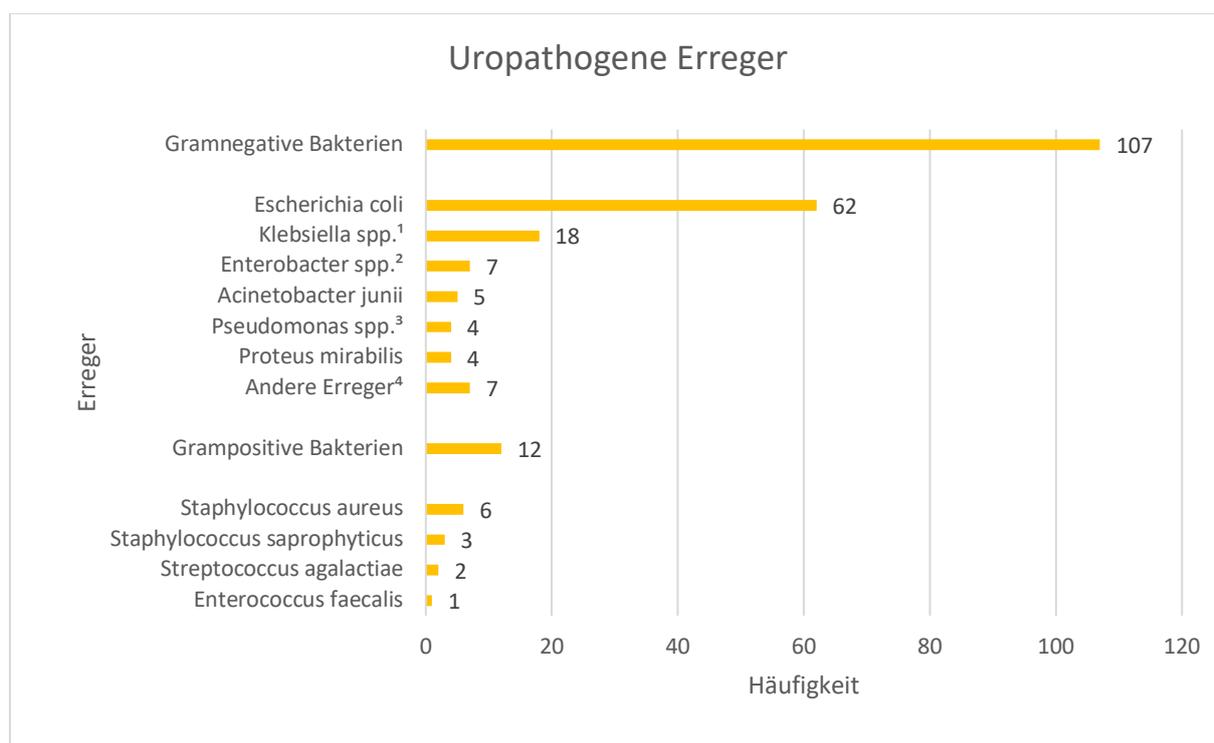


Abbildung 13 Uropathogene Erreger

¹ *Klebsiella pneumoniae* (17), *Klebsiella oxytoca* (1)

² *Enterobacter cloace complex* (5), *Enterobacter bugadensis* (1), *Enterobacter xiangfangensis* (1)

³ *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Pseudomonas stutzeri* (1)

⁴ *Citrobacter freundii* (1), *Morganella morganii* (1), *Pantoea antophila* (1), *Pantoea stewartii* (2), *Providencia stuartii* (1), *Comamonas kerstersii* (1)

Diese Ergebnisse beziehen sich auf die endgültige Erregeridentifizierung mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie, welche in Homburg durchgeführt wurde. Die Unterschiede in der Identifikation der Erreger an den beiden Studienstandorten zeigt das folgende Kapitel.

5.3.2 Erregervergleich Deutschland/Tansania

Bei der Erregerbestimmung in Tansania wurde bei den gramnegativen Bakterien aufgrund der begrenzten Möglichkeiten zur Speziesidentifikation nur zwischen *E. coli*, *Pseudomonas* spp. und *Proteus mirabilis* unterschieden. Alle anderen gramnegativen Bakterien wurden allgemein der Familie der Enterobakterien zugeordnet. Bei dem Vergleich der Erregeridentifikation an beiden Studienstandorten konnten dementsprechend die Erreger *E. coli*, *Pseudomonas* spp. und *Proteus mirabilis* direkt miteinander verglichen werden. Alle anderen in Tansania identifizierten Enterobakterien wurden mit den genauen Identitäten der restlichen identifizierten Enterobakterien in Deutschland als übereinstimmend gewertet. Hierbei ergab sich bei 110 der insgesamt 139 isolierten Erreger eine korrekte Übereinstimmung der Ergebnisse in Tansania und Deutschland. Bei 24 Identifikationen aus Tansania wurden in Deutschland andere Erreger nachgewiesen. Hierbei galt die Bestimmung mittels MALDI-TOF Massenspektrometer in Deutschland als Referenzmethode, weshalb die Ergebnisse aus Tansania als Fehlidentifikationen zu beurteilen waren. Zusätzlich konnte bei fünf der 110 übereinstimmenden Erregern jeweils ein zusätzlicher Erreger in Deutschland isoliert werden. Diese fünf zusätzlichen Erreger waren allesamt nicht uropathogen und somit am ehesten als Kontamination anzusehen.

Von den in Tansania fehlidentifizierten Erregern waren sieben gramnegativ und 17 grampositiv. Die fünf zusätzlichen in Deutschland isolierten Erreger waren alle grampositiv. Neun der falsch identifizierten Erreger in Tansania waren uropathogen, 15 von nicht uropathogener Relevanz.

Identifikation in Tansania	Identifikation in Deutschland
Grampositiv	
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Dermabacter hominis</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Dermabacter hominis</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Micrococcus</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus hominis</i>
Koagulase-negative Staphylokokken	<i>Staphylococcus hominis</i>
Koagulase-negative Staphylokokken	<i>Staphylococcus hominis</i>
Koagulase-negative Staphylokokken	<i>Bacillus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Micrococcus</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp.
Gramnegativ	
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter junii</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Comamonas kerstersii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
Zusätzlich in Deutschland nachgewiesene Pathogene	
	<i>Micrococcus</i> spp.
	<i>Streptococcus anginosus</i>
	<i>Staphylococcus cohnii</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

Tabelle 25 Unterschiede der Testungen in Tansania und Deutschland

5.4 Antibiogramme

In der Tabelle 26 ist die Gesamtzahl der Resistenzen der isolierten gramnegativen Erreger aufgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass bei den zwei nachgewiesenen *Pantoea*-Stämmen keine Resistenztestung durchgeführt wurde und somit die Gesamtzahl der getesteten Erreger $n = 105$ Erreger entspricht. Ebenso wurden in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen nicht für alle Erreger dieselben Antibiotika getestet, weshalb die Anzahl der getesteten Antibiotika variiert.

Gramnegative Erreger	Resistenzen		
	N	R	%
Antibiotikum			
Ampicillin	105	84	80%
Amoxicillin/Clavulansäure	104	30	29%
Piperacillin	100	70	70%
Piperacillin/Tazobactam	100	3	3%
Ticarcillin	100	70	70%
Mecillinam	100	32	32%
Cefuroxim	103	33	32%
Cefotaxim	105	19	18%
Cefpodoxim	104	28	27%
Ceftazidim	105	10	10%
Cefepim	105	22	21%
Fosfomycin	104	10	10%
Norfloxacin	100	47	47%
Ciprofloxacin	105	25	24%
Levofloxacin	105	25	24%
Trimethoprim	97	56	58%
Co-trimoxazol	104	59	57%
Tobramycin	104	15	14%
Gentamicin	104	12	12%
Amikacin	104	3	3%
Aztreonam	104	21	20%
Meropenem	105	0	0%
Imipenem	105	0	0%
Ertapenem	105	9	9%
Colistin	104	10	10%

Tabelle 26 Resistenzen aller gramnegativen Erreger

Die folgenden Tabellen (Tabellen 27 - 33) zeigen die Ergebnisse der Resistenztestungen der zahlenmäßig am häufigsten isolierten Erreger. Hierbei sind nur die Erreger aufgeführt, die mindestens vier Mal isoliert werden konnten ($n \geq 4$).

Ebenfalls sind in diesen Tabellen die Ergebnisse der Resistenztestung in Deutschland den Ergebnissen der Resistenztestungen in Tansania gegenübergestellt. Für Antibiotika, welche sowohl in Deutschland als auch in Tansania getestet wurden, ist in den Tabellen die Übereinstimmung der Ergebnisse anhand der „Errors“ und des „Categorical Agreement“ aufgelistet

Insgesamt wurden hohe Resistenzen gegenüber den Betalaktam-Antibiotika Ampicillin (80%) und Piperacillin (70%) gefunden. Auch bei der Kombination von Ampicillin mit Clavulansäure (29%), Fluorchinolonen der zweiten und dritten Gruppe (je 24%) und vor allem bei Cotrimoxazol (57%) fand sich eine erhöhte Resistenzrate. Insbesondere bei den häufig isolierten *E. coli* wurde eine ausgeprägte Resistenz gegenüber Ciprofloxacin (37%) dokumentiert, wobei auch moderate Resistenzen gegenüber den Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation (je 24%) nachgewiesen wurden. Die getesteten Carbapeneme (0-9%) sowie Piperacillin/Tazobactam (3%) wiesen unter allen isolierten Bakterien die niedrigsten Resistenzen auf.

Der Vergleich der an beiden Studienorten durchgeführten Laboruntersuchungen ergab für die zwei am häufigsten isolierten Erreger (*E. coli* und *Klebsiella* spp.) eine hohe Übereinstimmungsrate mit einer Quote von meist >90 % (Tabellen 27 und 28). Bei den weniger häufig isolierten Bakterien, insbesondere bei *Enterobacter* spp., waren die Übereinstimmungsraten teilweise niedriger (Tabelle 29).

Escherichia coli	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N ¹	R	%	N ¹	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Ampicillin	62	46	74%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	62	11	18%	61	12	20%	61	0	2	1	58	95%
Piperacillin	62	46	74%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/Tazobactam	62	2	3%	61	4	7%	61	5	2	0	54	89%
Ticarcillin	62	46	74%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mecillinam	62	12	19%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	-	-	61	1	2%	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	62	15	24%	61	15	25%	61	0	0	1	60	98%
Cefotaxim	62	15	24%	61	15	25%	61	0	1	1	59	97%
Cefpodoxim	62	15	24%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	62	9	15%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepim	62	16	26%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	62	1	2%	61	1	2%	61	0	1	1	59	97%
Nitrofurantoin	-	-	-	61	0	0%	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	62	33	53%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	62	23	37%	61	26	43%	61	5	3	2	51	84%
Levofloxacin	62	23	37%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	61	47	77%	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	62	48	77%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	62	47	76%	61	46	75%	61	0	0	1	60	98%
Tobramycin	62	12	19%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	62	12	19%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	62	3	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	62	15	24%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	62	0	0%	61	0	0%	61	0	0	0	61	100%
Imipenem	62	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	62	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	62	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27 Resistenzen E.coli

¹ Ein E. coli wurde in Tansania nicht getestet, da er dort als Pseudomonas fehlidentifiziert wurde

Klebsiella spp.	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N	R	%	N	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Ampicillin	18	18	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	18	1	6%	18	1	6%	18	0	0	0	18	100%
Piperacillin	18	18	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/Tazobactam	18	0	0%	18	1	6%	18	0	1	0	17	94%
Ticarcillin	18	18	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mecillinam	18	6	33%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	-	-	18	0	0%	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	18	1	6%	18	1	6%	18	0	0	0	18	100%
Cefotaxim	18	1	6%	18	1	6%	18	0	0	0	18	100%
Cefpodoxim	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepim	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	18	1	6%	18	5	28%	18	0	4	0	14	78%
Nitrofurantoin	-	-	-	18	1	6%	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	18	0	0%	18	0	0%	18	0	0	0	18	100%
Levofloxacin	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	18	4	22%	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	18	6	33%	18	5	28%	18	0	0	1	17	94%
Tobramycin	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	18	1	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	18	0	0%	18	0	0%	18	0	0	0	18	100%
Imipenem	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	18	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 28 Resistenzen Klebsiella spp.

<i>Enterobacter</i> spp.	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N	R	%	N	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Ampicillin	7	5	71%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	7	6	86%	7	1	14%	7	0	0	5	2	29%
Piperacillin	7	3	43%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/Tazobactam	7	0	0%	7	0	0%	7	0	0	0	7	100%
Ticarcillin	7	3	43%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mecillinam	7	2	29%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	-	-	7	6	86%	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	7	6	86%	7	0	0%	7	1	0	6	0	0%
Cefotaxim	7	0	0%	7	0	0%	7	0	0	0	7	100%
Cefpodoxim	7	2	29%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepim	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	7	2	29%	7	6	86%	7	0	3	0	4	57%
Nitrofurantoin	-	-	-	7	0	0%	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	7	2	29%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	7	0	0%	7	0	0%	7	2	0	0	5	71%
Levofloxacin	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	7	0	0%	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	7	1	14%	7	1	14%	7	0	1	1	5	71%
Tobramycin	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	7	0	0%	7	0	0%	7	0	0	0	7	100%
Imipenem	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	7	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	7	3	43%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 29 Resistenzen *Enterobacter* spp.

<i>Proteus mirabilis</i>	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N	R	%	N	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Ampicillin	4	2	50%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Piperacillin	4	2	50%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/Tazobactam	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Ticarclillin	4	1	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mecillinam	4	4	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	-	-	4	0	0%	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	4	0	0%	4	1	25%	4	1	0	0	3	75%
Cefotaxim	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Cefpodoxim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Nitrofurantoin	-	-	-	4	4	100%	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Levofloxacin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	4	3	75%	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	4	2	50%	4	2	50%	4	0	0	0	4	100%
Tobramycin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Imipenem	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	4	4	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 30 Resistenzen *Proteus mirabilis*

<i>Pseudomonas</i> spp. Antibiotikum	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N	R	%	N	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Ampicillin	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/Tazobactam	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Ticarcillin	4	1	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mecillinam	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	4	1	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefotaxim	4	2	50%	4	0	0%	4	0	0	2	2	50%
Cefpodoxim	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepim	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	4	1	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nitrofurantoin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	4	4	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Levofloxacin	4	1	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tobramycin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	4	0	0%	4	0	0%	4	0	0	0	4	100%
Imipenem	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapenem	4	3	75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	4	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 31 Resistenzen *Pseudomonas* spp.

<i>Acinetobacter junii</i>	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania		
	N	R	%	N ¹	R	%
Antibiotikum	5	5	100%	-	-	-
Ampicillin	5	5	100%	3	0	0%
Amoxicillin/Clavulansäure	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	-	-	-	3	0	0%
Piperacillin/Tazobactam	-	-	-	-	-	-
Ticarcillin	5	5	100%	-	-	-
Mecillinam	5	5	100%	-	-	-
Cefoxitin	5	5	100%	3	1	33%
Cefuroxim	5	0	0%	3	1	33%
Cefotaxim	5	5	100%	-	-	-
Ceftazidim	5	0	0%	-	-	-
Cefepim	5	5	100%	-	-	-
Fosfomycin	5	5	100%	3	0	0%
Nitrofurantoin	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	5	5	100%	-	-	-
Ciprofloxacin	5	0	0%	3	1	33%
Levofloxacin	5	0	0%	-	-	-
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	5	5	100%	-	-	-
Cotrimoxazol	5	0	0%	3	1	33%
Tobramycin	5	0	0%	-	-	-
Gentamicin	5	0	0%	-	-	-
Amikacin	5	0	0%	-	-	-
Aztreonam	5	5	100%	-	-	-
Meropenem	5	0	0%	3	0	0%
Imipenem	5	0	0%	-	-	-
Ertapenem	5	5	100%	-	-	-
Colistin	5	0	0%	-	-	-

Tabelle 32 Resistenzen *Acinetobacter junii*

¹ In Tansania wurden nur 3 *Acinetobacter junii* getestet, da zwei der *Acinetobacter junii* dort nicht identifiziert wurden

Staphylococcus aureus	Resistenzen Deutschland			Resistenzen Tansania			Vergleich der Resistenztestungen					
	N	R	%	N	R	%	N	Minor Error	Major Error	Very Major Error	Categorical Agreement	Categorical Agreement %
Penicillin G	6	5	83%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	6	5	83%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/Clavulansäure	6	1	17%	6	0	0%	6	0	0	1	5	83%
Flucloxacillin	6	1	17%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefuroxim	-	-	-	6	0	0%	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxon	-	-	-	6	0	0%	-	-	-	-	-	-
Ceftarolin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefoxitin	-	-	-	6	1	17%	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	6	1	17%	6	1	17%	6	5	0	0	1	17%
Levofloxacin	6	1	17%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moxifloxacin	6	1	17%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetracyclin	6	0	0%	6	0	0%	6	0	0	0	6	100%
Co-trimoxazol	6	0	0%	6	0	0%	6	0	0	0	6	100%
Gentamicin	6	1	17%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	6	1	17%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	-	-	-	6	0	0%	-	-	-	-	-	-
Daptomycin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clindamycin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erythromycin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	-	-	-	6	0	0%	-	-	-	-	-	-
Quinupristin/Dalfopristin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linezolid	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rifampicin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chloramphenicol	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fusidinsäure	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mupirocin	6	0	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 33 Resistenzen Staphylococcus aureus

6 DISKUSSION

HWIs gehören weltweit zu den häufigsten bakteriell verursachten Infektionskrankheiten (Medina & Castillo-Pino, 2019; O'Brien et al., 2016). Auch in Tansania ist die Infektion der Harnblase und der unteren Harnwege eine regelmäßig diagnostizierte Erkrankung (Mchomvu et al., 2019). Da antimikrobielle Resistenzen auf dem afrikanischen Kontinent, gerade in Ländern mit niedrigem oder mittlerem durchschnittlichen Einkommen, nicht ausreichend beschrieben sind, ist anzunehmen, dass die Zunahme der Resistenzen gegenüber gängigen Antibiotika nicht nur in der westlichen Welt ein großes Problem bei der Behandlung von Infektionskrankheiten darstellt (Bernabé et al., 2017). Zudem wurde 2020 in einer prospektiven Studie aus einer nördlichen Region Tansanias festgestellt, dass die Diagnose von HWIs signifikant mit *E. coli*-Infektionen des Blutstroms zusammenhängt, was die möglichen schwerwiegenden Folgen von unbehandelten oder unzureichend behandelten Infektionen unterstreicht (Madut et al., 2020). Folglich ist es von entscheidender therapeutischer Relevanz, sowohl das Erregerspektrum von HWIs als auch die Resistenzlage der uropathogenen Erreger gegenüber den verwendeten Antibiotika zu kennen.

6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In dieser Studie wurden im Zeitraum von 16. Oktober bis 6. Dezember 2019 insgesamt 270 Urinproben von ambulanten Patienten des BDH untersucht. Hierbei waren unter den Studienteilnehmer 220 (81,5%) Probanden weiblich und 50 (18,5%) Probanden männlich, mit einem Durchschnittsalter von 33,8 Jahren. Bei 104 der insgesamt 270 Urinproben konnte mindestens ein uropathogener Erreger in der Urinkultur nachgewiesen werden, was einer Positivitätsrate von 38,5 % entsprach. Unter den überwiegend gramnegativen uropathogenen Erregern war *E. coli* mit 23% das am häufigsten nachgewiesene Bakterium, gefolgt von *Klebsiella* spp. mit 7% und *Enterobacter* spp. mit 3%. Der häufigste grampositive Erreger war *S. aureus* mit 2 %. Die Resistenztestungen bei den gramnegativen Bakterien (90 % der uropathogenen Erreger) ergaben sehr hohe Resistenzen gegenüber Antibiotika wie Ampicillin (80%), Piperacillin (70%), Ticarcillin (70%) und Cotrimoxazol (57%) bei erhöhten Resistenzwerten gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (29%), Mecillinam (32%), Ciprofloxacin (24%) oder Cephalosporinen wie Cefuroxim (32%) und Cefotaxim (18%). Nur leicht erhöhte Resistenzen zeigten die Ergebnisse bei Fosfomycin (10%) und Colistin (10%), wobei Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam (3%), Amikacin (3%) oder den Carbapenemen Meropenem (0%) und Imipenem (0%) sehr selten bis überhaupt nicht nachzuweisen waren. Die Resistenztestungen der *S. aureus* ergaben gegenüber Penicillin G und Ampicillin ausgeprägte Resistenzen (83%) bei moderaten Resistenzen gegen

Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin, Gentamycin, Imipenem und allen Fluorchinolonen (je 17%). Gegen die restlichen Antibiotika waren die isolierten *S. aureus* zu 100% sensibel.

6.2 Einordnung der Ergebnisse in die internationale Literatur

6.2.1 Epidemiologie

Sowohl die hohe Anzahl an weiblichen Probanden (220 weiblich / 50 männlich) als auch die in allen Altersgruppen erhöhte Positivitätsrate bei weiblichen Probanden bestätigt die Annahme, dass auch in Tansania Frauen häufiger als Männer unter HWIs leiden. Eine Studie zu HWIs in Uganda sowie eine weitere Studie aus Ruanda zeigen ebenfalls bei der Prävalenz von HWIs in Ostafrika höhere Infektionszahlen bei Frauen (Muvunyi et al., 2011; Odoki et al., 2019). In der hier vorliegenden Arbeit sind Probandinnen in der Altersgruppe zwischen 21 und 40 Jahren (n=102) zahlenmäßig am stärksten vertreten, jedoch ergaben sich bei den Patientinnen der Altersgruppe 0 bis 20 Jahre, 41 bis 60 Jahre und 61 bis 80 Jahre deutlich höhere Positivitätsraten (44%; 54%; 68%). Dass die Positivitätsrate bei 21- bis 40-jährigen Probandinnen mit 34% relativ niedrig ist, könnte damit zusammenhängen, dass bei schwangeren Frauen dieser Altersspanne schon bei lediglich mild ausgeprägten Symptomen häufig direkt eine Urindiagnostik zur Vorsorge verordnet wird, um potenziell komplizierte HWIs bei schwangeren Frauen frühzeitig zu erkennen. Die generell erhöhte Prävalenz von HWIs im Alter zwischen 20 und 30 Jahren beschreiben übereinstimmend Studien aus Uganda und Äthiopien (Odoki et al., 2019; Tesfa et al., 2021). Dies steht im Zusammenhang mit den 2015 von Flores-Mireles et al. beschriebenen Risikofaktoren für eine HWI, die neben dem weiblichen Geschlecht auch regelmäßige sexuelle Aktivität beinhalten, welche in diesem Alter mutmaßlich am höchsten ist (Flores-Mireles et al., 2015; F. Wagenlehner et al., 2021). Ebenso lässt sich aus dem Risikofaktor „hohes Alter“ die hohe Positivitätsrate bei älteren Menschen (>60 Jahre) erklären (Flores-Mireles et al., 2015).

6.2.2 Urinstreifentest

Die Ergebnisse der durchgeführten Urinstreifentests zeigen deutlich, dass das Prüfen der Urinproben auf Leukozyten und Nitrit eine wichtige Rolle als Vorhersagetest bei HWIs spielen kann. Hierbei bestätigt sich allerdings, dass der Leukozytennachweis im Urin nur ein Screeningtest mit beschränkter Aussagekraft ist (Chu & Lowder, 2018). Die insgesamt hohe Sensitivität von 0,94 bei zusätzlich steigendem PPW von 0,42 bei „fraglich positiv“ auf 0,94 bei „500 Leukozyten/ μ l“ zeigt, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit verbessert wird, je höher der Leukozytennachweis ist. Die insgesamt geringe Spezifität von 0,57 bei Leukozytennachweis zeigt allerdings, dass nicht jeder Leukozytennachweis auf dem

Urinstreifentest auch wirklich einen HWI detektiert, weshalb zusätzlich auf das Vorhandensein von Nitrit getestet werden sollte.

Nitrit hingegen als alleiniger Screeningparameter bietet sich ebenfalls nicht an, da die Sensitivität („fraglich positiv“ oder „positiv“) bei nur 0,40 liegt. Allerdings ist die hohe Spezifität (0,95) hilfreich für die Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne HWI.

Beide Screeningparameter sind somit vor allem gemeinsam betrachtet bei symptomatischen Patienten als Vorhersagetests aussagekräftig. Dennoch müssen positive Tests durch mikrobiologische Untersuchungen bestätigt werden, bevor eine Therapie eingeleitet werden kann. Ebenso schließt ein negatives Urinstreifentestergebnis eine Infektion der Harnwege nicht vollständig aus.

6.2.3 Erregerverteilung

Insgesamt konnten bei 104 von 270 Urinproben uropathogene Bakterien in der Urinkultur nachgewiesen werden. Bei den restlichen 166 Probanden war entweder die zu Grunde liegende Erkrankung keine HWI oder aber die abgegebene Urinprobe war kontaminiert und konnte aus diesem Grund nicht examiniert werden. Da in dieser Studie ausschließlich ambulante Patienten teilnahmen, war eine erneute Urinabgabe im Nachhinein nicht möglich. Aus diesem Grund könnte die Prävalenz der HWIs dieser Studie fälschlicherweise erniedrigt sein.

Die dominanten uropathogenen Bakterien, die in dieser Studie nachgewiesen wurden, waren *E. coli* (23%), *Klebsiella* spp. (7%) und *Enterobacter* spp. (3%). Diese Ergebnisse sind entsprechend einer Studie aus dem Norden Tansanias, in der ebenfalls *E. coli* die häufigsten und *Klebsiella* spp. die zweithäufigsten uropathogenen Erreger bei HWIs darstellen, allerdings in höherem prozentualem Ausmaß (Mbwambo et al., 2021). Hierbei ist zu beachten, dass die überwiegende Mehrheit der Probanden der angegebenen Studie männlich war, da diese vornehmlich aus einer urologischen Ambulanz stammten. Die geringe Anzahl an grampositiven Erregern in der hier vorliegenden Arbeit (4%) entspricht der ebenfalls geringen Anzahl an grampositiven Erregern in der Studie von Mbwambo et al. aus dem Jahr 2021, wobei auch hier *S. aureus* den häufigsten grampositiven Erreger darstellte (Mbwambo et al., 2021).

In einer pädiatrischen Studie aus Mwanza in Nordtansania wurde ebenfalls *E. coli* als der häufigste uropathogene Erreger festgestellt (Mushi et al., 2019). Eine weitere Untersuchung von Urinproben bei schwangeren Frauen aus der Großstadt Dar es Salam in Tansania sowie eine groß angelegte Übersichtsstudie zu HWIs in Afrika beschreiben ebenfalls *E. coli* als den häufigsten und *Klebsiella* spp. als den zweithäufigsten Erreger bei HWIs (Moyo et al., 2010; Tansarli et al., 2013). Weniger häufig beschriebene uropathogene Bakterien der angegebenen Studien variieren in der Häufigkeit im Vergleich zu dieser Studie. Diese Unterschiede in der

Anzahl oder Art der Erreger sind möglicherweise durch geographische Unterschiede gegeben, sowie durch die mit 270 Probanden relativ niedrige Teilnehmerzahl dieser Studie. Eine weitere mögliche Erklärung für die Unterschiede in der Anzahl der weniger häufig isolierten Erreger könnte auch sein, dass in anderen Studien die exakte Erregeridentifikation nicht mittels MALDI-TOF, sondern ausschließlich mittels Identifizierung der Erreger über Agarmedien stattgefunden hat. Dadurch wurden eventuell in vorangegangenen Studien die weniger häufig vorkommende Erreger fälschlicherweise als *E. coli* klassifiziert.

Weiterhin belegen die beiden schon genannten Studien aus Ruanda und Uganda die Dominanz von *E. coli* als Auslöser von HWIs sowohl bei ambulanten als auch bei nosokomialen Infektionen (Muvunyi et al., 2011; Odoki et al., 2019). Im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit war allerdings in der Studie aus Uganda *S. aureus* der zweithäufigste Erreger bei HWIs (Odoki et al., 2019). Dies ist nicht die einzige wissenschaftliche Arbeit, in der *S. aureus* einen ätiologisch relevanten Erreger darstellt (Ekwealor et al., 2016; Mwaka et al., 2011). Im Vergleich dazu zeigt eine Studie zu HWIs aus Äthiopien *S. saprophyticus* als häufigsten grampositiven Erreger, welcher in der hier vorliegenden Studie nur in drei Urinkulturen nachgewiesen werden konnte (Tesfa et al., 2021). Frühere Studien haben die Zunahme von Staphylokokken-Infektionen der Harnwege mit der zunehmenden Verwendung von Blasenkathetern in Verbindung gebracht (Walker et al., 2017). Diese Annahme könnte erklären, warum in der hier vorliegenden Arbeit Staphylokokken ätiologisch kaum relevant sind, da die Probanden ausschließlich aus dem ambulanten Bereich stammten und keiner der Probanden einen Blasenkatheter trug.

Generell ist bei der Ätiologie von HWIs zu beschreiben, dass *E. coli*- Bakterien die häufigsten auslösenden Erreger darstellen, es jedoch regionale und eventuell auch saisonale Unterschiede im Erregerspektrum geben kann.

6.2.4 Nicht uropathogene Erreger

Zusätzlich zu den uropathogenen Erregern wurden in dieser Arbeit 24 nicht-uropathogene Erreger isoliert. Hierzu zählten zum einen die fünf in Deutschland zusätzlich nachgewiesenen Erreger, die sich im Nachhinein als mögliche Kontaminationen herausstellten. Zum anderen gab es in Tansania einige Fehlidentifikationen, bei denen fälschlicherweise nicht uropathogene Erreger als uropathogen eingestuft wurden (Tabelle 25). Hierbei sind die häufigsten Fehlidentifikationen darauf zurückzuführen, dass in Tansania die Identifikation der Bakterien vorwiegend über das Wachstumsverhalten auf dem UriSelectTM4-Agar stattfand, welches bei grampositiven Erregern nicht immer eindeutige Ergebnisse lieferte. Es wurden bei unklarem Wachstumsverhalten der Erreger auf den Agarplatten zwar zusätzliche Tests zur genaueren Identifikation, wie beispielsweise die Koagulase- oder Katalase-Reaktion, durchgeführt, jedoch

lieferten auch diese Folgeuntersuchungen nicht ausschließlich eindeutige Ergebnisse. Somit wurden Erreger, die in Tansania als potenziell uropathogen klassifiziert wurden, nachträglich in Homburg als nicht uropathogen klassifiziert.

Bei den gramnegativen Erregern gab es sieben Fehlidentifizierungen, was vermutlich ebenfalls auf das nicht eindeutige Wachstumsverhalten der Erreger auf dem UriSelect™4-Agar zurückzuführen ist. Beispielsweise ist die Verwechslungsgefahr von *Citrobacter freundii* mit *E. coli* gegeben, was von Perry et al. 2003 beschrieben wurde und in dieser Arbeit bei einer Identifizierung der Fall war (Perry et al., 2003). Ein weiterer Grund für Fehlidentifikationen kann auf eventuelle Ungenauigkeiten beim Herstellen der Wachstumsmedien zurückgeführt werden. Dies hätte zur Folge gehabt, dass aufgrund fehlerhafter Zusammensetzung der Nährmedien das Wachstumsverhalten auf diesen nicht standardisiert abgelaufen wäre und die Identifikation der Erreger somit erschwert gewesen wäre.

6.2.5 Resistenzen

Bei der Betrachtung der Resistenzen gegenüber bestimmten Antibiotika fällt auf, dass gegenüber Ampicillin, ohne die heutzutage gängige Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren, sehr hohe Resistenzen bei allen Erregern zu finden waren (50-100%). Dies zeigt Übereinstimmungen mit den Resistenzwerten aus verschiedenen Studien wie beispielsweise aus dem Norden Tansanias oder aus Ruanda (Mbwambo et al., 2021; Muvunyi et al., 2011). Ähnlich den bei der hier vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Resistenzen von 74% bei *E. coli* gegenüber Ampicillin beschrieb auch schon die Studie von Urassa et al. aus dem Jahr 1997, dass in Ostafrika über 80 % der uropathogenen *E. coli* gegenüber Ampicillin resistent sind (Urassa et al., 1997).

Die Resistenzwerte aller gramnegativen Erreger gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (29%) in dieser Arbeit sind, verglichen mit den Resistenzwerten der Studien aus Nord-Tansania und Ruanda, deutlich geringer (Mbwambo et al., 2021; Muvunyi et al., 2011). Dabei sind aus der hier vorliegenden Arbeit vor allem die niedrigen Resistenzwerte von *E. coli* (18%) und *Klebsiella* spp. (6%) zu nennen, während *Enterobacter* spp. (86%) und *Acinetobacter junii* (100%) deutlich höhere Resistenzraten gegenüber der Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure aufweisen. In einer weiteren Studie, welche ebenfalls in Tansania, jedoch ausschließlich bei unterernährten Kleinkindern durchgeführt wurde, ließen sich mit insgesamt 85,4 % sehr hohe Resistenzwerte bei uropathogenen Erreger gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure nachweisen (Ahmed et al., 2015). Eine Ursache hierfür kann in Tansania die häufige Verschreibung von Amoxicillin/Clavulansäure sein, unter anderem aufgrund der Therapieempfehlung von HWIs bei schwangeren Frauen (*Standard Treatment Guidelines of The United Republic of Tanzania Ministry of Health and Social Welfare, 2013*).

Zur Überprüfung der relativ geringen Resistenzraten von *E. coli* und *Klebsiella* spp. gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure im Studiengebiet Bagamoyo sind weitere Untersuchungen zu empfehlen.

Wie aus den "Standard Treatment Guidelines" Tansanias ebenfalls hervorgeht, ist Ciprofloxacin die Medikation der ersten Wahl bei unkomplizierten HWIs in Tansania (*Standard Treatment Guidelines of The United Republic of Tanzania Ministry of Health and Social Welfare, 2013*). Abgesehen von den 37% der Resistenzen von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin, waren alle übrigen häufig isolierten gramnegativen Bakterien zu 100% sensibel gegenüber Ciprofloxacin. Diese hohe Sensibilität (*E. coli* ausgenommen) steht im Widerspruch zu einer bereits erwähnten Studie aus dem Norden Tansanias (Mbwambo et al., 2021) und einer weiteren Studie von Fasugba et al. aus 2015, welche besagt, dass Ciprofloxacin-Resistenzen bei HWIs generell zunehmend sind (Fasugba et al., 2015). Auch die schon genannte Studie aus Ruanda zeigt mit Resistenzwerten aller isolierten Erreger von 41,3% gegenüber Ciprofloxacin deutlich höhere Werte als die Gesamtresistenzen der hier vorliegenden Arbeit gegenüber Ciprofloxacin mit 24% (Muvunyi et al., 2011). Ähnlich wie in den erwähnten Studien (Fasugba et al., 2015; Mbwambo et al., 2021; Muvunyi et al., 2011), jedoch ebenfalls etwas niedriger, ist die hohe Resistenzzahl von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin mit 37%.

Insgesamt ist die Resistenzrate aller gramnegativen Erreger dieser Studie mit 24% gegenüber dem (nach tansanischen Empfehlungen) Erstlinienmedikament Ciprofloxacin dennoch als hoch zu bewerten. Dies ist besorgniserregend und sollte dazu führen, dass Ciprofloxacin als Medikation der ersten Wahl, unter Berücksichtigung der weitaus höheren Resistenzraten in anderen Studien, kritisch hinterfragt werden sollte. Hierfür spricht auch, dass frühere Untersuchungen einen klaren Zusammenhang zwischen der weit verbreiteten Verwendung von Ciprofloxacin und der anschließenden Induktion von Resistenzen gezeigt haben (Malmros et al., 2019). Zudem ist bei der Verwendung von Ciprofloxacin aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen generell Vorsicht geboten, wie aus dem „Rote-Hand-Brief“ von 2019 hervorgeht (*BfArM, Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika, 2019*)

Die Resistenztestungen für Trimethoprim und Cotrimoxazol ergaben insgesamt hohe Werte bei allen gramnegativen Erregern (58% und 57%), wobei diese unter den *E. coli* am höchsten waren (77% und 76%). Diese erhöhten Resistenzwerte decken sich mit den Resultaten aus einigen Studien, die zuvor in Ostafrika durchgeführt wurden (Mbwambo et al., 2021; Muvunyi et al., 2011; Tesfa et al., 2021). Resistenzen von über 80% bei *E. coli* gegenüber Cotrimoxazol beschreibt auch die Studie von Urassa et al. von 1997 (Urassa et al., 1997). *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. waren mit 33% und 14 % weniger häufig resistent gegen Cotrimoxazol, wobei bei den weniger häufig isolierten Erregern eine Aussage über die prozentuale Häufigkeit

aufgrund der geringen Fallzahl generell erschwert ist. Dennoch ist festzuhalten, dass die Resistenzen der weniger häufig isolierten Erreger gegenüber Cotrimoxazol nicht so hoch waren, wie in den hier schon genannten Studien (Mbwambo et al., 2021; Muvunyi et al., 2011; Tesfa et al., 2021) .

Verglichen mit der Resistenzlage in Deutschland ist die Zahl an Cotrimoxazol-Resistenzen jedoch sehr hoch, wie eine Untersuchung aus Deutschland aus dem Jahr 2018 zeigt (Klingeberg et al., 2018). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Tansania das Antibiotikum Cotrimoxazol bei HIV-positiven Patienten lange Zeit als Medikation zu Prävention von *Pneumocystis jirovecii* Pneumonien verwendet wurde. Da in Tansania die Verbreitung des HI-Virus und damit einhergehend die Prävalenz von AIDS-Erkrankungen ein deutlich größeres Problem als in Deutschland darstellt, könnte dies den hohen Gebrauch an Cotrimoxazol in der Vergangenheit erklären (Church et al., 2015; Smith & Gazzard, 1991).

Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation waren bei den isolierten *E. coli* jeweils gleich hoch (Cefuroxim 24%, Cefotaxim 24%). Mit der 1997 beschriebenen Sensibilität der *E. coli* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation von über 80 % ist die Sensibilität in dieser Studie also etwas geringer (Urassa et al., 1997). Auch in der 2013 durchgeführten Studie von Tansarli et al., welche Resistenzen in ganz Afrika untersuchte, ist die Sensibilität von *E. coli* gegenüber Cefotaxim mit 92-99 % deutlich höher als in der hier vorliegenden Arbeit (Tansarli et al., 2013). Verglichen mit den von Mbwambo et al. 2021 in Tansania beschriebenen Resistenzwerten gegenüber Cefotaxim (47% bei *E.coli*, 63% bei *Klebsiella* spp.) waren die Resistenzen der hier vorliegenden Arbeit allerdings deutlich niedriger (Mbwambo et al., 2021). Eine mögliche Ursache für die generell erhöhten Resistenzwerte gegenüber Cephalosporinen in Tansania könnte auch hier wieder mit den Therapierichtlinien in Tansania zusammenhängen (*Standard Treatment Guidelines of The United Republic of Tanzania Ministry of Health and Social Welfare, 2013*). Ceftriaxon als Cephalosporin der dritten Generation stellt bei schweren Fällen von HWIs das intravenöse Medikament der Wahl dar. Bei erhöhtem Einsatz könnte somit auch die Resistenzbildung in den uropathogenen Bakterien erhöht sein.

Die Antibiotika mit der höchsten Wirksamkeit gegenüber allen häufigen Erregern waren vor allem in der Gruppe der Carbapeneme zu finden, wobei kein einziges Bakterium Resistenzen gegen Meropenem oder Imipenem aufwies. Ebenso zeigten Fosfomycin, Amikacin, Colistin und Piperacillin/Tazobactam hohe Wirksamkeit. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten aus früher durchgeführten Studien zu HWIs aus afrikanischen Ländern überein (Tansarli et al., 2013; Tesfa et al., 2021)

Unter den *Enterobacter* spp. fanden sich drei Erreger mit Colistin-Resistenzen. Diese bei *Enterobacter* spp. seltenen Resistenzen waren *a priori* nicht zu vermuten, da Colistin

normalerweise eine hohe Wirksamkeit gegenüber Enterobakterien aufweist. Das Polymyxin-Antibiotikum Colistin gilt häufig als "letzte Behandlungsoption" für die intravenöse Behandlung von multiresistenten gramnegativen Bakterien bei Menschen. Im Jahr 2015 wurden Plasmid-vermittelte Colistin-Resistenzgene (z. B. *mcr-1*) entdeckt, welche sich schnell zwischen gramnegativen Bakterien verbreiten können und somit eine erhebliche Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier darstellen (Anyanwu et al., 2021). In dieser Studie wurde jedoch keine Diagnostik für *mcr-1* Resistenzgene durchgeführt. Generell gibt es in Tansania nur wenige Daten über die Prävalenz von Colistin-Resistenz bei gramnegativen Erregern. Eine Studie aus Sansibar wies allerdings bei rektalen Abstrichen von Hotelangestellten eine unerwartet hohe *mcr-1*-Positivität bei *E. coli*-Stämmen von 55 % nach (Büdel et al., 2019). Weitere Untersuchungen sind dringend erforderlich, um das Ausmaß dieses Phänomens in Tansania und anderswo in Afrika zu quantifizieren.

Generell gesehen sind die in der hier vorliegenden Arbeit beschriebenen Resistenzen gegenüber den gängigen Antibiotika im Studienort Bagamoyo relativ hoch. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Tatsache sein, dass Antibiotika in Tansania häufig ohne gerechtfertigte Indikation und ohne Verschreibung eines Arztes zur Behandlung von diversen Krankheiten genutzt werden und „over the counter“ in Apotheken frei verkäuflich sind (Mboya et al., 2018).

6.2.6 Vergleich der Methoden

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Resistenztestung in Deutschland und Tansania fällt auf, dass für *E. coli* und *Klebsiella* spp. die getesteten Resistenzen meist übereinstimmten (Categorical Agreement >90%). Ausnahmen sind hierbei die Resistenztestungen von *E. coli* gegenüber Piperacillin/Tazobactam (Categorical Agreement 89%) und Ciprofloxacin (Categorical Agreement 84%). Für die geringere Übereinstimmung der Ergebnisse sind in beiden Fällen unter anderem fünf Minor Errors ursächlich. Diese entstanden, wenn ein als sensibel eingestufte Erreger am einen Studienort bei der Resistenztestung am anderen Studienort der Kategorie „I“ (susceptible, increased exposure) zugewiesen wurde. Gemäß den EUCAST-Leitlinien gilt, dass bei Nachweis eines Resistenztestungsergebnisses als „I“ zwar eine höhere Dosierung (z.B. intravenöse statt perorale Gabe) des beschriebenen Antibiotikums verwendet werden soll, die Erreger jedoch effektiv durch das getestete Antibiotikum bekämpft werden können. Daher können die „Minor Errors“ hier als zu vernachlässigen gewertet werden (EUCAST: New S, I and R Definitions, 2019). Eine weitere Erklärung für die fehlenden Übereinstimmungen der Ergebnisse könnten kleinere Messfehler bei der Resistenztestung in Tansania gewesen sein, da das Ablesen der AST-Platten in Tansania manuell durchgeführt wurde.

Eine weitere Ausnahme der hohen Übereinstimmungsraten bilden die Resistenzen von *Klebsiella* spp. gegenüber Fosfomycin (78%). Hierbei ist zu beachten, dass Fosfomycin wegen eingeschränkter Beurteilbarkeit in den EUCAST Kriterien eigentlich nicht für die Testung bei *Klebsiella* spp. empfohlen wird.

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass die manuelle Erregeridentifikation sowie die Resistenztestung mittels Agardiffusion in Tansania für *E. coli* und *Klebsiella* spp. valide Ergebnisse in der Diagnostik von HWIs liefert. Eine Validierung anhand größerer Proben- und Patientenzahlen erscheint wünschenswert.

6.3 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Einschränkungen auf, die der weiteren Untersuchung bedürfen. Hierbei ist allem voran zu erwähnen, dass die Teilnehmeranzahl dieser Studie mit 270 Probanden relativ gering war und die hierbei entstandenen Ergebnisse durch größere Studien überprüft werden sollten, bevor Schlussfolgerungen für größere Populationen getroffen werden können. Dabei ist zu beachten, dass ein verlängerter Studienzeitraum von mehr als zwei Monaten sicherlich zu empfehlen wäre, um ggf. auch saisonale Veränderungen im Keimspektrum adäquat zu erfassen. Zudem ist diese Studie mit ihrem monozentrischen Design nur auf den Studienort Bagamoyo begrenzt gewesen. Es ist jedoch gut möglich, dass es in weiteren Regionen in Tansania ein ähnliches Erregerspektrum bei HWIs mit ähnlichem Resistenzprofil gegenüber den gängigen Antibiotika gibt, wie beispielweise die Studie zu HWI in Arusha zeigt (Mbwambo et al., 2021). Dennoch sind auch hier weitere Untersuchungen anzustreben, um diese Vermutung zu bestätigen.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit ist die Tatsache, dass Studienteilnehmer, deren Urinproben in der Kultur mit mehr als drei Erregern kontaminiert waren, nicht erneut untersucht werden konnten, da nur ambulante Patienten in diese Studie eingeschlossen waren. Aus diesem Grund könnte die Prävalenz von HWIs fälschlicherweise reduziert sein. Zu einer falsch niedrigen Prävalenz könnte ebenfalls beigetragen haben, dass etwaige langsam wachsende Pathogene wie beispielsweise *Aerococcus urinae* nicht durch die in dieser Studie durchgeführte Diagnostik erkannt werden konnten.

Die zweifach durchgeführte Untersuchung der Urinproben in Tansania und Deutschland ist bei dem Aufbau dieser Studie als vorteilhaft zu nennen. Zum einen war dadurch garantiert, dass die teilnehmenden Probanden direkt durch die behandelnden Ärzte über die Resistenztestungen informiert werden konnten, wodurch eine zielgerichtete Therapie der HWIs vor Ort ermöglicht wurde. Zum anderen konnten die Ergebnisse der manuell durchgeführten Laborarbeiten durch standardisierte Labormethoden in Deutschland überprüft werden.

6.4 Bedeutung der Studie

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse, mit kritischem Blick auf die Limitationen dieser Arbeit, sind ambulant erworbene HWIs in Bagamoyo ein häufiger Grund für die Konsultation in der Notaufnahme und in Krankenhausambulanzen. Hierbei sind gramnegative Bakterien mit etwa 90 % die häufigsten auslösenden uropathogenen Erreger. *E. coli* ist unter diesen mit deutlichem Abstand am häufigsten nachzuweisen, gefolgt von *Klebsiella* spp.. Resistenzen gegenüber Ampicillin, Piperacillin und Cotrimoxazol sind generell sehr häufig zu finden, wobei auch die Resistenzen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure und Ciprofloxacin, vorwiegend bei *E. coli*-Bakterien, erhöht sind. Bei Piperacillin/Tazobactam, den Carbapenemen Imipenem und Meropenem sowie dem Reserveantibiotikum Colistin sind kaum Resistenzen zu finden. Die in Deutschland häufig zur Therapie von HWIs empfohlenen Substanzen Fosfomycin und Nitrofurantoin zeigen auch in Tansania ein günstiges Resistenzprofil.

Grundlegend ist zu erwähnen, dass durch die hohen Resistenzergebnisse von Amoxicillin/Clavulansäure und vor allem Ciprofloxacin in der hier vorliegenden Arbeit, diese als gängige Erstlinientherapie verwendeten Antibiotika kritisch hinterfragt werden müssen. Dies steht sowohl im Konsens mit weiteren Studien, welche in Ostafrika zum Thema Resistenzbildung bei uropathogenen Erregern durchgeführt worden sind, als auch mit der generell zunehmenden Resistenzlage von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin. Eine mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbare alternative Therapieoption bei HWIs wäre beispielsweise das Antibiotikum Fosfomycin, wobei auch dieses Ergebnis in weiteren Studien überprüft werden sollte.

Im Übrigen ist aus den hier vorliegenden Ergebnissen ersichtlich, dass die Resistenzbildung bei häufig verwendeten Antibiotika auch in Tansania eine bedeutsame Rolle spielt. Hierbei sollte vor allem der hohe und meist nicht von einem Arzt verschriebene Antibiotikaeinsatz reduziert und „Antibiotic Stewardship“-Aktivitäten im Gesundheitswesen forciert werden, um weitere Resistenzbildungen zu minimieren.

Sowohl die Identifikation der uropathogenen Erreger mittels manuell angelegter Urinkultur als auch die manuelle Resistenztestung durch die Agar-Diffusionsmethode liefern für die in dieser Arbeit häufig isolierten Erreger valide Ergebnisse, weshalb diese als Labormethode am Studienort durchaus empfehlenswert ist.

6.5 Zusammenfassender Ausblick

Im Studiengebiet Bagamoyo sind aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse weitere Untersuchungen zu antimikrobiellen Resistenzbildungen bei uropathogenen Erregern indiziert. Vor allem durch die hier nachgewiesene erhöhte Resistenzlage sowohl gegenüber Ciprofloxacin als auch gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure ist die Medikation der ersten Wahl mit diesen Antibiotika kritisch zu hinterfragen. Des Weiteren sind ergänzende Studien zur Resistenzlage bei anderen infektiösen Erkrankungen indiziert, um einen erweiterten Überblick über die Wirksamkeit von gängigen Antibiotika gegenüber den betreffenden Erregern zu erhalten.

Soweit möglich, sollten HWIs im BDH nicht allein durch Urinstreifentests oder Leukozytenzählung in der Urinmikroskopie diagnostiziert werden, sondern zusätzlich auch durch Urinkulturen bestätigt werden. Auch wenn bei ambulanten Patienten das Zeitfenster für die Diagnostik meist zu kurz ist, könnte aus den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchungen eine zielgerichtetere Therapie abgeleitet werden.

Bei stationär behandelten Patienten ist generell anzustreben, die empirisch antibiotische Therapie von HWIs mikrobiologisch zu verifizieren und anhand der Resistenztestungen eine gezielte Behandlung mit individuell gewählten wirksamen Antibiotika einzuleiten. Da hierzu jedoch ein etabliertes Labor mit ausreichenden Kapazitäten erforderlich ist und, gerade in Ländern des Globalen Südens mit einem fragilen Gesundheitssystem hierfür meist die finanziellen Mittel fehlen, ist es umso wichtiger, in groß angelegten Studien das Resistenzprofil der gängigen uropathogenen Erreger zu bestimmen, um die empirische Therapie zu verbessern.

7 PUBLIKATIONEN

Kernergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden durch den Doktoranden als Erstautor in der Fachzeitschrift „Tropical Medicine and Infectious Disease“ (Impact Factor: 3,711) veröffentlicht:

Schmider, J.; Bühler, N.; Mkwatta, H.; Lechleiter, A.; Mlaganile, T.; Utzinger, J.; Mzee, T.; Kazimoto, T.; Becker, S.L. (2022) Microbiological Characterisation of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Bagamoyo, Tanzania: A Prospective Study. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(6). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7060100>

8.2 Fragebogen

Research Study UTI
Bagamoyo



Questionnaire (Dodoso) Number

1. **Name (Jina):** _____
2. **Gender (Jinsia):** Mwanaume _____/Mwanamke: _____
3. **Date of birth (Miaka ulipozaliwa)** _____ **Age (Umri):** _____
4. **Weight (Uzito):** _____
5. **Height (Urefu):** _____
6. **Place of birth (mahali ulipozaliwa)** _____
7. **Place of living (mahali unapoishi)** _____
8. **Source of water for (Chanzo cha maji unayotumia)**
 - **Drinking (kunywa)** _____
 - **Cooking (kupika)** _____
 - **Washing kuosha/kufua)** _____
9. **Okkupation (kazi)** _____
10. **Income/month (kipato kwa mwezi)** _____
11. **Symptoms of urinary tract infection {UTI} (Dalilli za maambukizi ya njia ya mkojo):**
 - **Fever (homa):** _____
 - **Flank pain (maumivu eneo la tumbo la chini):** _____
 - **Pollakiuria (kupata haja ya mkojo mara kwa mara kwa siku):** _____
 - **Dysuria: (maumivu unapokojoa mkojo):** _____
 - **Urine color change/turbidity: (muonekano wa mkonjo):** _____
12. **How long have you have noticed the symptoms (Ni kwa muda gani umekuwa na dalili za maambukizi ya njia ya mkojo):** _____

13. **Medication now (Dawa unayotumia sasahivi):**

Research Study UTI
Bagamoyo



14. Antibiotic medication until now (antibiotics mpaka leo)

15. Other Diseases (Ugonjwa tofauti)

16. Do you have a history of UTI symptoms, if yes, how frequently

(Umekuwa na dalili za mambukizi ya njia ya mkojo UTI siku za nyuma) kam
ndio, Ni mara ngapi) : _____

17. If already had UTI, which medication was used to treat

(kama ulishaugumia UTI, dawa gani ulitumia?)

18. Risk factors (Sababu hatarishi)

- Residual urine in bladder (mkojo kubaki kwenye kibofu): _____

- Permanent catheter (catheter kwa muda mrefu): _____

- Pregnancy (mimba): _____

- Diabetes mellitus (kisukari): _____

- High age above 60 years (umri mkubwa zaidi ya miaka 60): _____

- Regular sexual activity (kufanya ngono mara kwa mara): _____

-Others (mengineyo) :- _____

8.3 Mittelstrahlurin-Anleitung

Research Study UTI
Bagamoyo



How to do a midstream specimen of urine?

1. Before doing an MSU, **wash your hands and ideally your genitals** as well. Avoid touching any part of your genitals with the cup, as this will increase the risk of contamination.
2. Women - hold open the entrance to the vagina (your labia).
Men - pull back your foreskin.
3. Pass some urine into the toilet...
4. Without stopping the flow of urine, catch some urine in the sterile cup and fill up almost half of the cup...
5. Finish off by passing the rest of your urine into the toilet.
6. The sooner the sample is given to the laboratory, the better.

Jinsi ya kukusanya sampuli ya mkojo?

1. Kabla ya kuchukua sampuli ya mkojo, **osha viganja vya mikono yako na sehemu zako za siri kwa kutumia maji safi.**
Epuka kushika sehemu zako za siri na kikopo cha kuchukulia sampuli ya mkojo, hii itaongeza hatari ya uharibifu wa sampuli.
2. Wanawake - Tumia mikono yako kushikilia wazi mlango wa uke
Wanaume - Tumia mikono yako kuvuta ngozi ya mbele ya uume wako.
3. Kojoa kidogo kuelekea kwenye shimo la choo
4. Bila kuzuia mtiririko wa mkojo, kusanya sampuli ya mkojo wako kwenye kikopo na hakikisha unajaza karibu nusu ya kikopo
5. Maliza zoezi hili kwa kupitisha mkojo wako wote ndani ya choo.
6. Kabidhi sampuli ya mkojo wako maabara kwa uchunguzi.

8.4 Laborprotokoll

Research Study UTI
Bagamoyo



Urin Culture Bench Sheet

LABORATORY NUMBER:

Patient initials: _____

Sampling date: _____

Midstream Urine

Catheter Urine

	D1	D2
Steril		
Positiv		

	Positiv	Negativ
Inhibitor test:		

Tests	Results
Leucocytes:	Leu/ μ l
Nitrit:	
Protein:	g/l
pH:	
Blood:	Ery/ μ l
Glucose:	g/l

Colonies: 1 / 2 / 3 or more (E.coli)

Colony 1

Culture description: CFU/ml 10

Blood: -Color: _____ -Size: _____ -Hemolysis: _____ -Comment _____ _____	MacConkey: -Color: _____ -Size: _____ -Comment _____ _____	Uriselect: -Color: _____ -Size: _____ -Comment _____ _____
Isolation:		
Identification test:		
Gram-microscopy:		
Final ID:		
Cryo-vial No: BOX: _____ No: _____		

Colony 2

Culture description: CFU/ml 10

Blood: -Color: _____ -Size: _____ -Hemolysis: _____ -Comment _____ _____	MacConkey: -Color: _____ -Size: _____ -Comment _____ _____	Uriselect: -Color: _____ -Size: _____ -Comment _____ _____																																																												
Isolation:																																																														
Identification test:																																																														
Gram-microscopy:																																																														
Final ID:																																																														
Cryo-vial No: BOX: _____ No: _____																																																														
<p>1. Pathogen: _____</p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">R I S mm</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Ampicillin/sulbactam</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Piperacillin/tazobactam</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cefuroxime</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ceftriaxone</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Meropenem</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ciprofloxacin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Azithromycin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Tetracycline</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fosfomycin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nitrofurantoin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cefoxitin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>			Ampicillin/sulbactam					Piperacillin/tazobactam					Cefuroxime					Ceftriaxone					Meropenem					Ciprofloxacin					Azithromycin					Tetracycline					Fosfomycin					Nitrofurantoin					Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)					Cefoxitin				
Ampicillin/sulbactam																																																														
Piperacillin/tazobactam																																																														
Cefuroxime																																																														
Ceftriaxone																																																														
Meropenem																																																														
Ciprofloxacin																																																														
Azithromycin																																																														
Tetracycline																																																														
Fosfomycin																																																														
Nitrofurantoin																																																														
Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)																																																														
Cefoxitin																																																														
<p>2. Pathogen: _____</p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">R I S mm</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Ampicillin/sulbactam</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Piperacillin/tazobactam</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cefuroxime</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ceftriaxone</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Meropenem</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ciprofloxacin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Azithromycin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Tetracycline</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Fosfomycin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nitrofurantoin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cefoxitin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>			Ampicillin/sulbactam					Piperacillin/tazobactam					Cefuroxime					Ceftriaxone					Meropenem					Ciprofloxacin					Azithromycin					Tetracycline					Fosfomycin					Nitrofurantoin					Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)					Cefoxitin				
Ampicillin/sulbactam																																																														
Piperacillin/tazobactam																																																														
Cefuroxime																																																														
Ceftriaxone																																																														
Meropenem																																																														
Ciprofloxacin																																																														
Azithromycin																																																														
Tetracycline																																																														
Fosfomycin																																																														
Nitrofurantoin																																																														
Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)																																																														
Cefoxitin																																																														

8.5 Ergebnisprotokoll

Research Study UTI
Bagamoyo



Case Report Form for Urinary Tract Infection (UTI)

LABORATORY NUMBER: _____

Patient name: _____

Day of birth: _____

Sampling date: _____

Midstream Urine

Catheter Urine

<input type="checkbox"/>	- no growth: no pathogen found	Tests	Results	
		Leucocytes:	Leu/ μ l	
<input type="checkbox"/>	- $<10^3$ CFU/ml : insignificant bacterial count: contamination probable	Nitrit:		
		Protein:	g/l	
<input type="checkbox"/>	- 10^4 CFU/ml: contamination can not be excluded: consider to repeat examination	pH:		
		Blood:	Ery/ μ l	
<input type="checkbox"/>	- >2 pathogens: contamination probable control recommended	Glucose:	g/l	
<input type="checkbox"/>	1. Pathogen: _____ CFU/ml _____			
		R	I	S
	Ampicillin/sulbactam			
	Piperacillin/tazobactam			
	Cefuroxime			
	Ceftriaxone			
	Meropenem			
	Ciprofloxacin			
	Azithromycin			
	Tetracycline			
	Fosfomycin			
	Nitrofurantoin			
	Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)			
	Cefoxitin			

2. Pathogen: _____ CFU/ml _____		R	I	S
Ampicillin/sulbactam				
Piperacillin/tazobactam				
Cefuroxime				
Ceftriaxone				
Meropenem				
Ciprofloxacin				
Azithromycin				
Tetracycline				
Fosfomycin				
Nitrofurantoin				
Trimethoprim/sulfamethoxazole (= cotrimoxazole)				
Cefoxitin				

R = resistant
 I = intermediate
 S = sensitive

9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ausstrichschema zur Keimzahlbestimmung	26
Abbildung 2 Schemazeichnung Dreiösenausstrich.....	26
Abbildung 3 Hemmstofftest nach Inkubation.....	26
Abbildung 4 Vergleichsfelder eines Urinstreifentest.....	27
Abbildung 5 Anzahl der gewachsenen Bakterienkolonien	28
Abbildung 6 Wachstumsverhalten des UriSelect™4-Agar	30
Abbildung 7 Wachstumsverhalten auf MacConkey Agar	31
Abbildung 8 Vereinfachte Übersicht: Katalase und Koagulase.....	31
Abbildung 9 Oxidase DrySlide	32
Abbildung 10 Verteilung des Patientenkollektivs nach Alter und Geschlecht	41
Abbildung 11 Positivitätsrate bezogen auf das Alter und Geschlecht.....	41
Abbildung 12 Verteilung der isolierten Erreger	43
Abbildung 13 Uropathogene Erreger	44

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Uropathogene Bakterien	8
Tabelle 2 Nährmedien für die Bakterienkulturen.....	15
Tabelle 3 Bakterienreferenzstämme	15
Tabelle 4 Antibiotika zur Resistenztestung	15
Tabelle 5 Chemikalien.....	16
Tabelle 6 Verbrauchsmaterialien	16
Tabelle 7 Laborgeräte	16
Tabelle 8 Chemikalien / Lösungen/ Puffer	17
Tabelle 9 Verbrauchsmaterialien	17
Tabelle 10 Laborgeräte	17
Tabelle 11 Programme und Software	18
Tabelle 12 Bestandteile des Panels: Neg MIC EN 52.....	19
Tabelle 13 Bestandteile des Panels: Pos MIC33	20
Tabelle 14 Erwartete uropathogene Erreger.....	29
Tabelle 15 Breakpoints Enterobakterien	33
Tabelle 16 Breakpoints Pseudomonas spp.....	34
Tabelle 17 Breakpoints Enterococcus spp.....	34
Tabelle 18 Breakpoints Beta-hämolysierende Streptokokken	34
Tabelle 19 Breakpoints Staphylococcus aureus	34
Tabelle 20 Breakpoints Staphylococcus saprophyticus	35
Tabelle 21 Vergleich der Resistenzen	40
Tabelle 22 Nitrit-Nachweis für positive und negative Urinkulturen.....	42
Tabelle 23 Leukozyten-Nachweis für positive und negative Urinkulturen.....	42
Tabelle 24 Zusammenhang zwischen Leukozyturie und dem Vorhandensein von Nitrit im Urin bei positiver Urinkultur.....	43
Tabelle 25 Unterschiede der Testungen in Tansania und Deutschland	46
Tabelle 26 Resistenzen aller gramnegativen Erreger	47

Tabelle 27 Resistenzen E.coli.....	49
Tabelle 28 Resistenzen Klebsiella spp.	50
Tabelle 29 Resistenzen Enterobacter spp.	51
Tabelle 30 Resistenzen Proteus mirabilis	52
Tabelle 31 Resistenzen Pseudomonas spp.....	53
Tabelle 32 Resistenzen Acinetobacter junii	54
Tabelle 33 Resistenzen Staphylococcus aureus	55

10 LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed, M., Moremi, N., Mirambo, M. M., Hokororo, A., Mushi, M. F., Seni, J., Kamugisha, E., Mshana, S. E. (2015). Multi-resistant gram negative enteric bacteria causing urinary tract infection among malnourished underfives admitted at a tertiary hospital, northwestern, Tanzania. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/S13052-015-0151-5>
- Akash, M. S., Rehman, K., Fiayyaz, F., Sabir, S., Khurshid, M. (2020). Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Archives of Microbiology*, 202(5), 953-965. <https://doi.org/10.1007/S00203-020-01818-X>
- Anyanwu, M. U., Jaja, I. F., Oguttu, J. W., Jaja, C. J., Chah, K. F., Shodeinde Shoyinka, V. (2021). Is Africa ready for mobile colistin resistance threat? *Infection Ecology & Epidemiology*, 11(1), Article ID 1962781. <https://doi.org/10.1080/20008686.2021.1962-781>
- Bader, M. S., Loeb, M., Leto, D., Brooks, A. A. (2020). Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgraduate Medicine*, 132 (3), 234–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>
- Bernabé, K. J., Langendorf, C., Ford, N., Ronat, J. B., Murphy, R. A. (2017). Antimicrobial resistance in West Africa: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 629–639. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.20-17.07.002>
- Büdel, T., Kuenzli, E., Clément, M., Bernasconi, O. J., Fehr, J., Mohammed, A. H., Hassan, N. K., Zinsstag, J., Hatz, C., Endimiani, A. (2019). Polyclonal gut colonization with extended-spectrum cephalosporin- and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae: a normal status for hotel employees on the island of Zanzibar, Tanzania. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(10), 2880–2890. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKZ296>
- Christaki, E., Marcou, M., Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 88(1), 26–40. <https://doi.org/10.1007/S00239-019-09914-3>
- Chu, C. M. and Lowder, J. L. (2018). Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2017.12.231>

- Church, J. A., Fitzgerald, F., Walker, A. S., Gibb, D. M., Prendergast, A. J. (2015). The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(3), 327–339. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71011-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71011-4)
- Ekwealor, P. A., Ugwu, M. C., Ezeobi, I., Amalukwe, G., Ugwu, B. C., Okezie, U., Stanley, C., Esimone, C. (2016). Antimicrobial Evaluation of Bacterial Isolates from Urine Specimen of Patients with Complaints of Urinary Tract Infections in Awka, Nigeria. *International Journal of Microbiology*, 2016, Article ID 9740273. <https://doi.org/10.1155/2016/9740273>
- Fasugba, O., Gardner, A., Mitchell, B. G., Mnatzaganian, G. (2015). Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases*, 15(545). <https://doi.org/10.1186/S12879-015-1282-4>
- Ferri, M., Ranucci, E., Romagnoli, P., Giaccone, V. (2017). Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2857–2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO3432>
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American Journal of Medicine*, 113(1), 5–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
- Guiral, E., Pons, M. J., Vubil, D., Marí-Almirall, M., Sigaúque, B., Soto, S. M., Alonso, P. L., Ruiz, J., Vila, J., Mandomando, I. (2018). Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates harboring blaCTX-M group 1 extended-spectrum β -lactamases causing bacteremia and urinary tract infection in Manhica, Mozambique. *Infection and Drug Resistance*, 11(1), 927–936. <https://doi.org/10.2147/IDR.S153601>
- Harbarth, S., Balkhy, H. H., Goossens, H., Jarlier, V., Kluytmans, J., Laxminarayan, R., Saam, M., van Belkum, A., Pittet, D. (2015). Antimicrobial resistance: One world, one fight! *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0091-2>
- Iacovelli, V., Gaziev, G., Topazio, L., Bove, P., Vespasiani, G., Finazzi Agrò, E. (2014). Nosocomial urinary tract infections: A review. *Urologia Journal*, 81(4), 222–227. <https://doi.org/10.5301/URO.5000092>

- Jung, C. and Brubaker, L. (2019). The Etiology and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 22(3), 242–249. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551871>
- Klingeberg, A., Noll, I., Willrich, N., Feig, M., Emrich, D., Zill, E., Krenz-Weinreich, A., Kalka-Moll, W., Oberdorfer, K., Schmiemann, G., Eckmanns, T. (2018). Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(29), 494–500. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2018.0494>
- Lüthje, P. and Brauner, A. (2014). Virulence Factors of Uropathogenic E. coli and Their Interaction with the Host. *Advances in Microbial Physiology*, 65(3), 337–372. <https://doi.org/10.1016/BS.AMPBS.2014.08.006>
- Madut, D. B., Rubach, M. P., Kalengo, N., Carugati, M., Maze, M. J., Morrissey, A. B., Mmbaga, B. T., Lwezaula, B. F., Kilonzo, K. G., Maro, V. P., Crump, J. A. (2020). A prospective study of Escherichia coli bloodstream infection among adolescents and adults in northern Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(5), 378–384. <https://doi.org/10.1093/TRSTMH/TRZ111>
- Malmros, K., Huttner, B. D., McNulty, C., Rodríguez-Baño, J., Pulcini, C., Tängdén, T. (2019). Comparison of antibiotic treatment guidelines for urinary tract infections in 15 European countries: Results of an online survey. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(4), 478–486. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.06.015>
- Mboya, E. A., Sanga, L. A., Ngocho, J. S. (2018). Irrational use of antibiotics in the Moshi Municipality Northern Tanzania: a cross sectional study. *The Pan African Medical Journal*, 31(165). <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2018.31.165.15991>
- Mbwambo, H. J., Mbwambo, O. J., Bright, F. B., Charles, A. C., Mteta, K. A., Mbwambo, J. S., Ngowi, B. N., Mbwambo, H. J., Mbwambo, O. J., Bright, F. B., Charles, A. C., Mteta, K. A., Mbwambo, J. S., Ngowi, B. N. (2021). Microbiological profile and antimicrobial susceptibility pattern among patients with urinary tract infection in northern Tanzania, *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 16(2), 312–318. <https://doi.org/10.30-574/GSCBPS.2021.16.2.0226>
- Mchomvu, E., Mbunda, G., Simon, N., Kitila, F., Temba, Y., Msumba, I., Namamba, J., Kilindimo, S., Mgubike, H., Gingo, W., Hatz, C., Paris, D. H., Weisser, M., Rohacek, M. (2019). Diagnoses made in an Emergency Department in rural sub-Saharan Africa. *Swiss Medical Weekly*, 149(0506), w20018. <https://doi.org/10.4414/SMW.2019.20018>
- McLellan, L. K. and Hunstad, D. A. (2016). Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends in Molecular Medicine*, 22(11) 946-957. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.-2016.09.003>

- Medina, M. and Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology*, 11, Article ID 1756287219832172. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
- Morrison, L. and Zembower, T. R. (2020). Antimicrobial Resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 30(4), 619–635. <https://doi.org/10.1016/J.GIEC.20-20.06.004>
- Moyo, S. J., Aboud, S., Kasubi, M., Maselle, S. Y. (2010). Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*, 12(4), 236-240. <https://doi.org/10.4314/THRB.V12I4.52997>
- Mushi, M., Alex, V., Seugendo, M., Silago, V., Mshana, S. (2019). C - reactive protein and urinary tract infection due to Gram-negative bacteria in a pediatric population at a tertiary hospital, Mwanza, Tanzania. *African Health Sciences*, 19(4), 3217–3224. <https://doi.org/10.4314/AHS.V19I4.45>
- Muvunyi, C. M., Masaisa, F., Bayingana, C., Mutesa, L., Musemakweri, A., Muhirwa, G., Claeys, G. W. (2011). Decreased Susceptibility to Commonly Used Antimicrobial Agents in Bacterial Pathogens Isolated from Urinary Tract Infections in Rwanda: Need for New Antimicrobial Guidelines. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(6), 923-928. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2011.11-0057>
- Mwaka, A. D., Mayanja-Kizza, H., Kigonya, E., Kaddu-Mulindwa, D. (2011). Bacteriuria among adult non-pregnant women attending Mulago hospital assessment centre in Uganda. *African Health Sciences*, 11(2), 182-189. PMID: 21857848; PMCID: PMC3158526
- O'Brien, V. P., Hannan, T. J., Nielsen, H. v., Hultgren, S. J. (2016). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum*, 4(1), 1–42. <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.UTI-0013-2012>
- Odoki, M., Aliero, A. A., Tibyangye, J., Nyabayo Maniga, J., Wampande, E., Kato, C. D., Agwu, E., Bazira, J. (2019). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *International Journal of Microbiology*, 2019, Article ID 4246780. <https://doi.org/10.1155/2019/4246780>
- Perry, J. D., Butterworth, L. A., Nicholson, A., Appleby, M. R., Orr, K. E. (2003). Evaluation of a new chromogenic medium, Uriselect 4, for the isolation and identification of urinary tract pathogens. *Journal of Clinical Pathology*, 56(7), 528-531. <https://doi.org/10.1136/J-CP.56.7.528>

- Smith, D. and Gazzard, B. G. (1991). Treatment and Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS Patients. *Drugs*, 42(4), 628-639. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142040-00006>
- Stamm, W. E. and Norrby, S. R. (2001). Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(1), 1–4. <https://doi.org/10.1086/318850>
- Tansarli, G. S., Athanasiou, S., Falagas, M. E. (2013). Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(8) 3628-3639. <https://doi.org/10.1128/AAC.00359-13>
- Tesfa, T., Baye, Y., Sisay, M., Amare, F., Gashaw, T. (2021). Bacterial uropathogens and susceptibility testing among patients diagnosed with urinary tract infections at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *SAGE Open Medicine*, 9. Article ID 20503121211001162. <https://doi.org/10.1177/20503121211001162>
- Urassa, W., Lyamuya, E., Mhalu, F. (1997). Recent trends on bacterial resistance to antibiotics. *East African Medical Journal*, 74(3), 129–133. <https://europepmc.org/article/MED/9-185405>
- Wagenlehner, F. M., Lichtenstern, C., Rolfes, C., Mayer, K., Uhle, F., Weidner, W., Weigand, M. A. (2013). Diagnosis and management for urosepsis. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 20(10), 963–970. <https://doi.org/10.1111/IJU.12200>
- Wagenlehner, F., Nicolle, L., Bartoletti, R., Gales, A. C., Grigoryan, L., Huang, H., Hooton, T., Lopardo, G., Naber, K., Poojary, A., Stapleton, A., Talan, D. A., Saucedo, J. T., Wilcox, M. H., Yamamoto, S., Yang, S. S., Lee, S. J. (2021). A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 28(2), 18–29. <https://doi.org/10.1016/J.JGAR.2021.11.008>
- Walker, J. N., Flores-Mireles, A. L., Pinkner, C. L., Schreiber, H. L., Joens, M. S., Park, A. M., Potretzke, A. M., Bauman, T. M., Pinkner, J. S., Fitzpatrick, J. A. J., Desai, A., Caparon, M. G., Hultgren, S. J. (2017). Catheterization alters bladder ecology to potentiate *Staphylococcus aureus* infection of the urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(41), 8721–8730. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707572114>

11 WEBSEITEN UND LINKS

BfArM: *Rote-Hand-Brief zu Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Anwendungsbeschränkung.* (2019), Quinolones and Fluoroquinolones Art. 31 PhV - DHPC (bfarm.de), https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/AKZ/Rote_Hand_Brief_Chinolone_04_19.pdf, zuletzt abgerufen 2023

EUCAST (2022): *AST of bacteria.* https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/, zuletzt abgerufen 2023

EUCAST (2019): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org>., zuletzt abgerufen 2023

EUCAST (2019): Disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing Reading guide. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf, zuletzt abgerufen 2023

EUCAST (2019): New S, I and R definitions. <https://www.eucast.org/newsiandr/>, zuletzt abgerufen 2023

Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. (2017). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044k_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf, zuletzt abgerufen 2023

National Bureau of Statistics Tanzania: Bagamoyo - Einwohnerzahlen, Grafiken, Karte und Lage. (2022). https://www.citypopulation.de/de/tanzania/admin/pwani/0601__bagamoyo/, zuletzt abgerufen 2023

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2017). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 27th Edition.pdf*, zuletzt abgerufen 2022

Schmitt, M. (2018). *Standard Operating Procedure, Labor Mikrobiologie Homburg: Auswertungsschema Urine.*

Schmitt, M. (2020). *Standard Operating Procedure, Labor Mikrobiologie Homburg: Qualitätssicherung bei Nährmedien.*

The United Republic of Tanzania Ministry of Health and Social Welfare. Standard Treatment Guidelines and Essential Medicines List (2013, Fourth Edition), Seiten 332-333, <https://hssrc.tamisemi.go.tz/storage/app/uploads/public/5ab/e9b/b21/5abe9bb216267130384889.pdf>, zuletzt abgerufen 2023

12 DANKSAGUNG

Bei der Durchführung der Forschungsstudie in Tansania und somit der Entstehung dieser Arbeit haben mehrere Menschen auf verschiedene Weise mitgewirkt. Ihre Ideen und Ratschläge haben mich unterstützt und es mir überhaupt erst möglich gemacht, die Studie in diesem Umfang durchzuführen. Diesen Menschen möchte ich hiermit für ihre Unterstützung und ihr Engagement danken.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Dr. phil. Sören Becker für die Möglichkeit, einen großen Teil der Forschungsarbeit meiner Dissertation in Tansania durchführen zu können. Außerdem möchte ich Dir für die jederzeit zuverlässige Hilfestellung und vor allem auch für deinen Optimismus danken, mit dem Du mich durch diese Arbeit geführt hast.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Theckla Kazimoto, für die optimale Betreuung in Tansania und dafür, dass ich mich mit jeder organisatorischen aber auch fachlichen Frage an dich wenden konnte. Vielen Dank für deine Unterstützung vor Ort ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich ebenfalls den Menschen, die mich bei der praktischen Durchführung der Arbeit unterstützt haben. Hierbei sind vor allem Anna Lechleiter und Nina Bühler zu nennen, die mich sowohl vor Ort in Tansania aber auch in Deutschland bei der Durchführung der Laborversuche unterstützt haben und die immer ein offenes Ohr für meine zahlreichen Fragen hatten.

Für die Unterstützung in Tansania und der Arbeit im dortigen Labor möchte ich mich vor allem bei Tarsis Mlaganile und Hasina Mkwatta bedanken.

Allen Menschen in meinem näheren Umfeld, hier sind Familie, Freunde und Mitbewohner zu nennen, danke ich für den Rückhalt und die motivierenden Worte, die mir die Arbeit in Tansania aber auch das Schreiben dieser Arbeit wesentlich erleichterten.

13 LEBENS LAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.