

Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Antibiotika-Einsatz bei Harnwegsinfektionen von
Hunden und Katzen – Entwicklung und Evaluation
von Anwendungsempfehlungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marie-Theres Rueter
Tierärztin aus Dinslaken

Berlin 2019
Journal-Nr.: 4153

**Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Antibiotika-Einsatz bei Harnwegsinfektionen von Hunden und Katzen –
Entwicklung und Evaluation von Anwendungsempfehlungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Marie-Theres Rueter
Tierärztin
aus Dinslaken**

Berlin 2019

Journal-Nr.: 4153

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Zweiter Gutachter: PD Dr. Bettina Bert
Dritter Gutachter: PD Dr. Ann Kristin Barton

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):
dogs; cats; drug therapy; antibiotics; urinary tract infections; guidelines

Tag der Promotion: 03.07.2019

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-996-9
Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2019
Dissertation, Freie Universität Berlin
D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.
Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.
No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved
© Mensch und Buch Verlag 2019 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1 Maßnahmen zur Sicherung antibiotischer Behandlungsschemata.....	2
2.2 Verwendung von Antibiotika.....	6
2.2.1 Einteilung von Antibiotika nach Herstellungsart.....	6
2.2.2 Einteilung von Antibiotika nach Wirkmechanismus.....	6
2.2.3 Resistenzentwicklung.....	8
2.2.4 Empfindlichkeitsprüfung.....	10
2.3 Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen.....	12
2.3.1 Ursachen und begünstigende Faktoren.....	12
2.3.2 Einteilungsmöglichkeiten.....	13
2.3.3 Harnwegsinfektionen verursachende Erreger.....	18
2.3.4 Therapie bei Harnwegsinfektionen.....	21
3. Material und Methoden.....	27
3.1 Retrospektiver Studienabschnitt.....	28
3.1.1 Signalement und Anamnese.....	31
3.1.2 Blutuntersuchung.....	31
3.1.3 Urinuntersuchung.....	32
3.1.4 Antibiotikatherapie-Erfassung.....	33
3.1.5 Mikrobiologische Untersuchung.....	33
3.2 Therapieempfehlungen.....	35
3.2.1 Therapieempfehlungen bei Hunden.....	35
3.2.2 Therapieempfehlungen bei Katzen.....	38
3.3 Prospektiver Studienabschnitt.....	40
3.3.1 Schulungsmaßnahmen.....	40
3.3.2 Einschlusskriterien.....	40
3.3.3 Ausgewertete Daten.....	41
3.3.4 Mikrobiologische Untersuchung.....	41
3.4 Statistische Auswertung.....	42

4.	Ergebnisse.....	44
4.1	Auswertung des retrospektiven Studienabschnittes	44
4.1.1	Hunde	44
4.1.2	Katzen.....	55
4.2	Therapieempfehlungen	63
4.2.1	Hunde	64
4.2.2	Katzen.....	68
4.3	Auswertung des prospektiven Studienabschnittes.....	74
4.3.1	Hunde	77
4.3.2	Katzen.....	82
5.	Diskussion	89
5.1	Retrospektiver Studienabschnitt.....	89
5.1.1	Prävalenz von Harnwegsinfektionen	89
5.1.2	Geschlecht	90
5.1.3	Alter	91
5.1.4	Gewicht	92
5.1.5	Rasseverteilung	92
5.1.6	Begleiterkrankungen	93
5.1.7	Isolierte Erreger.....	96
5.1.8	Resistenzlage	98
5.2	Therapieempfehlungen	101
5.3	Prospektiver Studienabschnitt.....	104
5.3.1	Resistenzlage	104
5.3.2	Antibiotikaeinsatz	105
5.3.3	Behandlungsdauer	106
6.	Zusammenfassung	108
7.	Summary	110
8.	Literaturverzeichnis.....	112
9.	Anhang	122
10.	Publikationsverzeichnis.....	139
11.	Danksagung	140
12.	Selbstständigkeitserklärung	141

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Grafische Darstellung des Agardiffusionstests	10
Abbildung 2 Darstellung der durchgeführten Arbeitsschritte der Dissertation.....	28
Abbildung 3 Flussdiagramm zur Einteilung von komplizierten und unkomplizierten HWI bei Hunden	37
Abbildung 4 Flussdiagramm zur Einteilung von komplizierten und unkomplizierten HWI bei Katzen.....	39
Abbildung 5 Vorhandene Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierten HWI (n = 102)	47
Abbildung 6 Behandlungsdauer bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 83)...	55
Abbildung 7 Vorhandene Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierten HWI (n = 58)...	57
Abbildung 8 Behandlungsdauer bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 47)	63
Abbildung 9 Vergleich der Häufigkeit eingesetzter Wirkstoffe in % in beiden Studienabschnitten bei Monotherapie bei Hunden (retrospektiv n = 47, prospektiv n = 27) ..	81
Abbildung 10 Vergleich der Häufigkeit eingesetzter Wirkstoffe in % in beiden Studienabschnitten bei Monotherapie bei Katzen (retrospektiv n = 35, prospektiv n = 18)....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Entwicklung einer Strategie zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes bei Tieren	3
Tabelle 2 Merkmale komplizierter und unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen	15
Tabelle 3 Entscheidungskriterien komplizierte versus unkomplizierte Harnwegsinfektion	29
Tabelle 4 Kriterien für die Zuordnung in die Untergruppen für "komplizierte Harnwegsinfektionen" bei Hunden (H) und Katzen (K)	30
Tabelle 5 Ausgewertete blutchemische Parameter bei Patienten mit Harnwegsinfektion	32
Tabelle 6 Nachweishäufigkeit isolierter Erreger bei Hunden mit Harnwegsinfektion (n = 105)	48
Tabelle 7 Anzahl isolierter Erreger (n = 123), aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion	48
Tabelle 8 Parameter der Harnstickuntersuchung bei Hunden mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 90)	50
Tabelle 9 Parameter der Harnsedimentuntersuchung bei Hunden mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 90)	51
Tabelle 10 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>E. coli</i> bei Hunden mit Harnwegsinfektion (n = 59)	52
Tabelle 11 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Hunden (n = 47)	53
Tabelle 12 Anzahl isolierter Erreger (n = 74) aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion	58
Tabelle 13 Parameter der Harnstickuntersuchung bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 53)	59
Tabelle 14 Parameter der Harnsedimentuntersuchung bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 53)	60
Tabelle 15 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>E. coli</i> bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 31)	61
Tabelle 16 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 35)	62
Tabelle 17 Behandlungsschema 1: Hunde mit unkomplizierter Harnwegsinfektion	64
Tabelle 18 Behandlungsschema 2: Hunde mit komplizierter Harnwegsinfektion	66

Tabelle 19 Behandlungsschema 3: Hunde mit Prostatitis	67
Tabelle 20 Behandlungsschema 4: Hunde mit Pyelonephritis	68
Tabelle 21 Behandlungsschema 1: Katzen mit unkomplizierter Harnwegsinfektion	69
Tabelle 22 Behandlungsschema 2: Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion	71
Tabelle 23 Behandlungsschema 3: Katzen mit Pyelonephritis.....	73
Tabelle 24 Signalement von Hunden und Katzen in beiden Studienabschnitten.....	75
Tabelle 25 Begleiterkrankungen bei komplizierter Harnwegsinfektion bei Hunden und Katzen in beiden Studienabschnitten.....	76
Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung isolierter Erreger bei allen Hunden mit nachgewiesener Infektion (retrospektiv n = 105, prospektiv n = 39)	77
Tabelle 27 Anzahl isolierter Erreger (n = 39), aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion im prospektiven Studienabschnitt	78
Tabelle 28 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>E. coli</i> (n = 39) bei Hunden mit Harnwegsinfektion.....	79
Tabelle 29 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Hunden (n = 27)	80
Tabelle 30 Vergleich der Häufigkeitsverteilung isolierter Erreger bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (retrospektiv n = 59, prospektiv n = 24).....	83
Tabelle 31 Anzahl isolierter Erreger, aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 19).....	84
Tabelle 32 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>E. coli</i> (n = 17) bei Katzen mit Harnwegsinfektion.....	85
Tabelle 33 Monotherapeutisch eingesetzte Antibiotika bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 18).....	86
Tabelle 34 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterobacteriaceae bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	122
Tabelle 35 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>Enterococcus</i> spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	123
Tabelle 36 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt	124
Tabelle 37 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt	125

Tabelle 38 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>Streptococcus</i> spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	126
Tabelle 39 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>Pseudomonas</i> spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	127
Tabelle 40 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterobacteriaceae bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	128
Tabelle 41 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>Enterococcus</i> spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	129
Tabelle 42 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	130
Tabelle 43 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt.....	131
Tabelle 44 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für <i>Streptococcus</i> spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektionen im retrospektiven Studienabschnitt.....	132
Tabelle 45 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich <i>E. coli</i> für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	133
Tabelle 46 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich Enterobacteriaceae für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	134
Tabelle 47 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich <i>Enterococcus</i> spp. für die in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagenen Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	135
Tabelle 48 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich koagulase-positiver <i>Staphylococcus</i> spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	136
Tabelle 49 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich koagulase-negativer <i>Staphylococcus</i> spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagenen Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	137
Tabelle 50 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich <i>Streptococcus</i> spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt.....	138

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AB	Antibiotikum
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AM	Amoxicillin
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
BSAVA	British Small Animal Veterinary Association (britische Organisation für Veterinärmedizin der Kleintiere)
BfT-Germ-Vet	Bundesamt für Verbraucherschutz German Resistance Monitoring (deutsches Resistenzmonitoring) Veterinärmedizin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CF	Cefalexin
cfu	colony forming units (koloniebildende Einheit)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut für klinische und labordiagnostische Standards)
CNS	koagulase-negative Staphylokokken
CPS	koagulase-positive Staphylokokken
CZ	Cephazolin
DADD	defined animal daily dose (definierte tägliche Tierdosis)
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECOFFs	epidemiological cut-off values (epidemiologische cut-off Werte)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	ethylen diamine tetraacetic acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
EKH	Europäisch Kurzhaar
EN	Enrofloxacin
ESBL	extended spectrum beta-Laktamase

et al.	et alii (lat. und andere)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (europäisches Komitee für antimikrobielle Sensibilitätsprüfung)
ExPEC	extraintestinal pathogenic <i>E. coli</i>
FDA	Food and Drug Administration
FLUTD	feline lower urinary tract disease (feline Erkrankung des unteren Harntraktes)
g	Gramm
G	Gauge
G / l	Giga pro Liter
ggf.	gegebenenfalls
h	hours (Stunden)
HHD	Hemmstoffhofdurchmesser
HPF	High Power Field (Haupt Gesichtsfeld)
HTA	Haustierarzt
HWI	Harnwegsinfektion
ID/AST	identification/antibiotic susceptibility test (Identifikations- und Sensibilitäts- Test)
i. d. R.	in der Regel
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISCAID	International Society for Companion Animal Infectious Diseases
IUT	Immunerkrankung unter Therapie
k. A.	keine Angaben
LPS	Lipopolysaccharid
M	Marbofloxacin
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
MHK	minimale Hemmstoffkonzentration
ml	Milliliter
mmol	Millimol

mmol/l	Millimol pro Liter
MPC	mutant prevention concentration (mutations-verhindernde Konzentration)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Anzahl
NF	Nitrofurantoin
NW	Nebenwirkung
p	asymptomatische Signifikanz
pH	potential Hydrogenii
rDNA	ribosomale DNA
<i>S. felis</i>	<i>Staphylococcus felis</i>
sog.	sogenannt
SOPs	standard operating procedure
sp.	species (Singular, lat. Gattung)
spp.	species (Plural, lat. Gattung)
STT	Schirmer-Tränen-Test
t	Tonne
Tab.	Tabelle
TÄHAV	Tierärztliche Hausapothekenverordnung
TMP	Trimethoprim-Sulfonamid
U	Unit
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
v. a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
x / d	Anzahl pro Tag

1. Einleitung

Seit ihrer Entwicklung Anfang des 20. Jahrhunderts sind Antibiotika ein essenzieller Bestandteil der Therapie bakterieller Infektionen. Bereits durch Alexander Fleming wurden jedoch auch Resistenzen gegen Antibiotika bei Bakterien beobachtet, sodass das Problem der Resistenzentwicklung seit langem bekannt ist. Dieses Problem hat sich im Laufe der Zeit durch die Veränderung der Bakterienpopulation und eine begrenzte Weiterentwicklung von Antiinfektiva verstärkt (Guardabassi und Prescott 2015, Weese et al. 2015).

Um die fortschreitende Resistenzentwicklung zu verhindern, gibt es in der Humanmedizin seit längerem sog. „Antibiotic-Stewardship-Programme“, die zum Ziel haben, den Antibiotikaeinsatz hinsichtlich Medikamentenauswahl, Dosierung, Applikationsart und Behandlungsdauer positiv zu beeinflussen (Dellit et al. 2007). Obwohl antibakterielle Medikamente auch in der Veterinärmedizin häufig eingesetzt werden, gibt es bisher keine mit der Humanmedizin vergleichbaren Programme (Prescott 2008, Prescott 2014). Der Austausch von Bakterien zwischen Tier und Patientenbesitzer konnte bereits belegt werden (Guardabassi et al. 2004), sodass es sinnvoll erscheint, gerade bei Haustieren vergleichbare Programme für einen verbesserten Antibiotikaeinsatz zu etablieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grund der Antibiotikaeinsatz bei Hunden und Katzen untersucht. Harnwegsinfektionen sind ein häufiger Vorstellungsgrund in der tierärztlichen Praxis. Die Symptome einer Harnwegsinfektion sind meist ähnlich, wie z. B. Polyurie, Polydipsie, Pollakisurie oder Strangurie, jedoch sind die Ursachen der Beschwerden vielfältig und nicht immer bakteriell bedingt (Olin und Bartges 2015). Ein unsachgemäßer Einsatz von Antibiotika kann somit zur Selektion resistenter Bakterien beitragen.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, im Rahmen einer retrospektiven Auswertung (Januar 2012 – Dezember 2013) die Häufigkeit und Ursachen von komplizierten bzw. unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) bei Hunden und Katzen, die an der Klinik für Kleine Haustiere der Freien Universität Berlin vorgestellt wurden, zu ermitteln. Zudem wurden auf der Basis der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung für isolierte Infektionserreger Therapieempfehlungen entwickelt, die in den Klinikalltag integriert wurden. Somit wurde ein Teilaspekt eines Stewardship Programms etabliert, mit dem Ziel, den Nutzen und die Durchführbarkeit solcher Programme auch für die Veterinärmedizin zu untersuchen.

2. Literaturübersicht

2.1 Maßnahmen zur Sicherung antibiotischer Behandlungsschemata

Aufgrund der steigenden Nachweisrate von resistenten Bakterien sowie fehlender Weiterentwicklung von Antibiotika wird die Behandlung bakterieller Infektionen immer schwieriger, sodass Antibiotika-Resistenzen eine der größten aktuellen Herausforderungen in der Behandlung von Kleintieren darstellen (Guardabassi und Prescott 2015). Aus diesem Grund ist es wichtig, Maßnahmen zur Deeskalation der Situation zu entwickeln, wobei v. a. sog. „Stewardship-Programme“ schon seit langem in der Humanmedizin eine große Rolle spielen, jedoch in der Veterinärmedizin bisher leider nur wenig erforscht sind (Guardabassi und Prescott 2015). Unter diesem Begriff ist eine Art Managementprogramm zu verstehen, mit dem Ziel, durch verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz klinische Erfolge zu maximieren und gleichzeitig Nebenwirkungen zu minimieren. Dazu gehören eine angemessene Auswahl, Dosierung und Verabreichung von Antibiotika sowie eine optimale Behandlungsdauer (Guardabassi und Prescott 2015).

Für die Humanmedizin stellt die „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) umfassend dar, welche Maßnahmen sie bei der Etablierung eines Antibiotic-Stewardships notwendig finden. Grundsätzlich sollte ein Expertenteam, bestehend aus Infektiologen, Pharmazeuten, Mikrobiologen, Epidemiologen und Computerspezialisten, die für die Erfassung der vorhandenen Daten verantwortlich sind, gebildet werden. Aufgaben dieses Teams sollen die Erarbeitung, Durchführung und Überwachung von Interventionsmaßnahmen sein. Dabei seien zwei verschiedene Kernstrategien zu unterscheiden, nämlich a) sog. Audits mit Intervention und Feedback und b) restriktive Maßnahmen (Dellit et al. 2007).

Auch in der Veterinärmedizin erscheint es sinnvoll solche Programme zu etablieren. Allerdings gibt es keine detaillierten Vorgaben für die Entwicklung eines Stewardship-Programmes wie in der Humanmedizin, sondern es werden lediglich allgemeine Ansätze beschrieben. Grundsätzlich werden drei Hauptansatzpunkte beschrieben: Schulungsmaßnahmen (a), Entwicklung und Etablierung von Leitlinien (b), Restriktion des Verschreibungsverhaltens (c).

a) Schulungsmaßnahmen

Um eine bessere Akzeptanz gegenüber Stewardship-Programmen zu erreichen, ist bereits eine verbesserte Ausbildung der Studierenden notwendig (Guardabassi und Prescott 2015). Aber auch eine wiederholte Schulung der Klinikmitarbeiter ist für einen verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz wichtig. Verschiedene Informationswege sind möglich, wobei v. a. passive

Informationswege (wie z. B. Handouts oder Poster) einfacher in den Alltag zu integrieren sind. Das Verschreibungsverhalten konnte jedoch durch diese Methoden weniger beeinflusst werden als durch aktive Informationen wie z. B. Diskussionen oder fallbezogene Besprechungen (MacDougall und Polk 2005).

b) Entwicklung und Etablierung von Leitlinien

Um solche Leitlinien zu entwickeln, gibt es keine spezifischen Vorgaben, sondern verschiedene Ansätze sind möglich wie z. B. allgemeine Vorgaben zur Anwendung von Antibiotika, nationale Therapieempfehlungen oder klinikinterne Leitlinien.

Die in Tabelle 1 zusammengefasste Studie von Page et al., die eine generelle Herangehensweise durch den Ansatz der sog. 5Rs (responsibility, reduction, reform, replacement, reconsideration) beschreibt, ist ein Beispiel für allgemeine Empfehlungen zum Einsatz von Antibiotika. Darunter sind grundsätzliche Methoden wie Verantwortung, Reduktion, Verbesserung, Ersatz und Kontrolle beim Einsatz von Antibiotika zu verstehen (Page et al. 2014).

Tabelle 1 Entwicklung einer Strategie zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes bei Tieren (modifiziert nach (Page et al. 2014))

Verantwortung (responsibility)	Dem verschreibenden Tierarzt obliegt die Verantwortung über den Einsatz von antimikrobiellen Stoffen. Durch Nutzen-/ Risikoabwägung trifft er aktiv die Entscheidung für einen Antibiotikaeinsatz.
Reduktion (reduction)	So oft wie möglich sollten Maßnahmen ergriffen werden, um den Antibiotikaeinsatz zu reduzieren. Darunter fallen ein besseres Hygienemanagement, Impfungen, gezielte Behandlung und eine möglichst kurze Behandlungsdauer.
Verbesserung (reform)	Um das optimale Behandlungsregime zu wählen, sollten immer alle Faktoren, wie der Gesundheitszustand des Patienten, die Infektionsursache sowie das Antibiotikum (d. h., seine pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften) berücksichtigt werden. Nur so kann das Risiko der Resistenzentwicklung minimiert und gleichzeitig der klinische Erfolg verbessert werden.
Ersatz (replacement)	Bei gleichen Erfolgsaussichten sollten antibakterielle Wirkstoffe nach Möglichkeit durch alternative Behandlungsmethoden ausgetauscht werden.
Kontrolle (reconsideration)	Etablierte Stewardship-Programme sollten regelmäßig auf ihren Nutzen hin überprüft werden.

Als Standardwerk für die Auswahl von antimikrobiellen Stoffen in Deutschland gelten die von der Bundestierärztekammer veröffentlichten Leitlinien. Darin werden Kriterien beschrieben, nach denen bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums vorzugehen ist. Grundsätzlich sollte der Einsatz eines Antibiotikums nur nach Diagnosestellung und Antibiogramm erfolgen. Weiterhin zu berücksichtigen sind das abgedeckte Erregerspektrum, die therapeutische Breite, der Wirkmechanismus sowie die Gewebegängigkeit des ausgewählten Arzneimittels (Bundesministerium für Gesundheit 2010).

Die Humanmedizin bietet nicht nur sehr genaue Therapievorgaben für einzelne Fachrichtungen und ihre jeweiligen Teilgebiete (Geerlings et al. 2013, Leitlinienprogramm DGU 2017) sondern auch zusammengefasste Antibiotikaempfehlungen für verschiedene Erkrankungen (Institut für Infektionskrankheiten Universitätsklinik für Infektiologie 2012).

Bisher gibt es nur wenige Vorgaben für spezielle Erkrankungen in der Veterinärmedizin, wobei in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen wurden, solche detaillierten Therapieempfehlungen in Anlehnung an die Humanmedizin zu entwickeln. Nationale Therapieempfehlungen sind v. a. in den skandinavischen Ländern verbreitet und beinhalten Expertenmeinungen und Empfehlungen, die aufgrund von Literaturrecherchen entstanden sind (Danish Small Animal Veterinary Association 2009, Swedish Veterinary Association 2009). Es werden allgemeine Vorgaben für den Einsatz von Antibiotika beschrieben und bei bestimmten Erkrankungen auch Therapieempfehlungen aufgezeigt. Eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes aufgrund dieser Empfehlungen konnte bereits nachgewiesen werden (Jessen et al. 2017).

2008 wurde das Buch „Guide to antimicrobial use in animals“ veröffentlicht. Erstmals wurde in diesem Werk detailliert auf verschiedene Infektionskrankheiten eingegangen und genaue Therapieempfehlungen mit Antibiotikaauswahl,- dosierung und Therapiedauer veröffentlicht (Guardabassi et al. 2008).

In Bezug auf Erkrankungen des Harntraktes, die in der vorliegenden Dissertation Untersuchungsgegenstand sind, wurden 2011 Empfehlungen der International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) zur Diagnostik und Therapie herausgebracht, worin sehr detaillierte Leitlinien hinsichtlich Antibiotikaauswahl, -dosierung und Therapiedauer gegeben werden (Weese et al. 2011). Eine Aktualisierung dieser Leitlinien wurde 2019 veröffentlicht, die v. a. Änderungen hinsichtlich der Einteilungskriterien von Harnwegsinfektionen und der Behandlungsdauer beinhaltet (Weese et al. 2019). Orientierend an diesen Vorgaben wurden in den letzten Jahren noch weitere Therapieempfehlungen für andere Erkrankungen z. B. der Haut oder des Atemtrakts entwickelt (Hillier et al. 2014, Lappin et al. 2017, Morris et al. 2017).

c) Restriktion des Verschreibungsverhaltens

Unter diesem Kernaspekt ist die Beeinflussung der Nutzung bestimmter antibakterieller Wirkstoffe durch geschultes Personal oder nationale Vorgaben zu verstehen. Da der Einsatz eines Expertenteams in veterinärmedizinischen Kliniken meist aufgrund von Personalmangel nicht durchführbar ist, wird die spezielle Schulung einzelner Klinikmitarbeiter als Alternative empfohlen (Guardabassi und Prescott 2015). Guardabassi et al. erklärt jedoch nicht tiefergehend, wie genau diese Schulung erfolgen sollte. Durch diese geschulten Mitarbeiter oder vorhandene Leitlinien sollte eine Einteilung aller zur Verfügung stehenden Antibiotika in Antibiotika der ersten Wahl, Antibiotika mit eingeschränkter Nutzung und Reserve-Antibiotika erfolgen.

Bei **Antibiotika der ersten Wahl** handelt es sich um Stoffe, die ohne Einschränkung verschrieben werden dürfen.

Antibiotika mit eingeschränkter Nutzung können für bestimmte Indikationen, die durch verantwortliche Personen festgelegt wurden, eingesetzt werden.

Reserveantibiotika dürfen nur nach Rücksprache und Genehmigung angewandt werden (Guardabassi und Prescott 2015).

Eine weitere Unterteilungsmöglichkeit, um den Einsatz bestimmter Antibiotika zu regulieren, ist die Einteilung des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) in unterschiedliche Kategorien, die 2005 veröffentlicht wurde.

Bei Kategorie 1 handelt es sich um Stoffe mit einem schmalen Wirkspektrum der älteren Generation, die als sogenannte „first-line“-Antibiotika nach Möglichkeit zur Initialtherapie eingesetzt werden sollten (z. B. Penicilline, Tetracykline, Sulfonamide).

Zu Kategorie 2 gehören Fluorchinolone, Amikacin oder Cephalosporine der zweiten und dritten Generation. Diese Stoffe besitzen ein weiteres Wirkspektrum als Stoffe der Kategorie 1 und sollten bei schweren Erkrankungen oder Infektionen mit resistenten Keimen eingesetzt werden. Vor der Verordnung sind ein kultureller Erregernachweis und ein Antibiogramm durchzuführen.

Kategorie 3 machen Carbapeneme und Vancomycin aus. Ihr Einsatz sei nur bei lebensbedrohlichen Infektionen mit resistenten Erregern gegenüber Stoffen der Kategorie 1 oder 2 sowie nach Genehmigung eines Expertenkomitees gerechtfertigt (Morley et al. 2005, Weese 2006, Wayne et al. 2011).

Durch diese Einteilungen soll eine Auswahl der Antibiotika erleichtert werden, damit nach Möglichkeit nur noch diejenigen Stoffe zur initialen Therapie eingesetzt werden, die eine gute Sensibilität besitzen und nach Möglichkeit in der Humanmedizin keine häufige Anwendung finden. Der Nutzen dieser restriktiven Maßnahmen ist in der Veterinärmedizin bisher nicht

belegt, konnte aber in der Humanmedizin bereits nachgewiesen werden (Guardabassi und Prescott 2015).

2.2 Verwendung von Antibiotika

Grundsätzlich sind unter Antibiotika natürlich gebildete Stoffwechselprodukte von Pilzen oder Bakterien zu verstehen, die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten (Kroger 2010).

Im Folgenden wird zunächst auf die verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten dieser Stoffe eingegangen. Anschließend erfolgt eine Darstellung möglicher Resistenzmechanismen sowie deren Beurteilung.

Um antibakterielle Substanzen einzuteilen, ordnet man sie entweder nach ihrer Herstellungsart (2.2.1) oder ihrem Wirkmechanismus (2.2.2).

2.2.1 *Einteilung von Antibiotika nach Herstellungsart*

Bei dieser Art der Einteilung gibt es drei verschiedene Möglichkeiten, diese sind natürliche Antibiotika, semi-synthetische Antibiotika und synthetische Antibiotika (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999).

Unter **natürlichen Antibiotika** versteht man natürlich vorkommende Substanzen, die von Mikroorganismen (Bakterien oder Pilzen) produziert werden. Bekannte Vertreter sind Benzylpenicillin, Chloramphenicol, Tetracycline und Makrolide.

Semi-synthetische Antibiotika sind Derivate dieser natürlich vorkommenden Stoffe. Kleinere strukturelle Veränderungen führen bereits zu neuen Stoffeigenschaften. Durch Veränderungen im Nährmedium für Benzylpenicillin kam es z. B. zum Austausch eines Sauerstoffmoleküls in einer Seitenkette, wodurch das säurestabile und oral verfügbare Phenoxymethylpenicillin entstanden war.

Synthetische Antibiotika sind chemisch hergestellte Stoffe, wie z. B. Sulfonamide, Nitrofurane oder Quinolone.

2.2.2 *Einteilung von Antibiotika nach Wirkmechanismus*

Um Mikroorganismen zu schädigen, sind verschiedene Angriffspunkte für antibakterielle Stoffe vorhanden. So kommt es z. B. zur Beeinflussung der Proteinsynthese (a), der Zellwandsynthese (b), des Zellkerns (c) oder des Stoffwechsel (d) (Plumb 2015).

Zu a) Bei der Beeinflussung der Proteinsynthese binden die Stoffe an verschiedene Untereinheiten der Ribosomen und hemmen somit die Proteinsynthese. Eine Bindung an die 30 S Untereinheit erfolgt bei **Aminoglykosiden** (z. B. Gentamicin, Streptomycin oder Neomycin). Sie wirken v. a. gegen gramnegative Organismen wie z. B. *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. oder *Pseudomonas* spp., aber auch gegen einige grampositive Erreger. Aufgrund vieler Nebenwirkungen wie Nephro- und Ototoxizität sowie eine neuromuskuläre Blockade werden diese Wirkstoffe nur ungern angewendet (Plumb 2015). **Tetrazykline** binden ebenfalls an die 30 S Untereinheit, wobei Doxycyclin als häufigster Vertreter dieser Gruppe bei Kleintieren eingesetzt wird (Plumb 2015).

Einen anderen Bindungspunkt für Antibiotika stellt die 50 S Untereinheit der Ribosomen dar. Chloramphenicol, aus der Klasse der **Phenicol**, bindet an diese Stelle. Im Unterschied zu weiteren antimikrobiellen Substanzen, die auch an die 50 S Untereinheit binden (z. B. Erythromycin, Clindamycin), hat dieser Wirkstoff eine hohe Affinität zu den mitochondrialen Ribosomen sich schnell teilender Zellen, wodurch ein knochenmarksupprimierender Effekt entsteht. Chloramphenicol besitzt ein breites Wirkspektrum gegenüber grampositiven und gramnegativen Organismen (Plumb 2015). **Lincosamine** (Lincomycin, Clindamycin) und **Makrolide** (z. B. Erythromycin) binden ebenfalls an die 50 S Untereinheit.

Zu b) Bestimmte Stoffe beeinflussen die Peptidoglycansynthese und hemmen so den Aufbau der bakteriellen Zellwand. Durch diesen Mechanismus ist die Barriere der Erreger nicht mehr intakt und es kommt zum osmotischen Zusammenbruch der Zelle (Plumb 2015). **Beta-Laktam-Antibiotika** (Penicilline und Cephalosporine) bewirken somit den Zelltod sich teilender Mikroorganismen.

Zu c) Am Zellkern selbst spielt die Beeinflussung eines dort befindlichen Enzyms, die sogenannte Typ 2- Topoisomerase, eine Rolle. Dieses Enzym bewirkt, dass die bakterielle DNA ihre Tertiärstruktur einnehmen kann. **Fluorchinolone** binden an dieses Enzym, wodurch die Einnahme der Supercoil-Struktur verhindert wird und ein zu großer Platzbedarf der DNA besteht (Ungemach 2008), wodurch im weiteren Verlauf die Replikation und damit verbunden die Syntheseleistung der Bakterien beeinflusst wird. Zudem wird die DNA-Polymerase gehemmt, wodurch die Replikation abgebrochen wird (Plumb 2015) und eine Vermehrung der Bakterien behindert wird.

Zu d) Durch Hemmung der Folsäuresynthese wird das Bakterienwachstum reduziert. Vertreter dieser Gruppe sind **Sulfonamide** und **Trimethoprim**. Sie greifen an unterschiedlichen Punkten in der Synthese an und wirken somit synergistisch. Sulfonamide blockieren die Umwandlung von Para-Aminobenzoessäure zu Dihydropteroinsäure,

wohingegen Trimethoprim die Dihydrofolsäurereduktase blockiert und die Entstehung von Tetrahydrofolatsäure verhindert. Beide Stoffe sind für das Wachstum von Bakterien notwendig, sodass bei fehlender Synthese das Wachstum reduziert wird. Um die Bildung von Folsäure optimal zu unterdrücken, sollte das Mischungsverhältnis von Trimethoprim:Sulfonamid 1:20 betragen (Plumb 2015).

Nitrofurantoin ist ein veterinärmedizinisch eingesetztes Arzneimittel aus der Gruppe der **Furane**. Es gibt jedoch kein zugelassenes Präparat, sodass der Einsatz nur nach Umwidmung erfolgen kann. Der genaue Wirkmechanismus ist ungeklärt, wobei bewiesen ist, dass die antimikrobiellen Eigenschaften erst durch Metabolisierung entstehen. Reaktive Zwischenprodukte führen zu Schäden der bakteriellen DNA. Nitrofurantoin besitzt eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen und einigen grampositiven Erregern (Plumb 2015).

2.2.3 Resistenzentwicklung

Grundsätzlich versteht man unter dem Begriff Resistenz die Unempfindlichkeit eines Mikroorganismus gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen. Dabei unterscheidet man zwischen klinischer Resistenz (ausbleibender Therapieerfolg aufgrund natürlicher (intrinsischer) oder erworbener Resistenzen unter Berücksichtigung pharmakodynamischer, und -kinetischer Eigenschaften der Wirkstoffe) und mikrobiologischer Resistenz (erworbene Resistenzmechanismen in einer zuvor sensiblen Bakterienpopulation) (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014).

Die Fachliteratur unterscheidet zwischen natürlichen und erworbenen Resistenzen (Morley et al. 2005, Kroker 2010).

Natürlichen Resistenzen bestehen aufgrund von speziesspezifischen strukturellen Eigenschaften von Bakterien. Ein Beispiel hierfür wäre ein fehlender Angriffspunkt für bestimmte Antibiotika. So besitzen z. B. Mykoplasmen keine Zellwand, wodurch beta-Laktame, die die Peptidoglycansynthese und somit den Aufbau der Zellwand beeinflussen, bei Mykoplasmen keine Wirkung zeigen.

Im Gegensatz zur natürlichen Resistenz sind **erworbenen Resistenzen** nicht speziesspezifisch und beruht auf der Ausbildung von Mutationen oder dem Erwerb von Resistenzgenen. Diese können sowohl über Bakteriophagen oder über mobile genetische Elemente wie Plasmide, Transposons und Integrons übertragen werden (Morley et al. 2005, Kroker 2010).

Mutationen sind spontan auftretende Veränderungen von Nukleotid-Sequenzen des Bakterienchromosoms, die u. a. zur Synthese von veränderten Proteinen oder Makromolekülen führen können. Chromosomale Mutationen entstehen spontan und unabhängig vom Antibiotikum-Einsatz, können aber auch eine Unempfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Antibiotikum zur Folge haben. Normalerweise gibt es eine Reihe von zelleigenen Reparaturmechanismen, um die entstandenen Schäden wieder zu beheben und somit die ursprüngliche Nukleotid-Sequenz wiederherzustellen. Dennoch werden nicht alle entstandenen Veränderungen durch diese Reparaturmechanismen erfasst, sodass durch Mutation erworbene Veränderungen zu einem Überlebensvorteil für bestimmte Bakterienpopulationen z. B. unter antibiotischer Therapie führen können, was wiederum die Selektion von Resistenzen ermöglicht. Die Entstehung von Resistenzen durch chromosomale Veränderungen ist meist ein schrittweiser Prozess. Manche der entstandenen Zellveränderungen wirken sich aber auch nachteilig für das Bakterium aus. Dadurch entsteht ein gewisser Ausgleich, wodurch eine Entwicklung von Resistenzen durch chromosomale Mutationen als weniger problematisch angesehen wird als die im Folgenden beschriebene Resistenzverbreitung durch mobile genetische Elemente wie Plasmide, Transposons oder Integrons (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999).

Plasmide sind autonom replizierende, ringförmige doppelsträngige DNA-Moleküle, die keine Erbinformation für wichtige metabolische Funktionen tragen, sondern v. a. DNA-Sequenzen für die Resistenzentwicklung und Virulenzfaktoren (Wooley und Blue 1976). Die Übertragung von Antibiotika-Resistenzen erfolgt über R-Plasmide. Diese können unterschiedliche Resistenzgene enthalten und werden im Unterschied zu chromosomalen Mutationen meist durch horizontalen Genaustausch zwischen Bakterien erworben (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999).

Eine weitere Übertragungsmöglichkeit sind **Transposons**. Darunter versteht man kurze DNA-Sequenzen, die von einem Chromosom direkt in ein anderes oder in ein Plasmid eingebaut werden können (Wooley and Blue 1976). Im Unterschied zu Plasmiden ist ihnen keine selbstständige Replikation möglich (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999). Meist sind mehrere Transposons auf einem Plasmid enthalten, sodass die Übertragung mehrfacher Resistenzen möglich ist (Burns 1995). Bei der Übertragung von Resistenzgenen spielen Transposons besonders deswegen eine Rolle, weil sie das Wirtsspektrum der Bakterienspezies erweitern können (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999).

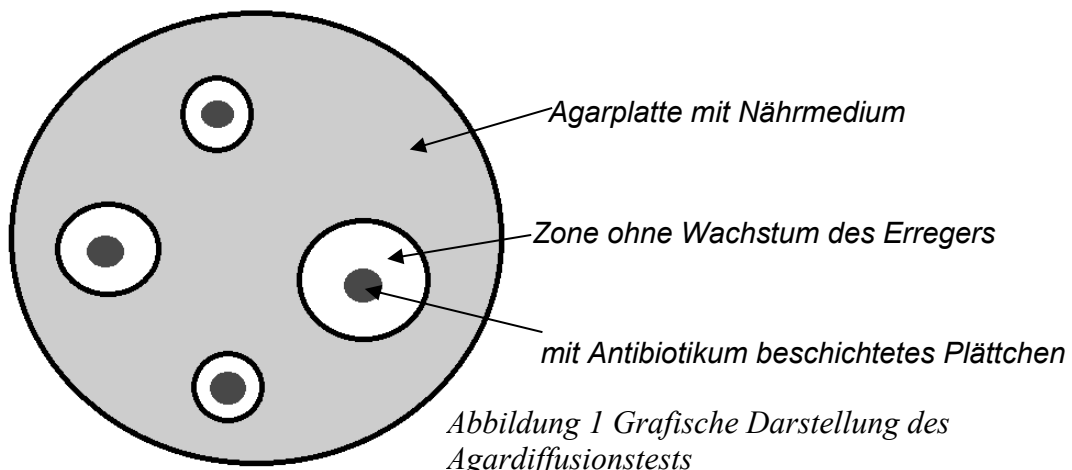
Die kleinste Einheit mobiler Überträger bilden **Integrons**. Darunter versteht man natürlich vorkommende Genexpressions-Elemente, die aus 2 konstanten Regionen und einer zwischengeschalteten variablen Region bestehen. Die variable Region enthält meist die

Resistenzgene. Integrons können auf Chromosomen, Plasmiden oder Transposons vorkommen (The European Agency for the Evaluation of Medical Products 1999).

2.2.4 Empfindlichkeitsprüfung

Um die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika zu überprüfen, stehen verschiedene Methoden wie z. B. der Agardiffusionstest mit der Bestimmung von Hemmstoffhofdurchmessern (= HHD) oder die Bestimmung der minimalen Hemmstoffkonzentration (= MHK) zur Verfügung (Schwarz et al. 2010a, Schwarz et al. 2010b, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011). Bei der Bestimmung des HHD werden, wie in Abbildung 1 dargestellt, verschiedene Plättchen, die Antibiotika in definierten Konzentrationen enthalten, auf einer Agar-Platte ausgelegt, die zuvor mit einer Bakteriensuspension bestimmter Dichte inokuliert wurde. Nach einer definierten Inkubationszeit wird der Durchmesser des Bereichs, in dem das Bakterienwachstum gehemmt wird, ausgemessen (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013).

Unter dem Begriff MHK versteht man die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die das sichtbare Wachstum eines Erregers verhindert (Clinical and Laboratory Standards Institute 2013). Die Bestimmung erfolgt klassischerweise durch Anlegen einer Verdünnungsreihe (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013).



Die Bewertung der Testergebnisse kann entweder durch Verwendung klinischer Grenzwerte oder epidemiologischer Cut-off-Werte erfolgen (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013).

2.2.4.1 Klinische Grenzwerte

Klinische Grenzwerte werden zur Beurteilung der In-vitro-Empfindlichkeit von Mikroorganismen eingesetzt, um einen möglichen Therapieerfolg bei Anwendung beurteilen zu können (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014). Anhand der Ergebnisse der Empfindlichkeit erfolgt eine Unterteilung in sensible, intermediäre oder resistente Erreger (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013). Die Bezeichnung *sensibel* verdeutlicht, dass eine durch diesen Erreger verursachte Infektion mit dem betroffenen Wirkstoff in der zugelassenen Dosierung mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgreich therapiert werden kann (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011). *Intermediär* sensible Mikroorganismen können ebenfalls erfolgreich behandelt werden, solange eine ausreichende Wirkstoffkonzentration am Zielort (z. B. in der Harnblase) erreicht wird oder eine Dosissteigerung des eingesetzten Antibiotikums möglich ist. Die Klassifizierung *resistent* bedeutet, dass auch unter Verwendung der zugelassenen Höchstmengen keine ausreichende Wirkstoffkonzentration erreicht werden kann, um den Erreger erfolgreich abzutöten bzw. zu hemmen (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014). Klinische Grenzwerte sind immer spezifisch für eine bestimmte Kombination aus Wirkstoff, Infektionserreger, Infektionsort und Tierart. (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014). Für die Humanmedizin stehen standardisierte Methoden und Grenzwerte unterschiedlicher Organisationen bzw. Institute zur Verfügung (z. B. vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) bzw. vom amerikanischen Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)). Spezifisch veterinärmedizinische Grenzwerte werden hingegen fast ausschließlich vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) zur Verfügung gestellt (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014). Von diesem Institut wurden für bestimmte Erreger tierartspezifische Grenzwerte erarbeitet und im Rahmen anerkannter Normen publiziert.

2.2.4.2 Epidemiologische Cut-off-Werte

Epidemiologische Cut-off-Werte (ECOFFs) dienen der Beurteilung der mikrobiologischen Resistenz. Aufgrund von HHD und MHK-Konzentrationen erfolgt eine Unterteilung von Mikroorganismen in natürliche, empfindliche Bakterienpopulationen, auch Wildtyp-Populationen genannt und Nicht-Wildtyp-Populationen (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014).

Wildtyp-Populationen zeichnen sich durch niedrige MHK-Werte und/oder hohe HHD-Werte aus. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheinen Resistenzmechanismen unwahrscheinlich. Im

Gegensatz dazu besitzen Nicht-Wildtyp-Populationen hohe MHK- und niedrige HHD-Werte, was für erworbene oder durch Mutation entstandene Resistenzen spricht (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013). Durch die Bestimmung der ECOFFs können keine Aussagen über einen möglichen Behandlungserfolg getroffen werden, aber sie dienen der frühzeitigen Erkennung von möglichen Resistenzentwicklungen (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2014). Bei der Interpretation der Daten ist darauf zu achten, dass die Methoden zur Bestimmung der MHK oder HHD mit den klinischen Grenzwerten oder ECOFFs eine Einheit bilden. Das bedeutet, wenn die veröffentlichten klinischen Grenzwerte des CLSI verwendet werden, müssen auch die Messverfahren dessen Richtlinien folgen (Schwarz et al. 2010a, Schwarz et al. 2010b, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011).

2.3 Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen

2.3.1 *Ursachen und begünstigende Faktoren*

Ca. 14 % aller Hunde entwickeln im Lauf ihres Lebens eine Harnwegsinfektion (Bush 1976). In Studien konnte gezeigt werden, dass besonders weibliche Tiere betroffen sind (Ling 1984, Forrester et al. 1999, Norris et al. 2000, Seguin et al. 2003), nämlich mit 37 % im Unterschied zu Rüden, die mit nur 29 % (Forrester et al. 1999) seltener an Harnwegsinfektionen erkranken. Im Gegensatz zu Hunden kommen bakterielle Infektionen bei Katzen eher selten vor. Jedoch leiden unter den betroffenen Katzen ältere über 10 Jahre häufiger an einer erregerbedingten Entzündung des Harntraktes als jüngere (Harrison et al. 1988, Parsons 2007, Wormser et al. 2016).

Normalerweise wird das Eindringen von Bakterien in den Harntrakt durch eine Vielzahl von körpereigenen Abwehrmechanismen verhindert:

- 1) Der **Harnröhrensphinkter**, der eine natürliche Hürde für eine Migration darstellt und das Eindringen von fäkalen Erregern oder Bakterien des äußeren Genitalbereichs verhindert (Smee et al. 2013a).
- 2) Die zur Harnröhrenöffnung hin ausgerichtete **Peristaltik** erschwert das Aufsteigen von Bakterien (Olin und Bartges 2015).
- 3) Das **Prostatasekret** schützt bei männlichen Tieren zusätzlich vor einer Besiedlung, da das darin enthaltene Zink eine bakteriostatische Wirkung besitzt (Smee et al. 2013a).
- 4) Eine vollständige **Blasenentleerung** verhindert die Adhäsion von Bakterien (Harrison et al. 1988).

- 5) Das **luminale Urothel** stellt ebenfalls eine wichtige Barriere dar. Zum einen wird die Adhärenz der Bakterien durch diese epitheliale Auskleidung reduziert und zum anderen werden von den Zellen des Urothels aktiv Glykosaminoglykane sezerniert. Durch die Produktion dieser Stoffe wird eine muköse oberflächliche Schicht gebildet, die das Anhaften von Bakterien erschwert (Parsons 2007).
- 6) Auch die **Standortmikrobiota und die antimikrobiellen Eigenschaften des Harns** spielen eine wichtige Rolle. Die Besiedlung des Harntrakts mit apathogenen Bakterien schützt den Wirt, da so ein Konkurrenzkampf mit Pathogenen hinsichtlich der verfügbaren Nährstoffe und Rezeptoren des Urothels besteht (Smee et al. 2013a).

Jegliche Faktoren, die diese körpereigenen Abwehrmechanismen beeinflussen, erhöhen das Risiko einer Harnwegsinfektion (Forrester et al. 1999, Smee et al. 2013a). Im Folgenden sind, absteigend nach der Häufigkeit des Vorkommens, mögliche Faktoren genannt.

- a. Begleiterkrankungen, die zu einer verminderten Harnkonzentrierung führen (z. B. Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus). Sie verbessern die Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen und erhöhen somit das Infektionsrisiko (Forrester et al. 1999).
- b. Erkrankungen, die zu einer immunsupprimierenden Therapie z. B. durch Glukokortikoide oder Chemotherapie führen (Forrester et al. 1999).
- c. Anatomische Veränderungen des Harntraktes, die die Ausscheidung beeinflussen (z. B. ektopische Ureteren, Neoplasien) (Smee et al. 2013a).
- d. Funktionelle Störungen (z. B. Sphinkterinsuffizienzen): Sie erleichtern das Eindringen von Erregern oder reduzieren die Harnausscheidung, wodurch der Spüleffekt des Harns reduziert wird (Smee et al. 2013a).

2.3.2 Einteilungsmöglichkeiten

Da eine Harnwegsinfektion durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann und die klinischen Befunde (Pollakisurie, Strangurie, Polyurie, Hämaturie u.a.) selten Rückschlüsse auf die Ätiologie zulassen, ist eine Einteilung aufgrund der Lokalisation (A), der Ansprechbarkeit auf die Therapie (B) und des Schweregrades (C) sinnvoll.

- A) **Einteilung aufgrund der Lokalisation:** Die Entzündung wird anhand der betroffenen anatomischen Strukturen charakterisiert (z. B. Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis, Prostatitis) (Greene 2011).
- B) **Einteilung aufgrund der Ansprechbarkeit auf eine Therapie:** Bei einer Superinfektion kommt es bereits während einer bestehenden Infektion zu einer Besiedlung mit einem anderen Erreger. Eine persistierende Infektion liegt vor, wenn derselbe Erreger trotz

Therapie über den gesamten Zeitraum nachweisbar bleibt. Von einer wiederkehrenden Infektion spricht man, wenn erneut klinische Symptome mit Anzeichen einer Infektion auftreten und nach initial erfolgreicher antibakterieller Therapie erneut Erreger nachweisbar sind (Limmathurotsakul et al. 2008). Dabei wird zwischen einer Reinfektion und einem Rezidiv unterschieden (Smee et al. 2013b). Eine Reinfektion ist eine wiederkehrende Harnwegsinfektion innerhalb von 6 Monaten nach erfolgreicher Ersttherapie (d. h. negatives mikrobiologisches Ergebnis, fehlende klinische Symptome) mit einem anderen nachweisbaren Mikroorganismus (Weese et al. 2011, Olin und Bartges 2015). Bei einem Rezidiv kommt es innerhalb von 6 Monaten zu einer erneuten Infektion mit Erregerisolaten, die nicht von den zuvor nachgewiesenen Organismen zu unterscheiden sind (Weese et al. 2011). Anhand der Unterteilung in Rezidiv und Reinfektion ist bereits eine grobe Einschätzung der zugrundeliegenden Pathomechanismen möglich. Die wiederholte Infektion mit demselben Erreger ist bei einem Rezidiv meist Ausdruck eines fehlerhaften Antibiotikaeinsatzes. Im Gegensatz dazu werden bei einer Reinfektion andere Mikroorganismen als bei der Erstvorstellung nachgewiesen. Z.T. kann dieselbe Bakterienspezies nachgewiesen werden. Um zu unterscheiden, ob derselbe Bakterienstamm vorliegt, wäre eine Genotypisierung notwendig, die jedoch häufig nicht verfügbar ist (Weese et al. 2011). Diese erneute Infektion nach initial erfolgreicher Therapie wird als Hinweis auf eine gestörte Wirtsabwehr gesehen. (Smee et al. 2013b).

- C) **Einteilung aufgrund des Schweregrades:** Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen liegen keine begünstigenden Faktoren oder Begleiterkrankungen vor (Weese et al. 2011).

Von einer komplizierten Harnwegsinfektion spricht man bei vorhandenen Komorbiditäten wie z. B. Harnsteinen, neurogenen Ursachen, gleichzeitig Diabetes mellitus, endokriner Dysfunktion, Immunsuppression, Pyelonephritis oder Prostatitis sowie funktionellen oder anatomischen Veränderungen (Weese et al. 2011). Die Erkrankung wird zudem als kompliziert betrachtet, wenn drei oder mehr Episoden pro Jahr mit derselben Symptomatik auftreten oder der Patient aufgrund von Therapieversagen erneut vorstellig wird (Weese et al. 2011). Da dieser Einteilung im weiteren Verlauf der Dissertation besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird, ist diese in Tabelle 2 noch einmal übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 2 Merkmale komplizierter und unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen

(modifiziert nach (Weese et al. 2011, Olin und Bartges 2015))

	Definition	Zugrundeliegende Ursachen
A) Unkomplizierte Harnwegsinfektion	<ul style="list-style-type: none"> Keine Begleiterkrankungen oder Beeinträchtigungen des allg. Wohlbefindens Anatomisch und physiologisch normal aufgebauter Harntrakt 	<ul style="list-style-type: none"> Sporadische Infektion
B) Komplizierte Harnwegsinfektion		
Wiederkehrende Infektionen		
1. Superinfektion	<ul style="list-style-type: none"> Infektion mit anderen Erregern während bestehender Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> Zystotomieeröhrchen Neoplasie Verweilkatheter
2. Persistenz	<ul style="list-style-type: none"> trotz In-vitro-Sensibilität des eingesetzten Antibiotikums bestehender Nachweis desselben Erregers persistierende Bakteriurie während und nach Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> Versagen der Wirtsabwehr strukturelle Veränderungen schlechte Compliance abnormaler Metabolismus/Exkretion des Antibiotikums bakterielle Persistenzbildung Biofilmbildung
3. Rückfall/Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> Infektion tritt Wochen oder Monate nach zunächst erfolgreicher Therapie erneut auf sterile Blase während der Behandlung gleiche Mikroorganismen wie bei Erstinfektion nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> keine vollständige Eradikation der Erreger durch Infektion anderer Strukturen (Pyelonephritis, Prostatitis, Submucosa, Blasensteine, Neoplasie) bakterielle Persistenzbildung Biofilmbildung
4. Reinfektion	<ul style="list-style-type: none"> erneute Infektion mit denselben oder unterschiedlichen Mikroorganismen Zeit zwischen den Infektionen variiert 	<ul style="list-style-type: none"> schlechte Abwehrsituation des Wirtes (Endokrinopathie, Immunsuppression) reduzierte Wirksamkeit des Antibiotikums (Glukosurie, verdünnter Urin) anatomische Veränderungen physiologische Prädisposition (neurogene Blase, Inkontinenz)

<p>Komorbidität/ Begleiterkrankung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankung, die die Struktur und Funktion des Harntraktes verändert • Begleiterkrankungen begünstigen die Entstehung von wiederkehrenden oder persistierenden Infektionen und Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Endokrinopathie • Nierenerkrankung • Anatomische Veränderung des Harn-, und Geschlechtsapparates • Immunsuppression • Neurogene Blase • Trächtigkeit
--	---	---

Zum Teil gibt es hinsichtlich der einzelnen Einteilungskriterien auch Überschneidungen. So ist nach der Lokalisation eine Pyelonephritis eine Entzündung der Niere und wird somit zu einer Infektion der oberen Harnwege gezählt. Gleichzeitig fällt dieses Krankheitsbild aber auch in die Gruppe der komplizierten Infektionen, da sie mit einer starken Störung des Allgemeinbefindens einhergeht (Lethargie, Anorexie, Fieber, Leukozytose) (Horzinek et al. 2005, Suter et al. 2011). Dieselbe Problematik ergibt sich bei der Einordnung einer Prostatitis.

Aktuell veröffentlichte Leitlinien empfehlen nicht länger die bisher häufig verwendete Einteilung in unkomplizierte oder komplizierte Harnwegsinfektionen aufgrund der Schwierigkeit der Zuordnung. Vielmehr raten sie dazu, in „sporadisch auftretende bakterielle Zystitiden“ und „wiederkehrende Zystitiden“ zu unterteilen. Vergleichbar mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen treten „sporadische Zystitiden“ v. a. bei gesunden, jungen Tieren ohne Veränderungen des Harntraktes auf. Aber auch Patienten mit anatomischen Veränderungen des Harntraktes und Begleiterkrankungen, die selten (< 3 Episoden pro Jahr) Symptome einer Harnwegsinfektion zeigen, sollten in diese Gruppe eingeordnet werden. Alle Patienten, die häufiger als 3x innerhalb von 12 Monaten aufgrund von Harnwegssymptomen vorgestellt werden, fallen in die Gruppe der „wiederkehrenden Zystitiden“. Vergleichbar mit komplizierten Harnwegsinfektionen sind häufig begünstigende Faktoren vorhanden, sodass eine gründliche Fallaufarbeitung empfohlen wird (Weese et al. 2019).

2.3.2.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

In der Veterinärmedizin werden unkomplizierte Harnwegsinfektionen als eine Infektion der Blase ohne zugrundeliegende strukturelle, neurologische oder funktionelle Veränderungen definiert (Weese et al. 2011, Smee et al. 2013a). Typische Symptome sind Dysurie, Pollakisurie, Strangurie, Polyurie, Bakteriurie, Hämaturie, Proteinurie sowie Pyurie (Swedish Veterinary Association 2009, Weese et al. 2011, Smee et al. 2013a, Smee et al. 2013b). Alle beschriebenen Erscheinungsbilder sind jedoch nicht pathognomisch für eine Infektion des

Harntraktes, sodass weiterführende Untersuchungen, wie z. B. eine Harnuntersuchung, empfohlen werden (Weese et al. 2011).

2.3.2.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen

Wie bereits unter dem Punkt C) im Abschnitt 2.3.2 erwähnt, treten komplizierte Infektionen bei strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Harntrakts (Swedish Veterinary Association 2009) sowie bei gleichzeitig vorhandenen Begleiterkrankungen auf (Weese et al. 2011).

2.3.2.2.1 Hunde

12-37 % aller Hunde mit Diabetes mellitus entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Infektion der harnführenden Wege (Kirsch 1998, Forrester et al. 1999). Weibliche Tiere sind der Studie zufolge signifikant häufiger betroffen, ebenso wie Tiere, die länger als vier Wochen an Polyurie und Polydipsie leiden (Kirsch 1998).

Eine weitere endokrine Erkrankung, die Einfluss auf die Wirtsabwehr hat und somit das Infektionsrisiko erhöht, ist der Hyperadrenokortizismus. In einer Studie mit erkrankten Hunden konnte gezeigt werden, dass 42 % aller Hunde mit Hyperadrenokortizismus zusätzlich eine Harnwegsinfektion entwickelten (Forrester et al. 1999) im Vergleich zu „gesunden“ Tieren, die ein Infektionsrisiko von 5-27 % besaßen (Bush 1976, Ling 1984). Als Ursache für die beobachtete erhöhte Erkrankungsrate wird ein vermehrtes Bakterienwachstum aufgrund von reduzierter Harnosmolarität und eine Reduktion der Entzündungsantwort aufgrund des erhöhten Cortisolspiegels angesehen (Forrester et al. 1999).

Bei Hunden wird eine Nierenerkrankung ebenfalls als begünstigender Faktor vermutet, jedoch sind keine Studien zur Prävalenz von Hunden mit Harnwegsinfektionen und zusätzlicher Nierenerkrankung vorhanden.

Zudem wird eine Harnwegsinfektion als kompliziert angesehen, wenn mehr als 3 Erkrankungsepisoden pro Jahr auftreten (Weese et al. 2011). Persistierende oder rezidivierende Infektionen werden regelmäßig bei Hunden und Katzen diagnostiziert (Norris et al. 2000, Seguin et al. 2003). Ca. 4,5 % aller Hunde mit Harnwegsinfektionen und 0,3 % aller Hunde mit stationärem Aufenthalt entwickeln eine dieser beiden Infektionsarten (Norris et al. 2000). Viele Hunde sind jedoch zum Zeitpunkt der Vorstellung symptomlos und haben einen unauffälligen Harnstatus, sodass sich eine Infektion nur durch mikrobiologische Untersuchungen nachweisen lässt.

2.3.2.2.2 Katzen

Ca. 9-13 % aller Katzen mit Diabetes mellitus entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Harnwegsinfektion (Bailiff et al. 2006). Zudem konnte gezeigt werden, dass Katzen mit dieser Erkrankung und einem zusätzlich reduzierten Körpergewicht deutlich häufiger an Harnwegsinfektionen leiden. Die Autoren dieser Studie vermuten, dass ein niedriges Körpergewicht Ausdruck eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus und somit einer reduzierten Abwehrlage ist (Bailiff et al. 2006).

Eine Schilddrüsenüberfunktion begünstigt ebenfalls die Entstehung einer Infektion (Mayer-Roenne et al. 2007). 22 % aller Katzen mit nachgewiesener Hyperthyreose litten zusätzlich an einer Harnwegsinfektion (Mayer-Roenne et al. 2007). In diese Studie wurden sowohl Katzen mit bekannter Schilddrüsenüberfunktion als auch neu diagnostizierte Fälle eingeschlossen.

Außerdem wurde der Einfluss von Nierenerkrankungen als begünstigender Faktor für die Entstehung von Infektionen beschrieben. In einer Studie von Mayer-Roenne et al. waren 12 % aller untersuchten Katzen mit chronischer Niereninsuffizienz von einer Infektion des Harntraktes betroffen (Mayer-Roenne et al. 2007).

Wiederkehrende Infektionen werden bei Katzen v. a. als Folge chirurgischer Eingriffe zur Beseitigung obstruktiver Erkrankungen beschrieben (Wormser et al. 2016).

Aufgrund der Vielzahl möglicher begünstigender Faktoren ist eine komplette Aufbereitung von Hunden und Katzen mit Verdacht auf eine komplizierte Harnwegsinfektion durch Blutuntersuchung und bildgebende Diagnostik notwendig. Die Allgemeinuntersuchung sollte zusätzlich durch eine vaginale und rektale Untersuchung ergänzt werden, um funktionelle Veränderungen des Urogenitaltraktes ausschließen zu können. Da endokrine Ursachen ebenfalls das Infektionsrisiko erhöhen, sollte die Blutuntersuchung durch endokrine Screeningtests ergänzt werden (Weese et al. 2011).

2.3.3 *Harnwegsinfektionen verursachende Erreger*

Durch ein Ungleichgewicht der körpereigenen Abwehrmechanismen und mikrobieller Virulenzfaktoren kommt es zu einer Adhäsion, Vermehrung und schließlich zur Entstehung einer Infektion des Harntraktes (Olin und Bartges 2015). Vor allem Bakterien spielen eine Rolle als Infektionserreger, aber auch Pilze und Viren können eine Harnwegsinfektion verursachen (Olin und Bartges 2015). Als Reservoir für Infektionen dienen v. a. rektale,

perineale und genitale Mikroorganismen (Olin und Bartges 2015), wobei die häufigsten isolierten Erreger bei Hunden und Katzen identisch sind (Ling et al. 2001, Litster et al. 2007b, Litster et al. 2011, Barsanti 2012).

2.3.3.1 Bakterien

Bei Erkrankungen des Harntraktes treten vorrangig Monoinfektionen auf (Greene und Prescott 2012). Es wird angenommen, dass eine Besiedelung des Harntrakts meist durch aufsteigende Infektionen und wesentlich seltener durch hämatogene oder lymphogene Streuung erfolgt (Smee et al. 2013a).

Häufigste nachgewiesene gramnegative Bakterien sind *Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. sowie weitere *Enterobacteriaceae* spp. und *Pseudomonas* spp. (Wooley und Blue 1976, Thompson et al. 2011, Windahl et al. 2014). Als dominierender Erreger kann sowohl bei unkomplizierten als auch bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit 51,1–68,9 % *E. coli* isoliert werden (Ling et al. 2001, Ball et al. 2008, Hall et al. 2013, Windahl et al. 2014, Wong et al. 2015). Grampositive Spezies (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. sowie *Enterococcus* spp.) konnten in ca. 23-30 % aller Harnwegsinfektionen nachgewiesen werden (Greene und Prescott 2012).

Vereinzelt konnte auch *Acinetobacter baumannii* bei Harnwegsinfektionen isoliert werden (Taneja et al. 2011). Aufgrund seiner zunehmenden Resistenzentwicklung gewinnt der Erreger bei nosokomialen Infektionen immer mehr an Bedeutung (Kimura et al. 2018).

Mycoplasmen spielen nur selten eine Rolle bei Infektionen des Harntrakts. Unter 5 % der Hunde mit Symptomen einer Harnwegsinfektion hatten eine nachgewiesene Infektion mit Mycoplasmen (Jang et al. 1984, Ulgen et al. 2006). Bei Katzen konnte diese Erregerspezies bisher nicht bei Harnwegsinfektionen nachgewiesen werden (Brown et al. 1991, Abou et al. 2006).

Mischinfektionen treten im Vergleich zu Monoinfektionen nur relativ selten auf (Greene und Prescott 2012). In einem veterinärmedizinischen Lehrkrankenhaus wurde das beteiligte Erregerspektrum untersucht. Nur in knapp 1 % der Fälle konnte eine Infektion mit drei Erregern und in ca. 8 % eine Infektion mit zwei verschiedenen Mikroorganismen nachgewiesen werden (Ball et al. 2008). Bei komplizierten Infektionen steigt die Nachweisrate von Mischinfektionen (Greene und Prescott 2012).

Eine Besonderheit bei Katzen ist der Nachweis von Infektionen mit *Staphylococcus felis* (*S. felis*). Der Erreger gehört zu den koagulase-negativen Staphylokokken. In einer Studie von Litster et al. wurde *S. felis* als dritthäufigster Infektionserreger bei Katzen mit

Harnwegsinfektionen nachgewiesen (Litster et al. 2007b, Olin und Bartges 2015). Auffällig in dieser Studie waren zudem das erhöhte spezifische Gewicht und der höhere pH-Wert des Harns sowie ein vermehrtes Vorkommen von Struvitsteinen bei infizierten Katzen (Litster et al. 2007b). Grund dafür war der positive Nachweis von Ureasen, die Harnstoff zu Ammoniak spalten, der wiederum mit Wasserstoffionen zu Ammonium wird und den Harn-pH-Wert anhebt (Olin und Bartges 2015), sodass die Entstehung von Struvitsteinen begünstigt wird.

2.3.3.2 Pilze

Pilzinfektionen sind selten Auslöser von Harnwegsinfektionen (< 1 %) (Greene und Prescott 2012). Auffällig ist jedoch, dass diese Erreger bisher nur bei komplizierten Infektionen nachgewiesen werden konnte (Jin und Lin 2005). Eine besondere Rolle spielt die Besiedlung mit *Candida* spp. (Olin und Bartges 2015). Diese Mikroorganismen gehören eigentlich zur Mikrobiota der Haut, des Gastrointestinaltrakts sowie des Urogenitaltraktes (Pressler et al. 2003, Jin und Lin 2005) und führen nur bei gestörter Wirtsabwehr zu einer Infektion (Richardson und Warnock 2012). In der Regel erfolgt eine Kontamination durch aufsteigende Infektionen (Lage et al. 1988). Eine Studie aus China mit 23 Hunden und 12 Katzen konnte zeigen, dass eine Infektion v. a. in den Wintermonaten erfolgt, wobei im November und Dezember die meisten Fälle diagnostiziert wurden (Jin und Lin 2005). Als mögliche Ursache für diese Beobachtung diskutieren die Autoren das Wasseraufnahmeverhalten. Üblicherweise ist die Trinkmenge in den kalten Jahreszeiten reduziert. Durch die damit verbundene verminderte Harnproduktion werden die Erreger seltener ausgeschwemmt und können durch die verlängerte Verweildauer in der Blase besser anhaften (Jacobs und Nall 1997, Jin und Lin 2005).

Vor allem Mischinfektionen sind vorhanden, wobei *Candida albicans* der häufigste isolierte Erreger ist (Jin und Lin 2005). Weitere bei Harnwegsinfektionen beschriebene Pilzerreger sind *Torulopsis* spp., *Cryptococcus* spp., *Blastomyces* spp., *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., und *Rhodotorula* spp. (Greene 2011). In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Koinfektion mit bakteriellen Erregern nachgewiesen. Alle Tiere mit zusätzlicher bakterieller Infektion hatten vorberichtlich eine Behandlung mit Antibiotika erfahren (Jin und Lin 2005). Normalerweise herrscht ein Gleichgewicht verschiedener Mikroorganismen, sodass ein übermäßiges Wachstum einer einzelnen Spezies vermieden werden kann. Kommt es jedoch zu einer Reduktion einzelner Erreger wie z. B. durch den Einsatz von Antibiotika, kann dies zu einem vermehrten Wachstum von *Candida* spp. führen (Helstrom und Balish 1979). Vor allem durch den Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika und dem dadurch reduzierten Wachstum von gramnegativen Bakterien wird eine Besiedlung mit *Candida* spp. begünstigt (Jin und Lin 2005).

2.3.3.3 Viren

Viren konnten in der Humanmedizin vorrangig bei Infektionen des oberen Harntrakts nachgewiesen werden. Inwieweit Viren wirklich eine Rolle bei der Entstehung von klinisch relevanten Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen spielen, ist schwer zu beurteilen, da der Erregernachweis häufig nicht möglich ist (Olin und Bartges 2015). Bisher konnten folgende Erreger bei Hunden und Katzen mit Harnwegsinfektion nachgewiesen werden: Adenoviren, Herpesviren, Coronaviren, Caliciviren, Felines Leukämie-Virus (FELV) und Felines Immundefizienz-Virus (FIV) (Kruger et al. 2011).

2.3.4 Therapie bei Harnwegsinfektionen

Da Pilze und Viren bei der Entstehung von Harnwegsinfektionen nur eine untergeordnete Rolle spielen, wird im Folgenden nicht auf die Therapie dieser Erreger eingegangen. Bakterielle Infektionen sind die häufigste Ursache für Harnwegsinfektionen und Antibiotika stellen einen Eckpfeiler einer erfolgreichen Bekämpfung dar (Olin und Bartges 2015).

Aus diesem Grund ist ausschließlich die Therapie von bakteriellen Harnwegsinfektionen Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Dissertation.

Generell wird in der Literatur eine Unterscheidung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen empfohlen. Anhand dieser Einteilung sind auch bereits Therapieempfehlungen hinsichtlich einer geeigneten Antibiotikaauswahl und Therapiedauer vorhanden (Weese et al. 2011, Smee et al. 2013b, Olin und Bartges 2015). Orientierend an diesen Expertenmeinungen wurde auch in dieser Dissertation eine Einteilung anhand unkomplizierter und komplizierter Infektionen vorgenommen und als Gliederung für alle folgenden Untersuchungen und Therapieempfehlungen verwendet. In einer Aktualisierung der Guidelines von Weese et al. (2011) wurden 2019 überarbeitete Leitlinien veröffentlicht, die eher eine Unterteilung in „sporadische“ und „wiederkehrende“ Zystitiden empfehlen (Weese et al. 2019). Da diese Einteilungsmöglichkeit zum Zeitpunkt der Anfertigung der Dissertation noch nicht vorlag, wurde die bis dahin häufig genutzte Unterteilung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen verwendet.

2.3.4.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Auffällig ist, dass im Vergleich zur Humanmedizin in der Veterinärmedizin Antibiotika selbst bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen über einen wesentlich längeren Zeitraum verschrieben werden (i. d. R. für 7-14 Tage anstatt für 3 Tage wie in der Humanmedizin) (Guardabassi et al. 2008, Weese et al. 2011). In Anpassung an die Humanmedizin wird aktuell eine Behandlungsdauer von 3-5 Tagen empfohlen (Weese et al. 2019).

Typische von Weese et al. 2011 empfohlene Arzneimittel sind Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim-Sulfonamid. In den überarbeiteten Leitlinien von 2019 wird in Anlehnung an die Humanmedizin ein neuer Therapieansatz diskutiert. Durch den Einsatz analgetisch wirksamer Arzneimittel kann bereits meist eine deutliche klinische Besserung erzielt werden, sodass z. T. trotz nachgewiesener bakterieller Infektion auf den Einsatz eines Antibiotikums verzichtet wird. Aus diesem Grund wird auch für die Veterinärmedizin empfohlen, erst ein Analgetikum einzusetzen und nur bei schlechter klinischer Ansprechbarkeit und positivem mikrobiologischem Befund nach Erhalt der Antibiotogramme ein antibakterielles Medikament zusätzlich zu verwenden (Weese et al. 2019).

Fluorchinolone sollten nicht bei unkomplizierten Infektionen eingesetzt, sondern für Erkrankungen mit resistenten Erregern aufgespart werden (Guardabassi et al. 2008, Swedish Veterinary Association 2009, Weese et al. 2011). Seit März 2018 ist zudem eine Änderung der TÄHAV (Tierärztlichen Hausapothekenverordnung) in Kraft getreten. § 12 regelt die Abgabe von Tierarzneimittel an den Tierhalter. Nach § 12c dürfen Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation nur nach Durchführung eines Antibiotogramms eingesetzt werden. Da bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen häufig mit einer empirischen Therapie begonnen wird (Weese et al. 2011), ist der Einsatz von Fluorchinolonen somit nicht länger gerechtfertigt.

Eine mögliche Alternative, v. a. bei der Behandlung von Infektionen mit ESBL (extended-spectrum Betalaktamase) und MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) Keimen, stellt Nitrofurantoin dar (Maaland und Guardabassi 2011). Im Harn konnten hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden, die sogar multiresistente Keime abtöten konnten (Maaland und Guardabassi 2011). Bei der Anwendung sind jedoch die ungünstige Pharmakokinetik dieses Antibiotikums, die eine mehrmalige tägliche Gabe erfordert (Niazi et al. 1983) sowie häufig vorkommende gastrointestinale Nebenwirkungen und natürliche Resistenzen bei *Proteus* spp. oder *Pseudomonas* spp. (Rohrich et al. 1983) zu beachten.

Eine weitere mögliche Option zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen stellt Fosfomycin dar. Dieses Antibiotikum wirkt bakterizid auf proliferierende Bakterien über die Hemmung eines Enzyms der Zellwandsynthese (Kahan et al. 1974). In einer Studie zur In-vitro-Sensibilität gegenüber *E. coli* bei Hunden konnte gezeigt werden, dass Fosfomycin eine gute Aktivität gegenüber ESBL-bildenden Erregern besitzt (Hubka und Boothe 2011). Zudem konnte bereits die geringe Toxizität und gute Verträglichkeit dieses Arzneimittels belegt werden (Gutierrez et al. 2008). Trotz dieser positiven Eigenschaften ist aufgrund des Arzneimittelgesetzes (das Umwidmungen nur im Therapienotstand erlaubt) Fosfomycin nicht als Mittel der Wahl zu empfehlen. In Deutschland gibt es derzeit kein zugelassenes Tier-

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fosfomycin, sodass der Einsatz dieses Wirkstoffes nur im Therapienotstand gerechtfertigt ist.

Kurzzeitbehandlungsprotokolle

In der Humanmedizin werden Kurzzeitbehandlungsprotokolle (i. d. R. mit Fluorchinolonen oder Trimethoprim-Sulfonamiden) als Standardtherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt (Gupta et al. 2007, Nicolle 2008, Gupta et al. 2011). In der Veterinärmedizin sind nur zwei Studien zum Einsatz von Kurzzeitbehandlungsprotokollen bei Hunden vorhanden (Westropp et al. 2012, Clare et al. 2014). Untersucht wurden dabei A) der Einsatz von Sulfonamiden und B) von Enrofloxacin.

Zu A) Sulfonamide werden eher selten zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt. Grund dafür sind mögliche Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Polyarthropathien, Augen- oder Hautveränderungen (Noli et al. 1995, Trepanier et al. 2003). In einer Studie bei Hunden mit unkomplizierten bakteriellen Zystitiden wurde gezeigt, dass eine kurzzeitige Behandlung mit Trimethoprim-Sulfonamid für 3 Tage dieselben klinischen Erfolge erzielte wie eine 10-tägige Behandlung mit einem beta-Laktam-Antibiotikum (Cefalexin). Zudem wurden keine Trimethoprim-Sulfonamid-spezifischen Nebenwirkungen bei Kurzzeittherapie beobachtet (Clare et al. 2014).

Zu B) Der Vergleich einer 3-tägigen hoch dosierten Gabe von Enrofloxacin mit einer 14-tägigen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure (beta-Laktam-Antibiotikum kombiniert mit einem beta-Laktamase-Hemmer) zeigte einen vergleichbaren Effekt (Westropp et al. 2012).

Aus den wenigen Studien in der Veterinärmedizin, in denen Kurzzeitbehandlungsprotokolle untersucht und verglichen wurden, lässt sich zusammenfassen, dass durch eine verkürzte Behandlungsdauer dieselben klinischen Erfolge erzielt werden. Zudem können Kosten und Nebenwirkungen gesenkt werden (Westropp et al. 2012).

Kurzzeitbehandlungsprotokolle sind als mögliche Alternative zu berücksichtigen, jedoch sind noch weitere Studien notwendig, um die optimale Behandlungsdauer bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen zu ermitteln.

2.3.4.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen

In der Veterinärmedizin wird generell eine Therapielänge von 3-4 Wochen empfohlen (Swedish Veterinary Association 2009, Weese et al. 2011). Laut ISCAID sind auch kürzere Behandlungsintervalle möglich, jedoch gibt es keine Studien zur Wirksamkeitsprüfung. Falls eine Therapie aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens des Tieres empirisch begonnen wird, empfiehlt sich die Überprüfung der Sensibilität nach Erhalten der mikrobiologischen

Ergebnisse (Weese et al. 2011). Initial rät die ISCAID zum Einsatz von Amoxicillin oder Trimethoprim-Sulfonamiden (Weese et al. 2011). Bei gutem Allgemeinbefinden sollte eine Therapie erst nach Erhalt der Antibiogramme begonnen werden (Weese et al. 2011, Weese et al. 2019). Zudem sollte der Therapieerfolg durch eine Harnuntersuchung 5-7 Tage nach Therapiebeginn sowie 7 Tage nach Therapieende überprüft werden (Smee et al. 2013b). Aufgrund des häufigen Vorkommens von *E. coli* bei komplizierten Harnwegsinfektionen erscheint es sinnvoll, sich bei einer notwendigen empirischen Therapie an der Resistenzlage dieser Erreger zu orientieren. In einer Studie aus Österreich, die *E. coli*-Isolate von Hunden und Katzen mit Harnwegsinfektionen untersuchte, stellte sich heraus, dass eine gute Sensibilität gegenüber Fluorchinolonen sowie Cephalosporinen der 3. Generation besteht (Saputra et al. 2017). Zum Einsatz von Trimethoprim-Sulfonamid oder Nitrofurantoin bei komplizierten Harnwegsinfektionen gibt es in der Veterinärmedizin keine Studien. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine Studien über einen optimalen Antibiotikaeinsatz und ebensolche Therapiedauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen vorhanden sind und dass vorhandene Empfehlungen v. a. auf Expertenmeinungen basieren.

2.3.4.3 Pyelonephritis

Bei einer Pyelonephritis wird eine Behandlungsdauer von 4-6 Wochen (Guardabassi et al. 2008, Weese et al. 2011) bis hin zu 8 Wochen (Danish Small Animal Veterinary Association 2009, Swedish Veterinary Association 2009) empfohlen. Neuere Leitlinien empfehlen in Anlehnung an die Humanmedizin eine Unterscheidung in eine akute, unkomplizierte und komplizierte Pyelonephritis (Weese et al. 2019). Bei einer akuten Pyelonephritis konnte in der Humanmedizin bereits eine Wirksamkeit bei kürzeren Behandlungsprotokollen nachgewiesen werden, sodass auch bei Hunden und Katzen eine Behandlungsdauer von 10–14 Tagen empfohlen wird (Weese et al. 2019). Allgemein anerkannt ist der sofortige Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie bei deutlich gestörtem Allgemeinbefinden der Patienten. Da *E. coli* der häufigste isolierte Erreger bei Pyelonephritiden ist, sollte die Wahl anhand dessen Resistenzlage erfolgen. Wichtig ist bei der Bestimmung der Empfänglichkeit die Verwendung von Serumbreakpoints, da Antibiotika das Nierenparenchym v. a. über das Blut erreichen und eine Anreicherung bestimmter Antibiotika im Urin therapeutisch so nicht genutzt werden kann (Swedish Veterinary Association 2009). 96% der isolierten Erreger waren in Dänemark sensibel gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, 91% gegenüber Enrofloxacin. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren Amoxicillin/Clavulansäure als first-choice Antibiotikum und nennen Enrofloxacin eine gute Alternative (Danish Small Animal Veterinary Association 2009). Ebenso empfiehlt Luca Guardabassi Trimethoprim und Amoxicillin/Clavulansäure als Mittel der Wahl. Bei Langzeittherapie sollte Trimethoprim

jedoch aufgrund der häufig beobachteten Nebenwirkungen vermieden werden (Guardabassi et al. 2008). Demgegenüber empfiehlt die ISCAID Fluorchinolone als first-choice Antibiotikum (Weese et al. 2011). Grundsätzlich ist die Toxizität einzelner Fluorchinolone bei der Katze zu beachten. Das Membranprotein ABCG2 ist für die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von bestimmten Stoffen verantwortlich und schützt somit sensible Strukturen wie z. B. die Retina (Kramer et al. 2012). Neuere Untersuchungen deuten auf einen möglichen Defekt dieses Proteins bei Katzen hin (Ramirez et al. 2011). Durch diesen Defekt kommt es zu einer Anreicherung von Fluorchinolonen in der Retina, die bei Tageslicht zur Bildung von Radikalen und somit Schädigung der Retina führen kann. Die stärkste Eigenschaft zur Radikalbildung wurde bei Ciprofloxacin beobachtet (Kramer et al. 2012).

Nach Erhalt des Antibiotogramms ist ggf. eine Therapieanpassung vorzunehmen. Wurden initial zwei Antibiotika ausgewählt und beide sind sensibel für die isolierten Erreger, genügt bei guter klinischer Ansprechbarkeit die Fortführung mit einem Antibiotikum. Sollten die Erreger resistent gegenüber einem gewählten Medikament sein und der klinische Erfolg ist noch nicht zufriedenstellend, so wird der Austausch durch ein wirksames Antibiotikum empfohlen (Weese et al. 2011). Bei akuten Infektionen ist meist eine stationäre Aufnahme zur parenteralen Arzneimittelgabe und zusätzlichen Infusionstherapie notwendig, wohingegen bei chronischen Erkrankungen meist kein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist (Danish Small Animal Veterinary Association 2009).

2.3.4.4 Prostatitis

Sowohl bei akuten als auch chronischen Prozessen wird eine Therapiedauer von insgesamt 4-6 Wochen empfohlen (Francey 2010).

Bei der Verwendung von Antibiotika ist die Durchlässigkeit der Prostata-Blut-Schranke zu beachten. Nur lipophile Stoffe können die Schranke gut penetrieren (z. B. Fluorchinolone, Trimethoprim-Sulfonamide (TMP), Chloramphenicol) (Dorfman et al. 1995, Wagenlehner und Naber 2003, Francey 2010). Im Zuge einer akuten Infektion ist die Barriere meist nicht mehr intakt, sodass die Gewebegängigkeit bei der Auswahl eines geeigneten Arzneimittels eine eher untergeordnete Rolle spielt. Trotz allem wird empfohlen, bereits zur Initialtherapie ein Antibiotikum mit guten Penetrationseigenschaften zu verwenden (Francey 2010). Bei Prostataabszessen verhindert eine lokale Ischämie z. T. die Penetration von antimikrobiellen Substanzen. Zudem ist die Prostataschranke meist intakt (Freitag et al. 2007). Eine zusätzliche Kastration begünstigt den Heilungsprozess durch eine Reduktion der Prostatagröße. Aufgrund des Infektionsrisikos wird bei akuten Prozessen zunächst eine chemische Kastration empfohlen. Bei chronischen Prostatitiden wird nach einer initialen

Antibiotikatherapie 5-7 Tage nach Therapiebeginn eine chirurgische Kastration angeraten (Francey 2010). Mit reiner Antibiotikatherapie heilen Prostataabszesse i.d.R. nicht aus, sondern eine zusätzliche Drainage wird empfohlen, wobei eine chirurgische Versorgung der perkutanen Entleerung vorzuziehen ist (Francey 2010).

2.3.4.5 subklinische Bakteriurie

In der Veterinärmedizin ist der Einsatz von Antibiotika bei asymptomatischen Infektionen noch nicht untersucht. In Anlehnung an die Humanmedizin wird von der ISCAID ebenfalls von einer Therapie abgeraten. Nur bei Patienten mit einem erhöhten Risiko aufsteigender Infektionen wie immunsupprimierte Tiere oder zusätzlicher Nierenerkrankung wird eine Therapie empfohlen (Weese et al. 2011). Erneut wurde diese Empfehlung in der Aktualisierung von 2019 revidiert. Da eine Behandlung auch bei Risikopatienten in der Humanmedizin nicht empfohlen wird (Nicolle 2006), sollte auch bei Tieren, trotz Zuordnung in eine Risikopopulation, eine Therapie vermieden werden (Weese et al. 2019). Der Nachweis multiresistenter Erreger bei gleichzeitiger Abwesenheit von klinischen Symptomen ist kein Therapiegrund (Weese et al. 2011).

2.3.4.6 Patienten mit Dauerkatheter

Wiederum gibt es zum Einsatz von Antibiotika bei Tieren mit Dauerkatheter wenige Angaben in der Veterinärmedizin. Aus diesem Grund wurden Empfehlungen in Anlehnung an die Humanmedizin etabliert.

2007 wurde eine Studie zu Hunden mit Dauerkatheter veröffentlicht. Durch den Einsatz von Antibiotika konnte ein erhöhtes Infektionsrisiko nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wird der prophylaktische Einsatz bei Tieren mit Dauerkatheter nicht empfohlen (Bubenik et al. 2007).

Bei Tieren ohne klinische Anzeichen einer Infektion wird sowohl eine Therapie als auch ein routinemäßiges Screening nach Entfernung des Katheters als nicht sinnvoll erachtet (Weese et al. 2011). Sollten Tiere mit einem Dauerkatheter Symptome einer Harnwegsinfektion entwickeln, wird die Entfernung des Katheters angeraten. Anhand der Vorgeschichte sowie der aktuellen Gesundheitslage sollen diese Patienten wie Tiere mit einer komplizierten bzw. unkomplizierten Infektion behandelt werden. Als unkompliziert sind Patienten anzusehen, die nicht an wiederkehrenden Infektionen leiden, wo der Katheter bei Auftreten von Symptomen entfernt werden kann und wo keine weiteren begünstigende Faktoren vorliegen (Weese et al. 2011).

3. Material und Methoden

Da Antibiotic-Stewardship-Programme in der Veterinärmedizin bisher kaum untersucht sind, war das Ziel dieser Doktorarbeit, Teilaspekte eines solchen Programmes zu etablieren und deren Durchführbarkeit und Nutzen zu überprüfen. In der deutschsprachigen Literatur gibt es keine detaillierten Vorgaben für die Behandlung von Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen. Um bereits veröffentlichte englischsprachige Empfehlungen zu ergänzen, wurde zunächst eine Auswertung des Erregerspektrums an der „Klinik für kleine Haustiere“ der Freien Universität Berlin durchgeführt, um das vorhandene klinikinterne Erregerspektrum in den neuen Empfehlungen berücksichtigen zu können. Somit sollen bereits vorhandene englischsprachige Empfehlungen ergänzt und regionale und klinikinterne Besonderheiten mit eingebaut werden. Therapieempfehlungen anhand des vorhandenen Erregerspektrums zu etablieren ist eine neue Herangehensweise und bisher nach Wissen der Autorin in der Veterinärmedizin wenig untersucht.

Der erste Abschnitt dieser Doktorarbeit hatte somit das Ziel, Informationen für die Entwicklung eines Teilaspekts eines Antibiotic-Stewardships zu etablieren.

Im zweiten Abschnitt wird gezeigt, wie Leitlinien und Therapieempfehlungen (siehe in den Ergebnissen Behandlungsschemata 1-4, Seite 64-73) als möglicher Teil eines solchen Stewardship-Programms umgesetzt werden können.

Das dritte Ziel, nämlich die Überprüfung der Durchführbarkeit und des Nutzens dieser Teilaspekte, wurde im dritten Studienabschnitt untersucht. Die klinikinternen Leitlinien wurden etabliert und das Erregerspektrum sowie die verwendeten Antibiotika wurden erneut ausgewertet.

Im Folgenden sind zunächst die einzelnen Arbeitsschritte in Form eines Diagrammes dargestellt (Abb. 2).

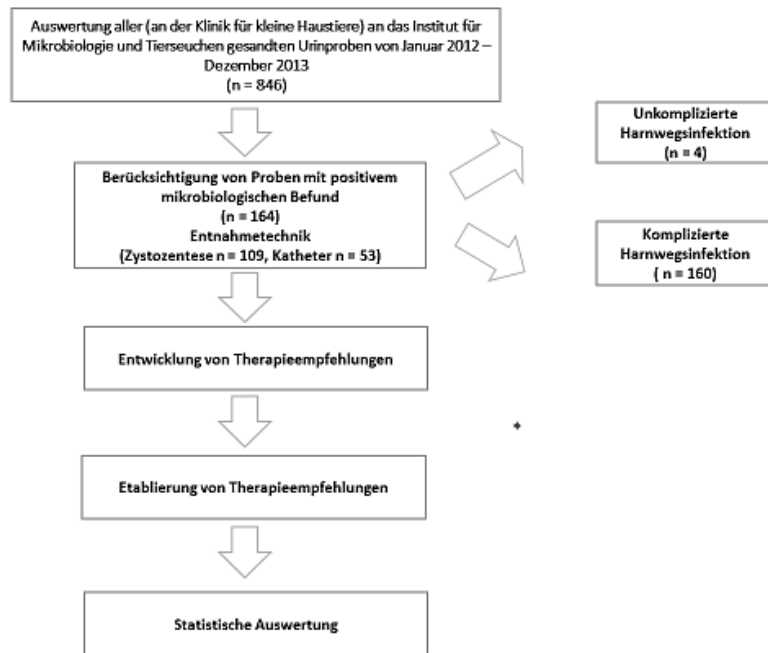


Abbildung 2 Darstellung der durchgeführten Arbeitsschritte der Dissertation

3.1 Retrospektiver Studienabschnitt

Um Informationen über häufig bei Harnwegsinfektionen vorkommende Erreger und deren Resistenzlage zu erhalten, wurden Daten (Signalement, Vorstellungsgrund, Diagnose, Befunde der Harn – und Blutuntersuchung, falls vorhanden Befunde der bildgebenden Diagnostik) von Patienten in dem Zeitraum Januar 2012 bis Dezember 2013 erhoben. Die bakteriologischen Urinuntersuchungen wurden vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Freien Universität Berlin durchgeführt. Anhand der Datenbank dieses Institutes konnten die Ergebnisse der Untersuchung aller eingesandten Proben nachvollzogen werden. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch nur Fälle mit einem positiven mikrobiologischen Harnbefund, also mit dem „Nachweis von klinisch relevanten Infektionserregern in für den individuellen Fall relevanter Menge“. Zudem wurden nur mittels Katheter oder Zystozentese entnommene Proben berücksichtigt. Diese so ermittelten Patienten wurden danach anhand des klinikinternen Aufzeichnungssystems der „Klinik für kleine Haustiere“ (Vetera, GP.Software, Deutschland) genauer analysiert, um anhand von klinischen, labordiagnostischen und bildgebenden Daten eine Unterteilung in zwei Gruppen vorzunehmen.

In der ersten Gruppe werden alle Tiere mit unkomplizierten, in der zweiten Gruppe diejenigen mit komplizierten Harnwegsinfektionen beschrieben.

Das Ziel dieses Studienabschnittes war die Erhebung von Daten über das vorhandene Erregerspektrum und dessen Resistenzlage, um diese Informationen für die Entwicklung von Therapieempfehlungen nutzen zu können. Da sich in bereits vorhandenen Empfehlungen eine Herangehensweise anhand der Schwere der klinischen Symptome als sinnvoll erwiesen hat, wurde auch in der vorliegenden Dissertation diese Einteilung verwendet. Viren und Pilze spielen bei Harnwegsinfektionen nur eine untergeordnete Rolle, sodass diese Erregergruppe nicht untersucht wurde und nur bakteriell bedingte Infektionen des Harntraktes Gegenstand der Analyse waren.

Um Informationen für die Zuordnung in unkomplizierte und komplizierte Infektionen zu erhalten, wurden folgende Parameter erhoben: Signalement, Anamnese, Blutuntersuchung, Ergebnisse der Urinuntersuchung und, falls vorhanden, Bildgebung. Diese Daten von allen im Zeitraum Januar 2012 bis Dezember 2013 in der Klinik vorstellig gewordenen Patienten mit positivem mikrobiologischen Urinbefund wurden gesammelt, anschließend erfolgte eine nachträgliche Unterteilung anhand der in Tabelle 3 aufgelisteten Entscheidungskriterien für die Einteilung in komplizierte oder unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Die aufgeführten Unterpunkte konnten separat oder auch in Kombination vorkommen.

Tabelle 3 Entscheidungskriterien komplizierte versus unkomplizierte Harnwegsinfektion (modifiziert nach (Weese et al. 2011, Olin und Bartges 2015))

	Unkomplizierte Harnwegsinfektion	Komplizierte Harnwegsinfektion
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • ungestörtes Allgemeinbefinden • keine funktionellen oder anatomischen Veränderungen des Harntraktes • weniger als 3 Episoden/Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> • meist deutliche Störung des Allgemeinbefindens (Fieber, Lethargie, Schwäche) • Begleiterkrankung • funktionelle oder anatomische Veränderungen des Harntraktes • mehr als 3 Episoden/Jahr • unkastrierter Rüde
Blutuntersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • unauffällig 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose • Azotämie • persistierende Nüchtern-Hyperglykämie (Nelson and Gouto 2010) • Elektrolytverschiebungen • erhöhte Leberenzymwerte (Jensen and Poulsen 1992)

Urinuntersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Leukozytenzahl • Nachweis von Bakterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Leukozytenzahl • Nachweis von Bakterien • Glukosurie • Ketonurie • Nachweis von Kristallen
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • unauffällig • Konkrement in der Harnblase 	<ul style="list-style-type: none"> • morphologische Veränderung der Nieren • gestautes Nierenbecken • Nachweis von Urolithen • Morphologische Veränderung der Prostata

Die komplizierten Infektionen wurden anhand der zugrundliegenden Ätiologie in 8 (Katzen) bzw. 9 (Hunde) Untergruppen eingeteilt. Die Einschlusskriterien für diese Untergruppen zeigt die Tabelle 4. Ausschließlich bei einer Tierart vorkommende Kriterien sind mit den Abkürzungen H bzw. K markiert.

Tabelle 4 Kriterien für die Zuordnung in die Untergruppen für "komplizierte Harnwegsinfektionen" bei Hunden (H) und Katzen (K)

Gruppe	Einschlusskriterium
1) Immunerkrankung unter Therapie	Verwendung von immunsuppressiven Medikamenten wie z. B. Glukokortikoiden oder Ciclosporin
2) Endokrinologische Erkrankungen	Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus, Hypoadrenokortizismus, Hypothyreose (H), Hyperthyreose (K), Diabetes insipidus, Hyperparathyreoidismus, Hypoparathyreoidismus, feline Akromegalie (K)
3) Neurologische Erkrankungen	Myelopathien (z. B. Bandscheibenvorfälle, Faserknorpelembolie), Störung der Blaseninnervation, Erkrankung des zentralen Nervensystems
4) Obstruktive Erkrankungen	Harnwegsobstruktion, z. B. durch Urolithen, Harngrieß, Plugs, Neoplasien, Strikturen oder Trauma
5) Nierenerkrankungen	Renale Azotämie, ggf. morphologische Veränderungen der Niere (sowohl bei Patienten mit akuter als auch mit chronischer Niereninsuffizienz)

6) Pyelonephritis	Positive mikrobiologische Harnuntersuchung, morphologische Veränderung der Niere, v. a. des Nierenbeckens, Störung des Allgemeinbefindens
7) Rezidivierende Zystitis	Mehr als 3 Episoden/Jahr, Wiedervorstellung aufgrund von Therapieversagen, keine weiteren Begleiterkrankungen feststellbar
8) Prostataerkrankungen (H)	Benigne Prostatahyperplasie, Zysten, Abszesse, oder Prostatitiden
9) Andere	andere Grunderkrankung, die keiner der zuvor genannten Gruppen zugeordnet werden kann

3.1.1 Signalement und Anamnese

Angaben zum Signalement und zur Anamnese (Zeitpunkt/Grund der Vorstellung, Alter, Gewicht, Geschlecht, Rasse, mögliche Vorerkrankungen und aktuelle/begleitende Medikation) wurden im Rahmen der klinischen Behandlung von ambulanten wie auch stationären Patienten erfasst.

3.1.2 Blutuntersuchung

3.1.2.1 Hämatologische Parameter

Abhängig davon, ob eine Untersuchung im Notdienst der Klinik oder zu den normalen Behandlungszeiten stattfand, wurde das Blutbild mit unterschiedlichen Geräten erstellt. Es wurden jeweils 1-2 ml Blut in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)- Röhren entnommen und mit einem der folgenden Analysegeräte untersucht: SYSMEX®XT-2000i Hämatologie-System (Sysmex GmbH, Norderstedt), poch 100lv SN A105 (Sysmex GmbH, Norderstedt). Folgende Parameter wurden für diese Studie erfasst: Leukozytenzahl, Hämatokritwert, Thrombozytenzahl.

3.1.2.2 Klinik-chemische Parameter

Eine Analyse der blutchemischen Parameter erfolgte aus Heparinplasma. Dafür verwendete Geräte waren der Kone Lab prime 60 (Thermo Fischer Scientific Inc., Vantaa, Finnland) sowie der GEM Premier 3000 SN 21208 (Instrumentation Laboratory, Orangeburg, USA).

Die Bestimmung des Kreatininwerts erfolgte mit dem Analysegerät Reflovet (Scil animal care company GmbH, Rödermark) und das Totalprotein wurde im Notdienst mittels eines Refraktometers (Handrefraktometer, Euromex, Arnheim, Niederlande) bestimmt. Es erfolgte die Auswertung von acht Werten (Tab. 5) unter Berücksichtigung von klinikinternen Referenzwerten.

Tabelle 5 Ausgewertete blutchemische Parameter bei Patienten mit Harnwegsinfektion

Bezeichnung	Einheit	Referenzbereich	
		Hund	Katze
Kreatinin	µmol/l	53 - 106 (< 20 kg) 53 - 124 (≥ 20 kg)	bis 168
Harnstoff	mmol/l	3,5 - 10	5,0 - 11,3
Totalprotein	g/l	54 - 66	57 - 78
Alaninamino- Transferase (ALT)	U/l	< 76	< 70
Alkalische Phosphatase (AP)	U/l	< 97	< 76
Glukose	mmol/l	4,5 - 6,2	5,0 - 10,0
Kalium	mmol/l	3,6 - 4,8	3,6 - 4,8
Natrium	mmol/l	140 - 150	145 - 158

3.1.3 Urinuntersuchung

Die Uringewinnung durch Zystozentese wurde standardmäßig in Rückenlage unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, wobei i. d. R. eine 24G Kanüle (Sterican®, Braun, Deutschland) genutzt und zwischen 5-10 ml Urin entnommen wurden. Die Uringewinnung durch Katheterisierung der Harnröhre wurde nach aseptischer Vorbereitung bei Hunden mit einer handelsüblichen Ernährungssonde (Ernährungssonde Ch 4,5–12, Braun, Deutschland), bei Katzen mittels Katerkatheter (Jackson-Cat-Katheter 1,3 x 110mm, WDT, Deutschland) durchgeführt.

Das spezifische Gewicht wurde mittels Refraktometer (Handrefraktometer, Euromex, Arnheim, Niederlande) bestimmt. Mittels handelsüblichen Teststreifen (Harn-Teststreifen, Combur 9®, Roche, Mannheim) wurden die folgenden fünf Parameter ausgewertet: pH-Wert, Proteingehalt, Glukose, Ketonkörper und Erythrozytenzahl.

Für die Sedimentanalyse wurde der Urin innerhalb von 30-60 Minuten nach Entnahme zentrifugiert (5 Minuten, 1000 U/min, Pico 21 ID: 40800243, HERAEUS, Thermo Fisher

Scientific, Langenbold), der Überstand abpipettiert und das Sediment anschließend mikroskopisch bei 400-facher Vergrößerung betrachtet (Olympus CX 21® Schulungsmikroskope, Olympus Surgical Techn. Europe, Hamburg).

Ausgewertete Parameter waren, falls vorhanden: Bakterienzahl, Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Vorhandensein von Kristallen, Zylindern und Epithelien.

3.1.4 Antibiotikatherapie-Erfassung

In diesem Vorgang wurden alle Antibiotikagaben, die in jeweils beiden Gruppen bei beiden Tierarten eingesetzt worden waren, aufgelistet. Und zwar sowohl diese, die zur Therapie der Harnwegsinfektionen bereits im Vorfeld eingesetzt worden waren, als auch alle anderen Antibiotikatherapien, die innerhalb eines Jahres vor Ausbruch der Infektion zur Behandlung anderer Grunderkrankungen eingesetzt wurden.

Dazu wurden folgende Parameter gesammelt: 1. nachgewiesene Erregerspezies, 2. Dosierung, Dosierungsintervall und Behandlungsdauer der Antibiose(n).

Zu 1: Wie bereits zuvor erwähnt, wurden nur Patienten eingeschlossen, für deren Urinproben ein positives mikrobiologisches Untersuchungsergebnis vorlag. Von diesen Tieren wurden die elektronisch gespeicherten Krankenakten hinsichtlich vorhandener Erregerspezies und eingesetzter Antibiotika ausgewertet. Konnten durch unzureichende Aufzeichnungen im Computersystem nicht alle erforderlichen Daten gefunden werden, wurden bei allen stationären Patienten die in Ordnern archivierten Krankenblätter analysiert.

Zu 2: Alle verwendeten Antibiotika wurden unter besonderer Berücksichtigung der Dosierung, des Dosierungsintervalls sowie der Behandlungsdauer erfasst. Die Behandlungsdauer bei ambulanten Patienten wurde bei lückenhafter Aufzeichnung anhand der abgegebenen Anzahl an Tabletten geschätzt. Das Gewicht der Patienten wurde automatisch im Computersystem gespeichert, wodurch die verabreichte Dosis je kg ermittelt werden konnte.

3.1.5 Mikrobiologische Untersuchung

Für die Untersuchung der in der Klinik entnommenen Urinproben wurden diese an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen zur Auswertung geschickt. Das Probenhandling bis zum Versand erfolgte folgendermaßen: A) Lagerung der entnommenen Urinproben im Kühlschrank und nach Möglichkeit Übersendung innerhalb von 24 Stunden an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Freien Universität Berlin, B) bei verzögertem Versand (d. h., nicht innerhalb von 24 Stunden) Übertragung des Urins direkt nach der Entnahme auf ein Transportmedium (Uricult®, Roche, Deutschland), Lagerung im Kühlschrank bis zum Versand.

Die mikrobiologische Auswertung erfolgte am Institut für Mikrobiologie und Tierscheuchen.

Die kulturelle Untersuchung der Proben erfolgte durch Ausspateln von 10 µl sowie 100 µl auf jeweils einer schafbluthaltigen Nähragarplatte (Columbia Agar mit Schafblut, Oxoid, Deutschland). Dieses Vorgehen ermöglicht eine quantitative Aussage zur Menge der im Ausgangsmaterial enthaltenen koloniebildenden Einheiten. Weiterhin wurden je 10 µl des Urins auf zusätzlichen Nährmedien (GassnerAgar und ChromOrientierungsAgar, Oxoid, Deutschland) ausgestrichen. Die Platten wurden anschließend bei 37°C für insgesamt 48 Stunden inkubiert, wobei nach 18 Stunden die erste visuelle Kontrolle auf bakterielles Wachstum erfolgte.

Unter Verwendung eines gegenüber den gebräuchlichen Antibiotika sensiblen Isolates der Spezies *Bacillus (B.) subtilis* wurde ein Test zum Nachweis von Hemmstoffen im Urin durchgeführt. Hierzu wird *B. subtilis* auf einen Nährboden aufgebracht und ein mit 10 µl Urin getränktes Testplättchen aufgelegt. Nach Inkubation (über Nacht, 37°C) wird das Auftreten eines Hemmhofes um das Plättchen als positiv bewertet.

In den Jahren 2012 und 2013 erfolgte die Resistenzbestimmung mittels Agar-Diffusionstest mit Ausmessung des Hemmstoffhofdurchmessers.

Zur Durchführung des Agar-Diffusionstestes wurde je nach Erreger und nach Vorgaben des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Müller-Hinton-Agar oder Müller-Hinton-Agar unter Zugabe von 5 % Schafblut verwendet. Einzelkolonien, von durch Subkultivierung gewonnenen bakteriellen Reinkulturen, wurden mit einem sterilen Wattestäbchen in Müller-Hinton-Bouillon überführt und so eine Suspension entsprechend des McFarland-Standards 0,5 hergestellt. Die Müller-Hinton-Platten wurden mit dieser Suspension unter Verwendung eines neuen Wattestäbchens flächig beimpft und anschließend kommerziell erhältliche, antibiotikahaltige Plättchen aufgelegt. Nach einer Inkubationszeit von 16-24 Stunden wurden die Ergebnisse durch Ausmessung der Hemmhofdurchmesser und durch Abgleich mit den zur Zeit der Untersuchung aktuellen CLSI-Normen interpretiert. Auch die Auswahl der zu testenden Antibiotika wurde an die verfügbaren Grenzwerte des CLSI angepasst.

Die so ermittelten Ergebnisse wurden der Klinik für kleine Haustiere elektronisch (per Fax) zur Verfügung gestellt. In der vorliegenden Dissertation sind aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit die verschiedenen Spezies zu Erregergruppen zusammengefasst. Insgesamt gibt es 10 Gruppen:

1. *E. coli*
2. Koagulase-positive *Staphylococcus* spp.
3. Koagulase-negative *Staphylococcus* spp.
4. Andere Enterobacteriaceae
5. *Streptococcus* spp.
6. *Enterococcus* spp.

7. *Pseudomonas* spp.
8. Pasteurellaceae
9. *Acinetobacter baumannii*
10. Andere

Acinetobacter baumannii wurde aufgrund seiner zunehmenden Bedeutung bei nosokomialen Infektionen als separater Erreger erfasst. Unter Punkt 10 wurden Mikroorganismen, die keiner der oben genannten Gruppe zugeordnet werden konnten und nur sporadisch nachgewiesen wurden, gesammelt.

3.2 Therapieempfehlungen

Die Auswertungen aller genannten retrospektiven Daten gaben Auskunft über die häufigsten klinikspezifischen Erreger bei Harnwegsinfektionen und deren Resistenzlage. Aus diesen Informationen und Literaturangaben wurden Therapieempfehlungen speziell für die Klinik für kleine Haustiere entwickelt. Dabei wird die Einteilung der HWI in unkomplizierte und komplizierte Infektionen bei der Erstellung des antibiotischen Therapieplans berücksichtigt.

Zur leichten Einteilung der HWI in Behandlungsschemata wurden Flussdiagramme für Hunde und Katzen erstellt. Die sich dadurch ergebenden Behandlungsschemata werden detailliert im Ergebnisteil (4.2.1 und 4.2.2) vorgestellt.

Im Folgenden sind die Flussdiagramme (Abb. 3 und 4), wie sie den behandelnden Tierärzten nach Einführung vorgelegt wurden, dargestellt. Aufgrund der anatomischen Unterschiede und z. T. abweichender Behandlungsvorschläge wurde die Darstellung und Wertung für Hunde und Katzen jeweils separat vorgenommen, wobei die Untersuchungen, die Hunde betreffen, stets zuerst genannt sind.

3.2.1 *Therapieempfehlungen bei Hunden*

Generell sollten sich die behandelnden Tierärzte zunächst an den Flussdiagrammen orientieren, um zu unterscheiden, ob eine komplizierte oder unkomplizierte Harnwegsinfektion vorlag. In den somit ausgewählten Tabellen wurden die Antibiotika nach Einsetzbarkeit aufgelistet, d. h., zuerst genannte Antibiotika sollten bevorzugt verwendet werden und nur bei möglichen Ausschlusskriterien wie z. B. bekannten Unverträglichkeiten sollten weiter unten gelistete Antibiotika verwendet werden.

Grün markierte Arzneimittel waren in Anlehnung an unser Ampelsystem als Mittel der Wahl zu verstehen und sollten nach Möglichkeit verwendet werden.

Gelb markierte Wirkstoffe waren eine Alternative, falls z. B. aufgrund von Unverträglichkeiten die zuvor genannten Arzneimittel nicht verwendet werden konnten. Aufgrund ihres häufigen Einsatzes in der Humanmedizin, schlechterer Resistenzlage, bekannter Nebenwirkungen oder aufgrund fehlender Zulassung als veterinärmedizinisches Präparat sollten sie jedoch nicht bevorzugt angewandt werden.

Rot markierte Antibiotika sollten nur in Ausnahmefällen und in Absprache mit leitendem Klinikpersonal oder der durchführenden Person dieser Dissertation verwendet werden.

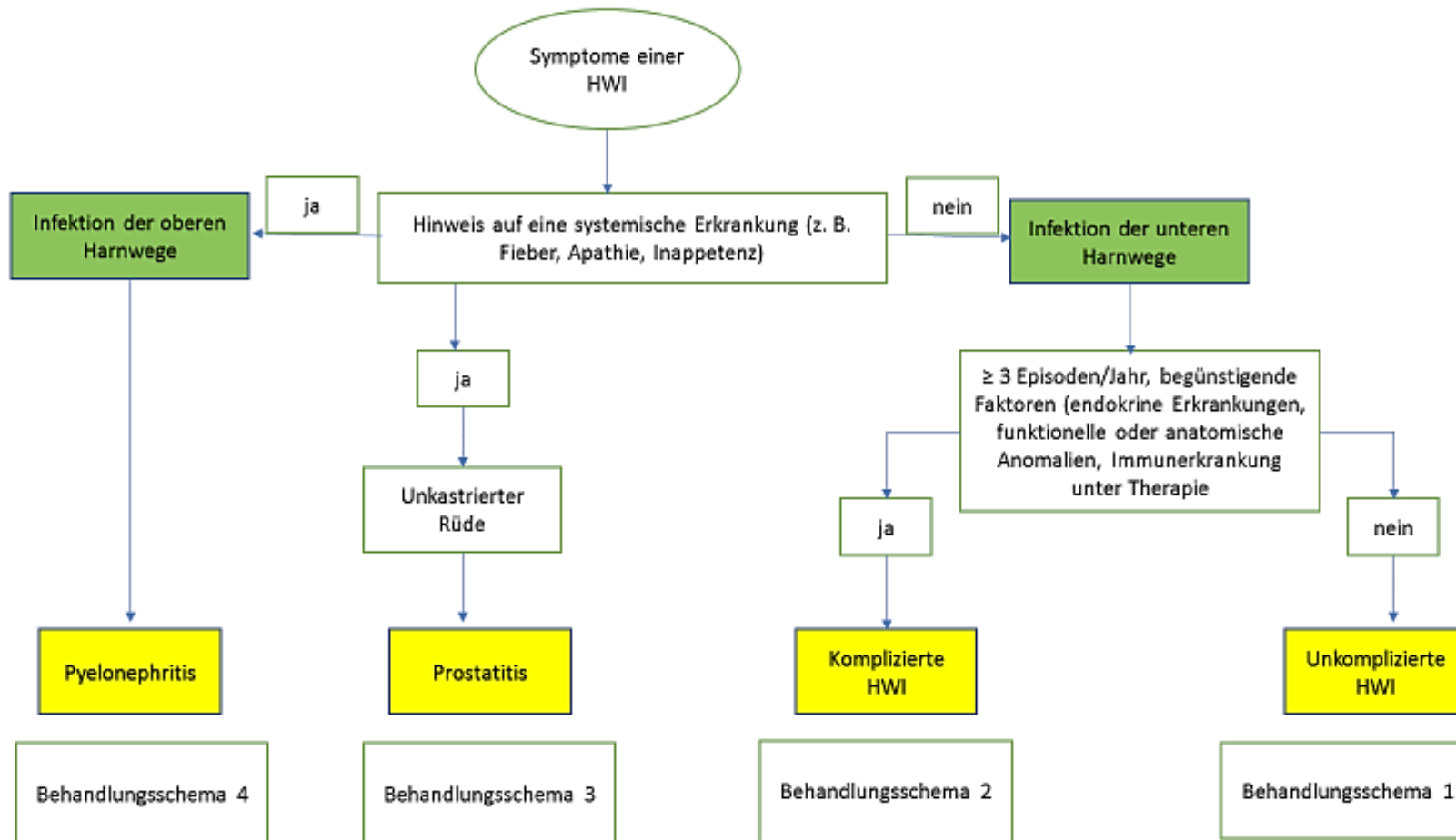


Abbildung 3 Flussdiagramm zur Einteilung von komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) bei Hunden

3.2.2 *Therapieempfehlungen bei Katzen*

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind bei Katzen selten. Wesentlich häufiger treten komplizierte Infektionen auf. Zudem sind bakterielle Infektionen bei Katzen wesentlich seltener (Dorsch et al. 2014, Dorsch et al. 2016) als bei Hunden, sodass eine empirische Antibiotikatherapie nur bei bereits positivem Bakteriennachweis in der Sedimentanalyse oder schweren Störungen des Allgemeinbefindens begonnen werden sollte. Bei zunächst unauffälligen Befunden der Urinuntersuchung und gutem Allgemeinbefinden sollte abgewartet werden, bis das Vorhandensein von Erregern mikrobiell bestätigt ist.

Analog zur Vorgehensweise bei Hunden wurden Flussdiagramme entwickelt und die Antibiotika in den Behandlungsschemata nach einem Ampelsystem gegliedert. Die entwickelten Behandlungsschemata werden im Ergebnisteil (4.2.2) detailliert beschrieben.

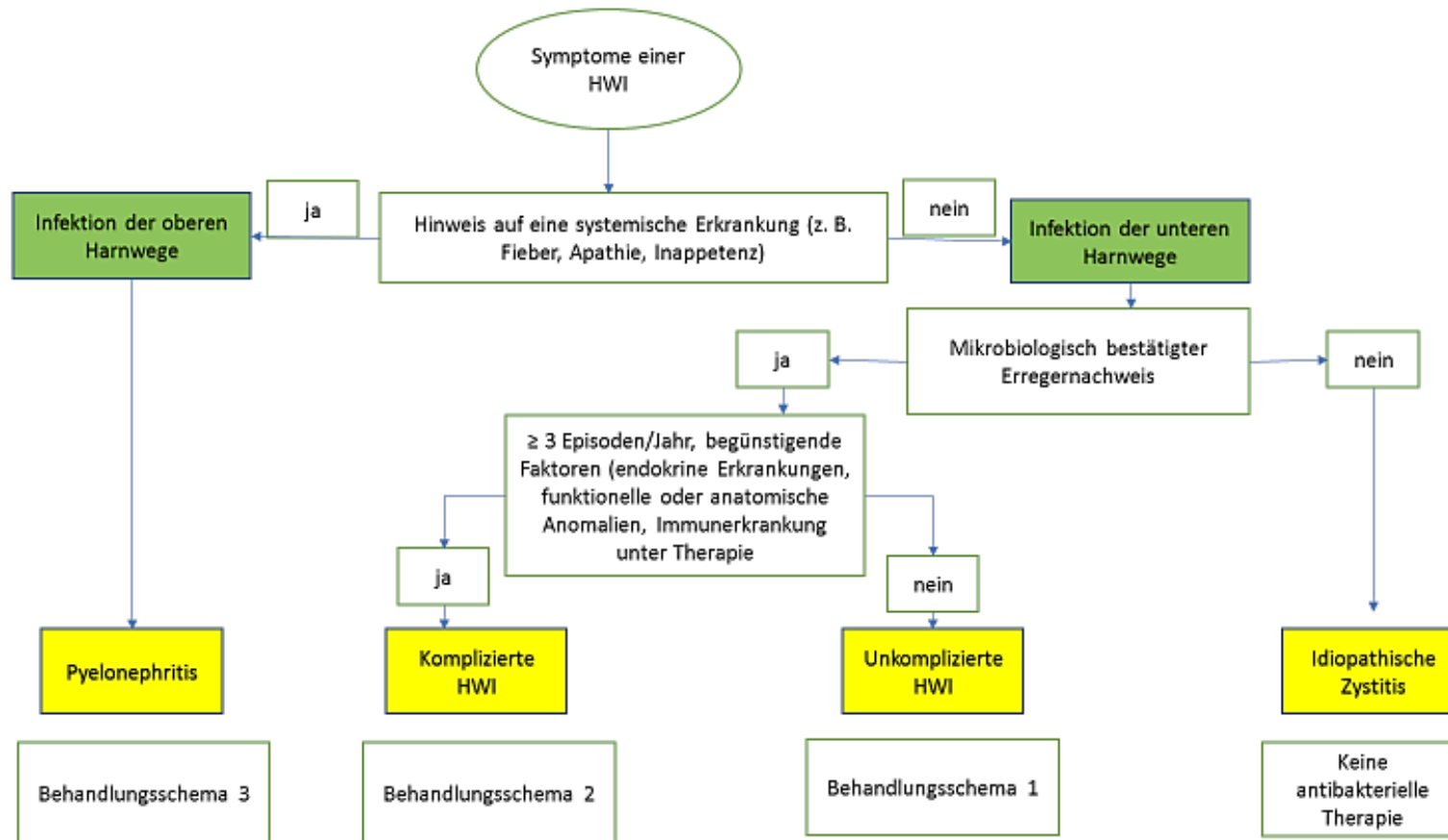


Abbildung 4 Flussdiagramm zur Einteilung von komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) bei Katzen

3.3 Prospektiver Studienabschnitt

3.3.1 *Schulungsmaßnahmen*

Die entwickelten Flussdiagramme und Behandlungsschemata wurden in den Klinikalltag integriert. Im Dezember 2015 wurden den Tierärzten/innen der „Klinik für kleine Haustiere“ in Form einer PowerPoint-Präsentation die Grundlagen, Vorteile und Ziele eines „Antibiotic Stewardships“ von der Dissertantin erläutert. Die bereits erhobenen retrospektiven Daten wurden dargestellt, die daraus entwickelten Therapieempfehlungen anschließend detailliert besprochen. Der Aufbau der Flussdiagramme und Behandlungsschemata wurde erklärt. Außerdem wurde auf wichtige Neuerungen hingewiesen: z. B. im Hinblick auf Verfügbarkeiten von aufgeführten Antibiotika. Amoxicillin ohne den Zusatz von Clavulansäure war bisher nicht in der tierärztlichen Hausapotheke vorhanden, aufgrund der vorliegenden Studie jedoch von nun an verfügbar. Schließlich wurde der von nun an ständige Verfügungsort für alle Ergebnisse und Empfehlungen der Studie mitgeteilt: Die beiden Notfallordner, die in der Klinik allen Ärzten/innen zur Verfügung stehen, wurden durch Informationen über die Behandlung von Harnwegsinfektionen ergänzt, die bisher noch nicht beschrieben wurden. Um eine bessere Verankerung der Informationen zu gewährleisten, erfolgte die Wiederholung der Schulung mit gleichen Mitteln und Inhalten sowie Hinweisen auf Neuerungen in der Therapie von Harnwegsinfektionen zwei weitere Male, und zwar im März und im Dezember 2016.

Zusätzlich zu dieser für alle Tierärzte/innen gehaltenen Schulung erfolgten individuelle Fallbesprechungen. Dazu wurden alle vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen eingesandten Ergebnisse kontrolliert. Sobald die Ergebnisse einer Urinuntersuchung in der Klinik verfügbar waren, wurden die behandelnden Personen auf diese Patienten angesprochen und die Therapie diskutiert. Eine Falldiskussion erfolgte nur, wenn eine von den Therapieempfehlungen abweichende Behandlung begonnen wurde. In diesen Fällen wurde zunächst gefragt, warum die ausgewählte Therapie angewandt wurde und mögliche Änderungsvorschläge wurden besprochen.

3.3.2 *Einschlusskriterien*

Durch die vorliegende Dissertation sollten der Nutzen und die Durchführbarkeit von Antibiotic Stewardship-Programmen in der Klinik für kleine Haustiere überprüft werden. Um Veränderungen im Vergleich zum retrospektiven Abschnitt ermitteln zu können, wurden erneut Hunde und Katzen, die aufgrund von Harnwegsinfektionen vorgestellt wurden, erfasst. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Januar 2016 bis Juni 2016.

3.3.2.1 Hunde

Nur mittels Katheter oder Zystozentese entnommene Urinproben wurden berücksichtigt. Zudem wurden nur Hunde, für die ein positiver mikrobiologischer Urinbefund vorlag, in die Studie aufgenommen (n = 39).

3.3.2.2 Katzen

Im Unterschied zum ersten Studienabschnitt wurden alle Katzen, die mit Symptomen einer Harnwegsinfektion vorgestellt wurden, berücksichtigt (n = 50). Ein negatives mikrobiologisches Ergebnis schloss eine Aufnahme in die Studie nicht aus. Grund für diese Veränderung waren die etablierten Therapieempfehlungen für Katzen. Bei ungestörtem Allgemeinbefinden und inaktiver Sedimentanalyse sollte zunächst auf eine Antibiotika-Therapie verzichtet werden und nur bei nachgewiesener Infektion mit einer antibakteriellen Behandlung begonnen werden. Damit sollte überprüft werden, wie häufig ein Antibiotikaeinsatz wirklich indiziert ist.

3.3.3 Ausgewertete Daten

Es erfolgte dieselbe Auswertung der bereits in Abschnitt 3.1 ausführlich beschriebenen Parameter. Auch wurde die dort beschriebene Unterteilung in komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen angewandt (Tabelle 3, [Seite 29](#)). Ebenfalls analog zur retrospektiven Auswertung wurden die komplizierten Infektionen in acht (Katzen) bzw. neun (Hunde) Untergruppen eingeteilt. Diese Untergruppen waren: Immunerkrankungen unter Therapie, endokrinologische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, obstruktive Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Pyelonephritis, rezidivierende Zystitiden, Prostataerkrankungen und andere. Die Einschlusskriterien für die jeweiligen Zuordnungen sind in Tabelle 4, [Seite 30](#) zusammengefasst.

3.3.4 Mikrobiologische Untersuchung

Erneut wurden alle an der „Klinik für kleine Haustiere“ entnommenen Urinproben zur Untersuchung an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen gesandt. Die Proben wurden analog zum retrospektiven Abschnitt gekühlt gelagert, wenn sie innerhalb von 24h versandt wurden. Bei verzögertem Versand wurden sie auf ein Transportmedium (Uricult®, Roche, Deutschland) direkt nach der Entnahme übertragen und gekühlt bis zum Versand gelagert. Im Unterschied zum retrospektiven Abschnitt wurde die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung durch ein anderes Testsystem durchgeführt. Seit 2014 wird das automatische Analysegerät VITEK 2 Compact (Biomérieux, Deutschland) verwendet.

Für die Identifizierung (ID - identification) und die Empfindlichkeitsprüfung (AST - antibiotic susceptibility test) wird unter Verwendung einer bakteriellen Reinkultur ein standardisiertes Inokulum hergestellt. Dieses Inokulum wird durch das System selbst in die gewählte Karte (ID/AST) überführt. Im Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen sind Karten für gramnegative und grampositive Erreger vorhanden. Sie bestehen aus 64 Vertiefungen, die jeweils unterschiedliche Substrate enthalten können, die die metabolische Aktivität des Erregers messen (z. B. die Fähigkeit der Hydrolyse von Enzymen). Ein Barcode sorgt für die Verlinkung zwischen Probe und Karte. Anschließend werden diese Karten in ein spezielles Trägersystem gegeben und automatisch inkubiert und abgelesen. Die Bewertung der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung erfolgt nach CLSI Norm. Aus Kostengründen erfolgte die Empfindlichkeitsprüfung bei *Streptococcus* spp. weiterhin mittels Agar-Diffusions-Test.

Alle so erhaltenen Daten wurden anschließend wieder in dieselben 10 Erregergruppen wie im retrospektiven Studienabschnitt eingeteilt.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mit SPSS 23 und 25 für Windows (IBM, USA). Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse diente Excel 2013 von Microsoft.

Als Teil der deskriptiven Statistik wurden für alle Patienten die Häufigkeiten der folgenden Parameter bestimmt: Signalement (Alter, Rasse, Geschlecht), Häufigkeit der Anzahl der Tiere in den einzelnen Gruppen der Harnwegsinfektionen, isolierte Erreger, Resistenzlage, verwendetes Antibiotikum, Dosierung im Vergleich zu aktuellen Literaturempfehlungen, Behandlungsdauer. Ebenfalls wurde die Häufigkeit der untersuchten Urinparameter ausgewertet. Grafisch wurden die zuvor beschriebenen Parameter mittels Balkendiagrammen veranschaulicht.

Zum Vergleich kontinuierlicher, normalverteilter Parameter wurde der t-Test verwendet. Bei diesem statistischen Verfahren werden die Mittelwerte zweier Merkmale auf Signifikanzen geprüft. Da verschiedene, unabhängige Gruppen miteinander verglichen wurden, nämlich die Gesamtklinikpopulation und der Anteil an Harnwegsinfektionen erkrankter Tiere, handelt es sich hierbei um einen Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Stichproben.

Konnte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden oder lagen keine kontinuierlichen Daten vor, wurde eine Analyse mittels nicht-parametrischer Testverfahren durchgeführt. Um auf signifikante Unterschiede zu prüfen, wurden nicht wie im vorherigen

Verfahren die Mittelwerte miteinander verglichen, sondern zur Signifikanzanalyse der Median herangezogen. Beim durchgeführten Mann-Whitney-U-Test wurden nicht die Messwerte der Variablen miteinander verglichen, sondern Rangplätze gebildet. Ausgehend von diesen Rangplätzen wurde die zentrale Tendenz der Verteilung analysiert.

Um parametrische Unterschiede zwischen zwei oder mehreren Kategorien zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Waren pro Gruppe weniger als 5 Ausprägungen vorhanden, wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der Fischer-Exakt-Test zur Analyse genutzt. Grundlage beider Testprinzipien ist der Vergleich von Häufigkeiten zwischen zwei Gruppen. Grafisch wurden die untersuchten Merkmale mit Hilfe von gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

Das Signifikanzniveau wurde grundsätzlich auf einen p-Wert unter oder weniger als 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

Aufgrund des mehrstufigen Aufbaus der Dissertation sind auch die Ergebnisse in mehrere Abschnitte gegliedert:

Im **ersten Abschnitt** (Abschnitt 4.1, Seite 44-63) werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenauswertung dargestellt.

Im **zweiten Abschnitt** (Abschnitt 4.2, Seite 63-73) werden die aufgrund der zuvor erhobenen Daten entwickelten Behandlungsschemata erläutert.

Im **dritten Teil** (Abschnitt 4.3, Seite 74-88) erfolgt die Darstellung des prospektiven Studienabschnittes, in welchem abschließend auch auf Unterschiede zwischen den retrospektiven und prospektiven Ergebnissen eingegangen wird.

Aus Gründen der besseren Übersicht erfolgt in allen Abschnitten eine getrennte Darstellung von Hunden und Katzen.

4.1 Auswertung des retrospektiven Studienabschnittes

4.1.1 *Hunde*

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Signalements ist in Tabelle 24 auf Seite 74 dargestellt.

4.1.1.1 *Anzahl*

Im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2013 wurden insgesamt 105 Hunde in die Studie eingeschlossen. Von diesen Fällen wurden drei (2,9 %) als unkomplizierte und 102 (97,1 %) als komplizierte Infektionen eingestuft. Aufgrund der geringen Anzahl unkomplizierter Infektionen erfolgte bei der Analyse verschiedener Parameter (wie z. B. der Rasseverteilung oder des Gewichts) keine Unterteilung in komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Informationen über die vorhandene Gesamtanzahl aller in diesem Zeitraum in der „Klinik für kleine Haustiere“ behandelten Hunde sowie deren Rassen, Alter und Geschlecht lagen dem Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie der Freien Universität Berlin vor und wurden zur Verfügung gestellt, sodass diese Informationen in Bezug auf die Gesamtpopulation vorhanden waren. Insgesamt wurden in dem Zeitraum Januar 2012 bis Dezember 2013 11548 Hunde an der „Klinik für kleine Haustiere“ behandelt. Von diesen Patienten wurde bei 105 eine bakterielle Harnwegsinfektion nachgewiesen. Somit lag die Prävalenz von Hunden mit Harnwegsinfektionen in der „Klinik für kleine Haustiere“ bei 0,9 %.

4.1.1.2 Geschlecht

Insgesamt waren 53 weibliche und 52 männliche Hunde vertreten. Von den weiblichen Tieren waren 36 (67,9 %) kastriert und 17 (32,1 %) unkastriert. Bei den Rüden waren es 22 (42,3 %) kastrierte und 30 (57,7 %) unkastrierte Tiere.

Auffallend war, dass der Anteil Erkrankter unter den kastrierten Hündinnen mit 67,9 % deutlich höher lag als bei den unkastrierten Tieren (32,1 %). Im Unterschied dazu waren bei den Rüden die Unkastrierten häufiger betroffen (57,7 %) als die Kastrierten (42,3 %). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte im Vergleich zur Gesamtpopulation (alle in dem Beobachtungszeitraum behandelten Hunde) ein signifikanter Unterschied zwischen dem Erkrankungsrisiko bei kastrierten und unkastrierten Hündinnen festgestellt werden, wobei kastrierte Tiere signifikant häufiger betroffen waren ($p = 0,001$). Dieser Unterschied war jedoch bei Rüden nicht signifikant ($p = 0,35$).

4.1.1.3 Alter

Bei zwei Hunden war das Alter nicht bekannt, sodass für die Analyse des Alters nur 103 Hunde in die Studie mit eingingen. Die zwei Patienten ohne Altersangabe wurden jedoch nicht komplett aus der Studie ausgeschlossen. Wurden Hunde mehrfach aufgrund von Harnwegssymptomen vorstellig, wurde das Alter bei Erstvorstellung verwendet. Das durchschnittliche Alter betrug 10,75 Jahre (Spanne: 1,3-18,75 Jahre, Median = 11,75). Im Vergleich zur Gesamtpopulation waren Hunde, die an einer Harnwegsinfektion litten, signifikant älter als Hunde, die aufgrund anderer Erkrankungen im Untersuchungszeitraum an der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgestellt wurden ($p < 0,001$).

4.1.1.4 Gewicht

Bei 97 Hunden war das Gewicht bekannt. Bei 8 Hunden war das Gewicht nicht bekannt. Diese Hunde wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, fanden aber bei der Analyse des Gewichts keine Berücksichtigung. Zunächst wurde das exakte Gewicht in kg erfasst. Es erfolgte eine nachträgliche Unterteilung in 3 Gewichtsklassen (unter 10 kg, 10-20 kg und über 20 kg). Insgesamt waren mit 56 Patienten (53,3 %) eher schwerere Rassen betroffen. 15 der 97 Patienten wogen weniger als 10 kg (14,3 %) und bei 26 Hunden lag das Gewicht zwischen 10 und 20 kg (24,8 %).

4.1.1.5 Rasseverteilung

Die Rasseverteilung bei Hunden war sehr heterogen. Insgesamt waren in der Studie 44 Hunderassen vertreten und sind wie folgt der Häufigkeit nach absteigend aufgeführt:

Mischling mittel n = 13, Mischling groß n = 12, Labrador n = 9, Berner Sennenhund n = 4, Border Collie n = 4, Cairn Terrier n = 4, Mischling klein n = 4, Dackel n = 3, Deutscher Schäferhund n = 3, Golden Retriever n = 3, Schnauzer n = 3, Boxer n = 2, Colli n = 2, Dalmatiner n = 2, Englische Bulldogge n = 2, Französische Bulldogge n = 2, Jack Russel Terrier n = 2, Mops n = 2, Weimaraner n = 2, Yorkshire Terrier n = 2.

21 verschiedene Rassen waren jeweils einmalig vertreten: Akita Inu, American Staffordshire Terrier, Beagle, Bernhardiner, Bobtail, Bracke, Briard, Bullterrier, Bullmastiff, Cane Corso, Chihuahua, Cocker Spaniel, Coton de Tulear, Deutsche Dogge, Dobermann, Cordon Setter, Husky, Scottish Terrier, Shi Tzu, Whippet.

Es konnte keine Rasseprädisposition festgestellt werden.

4.1.1.6 Begleiterkrankungen bei Harnwegsinfektionen

Da Begleiterkrankungen ausschließlich bei komplizierten Harnwegsinfektionen auftreten, behandelt der folgende Abschnitt nur die 102 so eingeteilten Patienten. Aufgrund der festgelegten Einteilungsgruppen (siehe Tabelle 4, Seite 30) verteilen sich die Probanden wie in Abbildung 5 dargestellt folgendermaßen:

Immunerkrankungen unter Therapie (Gruppe 1) waren die häufigste Begleiterkrankung (n = 19, 19,6%).

Endokrinologische Erkrankungen (Gruppe 2) traten in 8 Fällen auf (7,7 %). Festgestellt werden konnte bei diesen Patienten ein Diabetes mellitus (n = 3), Hyperadrenokortizismus (n = 4) sowie ein Hypoadrenokortizismus (n = 1).

Neurologische Erkrankungen (Gruppe 3) kamen in 18 Fällen als Begleiterkrankung vor (17,5 %) und waren somit ebenfalls eine häufige Erkrankung. V. a. Bandscheibenvorfälle traten auf (n = 13). Des Weiteren wurden Fälle von Epilepsie (n = 2), Blasenentleerungsstörungen (n = 2) sowie generalisierter neuromuskulärer Schwäche nachgewiesen (n = 1).

Obstruktive Erkrankungen (Gruppe 4) traten ebenfalls häufig auf (n = 17, 16,5 %), wobei v. a. Urolithen als auslösende Ursache identifiziert wurden (n = 12). Tumore der harnableitenden Wege wurden in fünf Fällen (29,4 %) diagnostiziert.

Bei 8 Patienten konnte eine **Nierenerkrankung (Gruppe 5)** diagnostiziert werden (7,7 %). Eine **Pyelonephritis (Gruppe 6)** konnte in keinem einzigen Fall sicher nachgewiesen werden.

Bei 5 Patienten trat eine **rezidivierende Zystitis (Gruppe 7)** auf, ohne dass eine begünstigende Begleiterkrankung identifiziert werden konnte (4,8%).

Prostataerkrankungen (Gruppe 8) konnten bei 8 Hunden nachgewiesen werden und traten somit relativ selten auf (7,7%).

Bei 17 Patienten wurden die vorhandenen Begleiterkrankungen in die Gruppe **Andere (Gruppe 9)** eingeordnet (16,5 %). Folgende Erkrankungen konnten bei diesen Tieren nachgewiesen werden: Leishmaniose (n = 4), Inkontinenz (n = 2), Anorexie (n = 1), Fieber unklarer Genese (n = 1), Pankreatitis (n = 1), Ösophagusnekrose (n = 1), Parvovirose (n = 1), Milztumor (n = 1) vermutete Intoxikation (n = 1), unklare Hautveränderungen (n = 1), inhomogene Leber unklarer Ursache (n = 1), therapieresistente Hämaturie (n = 1) sowie ein Portosystemischer Shunt (n = 1). In einem einzigen Fall wurde die Verdachtsdiagnose einer Zystitis gestellt. Dieser Patient wurde trotzdem in die Kategorie der komplizierten Infektionen eingeordnet, da es sich um einen alten, erst kürzlich kastrierten Rüden handelte und keine Angaben über die Nierenwerte und die Struktur der Prostata vorlagen. Aufgrund des Fehlens dieser Angaben konnten somit Begleiterkrankungen nicht sicher ausgeschlossen werden.

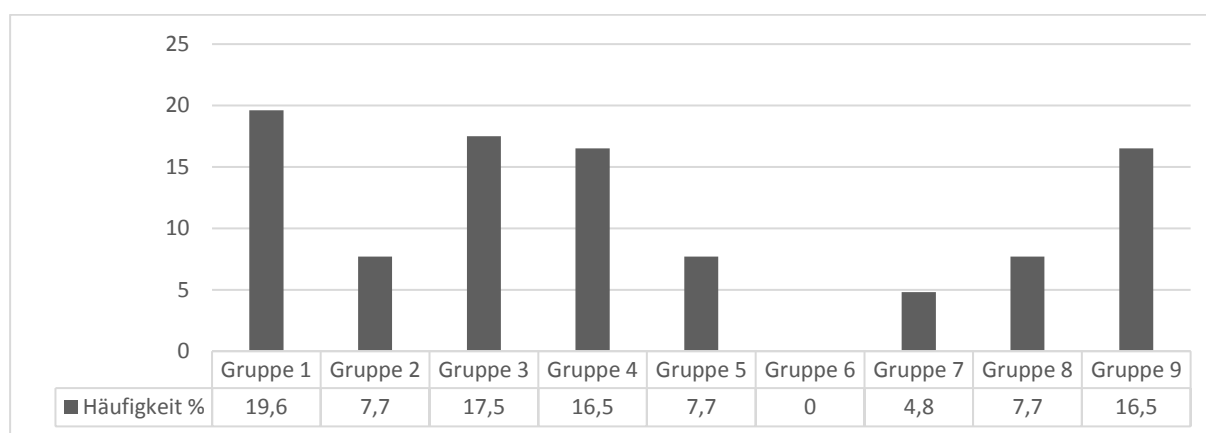


Abbildung 5 Vorhandene Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierten HWI (n = 102)

4.1.1.7 Isolierte Erreger

Die drei Hunde mit unkomplizierter Infektion litten jeweils an einer Monoinfektion (*E. coli*, koagulase-positive (CPS) bzw. koagulase-negative Staphylokokken (CNS)).

Komplizierte Infektionen waren sowohl mit Monoinfektionen (79,4 %, n = 81) als auch mit Mischinfektionen assoziiert. In 17,6 % (n = 18) der Fälle mit Mischinfektionen konnten zwei Erreger und in 2,9 % (n = 3) drei Erreger nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit der isolierten Erreger ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Nachweishäufigkeit isolierter Erreger bei Hunden mit Harnwegsinfektion (n = 105)

Isolierte Erreger	Nachweishäufigkeit in %
<i>E. coli</i>	58,1
Koagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp.	21,9
Enterobacteriaceae (außer <i>E. coli</i>)	12,4
<i>Enterococcus</i> spp.	10,5
<i>Streptococcus</i> spp.	8,6
<i>Pseudomonas</i> spp.	5,7
Koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	2,9
Pasteurellaceae	1,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0

Eine bevorzugte Kombination der beteiligten Erreger lag nicht vor. Auffällig war jedoch, dass *E. coli* häufiger bei Monoinfektionen (n = 79) als bei Mischinfektionen (n = 15) nachgewiesen wurden. Bei einseitiger Testung mittels Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied statistisch signifikant (p = 0,046).

Enterococcus spp. und koagulase-positive *Staphylococcus* spp. traten v. a. bei Mischinfektionen auf (p = 0,01).

Ebenfalls analysiert wurde der Zusammenhang zwischen Auftreten von Mischinfektionen und den vorhandenen Begleiterkrankungen. Erneut wurden 9 Gruppen zur Einteilung der Begleiterkrankungen verwendet (siehe Tabelle 4, Seite 30). Die Anzahl an Mischinfektionen war innerhalb der Gruppen vergleichbar.

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Erregergruppen innerhalb der verschiedenen Gruppen der Begleiterkrankungen.

Tabelle 7 Anzahl isolierter Erreger (n = 123), aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion

Begleit- erkrankung/ Isolierte Erreger	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5	Gr 6	Gr 7	Gr 8	Gr 9
<i>E. coli</i> (n = 59)	13	7	11	5	4	0	3	5	11
CPS (n = 22)	3	1	2	12	2	0	2	0	0
Enterobacteria- ceae (außer <i>E. coli</i>) (n = 13)	3	1	3	3	1	0	1	0	1

CNS (n = 2)	0	0	1	0	1	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 11)	1	1	6	3	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas</i> spp. (n = 6)	1	1	0	2	2	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 8)	0	0	1	0	2	0	0	3	2
Pasteurella- ceae (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> (n = 1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0

(Gr = Gruppe, CPS = koagulase-positive *Staphylococcus* spp., CNS = koagulase-negative *Staphylococcus* spp.)

Um zu untersuchen, ob die Urinzusammensetzung einen Einfluss auf die Nachweishäufigkeit der verschiedenen Erreger besitzt, wurden unterschiedliche Parameter der Harnuntersuchung ausgewertet. Insgesamt wurde bei 90 der 105 Hunde eine Harnuntersuchung (inklusive Harnstatus und Sedimentanalyse) durchgeführt. Warum bei 15 Hunden keine Urinuntersuchung vorhanden war, konnte retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden.

An Harnwegsinfektionen beteiligte Mikroorganismen besitzen ein bevorzugtes Wachstumsmilieu. Aus diesem Grund wurde zunächst der Einfluss des Harn-pH-Werts auf die Nachweishäufigkeit einzelner Erreger untersucht. Für *E. coli* konnte ein Zusammenhang zwischen der Nachweishäufigkeit und dem pH-Wert des Urins nachgewiesen werden. Diese Erregergruppe wurde signifikant häufiger in saurem als in alkalischem Urin isoliert (Chi-Quadrat Test, $p = 0,04$). Bei allen anderen Erregergruppen hatte der Harn-pH-Wert keinen Einfluss auf die Nachweishäufigkeit.

Das spezifische Gewicht wurde ebenfalls untersucht. Um einen möglichen Zusammenhang mit einer bestimmten Erregerspezies zu prüfen, wurden nur die Proben mit Monokulturen, in diesem Fall 74 Hunde (70,5 %), in die Analyse eingeschlossen.

Das spezifische Gewicht des Urins hatte keinen Einfluss auf das Erregerwachstum (Mann-Whitney-U-Test).

Nachträglich wurden die Erregerspezies anhand ihres Färbeverhaltens in grampositive und gramnegative Organismen aufgeteilt. Auch in diesen beiden Kategorien wurde kein Zusammenhang zwischen der Nachweishäufigkeit und dem spezifischen Gewicht festgestellt. Insgesamt ergaben sich keine Hinweise darauf, dass evtl. weniger konzentrierter Urin eine Infektion begünstigen könnte.

Bei acht Hunden wurde Glukose im Urin nachgewiesen. Durch statistische Analysen wurde kein Zusammenhang zwischen Glukosurie und einem bevorzugten Keimwachstum einer bestimmten Erregergruppe dargestellt. Auch bei allen weiteren untersuchten Urinparametern bestand kein Zusammenhang mit einem erhöhten Infektionsrisiko und einer bestimmten isolierten Bakterienspezies.

Durch die Aufteilung der 10 vorhandenen Erregergruppen nach ihrem Färbeverhalten in grampositive und gramnegative Erreger konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Färbeverhalten der Bakterien und deren Nachweishäufigkeit in der Sedimentanalyse hergestellt werden, wobei gramnegative häufiger im Urinsediment nachgewiesen werden konnten ($p = 0,021$). Alle weiteren Urinparameter hatten keinen Einfluss auf die Nachweishäufigkeit von grampositiven oder gramnegativen Erregern.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Urinuntersuchung tabellarisch dargestellt (Tabelle 8/9)

Tabelle 8 Parameter der Harnstickuntersuchung bei Hunden mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 90)

Parameter	negativ	(+)	+	++	+++	++++	Gesamt
Protein	27	6	17	7	28	7	90
Glukose	82	0	2	2	4	0	90
Ketonkörper	90	0	0	0	0	0	90

(+) = fraglicher Befund, + = Protein 30 mg / dl, Glukose 50 mg / dl, Keton 10 mg / dl, ++ = Protein 100 mg / dl, Glukose 100 mg / dl, Keton 50 mg / dl, +++ = Protein 500 mg / dl, Glukose 300 mg / dl, Keton 150 mg / dl, ++++ = Glukose 1000 mg / dl, für Protein und Ketone nicht vorhanden

Tabelle 9 Parameter der Harnsedimentuntersuchung bei Hunden mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 90)

Parameter	1-10	11-50	≥ 50	massenhaft
Erythrozyten/HPF	15	15	14	16
Bakterien/HPF	4	10	11	21
Leukozyten/HPF	11	14	17	16
Plattenepithel/HPF	48	7	1	0
Rundzellen/HPF	41	7	3	0

Parameter	≤ 5	6-20	≥ 20
Struvitkristalle/HPF	3	2	1
Oxalatkristalle/HPF	1	1	1

4.1.1.8 Resistenzlage

Die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung aller Infektionserreger, die aus Urinproben isoliert worden waren, die von der „Klinik für kleine Haustiere“ an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen gesandt wurden, sind im Rahmen einer anderen Dissertation ausgewertet (Dissertation Schrader) und vom Institut freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden. Eine Unterscheidung in komplizierte und unkomplizierte Infektionen wurde jedoch erst im Rahmen der vorliegenden Dissertation vorgenommen, sodass die Daten erneut dahingehend analysiert wurden, um gerade im Hinblick auf die zu entwickelnden Therapieempfehlungen Unterschiede in der Sensibilität der einzelnen Erreger bei den verschiedenen Infektionen zu erhalten. Es wurden nur die Ergebnisse von häufig zur Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzten Antibiotika berücksichtigt, sodass folgende Antibiotika in die Analyse mit eingingen: Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefalexin, Enrofloxacin, Nitrofurantoin, Trimethoprim-Sulfonamid. Aufgrund der geringen Anzahl an unkomplizierten Infektionen erfolgte kein statistischer Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung gegenüber *E. coli* als dem bei Harnwegsinfektionen dominierenden Erreger dargestellt. Die Ergebnisse aller anderen Erregergruppen werden im Anhang erläutert (Tab. 34-39, Seite 122-127). Aufgrund der geringen Nachweisrate von *Pseudomonas* spp (n = 2) und *Acinetobacter baumannii* (n = 1) sind diese beiden nicht tabellarisch dargestellt.

Tabelle 10 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für *E. coli* bei Hunden mit Harnwegsinfektion (n = 59)

Hunde		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	58	100,0	1	100,0	59	100,0
Amoxicillin	sensibel	21	36,2	0	0,0	21	35,6
	intermediär	10	17,2	1	100,0	11	18,6
	resistent	27	46,6	0	0,0	27	45,8
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	39	67,2	1	100,0	40	67,8
	intermediär	6	10,3	0	0,0	6	10,2
	resistent	13	22,4	0	0,0	13	22,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	28	48,3	0	0,0	28	47,5
	intermediär	18	31,0	1	100,0	19	32,2
	resistent	12	20,7	0	0,0	12	20,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	35	60,3	1	100,0	36	61,0
	intermediär	19	32,7	0	0,0	19	32,2
	resistent	3	5,2	0	0,0	3	5,1
	k. A	1	1,7	0	0,0	1	1,7
Nitrofurantoin	sensibel	50	86,2	1	100,0	51	86,4
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	1,7	0	0,0	1	1,7
	k. A	7	12,1	0	0,0	7	11,9
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	38	65,6	1	100,0	39	66,1
	intermediär	2	3,4	0	0,0	2	3,4
	resistent	17	29,3	0	0,0	17	28,8
	k. A	1	1,7	0	0,0	1	1,7

Um zu untersuchen, ob sich die Sensibilität von *E. coli* gegenüber den getesteten Antibiotika innerhalb der unterschiedlichen Einteilungsgruppen bei komplizierten Harnwegsinfektionen unterscheidet, erfolgte eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Sensible und intermediär sensible Erreger wurden in diesem Analyseschritt zu einer Gruppe zusammengefasst. *E. coli*-Erreger hatten bei Hunden mit Nierenerkrankung und zusätzlicher Harnwegsinfektion eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure. Bei allen anderen Begleiterkrankungen war die Sensibilität von *E. coli* gegenüber den getesteten Wirkstoffen ähnlich.

Bei allen anderen Erregergruppen konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Sensibilität gegenüber ausgewählten Antibiotika bei den verschiedenen Begleiterkrankungen bei komplizierten Harnwegsinfektionen festgestellt werden.

4.1.1.9 Antibiotikaaanwendung

Der Antibiotikaeinsatz konnte bei allen 105 in die Studie eingeschlossenen Hunden analysiert werden. Eine Monotherapie mit nur einer antibakteriellen Substanz kam bei 44,8 % (n = 47) aller Hunde zum Einsatz. Die Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika ist in Tabelle 11 dargestellt.

30,5 % (n = 32) erhielten zur Therapie zwei verschiedene Antibiotika. Drei antibiotische Wirkstoffe wurden in 11,4 % der Fälle im Laufe des Behandlungszeitraumes eingesetzt (n = 12). Nur drei Patienten (2,9 %) erhielten vier verschiedene Antibiotika innerhalb des Beobachtungszeitraums und zwei weitere Hunde wurden mit fünf Antibiotika therapiert.

In neun Fällen wurde trotz des mikrobiologischen Nachweises von Erregern kein antibakterielles Medikament eingesetzt. Zugrundeliegende Ursachen für diese Entscheidung waren z. B. eine fehlende Besitzercompliance oder ein geringer Keimgehalt.

Tabelle 11 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Hunden (n = 47)

Eingesetztes Antibiotikum	Anzahl	(%)
Amoxicillin/Clavulansäure	23	48,9
Enrofloxacin	12	25,5
Marbofloxacin	4	8,5
Cefalexin	3	6,4
Cefazolin	2	4,3
Trimethoprim-Sulfonamid	2	4,3
Nitrofurantoin	1	2,1

Eine Kombination antibakterieller Substanzen konnte bei 49 Hunden nachgewiesen werden. Von diesen 49 Patienten erhielten 17 aufgrund einer anderen Grunderkrankung ein Antibiotikum (34,7 %). Eingesetzte Antibiotika bei diesen Patienten waren: Doxycyclin (n = 9, 52,9 %), Amoxicillin/Clavulansäure (n = 3, 17,6 %), Cefalexin (n = 2, 11,8 %), Metronidazol (n = 2, 11,8 %), Clindamycin (n = 1, 5,9 %). Ursache für den Einsatz dieser Medikamente waren: Verdacht einer vektor-übertragenen Erkrankung (n = 9), Pankreatitis (n = 3), Pyodermie (n = 2), chronische Enteropathie (n = 2) und neurologische Veränderung (n = 1).

32 Patienten erhielten zur Therapie der nachgewiesenen Harnwegsinfektion verschiedene Antibiotika. Gründe für diese Entscheidung waren: Umstellung aufgrund der Resistenzlage (n = 17, 53,1 %), Rezidiv (n = 5, 15,6 %), initiale Therapie mit zwei Wirkstoffen aufgrund der Schwere der klinischen Symptome (n = 4, 12,5 %), ausbleibender Therapieerfolg mit Erregerpersistenz (n = 3, 9,4 %), Andere (n = 3, 9,4 %).

Alle Patienten, die 4 verschiedene Antibiotika erhielten, litten an einem Rezidiv. Vor ihrem Rezidiv wurden diese Hunde bereits mit 2 antibakteriellen Wirkstoffen therapiert. Bei allen Patienten wurde mit einer empirischen Antibiotikatherapie begonnen, wobei 2x aufgrund der

Resistenzlage eine Therapieanpassung erfolgte. Ein Patient erhielt aufgrund der Schwere der klinischen Symptome bei erneuter Vorstellung zwei antibakterielle Wirkstoffe.

Die zwei Hunde, die 5 verschiedene Antibiotika erhielten, wurden wiederholt aufgrund eines Rezidivs vorgestellt. Die nachgewiesenen Erreger waren z. T. unterschiedlich und bei einem Hund konnte trotz Therapie keine vollständige Erregerelimination erfolgen.

4.1.1.10 *Behandlungsdauer*

Die Behandlungsdauer bei den drei Hunden mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen war sehr unterschiedlich. Bei einem Patienten konnte die Dauer nicht nachvollzogen werden, die anderen wurden je für 7 bzw. 14 Tage behandelt.

Bei der Gruppe mit den komplizierten Harnwegsinfektionen erfolgte z. T. mehrfach eine antibakterielle Therapie. Bei fünf Patienten erfolgte aufgrund eines Rezidivs eine wiederholte antibakterielle Therapie, sodass für den jeweiligen Behandlungszyklus die Therapiedauer erfasst wurde. Bei 32 Patienten erfolgte eine Therapieanpassung innerhalb eines Behandlungszeitraumes aufgrund der nachgewiesenen Zystitis. Bei diesen Hunden wurde der Gesamtzeitraum einer antibiotischen Therapie erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt. Bei 11 Patienten war die Behandlungsdauer retrospektiv nicht nachvollziehbar und 9 Hunde erhielten trotz nachgewiesener Infektion keine antibakterielle Therapie, sodass diese Patienten nicht in die Auswertung mit eingingen.

Circa die Hälfte der Patienten wurde zwischen 7 und 14 Tage behandelt (7-13 Tage n = 16, 14 Tage n = 23). Nur wenige Tiere wurden kürzer als 7 Tage therapiert (n = 13). Gründe für diese kurze Therapiedauer waren vorzeitiges Versterben des Patienten (n = 7), Weiterbehandlung beim Haustierarzt (HTA) (n = 1) und eine mangelnde Besitzercompliance (n = 5). Relativ viele Patienten wurden über einen Zeitraum von 3 Wochen oder länger behandelt (3 - 4 Wochen n = 17, über 4 Wochen n = 14). Die Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen der Behandlungsdauer ist in Abbildung 6 dargestellt.

Bei bestimmten Erkrankungen wie z. B. einer Prostatitis oder Pyelonephritis ist eine lange Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen (Weese et al. 2011, Nizanski et al. 2014) für eine erfolgreiche Erregerelimination notwendig. Aus diesem Grund erfolgte eine Überprüfung des Behandlungszeitraums speziell bei diesen beiden Erkrankungskomplexen. Die Therapiedauer bei den sieben Hunden mit nachgewiesener Prostataerkrankung betrug: 10 Tage n = 1, 14 Tage n = 1, 21 Tage n = 1, 28 Tage n = 3. Bei einem Patienten war die Länge der Antibiotikagabe nicht dokumentiert. Eine Pyelonephritis konnte bei Hunden nicht nachgewiesen werden.

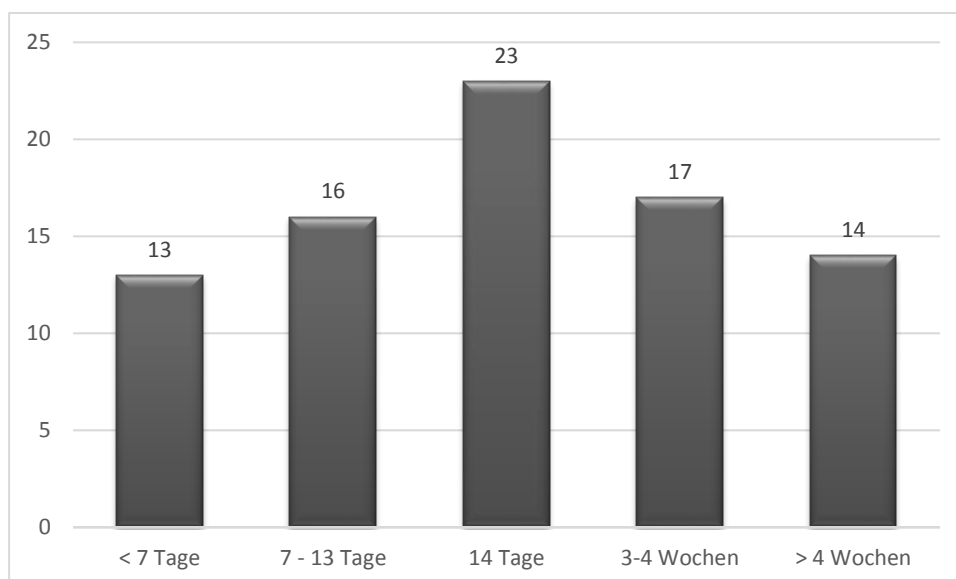


Abbildung 6 Behandlungsdauer bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 83)

4.1.2 Katzen

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Signalements ist in Tabelle 24 auf Seite 74 dargestellt.

4.1.2.1 Anzahl

Von 4779 im Beobachtungszeitraum Januar 2012 bis Dezember 2013 in der Klinik vorgestellten Katzen, wurden bei 59 (1,2 %) Katzen eine Infektion der Harnwege nachgewiesen. Von diesen 59 Katzen wurden nur ein einziger Fall (1,7 %) als unkompliziert eingestuft. In 98,3% der Fälle lag eine komplizierte Harnwegsinfektion vor.

4.1.2.2 Geschlecht

Fast alle Katzen waren kastriert. Nur ein weibliches und ein männliches Tier waren unkastriert. Zudem lag der Anteil männlich betroffener Tiere mit 69,5 % (41/59) deutlich höher als bei weiblichen Patienten mit 30,5 % (18/59). Im Vergleich zur Gesamtpopulation war dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0.038$). Kater hatten eine 79 % höhere Chance an einer Harnwegsinfektion zu erkranken als Katzen (Odds ratio = 1,79).

4.1.2.3 Alter

Insgesamt war bei 57 Katzen das Alter dokumentiert. Die zwei Katzen mit fehlender Altersangabe wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, jedoch nicht bei der Analyse des Alters berücksichtigt. Das jüngste Tier war bei Erstvorstellung 2,3 Jahre alt und das Älteste

19,75 Jahre (Mittelwert = 10,3 Jahre, Median = 10,34). Katzen mit Harnwegsinfektionen waren signifikant älter im Vergleich zu allen vorgestellten Katzen in den Jahren 2012 und 2013 (t-Test $p = 0,01$).

4.1.2.4 Gewicht

Aufgrund fehlender Gewichtsangaben wurde nur bei 50 Katzen das Gewicht analysiert. Nach anfänglicher Dokumentation des Gewichtes in kg erfolgte eine Aufteilung in Gewichtsklassen von ≤ 5 kg und über 5 kg. In beiden Gruppen waren etwa gleich viele Tiere vertreten (≤ 5 kg $n = 28$, über 5 kg $n = 22$).

4.1.2.5 Rasseverteilung

Bei einer Katze war die Rasse nicht bekannt. Insgesamt waren Europäisch Kurzhaarkatzen (EKH) mit 64,4 % (37/58) überrepräsentiert, was jedoch mit der Verteilung der Klinikpopulation vergleichbar war (Chi-Quadrat Test $p = 0,66$). Weitere betroffene Rassen waren: British Kurzhaar $n = 5$, Maine Coon $n = 4$, Perser $n = 4$, Norwegische Waldkatze $n = 3$; Heilige Birma, Perser-Mix, Russisch Blau, Thaikatze je $n = 1$.

4.1.2.6 Begleiterkrankungen bei Harnwegsinfektionen

Ebenso wie bei Hunden wurden auch bei Katzen die komplizierten Harnwegsinfektionen anhand vorkommender Begleiterkrankungen in Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 4, Seite 30). Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt (Da Erkrankungen der Prostata bei Katzen kaum beschrieben sind, entfiel bei Katzen die Gruppe 8 = Erkrankungen der Prostata).

Der Einsatz immunsupprimierender Medikamente spielte im Vergleich zu Hunden nur eine untergeordnete Rolle.

Es wurde nur in einem Fall eine **Immunerkrankung unter Therapie (Gruppe 1)** als Begleiterkrankung festgestellt (1,7 %).

Insgesamt wurden in vier Fällen (6,9 %) eine **endokrinologische Erkrankung (Gruppe 2)** nachgewiesen (Diabetes mellitus $n = 3$, Hyperthyreose $n = 1$).

Eine zusätzliche **neurologische Erkrankung (Gruppe 3)** konnte bei 4 Patienten (6,9 %) festgestellt werden. Zu den neurologischen Veränderungen zählten: Epilepsie $n = 2$, Schwanzlähmung nach Trauma $n = 1$ sowie neurologische Defizite aufgrund eines spinalen Tumors $n = 1$.

Bei Katzen mit Harnwegsinfektionen traten v. a. **obstruktive Erkrankungen (Gruppe 4)** als Begleiterkrankung auf (n = 28, 48,3 %). In der Mehrzahl der Fälle wurden Urolithen als auslösende Ursache nachgewiesen (n = 19). Unter Krepitation ohne Nachweis von Urolithen ließ sich der Katheter in acht Fällen legen, in einem Fall war ein Übergangszellkarzinom die verlegende Ursache.

Nierenerkrankungen (Gruppe 5) wurden bei 11 Patienten (19 %) als Begleiterkrankung festgestellt.

In zwei Fällen wurde mittels mikrobiologischer, hämatologischer und sonographischer Befunde die Diagnose einer **Pyelonephritis (Gruppe 6)** gestellt (3,4 %).

Rezidivierende Zystitiden (Gruppe 7) (n = 5, 8,6 %) traten nur relativ selten auf.

Drei Katzen wurden in die **Gruppe 9 (Andere)** eingeordnet (5,2 %). Vorstellungsgründe waren Ataxie und Hypokaliämie, Rektumprolaps sowie Seitenlage mit akutem Versterben ohne eindeutige Diagnose (je n = 1).

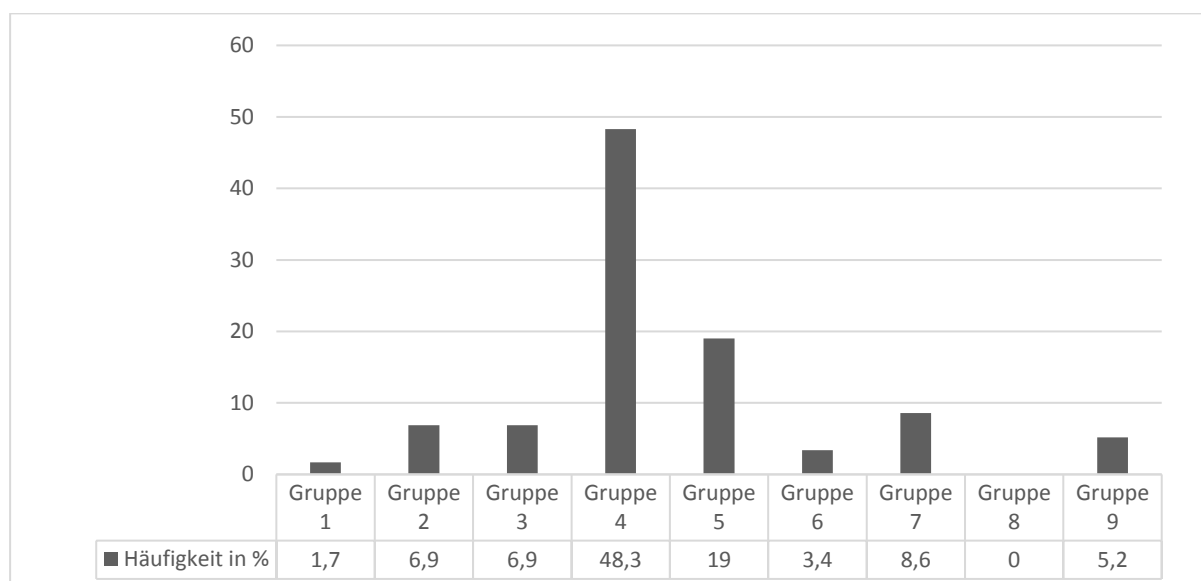


Abbildung 7 Vorhandene Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierten HWI (n = 58)

4.1.2.7 Isolierte Erreger

Die einzige Katze mit einer unkomplizierten Infektion litt an einer Monoinfektion mit *E. coli*. Bei Patienten mit komplizierten Infektionen wurden v. a. Monoinfektionen nachgewiesen (84,5 %, n = 49).

Seltener kam es zu einer Mischinfektion mit zwei Erregern (12,1 %, n = 8).

Nur in Einzelfällen konnten drei oder vier Bakterien nachgewiesen werden (je 1,7 %, n = 1).

Wie auch bei den Hunden war *E. coli* der häufigste nachgewiesene Erreger bei komplizierten Infektionen (n = 31, 54,2 %). Weitere isolierte Mikroorganismen waren koagulase-negative *Staphylococcus* spp. (n = 10, 16,9 %), *Enterococcus* spp. (n = 7, 11,9 %), Enterobacteriaceae (außer *E. coli*) (n = 7, 11,9 %), *Streptococcus* spp. (n = 5, 8,5 %), koagulase-positive *Staphylococcus* spp. (n = 4, 6,8 %), *Pseudomonas* spp. und Pasteurellaceae (je n = 2, 3,4 %) sowie Mikrokokken (n = 1, 1,7 %).

Anschließend wurde untersucht, ob eine bestimmte Erregergruppe bei Mischinfektionen häufiger auftrat und ob bei bestimmten Begleiterkrankungen Erregerkombinationen bevorzugt auftraten. Koagulase-positive Staphylokokken und Pseudomonaden traten bei Mischinfektionen signifikant häufiger auf ($p = 0,01$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Nachweishäufigkeit von Mischinfektionen im Bezug auf vorhandene Begleiterkrankungen nachgewiesen.

Wie in Tabelle 12 dargestellt, wurden komplizierte Harnwegsinfektionen anhand ihrer vorhandenen Begleiterkrankungen in die bekannten Gruppen eingeteilt (Tab. 4, Seite 30) und untersucht, ob eine bestimmte Erregerspezies bei den verschiedenen Erkrankungen bevorzugt vorkommt.

Tabelle 12 Anzahl isolierter Erreger (n = 74) aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion

Begleiterkrankung/ Isolierte Erreger	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5	Gr 6	Gr 7	Gr 8 bei Katzen nicht vor- handen	Gr 9
<i>E. coli</i> (n = 30)	0	2	3	10	8	1	4	0	2
CPS (n = 4)	0	0	0	3	0	0	1	0	0
Enterobacteria- ceae (außer <i>E. coli</i>) (n = 8)	0	1	0	4	0	1	1	0	1
CNS (n = 11)	0	0	1	10	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 10)	1	0	1	6	1	1	0	0	0

<i>Pseudomonas</i> spp. (n = 2)	0	0	0	2	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 6)	0	1	0	5	0	0	0	3	2
Pasteurellaceae (n = 2)	0	0	0	2	0	0	0	0	1
<i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(Gr = Gruppe, CPS = koagulase-positive *Staphylococcus* spp., CNS = koagulase-negative *Staphylococcus* spp.)

Keine Erregerspezies trat bevorzugt bei einer bestimmten Begleiterkrankung auf.

Erfolgte jedoch eine Zusammenfassung der Erreger in grampositive und gramnegative Mikroorganismen, so wurde sichtbar, dass grampositive Erreger signifikant häufiger bei Harnwegsobstruktionen vertreten waren als bei anderen Grunderkrankungen (Chi-Quadrat-Test $p = 0,02$).

Um zu untersuchen, ob die Urinzusammensetzung einen Einfluss auf die Nachweishäufigkeit bestimmter Erregerspezies hat, wurden verschiedene Urinparameter (spezifisches Gewicht, pH-Wert, Vorhandensein von Glukose, Bakterien, Leukozyten) ausgewertet, die in Tabelle 13/14 tabellarisch dargestellt sind. Bei 53 der 59 Katzen wurde eine Urinuntersuchung durchgeführt.

Tabelle 13 Parameter der Harnstickuntersuchung bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 53)

Parameter	negativ	(+)	+	++	+++	++++	Gesamt
Protein	12	0	3	10	13	15	53
Glukose	48	0	1	3	1	0	53
Ketonkörper	52	1	0	0	0	0	53

(+) = fraglicher Befund, + = Protein 30 mg / dl, Glukose 50 mg / dl, Keton 10 mg / dl, ++ = Protein 100 mg / dl, Glukose 100 mg / dl, Keton 50 mg / dl, +++ = Protein 500 mg / dl, Glukose 300 mg / dl, Keton 150 mg / dl, ++++ = Glukose 1000 mg / dl, für Protein und Ketone nicht vorhanden

Tabelle 14 Parameter der Harnsedimentuntersuchung bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (n = 53)

Parameter	1-10	11-50	≥ 50	massenhaft
Erythrozyten/HPF	4	5	10	17
Bakterien/HPF	2	7	11	10
Leukozyten/HPF	8	10	7	10
Plattenepithel/HPF	24	4	0	0
Rundzellen/HPF	26	6	1	0

Parameter	≤ 5	6-20	≥ 20
Struvitkristalle/HPF	3	1	0
Oxalatkristalle/HPF	0	0	1

Insgesamt waren die Ergebnisse der Urinuntersuchung von 53 Katzen vorhanden. Warum bei sieben Tieren keine Urinuntersuchung durchgeführt wurde, war retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar. Im Unterschied zu Hunden bestanden bei Katzen keine Zusammenhänge zwischen Erregerwachstum und bestimmten Parametern der Urinuntersuchung.

4.1.2.8 Resistenzlage

Erneut wurden die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen zur Verfügung gestellt. Nachträglich erfolgte einer Unterteilung in komplizierte und unkomplizierte Fälle und nur die für die Therapie von Harnwegsinfektionen häufig eingesetzten Antibiotika wurden ausgewertet. Die Ergebnisse für *E. coli* sind in Tabelle 15 dargestellt. Für alle anderen Erregergruppen werden die Ergebnisse im Anhang erläutert (Tabelle 40-44, Seite 128-132).

Tabelle 15 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für *E. coli* bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 31)

Katzen		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	30	100,0	1	100,0	31	100,0
Amoxicillin	sensibel	17	56,7	0	0,0	17	54,8
	intermediär	1	3,3	0	0,0	1	3,2
	resistent	12	40,0	1	100,0	13	42,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	21	70,0	0	0,0	21	67,7
	intermediär	8	26,7	0	0,0	8	25,8
	resistent	1	3,3	1	100,0	2	6,5
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	19	63,3	0	0,0	19	61,3
	intermediär	9	30,0	0	0,0	9	29,0
	resistent	2	6,7	1	100,0	3	9,7
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	22	73,3	1	100,0	23	74,2
	intermediär	2	6,7	0	0,0	2	6,5
	resistent	6	20,0	0	0,0	6	19,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	24	80,0	1	100,0	25	80,7
	intermediär	1	3,3	0	0,0	1	3,2
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	5	16,7	0	0,0	5	16,1
Trimethoprim Sulfonamid	sensibel	23	76,7	1	100,0	24	77,4
	intermediär	1	3,3	0	0,0	1	3,2
	resistent	6	20,0	0	0,0	6	19,4
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde anschließend untersucht, ob sich die Sensibilität von *E. coli* gegenüber den getesteten Antibiotika innerhalb der verschiedenen Gruppen der Begleiterkrankungen unterschied. Die Sensibilität gegenüber den getesteten Wirkstoffen war innerhalb der verschiedenen Gruppen vergleichbar.

Auch für alle anderen Erregergruppen waren keine Unterschiede der Sensibilität innerhalb der verschiedenen Begleiterkrankungen für die getesteten Antibiotika nachweisbar.

4.1.2.9 Antibiotikaeinsatz

Retrospektiv konnte nur bei einer Katze das verwendete antibakterielle Arzneimittel nicht nachvollzogen werden. In 58 Fällen war der Einsatz dokumentiert.

61,0 % (n = 35) aller Katzen wurden mit nur einem Wirkstoff therapiert (Tabelle 16).

Zwei verschiedene Arzneimittel kamen in 20,3 % (n = 13) der Fälle zum Einsatz und nur 5,1% (n = 3) erhielten 3 Antibiotika. Von diesen Patienten erhielt keine einzige Katze

aufgrund einer anderen Grunderkrankung ein Antibiotikum. Anders als Hunde erhielten Katzen nie gleichzeitig zwei verschiedene antibakterielle Wirkstoffe. Gründe für eine Therapieanpassung waren: Umstellung aufgrund Resistenzlage n = 9, Rezidiv n = 4, Vorbehandlung durch den Haustierarzt n = 3, Umstellung der Therapie nach Penisamputation n = 1.

Keine einzige Katze wurde mit mehr als drei verschiedenen Wirkstoffen behandelt.

Insgesamt wurden sieben Patienten ohne antibakterielle Substanzen behandelt, wobei die Gründe für diese Therapieentscheidung retrospektiv nicht nachvollziehbar waren. Begleiterkrankung bei diesen Katzen waren: Niereninsuffizienz n = 2, Hyperthyreose, spinaler Tumor, Seitenlage unklarer Ursache, obstruktive Erkrankung des unteren Harntrakts (FLUTD = feline lower urinary tract disease), plötzliche Aggressivität ohne Symptome einer Harnwegsinfektion (je n = 1).

Tabelle 16 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 35)

Eingesetztes Antibiotikum	Anzahl	(%)
<i>Amoxicillin/Clavulansäure</i>	27	75,8
<i>Enrofloxacin</i>	5	15,2
<i>Marbofloxacin</i>	1	3,0
<i>Cefazolin</i>	1	3,0
<i>Meropenem</i>	1	3,0

4.1.2.10 *Behandlungsdauer*

Bei Katzen wurde nur ein einziger Fall in die Gruppe der unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingestuft. Trotz positiven Erregernachweises erfolgte bei diesem Patienten kein Antibiotikaeinsatz. Der Grund für diese Entscheidung war retrospektiv nicht nachvollziehbar. Bei sechs Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion erfolgte ebenfalls keine antibakterielle Therapie. Bei sieben Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion war die Behandlungsdauer retrospektiv nicht nachvollziehbar.

Da Katzen mit komplizierten Infektionen z. T. mit verschiedenen antibakteriellen Substanzen behandelt wurden, gingen einzelne Patienten mehrfach in die Auswertung mit ein. Es wurde jedoch nur bei Patienten mit rezidivierender Problematik der jeweilige Behandlungszeitraum der verschiedenen Antibiotika gesondert erfasst (n = 4). Erfolgte eine Therapieanpassung innerhalb der Behandlung (z. B. aufgrund der Resistenzlage) wurde der Gesamtbehandlungszeitraum aller antibakteriellen Arzneimittel zusammengefasst. Die

Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Behandlungszeiträume ist in Abbildung 8 dargestellt.

Da bei Patienten mit Pyelonephritis eine längere Behandlungsdauer empfohlen wird, wurden Patienten mit dieser Begleiterkrankung gesondert erfasst. Eine Pyelonephritis wurde nur bei zwei Katzen dokumentiert, wobei ein Patient für 28 Tage mit antibakteriellen Substanzen behandelt wurde. Die andere Katze wurde nach 14 Tagen aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens euthanasiert.

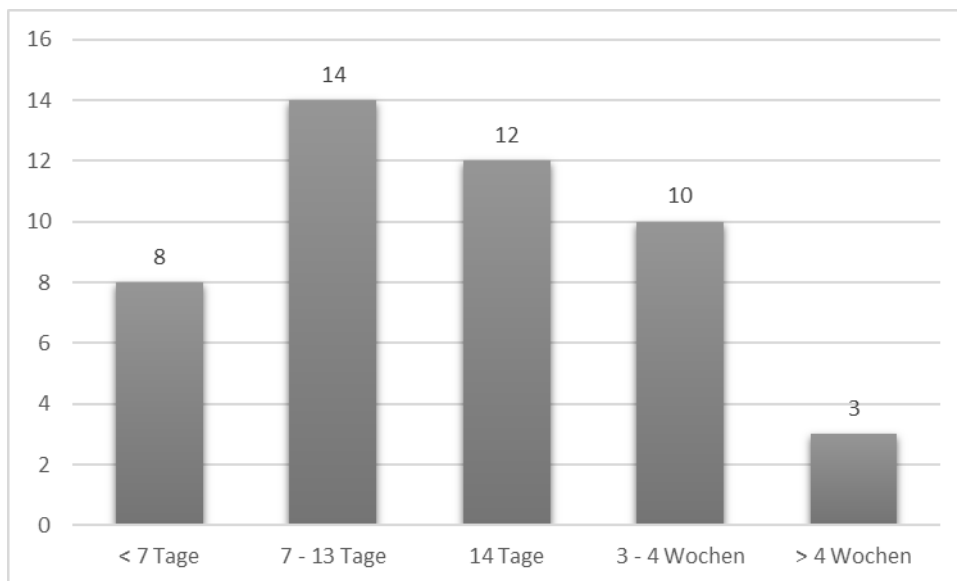


Abbildung 8 Behandlungsdauer bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 47)

4.2 Therapieempfehlungen

Die zuvor durchgeführten Untersuchungen dienten als Vorbereitung zur Entwicklung von klinikinternen Therapieempfehlungen. Orientierend an bereits vorhandenen Leitlinien (Danish Small Animal Veterinary Association 2009, Weese et al. 2011, Smee et al. 2013b, Olin and Bartges 2015) wurden Vorschläge für die Therapie von komplizierten und unkomplizierten Infektionen sowie für eine Pyelonephritis und bei Hunden zusätzlich auch für eine Prostatitis entwickelt. Behandlungsleitlinien aufgrund des beteiligten Erregerspektrums haben sich für Harnwegsinfektionen in der Fachliteratur nicht etabliert, sodass dieses Vorgehen auch in der vorliegenden Dissertation nicht angewandt wurde.

Als Entscheidungshilfe, ob eine komplizierte oder unkomplizierte Infektion vorlag, wurden die Flussdiagramme (Abbildung 3, Seite 37 und Abbildung 4 Seite 39) entwickelt, die je nach Erkrankung in verschiedene Behandlungsschemata münden. Diese Behandlungsschemata sind im Folgenden dargestellt. Dabei sollten zuerst genannte Antibiotika auch bevorzugt

verwendet werden. Alle antibakteriellen Stoffe wurden nach einem Ampelsystem markiert (wie bereits ausführlich auf Seite 35/36 beschrieben), wobei grün gekennzeichnete nach Möglichkeit zuerst angewendet werden sollten.

Da bei Hunden und Katzen abweichende Empfehlungen entwickelt wurden, sind diese erneut getrennt dargestellt.

4.2.1 Hunde

4.2.1.1 Hunde mit unkomplizierter Harnwegsinfektion: Behandlungsschema 1

Bei Hunden mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

- Anlegen einer Bakterienkultur und eines Antibiogramms, um die Art der Infektion bestimmen zu können (Harnuntersuchung gibt nur allgemeine Hinweise auf Infektion) (Weese et al. 2011)
- Probengewinnung mittels Katheter oder Zystozentese (Smee et al. 2013a, Smee et al. 2013b)
- Keine abschließende Harnuntersuchung nötig (Weese et al. 2011)

Tabelle 17 Behandlungsschema 1: Hunde mit unkomplizierter Harnwegsinfektion

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin	11-15 mg / kg 2-3 x/ d (Weese et al. 2011)	7 Tage (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • gutes First-line-AB (Weese et al. 2011) • unwirksam gegenüber beta-Laktamase-produzierenden Erregern (Weese et al. 2011)
Amoxicillin/ Clavulansäure	12,5-25 mg / kg 2-3 x/ d (Weese et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteil gegenüber Amoxicillin nicht durch Studien belegt (Weese et al. 2011) • breiteres Wirkspektrum
Enrofloxacin	5 mg / kg 1 x/ d (Suter et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line- AB bei First-line-AB-Resistenzen (Weese et al. 2011) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2 mg / kg 1 x/ d (Suter et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpel-schäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line-AB bei First-line-AB-Resistenzen • Einsatz nur nach Antibiogramm
Cefalexin	12-25 mg / kg 2 x/ d	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • selten NW, dann v. a. gastrointestinale • vorsichtiger Einsatz bei 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistenzen bei <i>Enterococcus</i> spp. (Weese et

	(Weese et al. 2011)		Niereninsuffizienz (Plumb 2015)	al. 2011, Weese et al. 2019)
Nitrofurantoin	4,4-5 mg / kg 3 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> nicht bei Anurie und Oligurie verwenden (Plumb 2015) keine gleichzeitige Verwendung mit Fluorchinolonen aufgrund antagonistischer Wirkung (Plumb 2015) gastrointestinale NW (Maaland and Guardabassi 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> gutes Second-line-AB, v. a. bei Infektionen mit multiresistenten Keimen (Weese et al. 2011) Studien aus der HM belegen Wirksamkeit bei Kurzzeittherapie (Gupta et al. 2007) natürliche Resistenzen bei <i>Proteus</i> spp. und <i>Pseudomonas</i> sp p. (Rohrich et al. 1983) kein verfügbares Tierarzneimittel in Deutschland
Trimethoprim-Sulfadiazin	15 mg / kg 2 x / d (Clare et al. 2014)	3 Tage (Clare et al. 2014) – 7 Tage (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> NW (Überempfindlichkeitsreaktion, Polyarthropathie, Blutdyskrasie, Hepatopathie, Hautveränderung, Keratokonjunktivitis sicca) (Giger et al. 1985, Trepanier et al. 2003, Trepanier 2004) vor Einsatz STT durchführen (Trepanier et al. 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> gutes First-line-AB (Weese et al. 2011) aufgrund vieler NW Einsatz gut abwägen
Chloramphenicol	30-50 mg/kg 3 x/d (Plumb 2015)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> Erbrechen Myelosuppression aplastische Anämie beim Menschen (Plumb 2015) 	

AB = Antibiotikum, HM = Humanmedizin, NW = Nebenwirkung, STT = Schirmer-Tränen-Test

4.2.1.2 Hunde mit komplizierter Harnwegsinfektion: Behandlungsschema 2

Bei Hunden mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte grundsätzlich wie folgt vorgegangen werden:

- Bei schlechtem Allgemeinbefinden ist ein sofortiger Einsatz von Antibiotika notwendig und die in Behandlungsschema 2 gelisteten Antibiotika sind als empirische Therapie zu empfehlen (Weese et al. 2011).
- Vor Beginn der Therapie muss eine Urinprobe (Katheterharn oder Zystozenteseharn) für eine mikrobiologische Untersuchung gewonnen werden (Weese et al. 2011).
- Nach Erhalt des Antibiotogramms ist ggf. eine Therapieanpassung aufgrund der Resistenzlage vorzunehmen (Weese et al. 2011).

- Kontrolle des Therapieerfolges durch wiederholte Urinuntersuchungen (Nelson and Gouto 2010, Weese et al. 2011).
 - 3-4 Tage nach Therapiebeginn, um die Wirksamkeit des Antibiotikums zu überprüfen (Harn sollte zu diesem Zeitpunkt steril sein).
 - 7 Tage nach Therapieende, um eine erneute Infektion auszuschließen

Tabelle 18 Behandlungsschema 2: Hunde mit komplizierter Harnwegsinfektion

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin/ Clavulansäure	12,5-25 mg / kg 2-3 x/ d (Weese et al. 2011)	4 Wochen (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	
Enrofloxacin	5-20 mg / kg 1 x/ d (Weese et al. 2011)	4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line-AB bei First-line- AB-Resistenzen (Weese et al. 2011) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2,2-5 mg / kg 1 x/ d (Weese et al. 2011)	4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line bei First-line- AB-Resistenzen • Einsatz nur nach Antibiogramm
Nitrofurantoin	4,4-5 mg / kg 3 x/ d (Weese et al. 2011)	4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht bei Anurie und Oligurie verwenden (Plumb 2015) • keine gleichzeitige Verwendung mit Fluorchinolonen aufgrund antagonistischer Wirkung (Plumb 2015) • gastrointestinale NW (Maaland and Guardabassi 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> • gutes Second-line- AB v. a. bei Infektionen mit multi-resistenten Keimen (Weese et al. 2011) • kein verfügbares Tierarzneimittel in Deutschland
Pradofloxacin, Trimethoprim- Sulfadiazin, Cefovecin, Chloramphenicol, Gentamycin, Amikacin, Meropenem u. a.				<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz nach Antibiogramm bei multiresistenten Keimen • Einsatz nur nach Rücksprache

AB = Antibiotikum, NW = Nebenwirkung

4.2.1.3 Hunde mit Prostatitis: Behandlungsschema 3

Vorgehen:

- wie bei komplizierten Infektionen

Tabelle 19 Behandlungsschema 3: Hunde mit Prostatitis

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Enrofloxacin	5-20 mg / kg 1 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen (Francey 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • sehr gute Pharmakokinetik mit hoher Bioverfügbarkeit • gute Penetration in die Prostata (Johnston et al. 2000, Smith 2008, Nizanski et al. 2014) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2,2-5 mg / kg 1 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • sehr gute Pharmakokinetik mit hoher Bioverfügbarkeit • gute Penetration in die Prostata (Johnston et al. 2000, Smith 2008, Nizanski et al. 2014) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Trimethoprim-Sulfadiazin	15 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • viele NW (Überempfindlichkeitsreaktion, Polyarthropathie, Blutdyskrasie, Hepatopathie, Hautveränderung, Keratokonjunktivitis sicca) (Trepanier et al. 2003, Trepanier 2004) • vor Einsatz STT durchführen (Trepanier et al. 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> • gute Aktivität gegenüber üblichen Pathogenen (Weese et al. 2019) • Sulfadiazin erreicht schlechte Konzentration im Prostatagewebe (Weese et al. 2019)

AB = Anitibiotikum, NW = Nebenwirkung, STT = Schirmer-Tränen-Test

4.2.1.4 Hunde mit Pyelonephritis: Behandlungsschema 4

Vorgehen:

- wie bei komplizierten Infektionen

Tabelle 20 Behandlungsschema 4: Hunde mit Pyelonephritis

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin/ Clavulansäure ¹	12,5-25 mg / kg 2-3 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • alle Applikationsformen verfügbar
Enrofloxacin	5-20 mg / kg 1 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • second-line AB bei first-line AB Resistenzen (Weese et al. 2011) • alle Applikationsformen verfügbar • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2,2-5 mg / kg 1 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • second-line AB bei first-line AB Resistenzen • alle Applikationsformen verfügbar • Einsatz nur nach Antibiogramm

AB = Antibiotikum, NW = Nebenwirkung

4.2.2 Katzen

4.2.2.1 Katzen mit unkomplizierter Harnwegsinfektion: Behandlungsschema 1

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen sind bei Katzen selten. Wesentlich häufiger treten komplizierte Infektionen auf. Zudem sind bakterielle Infektionen bei Katzen wesentlich seltener (Dorsch et al. 2014, Dorsch et al. 2016) als bei Hunden, sodass eine empirische Antibiotikatherapie nur bei bereits positivem Bakteriennachweis in der Sedimentanalyse oder schweren Störungen des Allgemeinbefindens begonnen werden sollte. Bei zunächst unauffälligen Befunden der Urinuntersuchung und gutem Allgemeinbefinden sollte abgewartet werden, bis das Vorhandensein von Erregern mikrobiell bestätigt ist.

Bei dem Verdacht einer unkomplizierten Harnwegsinfektion empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

¹ Für *E. coli* schwierig, da bei einer Pyelonephritis die Serum-Breakpoints entscheidend sind und diese nach neueren Angaben der CLSI sehr niedrig sind. Aufgrund dieser Anpassung der CLSI Leitlinien ist auch in Zukunft eine Änderung der klinikinternen Therapieempfehlungen in Erwägung zu ziehen.

- Immer Bakterienkultur und Antibiogramm durchführen, um etwaige Infektion sicher nachzuweisen (Harnuntersuchung gibt nur Hinweise auf Infektion).
- Proben ausschließlich mittels Katheter oder Zystozentese gewinnen.
- Es ist keine abschließende Harnuntersuchung nötig.

Tabelle 21 Behandlungsschema 1: Katzen mit unkomplizierter Harnwegsinfektion

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin ²	11-15 mg / kg 3 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • gutes First-line-AB (Weese et al. 2011) • unwirksam gegenüber beta-Laktamase produzierenden Erregern (Weese et al. 2011)
Amoxicillin/ Clavulansäure ²	12,5-25 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteil gegenüber Amoxicillin nicht durch Studien belegt (Weese et al. 2011) • breiteres Wirkungsspektrum
Enrofloxacin ³	5 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) • Gefahr der Retinopathie (Weese et al. 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line- AB bei First-line- AB-Resistenzen (Weese et al. 2011) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin ³	2 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line- AB bei First-line- AB-Resistenzen • Einsatz nur nach Antibiogramm
Cefalexin ³	12-25 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • selten NW, dann v. a. gastrointestinal • vorsichtiger Einsatz bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistenzen bei <i>Enterococcus</i> spp. (Weese et al. 2011, Weese et al. 2019)

² Gemäß aktueller CLSI Norm müssen alle *E. coli* Isolate der Katze als resistent für Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure bewertet werden. Diese Einschränkung lag zum Zeitpunkt der Etablierung der Therapieempfehlungen noch nicht vor. Ggf. ist eine Überarbeitung der klinikinternen Empfehlungen vorzunehmen.

³ Durch Veränderung der CLSI Richtlinien stehen aktuell keine Breakpoints mehr für Katzen *E. coli* Isolate für Enrofloxacin, Marbofloxacin und Cephalosporine der 1. Generation zur Verfügung. Aus diesem Grund ist eine Anpassung der Therapieempfehlungen zu bedenken.

Cefovecin	8 mg / kg	1 x		<ul style="list-style-type: none"> falls orale Gabe nicht möglich Einsatz nur nach Antibiogramm
Nitrofurantoin	4,4-5 mg / kg 3 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> nicht bei Anurie und Oligurie verwenden (Plumb 2015) keine gleichzeitige Verwendung mit Fluorchinolonen aufgrund antagonistischer Wirkung (Plumb 2015) gastrointestinale NW (Maaland and Guardabassi 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> gutes Second-line- AB v. a. bei Infektionen mit multi-resistenten Keimen (Weese et al. 2011) kein verfügbares Tierarznei-mittel in Deutschland
Trimethoprim-Sulfadiazin	15 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	7 Tage (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> deutlich weniger NW, als bei Hunden bekannt v. a. Entwicklung von Hautreaktionen (Noli et al. 1995) oder Hepatotoxizität (Bunch 1993) 	<ul style="list-style-type: none"> gutes First-line- AB (Weese et al. 2011)
Chloramphenicol	20 mg / kg 3 x /d (Plumb 2015)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> Erbrechen Knochenmarkdepression aplastische Anämie beim Menschen (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> Reserve- AB bei First-line- AB-Resistenzen
Pradofloxacin	3 mg / kg 1 x / d (Litster et al. 2007a)	7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> gleiche NW wie bei anderen Fluorchinolonen evtl. ggr. Gefahr einer Retinopathie, aber keine Langzeitstudien vorhanden (Litster et al. 2007a) 	<ul style="list-style-type: none"> Reserve-AB bei Infektionen mit multi-resistenten Keimen bessere Wirksamkeit gegenüber Enterokokken (Litster et al. 2007a) Niedrigste MPC (mutant prevention concentration) aller zugelassenen Fluorchinolone (Litster et al. 2007a)

AB = Antibiotikum, NW = Nebenwirkung

4.2.2.2 Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion: Behandlungsschema 2

Wesentlich häufiger treten bei Katzen komplizierte Infektionen auf, bei denen folgendes Vorgehen empfohlen wird:

- Immer Bakterienkultur und Antibiogramm durchführen, um Infektion sicher nachzuweisen (Harnuntersuchung gibt nur Hinweise auf Infektion).
- Bei gutem Allgemeinbefinden Einsatz von Antibiotikum erst nach Erhalt des Antibiogramms
- Probengewinnung mittels Katheter oder Zystozentese
- Kontrolle des Therapieerfolges durch wiederholte Urinuntersuchungen (Weese et al. 2011)
 - 3-4 Tage nach Therapiebeginn, um die Wirksamkeit des Antibiotikums zu überprüfen (Harn sollte zu diesem Zeitpunkt steril sein)
 - 7 Tage nach Therapieende, um eine erneute Infektion auszuschließen

Tabelle 22 Behandlungsschema 2: Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin/ Clavulansäure	12,5-25 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	21-28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit, • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteil gegenüber Amoxicillin nicht durch Studien belegt (Weese et al. 2011) • breiteres Wirkungsspektrum
Enrofloxacin	5 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	21-28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) • Gefahr der Retinopathie (Weese et al. 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line-AB bei First-line- AB-Resistenzen (Weese et al. 2011) • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	21-28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line-AB bei First-line- AB-Resistenzen • Einsatz nur nach Antibiogramm
Cefovecin	8 mg / kg	1 x, ggf. nach 14 Tagen wiederholen	<ul style="list-style-type: none"> • selten NW, dann v. a. gastrointestinal • vorsichtiger Einsatz bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • falls orale Gabe nicht möglich ist • Einsatz nur nach Antibiogramm
Nitrofurantoin	4,4-5 mg / kg 3 x / d (Weese et al. 2011)	21-28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • nicht bei Anurie und Oligurie verwenden (Plumb 2015) • keine gleichzeitige Verwendung mit 	<ul style="list-style-type: none"> • gutes Second-line-AB, v. a. bei Infektionen mit multi-

4 Ergebnisse

			<p>Fluorchinolonen aufgrund antagonistischer Wirkung (Plumb 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale NW (Maaland and Guardabassi 2011) 	<p>resistenten Keimen (Weese et al. 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein verfügbares Tierarzneimittel in Deutschland
<p>Trimethoprim-Sulfadiazin, Chloramphenicol, Pradofloxacin, Gentamicin, Meropenem, Amikacin</p>				<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz nach Antibiogramm bei multi-resistenten Keimen • Einsatz nur nach Rücksprache

AB = Antibiogramm, NW = Nebenwirkung

4.2.2.3 Katzen mit Pyelonephritis: Behandlungsschema 3

Vorgehen:

- Aufgrund des meist deutlich gestörten Allgemeinbefindens ist es notwendig, mit einer empirischen Antibiotikatherapie zu beginnen.
- Sonst selbes Vorgehen wie bei komplizierten Harnwegsinfektionen

Tabelle 23 Behandlungsschema 3: Katzen mit Pyelonephritis

Arzneimittel	Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen (NW)	Bemerkung
Amoxicillin/ Clavulansäure ⁴	12,5-25 mg / kg 2 x / d (Weese et al. 2011)	4-6 Wochen (Weese et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gute Verträglichkeit • gastrointestinale NW • Überempfindlichkeitsreaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteil gegenüber Amoxicillin nicht durch Studien belegt (Weese et al. 2011) • breiteres Wirkspektrum • alle Applikationsformen verfügbar
Enrofloxacin	5 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • nicht anwenden bei Tieren in der Wachstumsphase aufgrund von Gelenkknorpelschäden (Plumb 2015) • nicht mehr als 5mg/kg aufgrund der Gefahr von Retinopathie (Weese et al. 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> • second-line AB bei first-line AB Resistenzen (Weese et al. 2011) • alle Applikationsformen verfügbar • Einsatz nur nach Antibiogramm
Marbofloxacin	2 mg / kg 1 x / d (Horzinek et al. 2005)	4-6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Gelenkknorpelschäden • Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz (Plumb 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> • second-line AB bei first-line AB Resistenzen • alle Applikationsformen verfügbar • Einsatz nur nach Antibiogramm
Andere AB je nach Antibiogramm				

AB = Antibiotikum, NW = Nebenwirkung

⁴ Für *E. coli* schwierig, da bei einer Pyelonephritis die Serum-Breakpoints entscheidend sind und diese nach neueren Angaben sehr niedrig sind. Aufgrund dieser Anpassung der CLSI Leitlinien ist auch in Zukunft eine Änderung der Therapieempfehlungen in Erwägung zu ziehen

4.3 Auswertung des prospektiven Studienabschnittes

In diesem Abschnitt der Doktorarbeit sollte v. a. der Einfluss der entwickelten Therapieempfehlungen untersucht werden. Von besonderem Interesse waren dafür das vorhandene Erregerspektrum, die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung bestimmter Antibiotika sowie der Antibiotikaeinsatz. Bisher gibt es wenige vergleichbaren Studien zum Einsatz von Stewardship-Programmen für die Anwendung von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen in der Veterinärmedizin. Als Orientierung für den festgelegten Beobachtungszeitraum wurden daher eine Studie aus der Anästhesie verwendet, die ebenfalls Interventionsmaßnahmen untersuchte (Menoud et al. 2018).

Die Ergebnisse der anamnestischen Daten sowie vorhandene Begleiterkrankungen spielten für die Fragestellung eine untergeordnete Rolle, waren jedoch wichtig, um mögliche Unterschiede in den beiden Studienpopulationen zu erkennen, sodass sie im Folgenden kurz tabellarisch dargestellt werden. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen kamen bei Katzen im prospektiven Studienabschnitt signifikant häufiger vor (Fisher-Exact-Test $p = 0,01$). Alle übrigen untersuchten Parameter waren innerhalb der beiden Populationen bei Hunden und Katzen ähnlich, ebenso die Häufigkeit vorhandener Begleiterkrankungen bei komplizierten Harnwegsinfektionen.

Tabelle 24 Signalement von Hunden und Katzen in beiden Studienabschnitten

Hunde		Retrospektiv		Prospektiv	
		Anzahl	%	Anzahl	%
	Gesamt	105	100,0	39	100,0
	Unkomplizierte HWI	3	2,9	1	2,6
	Komplizierte HWI	102	97,1	38	97,4
	Geschlecht	105	100,0	39	100,0
	Weiblich kastriert	36	34,3	17	43,6
	Weiblich	17	16,2	8	20,5
	Männlich kastriert	22	21,0	5	12,8
	Männlich	30	28,6	9	23,1
	Gewicht	97	92,4	38	97,4
	Unter 10 kg	15	14,3	9	23,7
	10-20 kg	26	24,8	9	23,7
	Über 20 kg	56	53,3	19	50,0
Katzen	Gesamt	59	100,0	24	100,0
	Unkomplizierte HWI	1	1,7	5	20,8
	Komplizierte HWI	58	98,3	19	79,2
	Geschlecht	59	100,0	24	100,0
	Weiblich kastriert	17	28,8	6	25,0
	Weiblich	1	1,7	2	8,3
	Männlich kastriert	40	67,8	14	58,4
	Männlich	1	1,7	2	8,3
	Gewicht	50	84,7	18	75,0
	Unter 5 kg	28	56,0	10	55,5
	Über 5 kg	22	44,0	8	44,5

Tabelle 25 Begleiterkrankungen bei komplizierter Harnwegsinfektion bei Hunden und Katzen in beiden Studienabschnitten

Hunde		Retrospektiv		Prospektiv	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	102	100,0	38	100,0
	Gruppe 1 (Immunerkrankungen unter Therapie)	19	19,6	15	39,5
	Gruppe 2 (Endokrinologische Erkrankungen)	8	7,7	5	13,2
	Gruppe 3 (Neurologische Erkrankungen)	18	17,5	4	10,5
	Gruppe 4 (Obstruktive Erkrankungen)	17	17,5	3	7,9
	Gruppe 5 (Nierenerkrankungen)	8	7,7	2	5,3
	Gruppe 6 (Pyelonephritis)	0	0,0	0	0,0
	Gruppe 7 (Rezidivierende Zystitis)	5	4,8	1	2,6
	Gruppe 8 (Prostataerkrankungen)	9	7,7	6	15,8
	Gruppe 9 (Andere)	17	16,5	2	5,3
Katzen	Gesamt	58	100,0	19	100,0
	Gruppe 1	1	1,7	0	0,0
	Gruppe 2	4	6,9	1	5,3
	Gruppe 3	4	6,9	0	0,0
	Gruppe 4	28	48,3	10	52,6
	Gruppe 5	11	19,0	6	31,6
	Gruppe 6	2	3,4	0	0,0
	Gruppe 7	5	8,6	0	0,0
	Gruppe 8 *	-	-	-	-
	Gruppe 9	3	5,2	2	10,5

(* Gruppe 8 bei Katzen nicht vertreten, da Erkrankungen der Prostata bei Katzen kaum beschrieben sind)

Die folgenden Auswertungen waren für die Fragestellung von besonderem Interesse, sodass diese ausführlicher erläutert werden. Da für Hunde und Katzen unterschiedliche Therapieempfehlungen entwickelt wurden, werden beide Tierarten erneut getrennt voneinander dargestellt.

4.3.1 Hunde

4.3.1.1 Isolierte Erreger

Alle an der Klinik für kleine Haustiere entnommenen Urinproben wurden zur Analyse an das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen gesendet und dort hinsichtlich vorhandenem Erregerspektrum und Sensibilität gegenüber bestimmten Antibiotika untersucht.

Der einzige Hund, bei dem eine unkomplizierte Infektion nachgewiesen wurde, litt an einer Monoinfektion mit *E. coli*.

Bei den restlichen Patienten wurde eine komplizierte Harnwegsinfektion nachgewiesen (n = 38). Bei 5,2 % (n = 2) der Patienten war eine Mischinfektion mit zwei verschiedenen Erregern vorhanden. Alle anderen Hunde litten an einer Monoinfektion (94,8 %, n = 36). Der häufigste isolierte Erreger war *E. coli* (66,7 %, n = 25). Weiterhin wurden analysiert: koagulase-positive *Staphylococcus* spp. (10,5 %, n = 4), Enterobacteriaceae (außer *E. coli*) (7,7 %, n = 3), *Enterococcus* spp. (7,7 %, n = 3), *Streptococcus* spp. (7,7 %, n = 3) sowie Pasteurellaceae (2,6 %, n = 1).

Tabelle 26 Häufigkeitsverteilung isolierter Erreger bei allen Hunden mit nachgewiesener Infektion (retrospektiv n = 105, prospektiv n = 39)

Isolierter Erreger	Häufigkeit in % retrospektiv	Häufigkeit in % prospektiv
<i>E. coli</i>	58,1	66,7
CPS	21,9	10,5
Enterobacteriaceae (außer <i>E. coli</i>)	12,4	7,7
<i>Enterococcus</i> spp.	10,5	7,7
<i>Streptococcus</i> spp.	8,6	7,7
Pasteurellaceae	1,9	2,6
Andere	0,0	2,6
CNS	2,9	0,0
<i>Pseudomonas</i> spp.	5,7	0,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,0	0,0

(CPS = koagulase-positive *Staphylococcus* spp., CNS = koagulase-negative *Staphylococcus* spp.)

Um zu sehen, ob eine bestimmte Erregerspezies bei den verschiedenen Begleiterkrankungen verstärkt auftrat, wurde die Häufigkeit der Erreger innerhalb der neun

bekanntesten Gruppen (Tabelle 4, Seite 30) ermittelt. Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigt Tabelle 27.

Tabelle 27 Anzahl isolierter Erreger (n = 39), aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion im prospektiven Studienabschnitt

Begleit- erkrankung/ Isolierte Erreger	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5	Gr 6	Gr 7	Gr 8	Gr 9
<i>E. coli</i> (n = 25)	9	4	3	1	2	0	0	6	0
CPS (n = 4)	1	1	0	1	0	0	1	0	0
Enterobacteria- ceae (außer <i>E. coli</i>) (n = 3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 3)	2	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 3)	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Pasteurellaceae (n = 1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(Gr = Gruppe, CPS = koagulase-positive *Staphylococcus* spp.)

Es bestand kein Unterschied in der Erregerverteilung bezogen auf die verschiedenen Grunderkrankungen innerhalb der beiden Beobachtungszeiträume. Auch die Gesamtanzahl der nachgewiesenen Mikroorganismen innerhalb der einzelnen Erregergruppen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienpopulationen.

4.3.1.2 Resistenzlage

Die Sensibilität der isolierten Erreger für folgende Antibiotika wurde ermittelt: Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefalexin, Enrofloxacin, Nitrofurantoin sowie Trimethoprim-Sulfonamid. Analog zum Vorgehen im ersten Studienabschnitt wurden diese Antibiotika ausgewählt, da es sich um häufig eingesetzte Arzneimittel bei Harnwegsinfektionen handelt. Beispielhaft sind die Ergebnisse für *E. coli*, der als häufigster Erreger bei Harnwegsinfektionen isoliert werden konnte, dargestellt (Tabelle 28). Einzelne Patienten

konnte mehrfach in die Auswertung mit eingehen, da z. T. mehrere Urinproben untersucht wurden. Die Ergebnisse der anderen Erregergruppen werden im Anhang erläutert (Tabelle 45-50, Seite 133-138).

Tabelle 28 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für E. coli (n = 39) bei Hunden mit Harnwegsinfektion

Hunde		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	38	100,0	1	100,0	39	100,0
Amoxicillin	sensibel	16	42,1	1	0,0	17	43,6
	intermediär	1	2,6	0	0,0	1	2,6
	resistent	21	55,3	0	0,0	21	53,8
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	22	57,9	1	100,0	23	59,0
	intermediär	3	7,9	0	0,0	3	7,7
	resistent	13	34,2	0	0,0	13	33,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	27	71,1	1	100,0	28	71,8
	intermediär	2	5,3	0	0,0	2	5,1
	resistent	8	21,0	0	0,0	8	20,5
	k. A	1	2,6	0	0,0	1	2,6
Enrofloxacin	sensibel	22	57,9	0	0,0	22	56,4
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	16	42,1	1	100,0	17	43,6
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	35	92,1	1	100,0	36	92,3
	intermediär	1	2,6	0	0,0	1	2,6
	resistent	2	5,3	0	0,0	2	5,1
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	26	68,5	0	0,0	26	66,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	11	28,9	1	100,0	12	30,7
	k. A	1	2,6	0	0,0	1	2,6

Statistische Unterschiede (Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test) in der Sensibilität gegenüber den getesteten Antibiotika innerhalb der beiden Studienpopulationen waren nicht vorhanden.

4.3.1.3 Antibiotikaaanwendung

Eine Monotherapie wurde bei 27 Hunden zur Behandlung einer Harnwegsinfektion gewählt (69,2 %). Die eingesetzten Wirkstoffe sind in Tabelle 29 dargestellt.

Acht Hunde wurden mit mehr als einem antibakteriellen Wirkstoff behandelt (20,5 %). Von diesen Patienten erhielt nur ein einziger aufgrund einer anderen Grunderkrankung (chronische Enteropathie) Metronidazol als Dauermedikament. Drei Hunde wurden aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens und des Verdachtes einer Sepsis initial mit zwei

Wirkstoffen behandelt (Amoxicillin/Clavulansäure und Marbofloxacin). Bei den verbleibenden vier Patienten wurde eine Therapieanpassung vorgenommen. Gründe für die Veränderung waren: Vorbehandlung durch den Haustierarzt ($n = 2$), Umstellung aufgrund der Resistenzlage ($n = 2$).

Bei drei Hunden wurde aufgrund eines nur sehr geringen Keimgehaltes kein Antibiotikum eingesetzt (7,7 %) und ein Patient wurde aufgrund eines portosystemischen Shunts zum Beratungsgespräch vorgestellt, die weitere Therapie erfolgte jedoch beim Haustierarzt.

Im Vergleich zur retrospektiven Studienpopulation wurde zwar häufiger nur ein antibakterieller Wirkstoff zur Therapie eingesetzt (retrospektiv 44,8 % versus prospektiv 69,2 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,075$).

Tabelle 29 Häufigkeit monotherapeutisch eingesetzter Antibiotika bei Hunden ($n = 27$)

Eingesetztes Antibiotikum	Anzahl	(%)
<i>Amoxicillin</i>	4	14,8
<i>Amoxicillin/Clavulansäure</i>	10	37,0
<i>Enrofloxacin</i>	5	18,5
<i>Marbofloxacin</i>	3	11,1
<i>Cefalexin</i>	2	7,4
<i>Doxycyclin</i>	1	3,7
<i>Cefovecin</i>	1	3,7
<i>Amikacin</i>	1	3,7

Um herauszufinden, ob die etablierten Therapieempfehlungen einen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten von Antibiotika hatten, wurde die Einsatzhäufigkeit verschiedener Wirkstoffe in beiden Studienpopulationen verglichen. Amoxicillin ohne den Zusatz von Clavulansäure wurde signifikant häufiger nach Einführung der Empfehlungen eingesetzt (Fischer-Exact-Test, $p = 0,022$). Zwar handelte es sich bei allen Patienten um Hunde mit komplizierter Harnwegsinfektion und Amoxicillin wurde laut Leitlinien nicht als empirische Therapie empfohlen. Es erfolgte jedoch bei allen Patienten aufgrund des guten Allgemeinbefindens erst ein Beginn der antibakteriellen Therapie nach Erhalt der Antibiogramme. Bei gutem Allgemeinbefinden sollte bei komplizierten Harnwegsinfektionen ein Antibiotikum nach Möglichkeit erst nach Erhalt der Antibiogramme eingesetzt werden. Somit entsprach der Einsatz von Amoxicillin den vorhandenen Leitlinien. Alle weiteren Wirkstoffgruppen waren, wie in Abbildung 9 sichtbar, ähnlich in beiden Studienpopulationen verteilt.

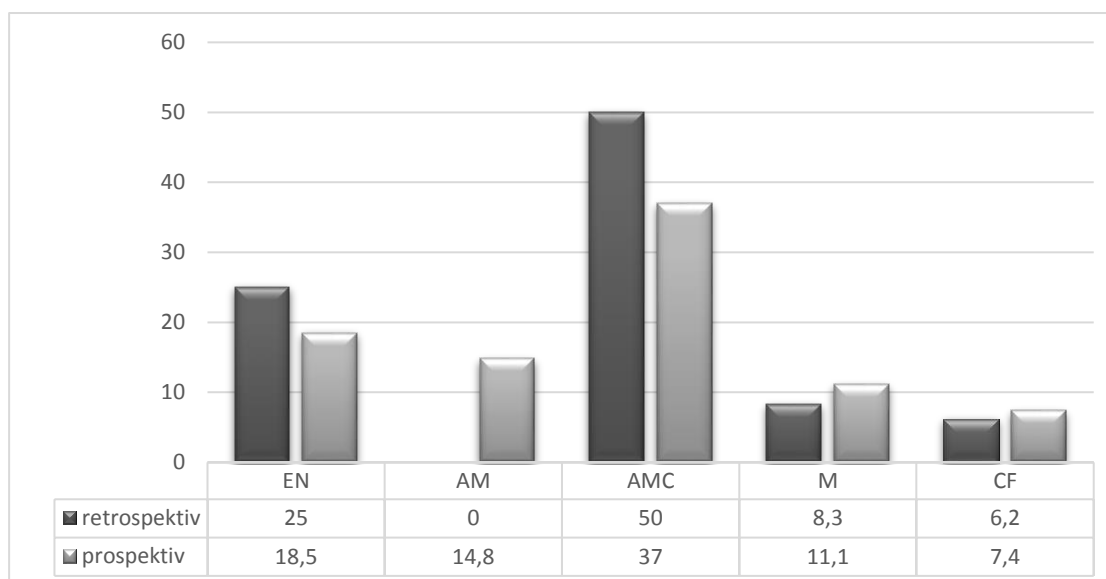


Abbildung 9 Vergleich der Häufigkeit eingesetzter Wirkstoffe in % in beiden Studienabschnitten bei Monotherapie bei Hunden (retrospektiv $n = 47$, prospektiv $n = 27$)

(EN = Enrofloxacin, AM = Amoxicillin, AMC = Amoxicillin/Clavulansäure, M = Marbofloxacin, CF = Cefalexin)

Außerdem wurde überprüft, ob in diesem Studienabschnitt eine Therapieanpassung nach Erhalt der Antibiogramme auf einen Wirkstoff mit einem schmaleren Wirkspektrum erfolgte, wenn das zuvor gewählte Arzneimittel bereits sensibel war. 16 der insgesamt 38 *E. coli*-Isolate aus Harnwegsinfektionen waren gegenüber Amoxicillin sensibel. Es erhielten jedoch nur 4 Hunde diesen Wirkstoff und bei keinem der 38 Hunde erfolgte nach Erhalt der Antibiogramme eine Therapieanpassung.

4.3.1.4 Behandlungsdauer

Wurde während der Dauer der Studienperiode eine Therapieanpassung (z. B. nach Erhalt der Antibiogramme aufgrund der Resistenzlage) vorgenommen, gingen Patienten z. T. mehrfach in die Auswertung mit ein.

Die Behandlungsdauer des einzigen Hundes mit unkomplizierter Harnwegsinfektion ist nicht bekannt, da dieser nur im Notdienst vorgestellt wurde und eine weitere Behandlung beim Haustierarzt erfolgte. Bei drei weiteren Hunden mit komplizierter Harnwegsinfektion war die Behandlungsdauer aus demselben Grund ebenfalls nicht dokumentiert. Zudem wurden drei Patienten trotz Erregernachweis nicht mit einem antibakteriellen Medikament therapiert, sodass insgesamt 32 Hunde in die Untersuchung mit eingingen.

Insgesamt wurden drei Hunde mit komplizierter Infektion weniger als sieben Tage mit einem Antibiotikum behandelt. Ursachen für diese kurze Behandlungsdauer waren eine Euthanasie

(n = 1) sowie Therapieanpassung aufgrund von Antibiogrammen (n = 2). Für insgesamt 7 Tage wurden vier Patienten behandelt, wobei nur ein einziger eingeschlüfert wurde.

Bei zwei Patienten lag die Behandlungsdauer zwischen 10 und 13 Tagen. Aufgrund seines schlechten Allgemeinbefindens wurde einer dieser zwei Patient frühzeitig eingeschlüfert.

Eine Therapiedauer von 14 Tagen wurde bei einem Hund angewandt.

10 Patienten erhielten für drei Wochen ein Antibiotikum. Weitere 12 Hunde wurden über einen noch längeren Zeitraum behandelt, wobei 9 Tiere für 4 Wochen und 3 Tiere über einen Zeitraum von über 4 Wochen antibakteriell therapiert wurden.

Da für eine Prostatitis und Pyelonephritis ein längerer Behandlungszeitraum empfohlen wurde, erfolgte bei diesen Patienten eine gesonderte Auswertung. Auch in diesem Studienabschnitt wurde bei keinem Hund eine Pyelonephritis nachgewiesen. Sechs Hunde hatte eine Erkrankung der Prostata. Ein Hund wurde für 10 Tage mit einem antibakteriellen Wirkstoff therapiert. Eine weitere Kontrolle erfolgte beim Haustierarzt, sodass kein follow up vorhanden ist. Die anderen fünf Hunde wurden für insgesamt 28 Tage mit einem Antibiotikum therapiert.

4.3.2 Katzen

Ziel der prospektiven Auswertung war die Ermittlung des Nutzens und der Durchführbarkeit der aus den erstellten Flussdiagrammen hervorgehenden Behandlungsschemata 1-3.

Da bakterielle Harnwegsinfektionen bei Katzen selten sind, wurde anhand der Behandlungsschemata empfohlen, möglichst erst nach Bestätigung einer Infektion durch mikrobiologische Untersuchungen eine antibiotische Therapie zu beginnen. Aus diesem Grund wurden im Unterschied zum retrospektiven Studienabschnitt im prospektiven Studienabschnitt auch diejenigen Katzen eingeschlossen, die zwar Symptome einer Harnwegsinfektion zeigten oder aufgrund einer Grunderkrankung eine erhöhte Prädisposition für Harnwegsinfektionen aufwiesen und aus diesem Grund regelmäßig kontrolliert wurden, aber über keinen mikrobiologischen Erregernachweis verfügten. Durch dieses veränderte Einschlusskriterium sollte überprüft werden, wie häufig ein evtl. unnötiger Antibiotikaeinsatz vorkommt. Diese Ergebnisse werden im Abschnitt 4.3.2.3 näher erläutert (Seite 85 - 87).

Im Zeitraum vom Januar 2016 bis Juni 2016 wurden 50 Katzen in die Studie aufgenommen. Bei 24 Tieren lag ein positiver mikrobiologischer Befund vor (unkomplizierte Harnwegsinfektionen n = 5, komplizierte Infektionen n = 19). Bei 26 Tiere wurden Urinuntersuchungen zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt, ohne jedoch einen Erreger isolieren zu können. Grunderkrankungen waren bei diesen Patienten idiopathische

FLUTD (n = 22), Nierenerkrankungen (n = 3), Geruchsabweichung des Urins bei einer Katze mit Myelopathie (n = 1). Ob bei diesen Patienten ebenfalls mit einer antibakteriellen Therapie begonnen wurde, ist im Abschnitt 4.3.2.3 näher erläutert (Seite 85 - 87). Vorhandene Begleiterkrankungen bei komplizierten Harnwegsinfektionen sind bereits in Tabelle 25 auf Seite 76 dargestellt.

4.3.2.1 Isolierte Erreger

Alle fünf Katzen mit einer unkomplizierten Infektion litten an einer Monoinfektion mit *E. coli*. Auch bei komplizierten Infektionen wurden im Unterschied zur retrospektiven Auswertung nur Monoinfektionen nachgewiesen.

Isolierte Erreger waren *E. coli* (42,1 %, n = 10), *Enterococcus* spp. (31,6 %, n = 8), koagulase-negative *Staphylococcus* spp. (15,8 %, n = 4) sowie *Streptococcus* spp. (10,5 %, n = 2).

Tabelle 30 Vergleich der Häufigkeitsverteilung isolierter Erreger bei Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion (retrospektiv n = 59, prospektiv n = 24)

Isolierter Erreger	Häufigkeit in % retrospektiv	Häufigkeit in % prospektiv
<i>E. coli</i>	54,2	42,1
<i>Enterococcus</i> spp.	11,9	31,6
CNS	16,9	15,8
<i>Streptococcus</i> spp.	8,5	10,5
Enterobacteriaceae (außer <i>E. coli</i>)	11,9	0,0
CPS	6,8	0,0
<i>Pseudomonas</i> spp.	3,4	0,0
Pasteurellaceae	3,4	0,0
Andere	1,7	0,0

(CNS = koagulase-negative *Staphylococcus* spp., CPS = koagulase-positive *Staphylococcus* spp.)

Anhand dieser Tabelle entstand zunächst der Verdacht, dass eine unterschiedliche Erregerverteilung innerhalb der einzelnen Studienabschnitte vorliegt. Diese Vermutung ließ sich jedoch statistisch nicht belegen (Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test).

Erneut wurde die Erregerverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen der komplizierten Harnwegsinfektionen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 dargestellt. Es bestanden keine Unterschiede innerhalb der Erregerverteilung bei Begleiterkrankungen innerhalb beider Studienpopulationen.

Tabelle 31 Anzahl isolierter Erreger, aufgeteilt nach Begleiterkrankungen bei Katzen mit komplizierter Harnwegsinfektion (n = 19)

Begleit- erkrankung/ Isolierte Erreger	Gr 1	Gr 2	G 3r	Gr 4	Gr 5	Gr 6	Gr 7	Gr 8	Gr 9
<i>E. coli</i> (n = 8)	0	0	0	3	3	0	0	0	2
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 6)	0	1	0	4	1	0	0	0	0
<i>CNS</i> (n = 3)	0	0	0	2	1	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 2)	0	0	0	1	1	0	0	0	0

(Gr = Gruppe, CNS = koagulase-negative *Staphylococcus* spp.)

4.3.2.2 Resistenzlage

Da auch bei Katzen *E. coli* als dominierender Erreger bei Harnwegsinfektionen nachgewiesen wurde, erfolgte die Auswertung der Sensibilitätsprüfung für die folgenden Antibiotika: Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefalexin, Enrofloxacin, Nitrofurantoin, Trimethoprim-Sulfonamid (Tabelle 32).

Die Sensibilität der getesteten Antibiotika war innerhalb beider Studienpopulation (retrospektiv versus prospektiv) vergleichbar. Die Ergebnisse der anderen Erregergruppen sind im Anhang dargestellt (Tabelle 45-50, Seite 133-138). Auch für diese Erregergruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Sensibilität gegenüber den getesteten Antibiotika innerhalb der Studienpopulationen.

Tabelle 32 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für E. coli (n = 17) bei Katzen mit Harnwegsinfektion

Katzen		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	12	100,0	5	100,0	17	100,0
Amoxicillin	sensibel	7	58,3	4	80,0	11	64,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	5	41,7	1	20,0	6	35,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	8	66,7	4	80,0	12	70,6
	intermediär	1	8,3	1	20,0	2	11,8
	resistent	3	25,0	0	0,0	3	17,6
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	11	91,7	5	100,0	16	94,1
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	8,3	0	0,0	1	5,9
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	8	66,7	5	100,0	13	76,5
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	4	33,3	0	0,0	4	23,5
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	12	100,0	4	80,0	16	94,1
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	1	20,0	1	5,9
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	10	83,3	5	100,0	15	88,2
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	16,7	0	0,0	2	11,8
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

4.3.2.3 Antibiotikaeinsatz

Insgesamt 26 Katzen wurden in die Studie eingeschlossen, bei denen mikrobiologisch kein Erreger nachweisbar war (siehe Einschlusskriterien Seite 81). Von diesen Patienten wurden 22 aufgrund von Symptomen einer FLUTD vorgestellt. Bei den verbleibenden 4 Tieren wurden Urinproben im Rahmen von Kontrolluntersuchungen bei chronischen Erkrankungen entnommen (Nierenerkrankung n = 3, Myelopathie n = 1). Da bakterielle Infektionen des Harntraktes bei Katzen relativ selten sind, wurde empfohlen, bei Katzen mit Symptomen einer FLUTD vor Einsatz eines Antibiotikums das Antibiotogramm abzuwarten, falls diese Entscheidung klinisch vertretbar war. 11 Tiere wurden daraufhin nicht mit einem Antibiotikum behandelt und es wurde auch kein Erreger nachgewiesen. Bei 11 Katzen wurde ein antibakterieller Wirkstoff eingesetzt, obwohl in der anschließenden Kultivierung kein Erreger nachweisbar war. Gründe für den Einsatz waren: postoperativer Antibiotikaeinsatz nach perinealer Urethrostomie (n = 3), Vorbehandlung durch überweisende Tierärzte (n = 3),

Antibiotikaeinsatz aufgrund einer Begleiterkrankung (n = 2, je einmalig Pankreatitis sowie Fieber unklarer Genese), Antibiotikaeinsatz aufgrund von Harnwegssymptomen (n = 3).

Von den 24 Katzen mit nachgewiesener bakterieller Infektion wurden 18 Katzen mit nur einem antibakteriellen Wirkstoff behandelt (75 %). Die Häufigkeit der Verabreichung der einzelnen Antibiotika ist in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33 Monotherapeutisch eingesetzte Antibiotika bei Katzen mit Harnwegsinfektion (n = 18)

Eingesetztes Antibiotikum	Anzahl	(%)
<i>Amoxicillin</i>	4	22,2
<i>Amoxicillin/Clavulansäure</i>	9	50,0
<i>Cefalexin</i>	3	16,7
<i>Enrofloxacin</i>	2	11,1

Sechs Katzen wurden mit mehr als einem antibakteriellen Wirkstoff behandelt (25 %). Ursachen für die Verwendung verschiedener Antibiotika waren: Rezidiv n = 1, Umstellung aufgrund der Resistenzlage n = 1, Vorbehandlung durch den Haustierarzt n = 2 sowie Wundheilungsstörung nach perinealer Urethrostomie n = 2. Ein Patient wurde aufgrund von Symptomen einer FLUTD vorgestellt. Bei diesem Patienten waren bei Erstuntersuchung keine Erreger mikrobiologisch nachweisbar. Aufgrund einer positiven Sedimentanalyse erhielt dieser Patient jedoch ein Antibiotikum und entwickelte unter Antibiose nach Legen eines Verweilkatheters eine Harnwegsinfektion mit resistenten Erregern.

Auch bei Katzen wurde untersucht, ob nach Einführung der Behandlungsschemata Veränderungen im Verschreibungsverhalten der einzelnen Antibiotika auftraten. Ebenso wie bei Hunden wurde auch bei Katzen Amoxicillin ohne beta-Laktamase Inhibitor signifikant häufiger im zweiten Studienabschnitt eingesetzt ($p = 0,01$). Insgesamt wurde dieser Wirkstoff bei vier Katzen eingesetzt, wobei drei in die Gruppe der unkomplizierten Infektionen eingestuft wurden. Die verbliebene Katze fiel in die Gruppe der komplizierten Infektionen, jedoch wurde das Antibiotikum erst nach Erhalt des Antibiogramms eingesetzt. Die Verteilung aller anderen bakteriellen Wirkstoffe war innerhalb beider Studienpopulationen ähnlich (Abbildung 10).

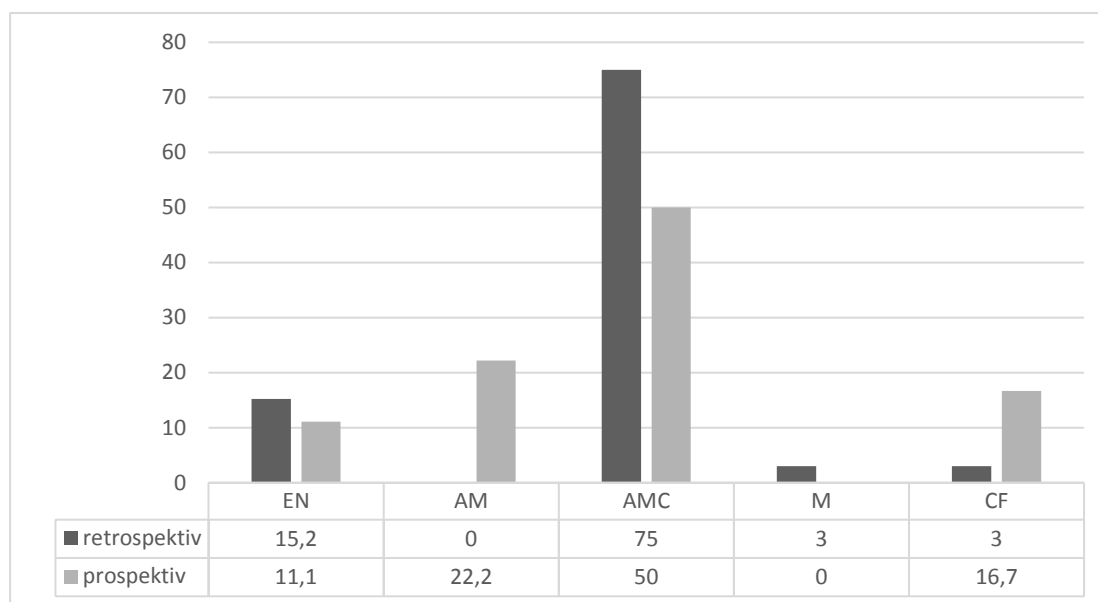


Abbildung 10 Vergleich der Häufigkeit eingesetzter Wirkstoffe in % in beiden Studienabschnitten bei Monotherapie bei Katzen (retrospektiv n = 35, prospektiv n = 18)

(EN = Enrofloxacin, AM = Amoxicillin, AMC = Amoxicillin/Clavulansäure, M = Marbofloxacin, CF = Cefalexin)

Um möglichst Antibiotika mit einem schmalen Wirkspektrum einzusetzen, wurde zudem überprüft, ob nach Erhalt der Antibiogramme eine Therapieanpassung erfolgte. Insgesamt wären bei den 24 in die Studie eingeschlossenen Katzen in 11 Fällen die isolierten Infektionserreger laut Antibiogramm gegenüber Amoxicillin sensibel gewesen. Jedoch erhielten nur 4 Patienten diesen Wirkstoff. Waren die Katzen bereits mit einem anderen Wirkstoff vorbehandelt, erfolgte in keinem Fall eine Umstellung der Therapie.

4.3.2.4 Behandlungsdauer

Drei der fünf Katzen mit unkomplizierter Harnwegsinfektion wurden für 7 Tage mit einem antibakteriellen Wirkstoff therapiert. Die beiden anderen erhielten für 10 bzw. 13 Tage ein Antibiotikum.

Drei Patienten mit komplizierten Infektionen wurden ebenfalls nur für 7 Tage antibiotisch abgedeckt. Gründe für diese kurze Therapiedauer waren: Unverträglichkeiten (n = 2) sowie Euthanasie (n = 1).

10 Katzen erhielten eine 10- bis 14-tägige Antibiotikatherapie.

Eine Behandlungsdauer von drei Wochen (n = 4) sowie vier Wochen (n = 2) kam bei Katzen relativ selten vor. Alle Katzen, die für 3 Wochen mit einem antibakteriellen Wirkstoff behandelt wurden, litten an einer Obstruktion der harnabführenden Wege. Eine Katze mit

Nierenerkrankung und zusätzlicher Harnwegsinfektion wurde für 4 Wochen behandelt, eine weitere erhielt aufgrund einer initialen Harnwegsobstruktion über diesen Zeitraum ein Antibiotikum.

5. Diskussion

Um die Diskussion der drei Studienabschnitte übersichtlicher darstellen zu können, wird jeder Abschnitt separat erläutert.

Im **ersten Abschnitt** wurden Daten für die entwickelten Flussdiagramme und Behandlungsschemata gesammelt. Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit den veröffentlichten Forschungsergebnissen werden in diesem Teil der Doktorarbeit diskutiert.

Im **zweiten Abschnitt** werden die in der Klinik etablierten Therapieempfehlungen im Vergleich zu aktuellen Literaturempfehlungen bei der Therapie von Harnwegsinfektionen besprochen.

Im **dritten Abschnitt** der Dissertation werden Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Studienpopulationen im retro- und prospektiven Abschnitt dargestellt und damit der Einfluss eines Antibiotic - Stewardships überprüft.

5.1 Retrospektiver Studienabschnitt

5.1.1 *Prävalenz von Harnwegsinfektionen*

5.1.1.1 *Hunde*

0,9 % (n = 105) aller in dem Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2013 an der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgestellten Hunde hatten eine nachgewiesene Harnwegsinfektion. Bush et al. (1978) untersuchten Urinproben von Hunden, unabhängig davon, ob Symptome einer Harnwegsinfektion nachweisbar waren oder nicht. Es konnten bei 1,4 % aller Hunde Bakterien aus dem Urin isolieren werden (Bush 1978), was mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar ist.

In 97,1 % (102/105) der Fälle wurden komplizierte Harnwegsinfektionen festgestellt. Eine durch Wong et al. (2015) durchgeführte Studie untersuchte ebenfalls die Häufigkeit von komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Es wurden von Januar 2010 bis September 2013 1028 Hunde mit nachgewiesener Harnwegsinfektion untersucht und es konnte in 64,7 % eine komplizierte Infektion nachgewiesen werden (Wong et al. 2015). Da die Daten an einer Überweisungsklinik erhoben wurden, vermutet der Autor, dass v. a. Patienten mit wiederkehrenden Infektionen oder mit Begleiterkrankungen erfasst wurden und es so zu einer Überrepräsentation an komplizierten Infektionen kam (Wong et al. 2015). Auch an der „Klinik für kleine Haustiere“ wurden v. a. Hunde mit Begleiterkrankungen oder

wiederkehrenden Infektionen vorgestellt. Weitere vergleichbare Studien, die das vorhandene Erregerspektrum unterteilt bei komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen untersuchen, sind nicht vorhanden. Lediglich das Erregerspektrum bei Hunden mit Harnwegsinfektionen allgemein ist Gegenstand vieler Untersuchungen.

5.1.1.2 Katzen

Von Januar 2012 bis Dezember 2013 wurde bei 1,2 % (n = 59) aller in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgestellten Katzen eine Harnwegsinfektion nachgewiesen. Eingeschlossen wurde alle Katzen mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion, unabhängig davon, ob bei diesen Patienten die Urinuntersuchung aufgrund von Harnwegssymptomen oder im Rahmen von Screening Untersuchungen eingeleitet wurde.

In früheren Studien wurde v. a. die Nachweishäufigkeit von bakteriellen Infektionen bei Katzen, die aufgrund von Symptomen einer Harnwegsinfektion vorgestellt wurden, untersucht. Es konnte eine geringe Nachweisrate von < 3 % ermittelt werden (Lees 1984, Kruger et al. 1991, Dorsch et al. 2014). Demgegenüber steht eine Studie aus der Schweiz, in der bei 8 % aller Katzen, die zwischen Dezember 2000 und November 2002 an der Klinik für Innere Medizin für Kleintiere mit Symptomen einer FLUTD vorgestellt wurden, eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden konnte (Gerber et al. 2005). Auch in einer Studie aus Norwegen wurde mit 11,8 % eine höhere Nachweisrate an bakteriellen Infektionen bei Katzen mit FLUTD nachgewiesen (Saevik et al. 2011).

5.1.2 Geschlecht

5.1.2.1 Hunde

In der vorliegenden Dissertation erkrankten männliche und weibliche Tiere genauso häufig an Harnwegsinfektionen. Demgegenüber wurde in früheren Studien das Geschlecht als Risikofaktor für Harnwegsinfektionen identifiziert, dabei erkrankten weibliche Tiere häufiger (Lekcharoensuk et al. 2001, Ball et al. 2008, Hall et al. 2013). Als Ursache für ein erhöhtes Risiko bei Hündinnen wird der anatomische Aufbau des Harntraktes (kürzere, weitere Urethra als bei Rüden) diskutiert (Smee et al. 2013a). Möglicherweise sind aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie die Unterschiede in der Geschlechterverteilung nicht signifikant.

Kastrierte Hündinnen erkrankten signifikant häufiger als unkastrierte ($p = 0,01$). Eine mögliche Ursache hierfür könnte der fehlende Östrogeneinfluss nach einer Kastration sein, durch den es unter anderem zu einem reduzierten Muskeltonus des Harnröhrensphinkters kommen kann (Byron 2015). Eine Funktionsbeeinträchtigung des Sphinkters kann somit das vermehrte Auftreten von aufsteigenden Infektionen erklären (Litster et al. 2011).

5.1.2.2 Katzen

Von den 59 Katzen waren 41 männlich (69,5 %) und 18 weiblich (30,5 %). Studien zu Katzen mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hyperthyreose oder Diabetes mellitus) und Harnwegsinfektion ergaben, dass vorrangig weibliche Katzen erkrankten (Bailliff et al. 2006, Litster et al. 2011). Andere Studien, die v. a. Patienten mit obstruktiven Harnwegserkrankungen untersuchten, wiesen hingegen ein erhöhtes Infektionsrisiko für männliche Tiere nach (Dorsch et al. 2014). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der v. a. bakterielle Infektionen bei Patienten mit Harnwegsobstruktion nachgewiesen werden konnten (44,1 %, n = 26).

Da nur zwei der 59 betroffenen Katzen in dieser Studie unkastriert waren, ist der Einfluss des Kastrationsstatus auf das Erkrankungsrisiko nicht beurteilbar.

5.1.3 Alter

5.1.3.1 Hunde

Der Altersdurchschnitt lag in dieser Studie bei 10,7 Jahren. Im Vergleich zur Klinikgesamtpopulation (Mittelwert = 6,8 Jahre) waren an Harnwegsinfektionen erkrankte Tiere fast 4 Jahre älter (t-Test $p < 0,001$).

In einigen Untersuchungen bei Hunden mit subklinischer Bakteriurie (d. h. klinisch symptomlosen Hunden mit nachweisbarer Bakteriurie) konnten keine Unterschiede in der Altersverteilung festgestellt werden (Wan et al. 2014). Wurden jedoch Patienten mit symptomatischen Harnwegsinfektionen untersucht, konnte ein erhöhtes Infektionsrisiko bei älteren Patienten (7-10 Jahre) nachgewiesen werden (Norris et al. 2000, Wong et al. 2015).

5.1.3.2 Katzen

Katzen mit Harnwegsinfektion waren mit 10,3 Jahren ebenfalls älter als die durchschnittliche Klinikgesamtpopulation (Mittelwert = 8,3 Jahren, t-Test $p = 0,01$). Das Alter als Risikofaktor für die Erkrankung einer Harnwegsinfektion konnte in verschiedenen Studien bei der Katze bereits nachgewiesen werden. Katzen mit einem Alter von über 10 Jahren hatten ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko (Lekcharoensuk et al. 2001, Bailliff et al. 2008, Dorsch et al. 2015). Zum einen wird eine reduzierte Immunabwehr als mögliche Ursache diskutiert (Bailliff et al. 2006). Zum anderen wurden verschiedene prädisponierende Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hyperthyreose oder auch Neoplasien identifiziert, die eine Infektion begünstigen können. Diese Erkrankungen kommen v. a. bei älteren Katzen vor (Mayer-Roenne et al. 2007, Bartlett et al. 2010).

5.1.4 Gewicht

5.1.4.1 Hunde

53,3 % (56/97) aller betroffenen Hunde wogen über 20 kg. Bei 24,8 % (26/97) lag das Gewicht zwischen 10-20 kg. Nur 14,3 % (15/97) hatten ein Gewicht von unter 10 kg. Literaturangaben über die Gewichtsverteilung bei Hunden mit Erkrankungen des Harntraktes sind nicht vorhanden. Insgesamt wurden in der gesamten Klinikpopulation häufiger große/schwere Rassen vorgestellt, sodass sehr wahrscheinlich aus diesem Grund auch ein Großteil der Patienten mit Harnwegsinfektion ein Gewicht von ≥ 20 kg aufwies. Das Gewicht scheint somit keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben.

5.1.4.2 Katzen

Katzen wurden in dieser Studie anhand ihres Gewichts in 2 Gruppen geteilt (unter 5 kg, n = 28 und über 5 kg, n = 22). Bailiff et al. (2006, 2008) konnten ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Katzen mit geringerem Körpergewicht nachweisen (Bailiff et al. 2006, Bailiff et al. 2008). In beiden Studien von Bailiff et al. waren u. a. Katzen mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung vertreten (12,8 % bzw. 13,2 %). Nach Meinung des Autors bedingt ein schlecht eingestellter Diabetes eine Abnahme des Körpergewichtes und reduziert so zusätzlich die Abwehrlage des Körpers (Bailiff et al. 2006). Eine andere Studie, die sich v. a. mit dem Nachweis bakterieller Infektionen bei Katzen mit Symptomen einer FLUTD befasst, nennt ein erhöhtes Körpergewicht als Risikofaktor (Lekcharoensuk et al. 2001). Als übergewichtig wurden Katzen mit $> 6,8$ kg bezeichnet. Die Gruppe erkrankte im Vergleich zu Katzen mit einem Gewicht von $< 6,8$ kg 1,4x häufiger (Lekcharoensuk et al. 2001).

In der vorliegenden Studie waren sowohl Katzen mit FLUTD als auch mit anderen Grunderkrankungen vertreten. Die Unterschiede in der Gewichtsverteilung waren nicht signifikant. Somit scheint das Gewicht an sich keinen erhöhten Risikofaktor für eine Harnwegsinfektion darzustellen, sondern beteiligte Begleiterkrankung sind der entscheidende Einflussfaktor.

5.1.5 Rasseverteilung

5.1.5.1 Hunde

Es konnte keine Rassedisposition festgestellt werden. Auch in anderen Untersuchungen zu Hunden mit Harnwegserkrankungen konnte kein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei bestimmten Rassen nachgewiesen werden (Wong et al. 2015, Qekwana et al. 2018).

5.1.5.2 Katzen

Ebenso wie bei Hunden konnte bei Katzen keine Rassedisposition festgestellt werden. Zwar waren EKH-Katzen häufiger vertreten, jedoch kam diese Rasse auch bevorzugt in der Gesamtpopulation vor.

5.1.6 Begleiterkrankungen

5.1.6.1 Hunde

19,6 % (19/102) aller Hunde mit komplizierter Harnwegsinfektion litten unter einer **Immunerkrankung unter Therapie (Gruppe 1)**. Es kamen v. a. hämatologische Veränderung wie eine immunhämolytische Anämie oder immunbedingte Thrombozytopenie vor. Alle Patienten mit diesen Erkrankungen erhielten als immunsuppressive Therapie Prednisolon sowie z. T. ergänzend Ciclosporin oder Mycophenolat. Der Einsatz von Prednisolon und damit einer immunsuppressiven Therapie als Risikofaktor für Harnwegsinfektionen wurde bereits untersucht. Patienten mit Hauterkrankungen, die Prednisolon erhielten, litten häufiger an einer Harnwegsinfektion. Torres und Mitarbeiter untersuchten 127 Hunde, die aufgrund von Juckreiz mit Prednisolon (89/127) bzw. mit Methylprednisolon (38/127) behandelt wurden. Eine positive Erregerkultivierung aus Urin war in 18,1 % der Fälle nachweisbar. In der Kontrollgruppe, die aus 94 Hunden bestand, wurde dagegen keine mikrobiologisch positive Urinprobe gefunden (Torres et al. 2005). Eine weitere Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss einer Ciclosporintherapie auf das Erkrankungsrisiko für Harnwegsinfektionen. Eingeschlossen wurden Hunde, die aufgrund einer entzündlichen Hauterkrankung seit mindestens 5 Monaten Ciclosporin als alleinige Therapie oder in Kombination mit Ketokonazol oder Prednisolon erhielten. Zudem durften die Patienten keine weiteren Grunderkrankungen aufweisen. In die Kontrollgruppe wurden Hunde, die zwar eine entzündliche Hauterkrankung aufwiesen, jedoch nicht mit Ciclosporinen seit mindestens 6 Monaten behandelt wurden, eingeschlossen. 30 % der behandelten Patienten wiesen mindestens eine positive Urinkultur auf (Peterson et al. 2012).

Mit 7,7 % (8/102) traten **endokrinologische Erkrankungen (Gruppe 2)** relativ selten als Begleiterkrankung auf. Bei fünf dieser Patienten konnte ein Hyperadrenokortizismus nachgewiesen werden. Ein erhöhtes Infektionsrisiko für Harnwegsinfektionen bei dieser Erkrankung konnte bereits in anderen Studien festgestellt werden (Forrester et al. 1999, Hoffman et al. 2018). Forrester et al. untersuchten Urinproben von Hunden mit Hyperadrenokortizismus oder Diabetes mellitus auf das Vorhandensein von bakteriellen Erregern. 21 von 46 Hunden mit Hyperadrenokortizismus wiesen ein positives

mikrobiologisches Ergebnis auf. Mögliche Erklärungen für diese Beobachtung waren nach Meinung der Autoren zum einen die Reduktion der Harnosmolarität aufgrund von Polydipsie und Polyurie, die das Anheften von Bakterien erleichtert. Zum anderen kann eine Polyurie auch zur Überdehnung der Blase und damit verbundener Urinretention führen. Des Weiteren beeinflusst ein hoher Cortisolspiegel die körpereigene Immunabwehr negativ (Forrester et al. 1999).

Diabetes mellitus konnte bei drei von 8 Hunden mit Endokrinopathie als Begleiterkrankung nachgewiesen werden. Verschiedene Studien konnten bei Patienten (sowohl bei Menschen als auch bei Hunden und Katzen) mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Infektionsrisiko nachweisen (Hoepelman 1994 (Menschen), Forrester et al. 1999 (Hunde), Bailiff et al. 2006 (Katzen), Bailiff et al. 2008 (Katzen)). 36 % aller Hunde, die an Diabetes mellitus erkrankt waren, litten zusätzlich an einer Harnwegsinfektion (Forrester et al. 1999). Als Gründe für diese Beobachtung werden eine reduzierte Harnosmolarität sowie eine Glukosurie diskutiert. In vitro konnte zwar ein verstärktes Wachstum von *E. coli* bei Vorhandensein von Glukose nachgewiesen werden (Geerlings et al. 1999), der Zusammenhang von Glukosurie und Harnwegsinfektion war bei Hunden jedoch nicht signifikant (Forrester et al. 1999).

Neurologische Erkrankungen (Gruppe 3) waren mit 17,5 % (18/102) ebenfalls eine häufig diagnostizierte Begleiterkrankung bei Hunden. Die Problematik der Blasenentleerungsstörung bedingt durch Erkrankungen des Rückenmarks und damit erhöhtem Infektionsrisiko aufgrund einer längeren Verweildauer des Urins in der Blase, ist bekannt. 2008 veröffentlichten Bubenik et al. eine Studie mit 62 Hunden mit Bandscheibenvorfall und Blasenentleerungsstörungen. Verglichen wurden eine manuelle Entleerung, das Legen eines Verweilkatheters sowie die mehrfache tägliche Katheterisierung zur Blasenentleerung. Insgesamt wiesen 21 % dieser Tiere eine Harnwegsinfektion auf, wobei v. a. Patienten mit Dauerkatheter im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger betroffen waren (Bubenik und Hosgood 2008). Um eine Katheterisierung als Einflussfaktor einschätzen zu können, wurden in einer anderen Studie ebenfalls Patienten mit Bandscheibenvorfall und Dauerkatheter mit Tieren mit nachgewiesener Infektion des Harntraktes – aber ohne vorangegangene Katheterisierung – verglichen (Bubenik et al. 2007). Die Patienten mit Dauerkatheter litten häufiger an einer Harnwegsinfektion.

Nur 3 der 18 Patienten (16,7%) mit neurologischen Erkrankungen in der vorliegenden Dissertation wurden nicht katheterisiert. Das Blasenmanagement bei den verbleibenden 15 Patienten sowie die Probengewinnung des Urins zur bakteriologischen Untersuchung war nicht einheitlich, sodass der Einfluss einer Katheterisierung auf die Nachweishäufigkeit von bakteriellen Infektionen schwierig zu beurteilen war. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass eine

erleichterte Anhaftung der Bakterien durch Retention des Urins sowie eine mögliche iatrogene Kontamination bei Katheterisierung eine Infektion begünstigen.

Bei 16,5% (17/102) der Hunde aus der vorliegenden Studie konnte eine **Obstruktion des Harntraktes (Gruppe 4)** nachgewiesen werden, wobei bei fünf Patienten eine Neoplasie die auslösende Ursache war. Alle anderen Patienten litten an Urolithen. In einer älteren Studie wurden die Berichte von Steinanalysen und Urinuntersuchungen an der Universität in Kalifornien ausgewertet. Es konnte in 44 % – 65 % aller Patienten mit nachgewiesenen Urolithen auch eine Harnwegsinfektion nachgewiesen werden (Ling et al. 1998).

Nierenerkrankungen (Gruppe 5) traten bei Hunden relativ selten auf (7,7 %, 8/102). Eine Reduktion der lokalen Abwehr sowie ein vermindertes spezifisches Gewicht des Urins scheinen die Hauptgründe für ein erhöhtes Infektionsrisiko für Harnwegsinfektionen bei nierenkranken Patienten zu sein (Hernandez et al. 2014).

Nur 7,7 % (8/102) aller Hunde mit komplizierten Harnwegsinfektionen litten an einer **Erkrankung der Prostata (Gruppe 8)**. Das Prostatasekret wirkt bakterizid und verhindert somit das Aufsteigen bakterieller Infektionen (Polisca et al. 2016). Veränderungen in der Zusammensetzung des Prostatasekrets durch Erkrankungen können somit das Erkrankungsrisiko erhöhen.

5.1.6.2 Katzen

Vier Katzen wiesen als Begleiterkrankung eine **endokrinologische Erkrankung (Gruppe 2)** (6,9 %) auf, wobei bei drei ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. In verschiedenen Studien konnte diese Erkrankung bereits als begünstigender Faktor nachgewiesen werden (Hoepelman 1994, Bailiff et al. 2006). Mayer Roenne et al. stellten einen Zusammenhang einer Glukosurie mit der Nachweishäufigkeit von Harnwegsinfektionen dar, auch Mikroangiopathie oder eine Beeinträchtigung der Leukozytenfunktion werden als Auslöser für das beobachtete erhöhte Infektionsrisiko in Betracht gezogen (Mayer-Roenne et al. 2007).

Eine **Obstruktion (Gruppe 4)** der harnführenden Wege war mit 48,3 % die häufigste Begleiterkrankung bei Katzen (28/58). Nur bei einer Katze konnte eine Neoplasie als Ursache festgestellt werden. In einer Studie aus dem Jahr 2014, in der Katzen mit einer nachgewiesenen Harnwegsinfektion bedingt durch *E. coli* untersucht wurden, konnte in 26,9 % der Fälle eine Obstruktion der Harnwege festgestellt werden (Hernandez et al. 2014). Die Ursachen der Verlegung wurden jedoch nicht näher erläutert. Alle Katzen, die in der „Klinik

für kleine Haustiere“ aufgrund einer Verlegung der Harnwege vorgestellt wurden, wurden initial katheterisiert. Sehr wahrscheinlich begünstigt dieser Eingriff die Entstehung einer Infektion durch eventuelle Kontamination oder Reizung der urethralen Schleimhaut. Diese Vermutung wird durch eine Untersuchung von katheterisierten und nicht katheterisierten Tieren mit Harnwegsinfektionen unterstützt: Bei Patienten mit Dauerkatheter wurden vermehrt Staphylokokken nachgewiesen. Viele Kommensalen der Haut sind grampositive Erreger, sodass der erhöhte Nachweis durch eine iatrogene Kontamination während der Katheterisierung erklärt werden kann (Bubenik et al. 2007). Auch an der „Klinik für kleine Haustiere“ konnten bei Harnwegsobstruktionen vermehrt grampositive Erreger nachgewiesen werden. Im Vergleich mit anderen Grunderkrankungen war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,02$). Aus diesem Grund ist es notwendig, in Zukunft das Management (hinsichtlich Hygiene beim Legen des Katheters und dem Handling) bei Patienten mit Katheter zu verbessern, um Kontaminationen zu verhindern.

Nierenerkrankungen (Gruppe 5) traten ebenfalls relativ häufig auf (19 %, 11/58). Diese Daten decken sich mit den Untersuchungen anderer Studien, in denen eine eingeschränkte Nierenfunktion als begünstigender Faktor für die Entstehung einer HWI festgestellt wurde (Smee et al. 2013a, Dorsch et al. 2014, Hernandez et al. 2014).

5.1.7 Isolierte Erreger

Dominierender Erreger bei beiden Spezies in der vorliegenden Studie war *E. coli*. Desweiteren wurden bei Hunden häufig koagulase-positive *Staphylococcus* spp., Enterobacteriaceae (außer *E. coli*) und *Enterococcus* spp. nachgewiesen. Bei Katzen spielten v. a. koagulase-negative *Staphylococcus* spp., Enterobacteriaceae (außer *E. coli*) und *Enterococcus* spp. eine Rolle. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben aus der Literatur (Litster et al. 2007b, Litster et al. 2011, Hall et al. 2013, Windahl et al. 2014, Wong et al. 2015).

Zum überwiegenden Teil wurden sowohl bei Hunden (80,0 %, 84/105) als auch bei Katzen (84,5 %, 50/59) Monoinfektionen beobachtet. Infektionen mit nur einem Erreger wurde ebenfalls in anderen Studien häufiger nachgewiesen als Mischinfektionen (Ling et al. 2001, Ball et al. 2008, Olin and Bartges 2015, Marques et al. 2016). In der vorliegenden Studie wurden vergleichsweise häufig Mischinfektionen mit zwei verschiedenen Erregern nachgewiesen (Hunde 17,1 %, 18/105; Katzen 13,5 %, 8/59).

Da die Kleintierklinik der Freien Universität Berlin eine Überweisungsklinik ist, spiegelt sie möglicherweise nicht das gesamte Patientengut von Tieren mit Harnwegsinfektionen wider. Die Patienten litten z. T. an schweren Grunderkrankungen, was die Immunabwehr deutlich beeinflusst und eventuell eine Infektion mit mehreren Erregern begünstigt.

5.1.7.1 Hunde

Dominierender Erreger vorangegangener Studien bei Hunden mit Harnwegsinfektionen war *E. coli* (53,9 % (Hall et al. 2013), 51,1 % (Ball et al. 2008), 51,7 % (Wong et al. 2015), 68,9 % (Windahl et al. 2014)). Es wurde nachgewiesen, dass viele Gemeinsamkeiten zwischen humanen und caninen *E. coli*-Stämmen bestehen (Osgui et al. 2014). Zudem konnte durch eine veterinärmedizinische Studie aus Brasilien belegt werden, dass fast alle isolierten *E. coli*-Stämme von Hunden und Katzen mit Harnwegsinfektionen dieselben Virulenzfaktoren besaßen, sodass diese Faktoren sehr wahrscheinlich bei der Besiedlung des Harntraktes eine entscheidende Rolle spielen (Osgui et al. 2014).

Mit 21,9 % (n = 23) wurden bei Hunden koagulase-positive *Staphylococcus* spp. als zweithäufigste Erreger nachgewiesen. Dieser Anteil lag etwas höher im Vergleich zu vorherigen Studien (14,7 % (Hall et al. 2013), 12,3 % (Wong et al. 2015), 9,6 % (Windahl et al. 2014)). Die beiden zuerst genannten Studien wurden ebenfalls an Überweisungskliniken durchgeführt, wodurch die Rahmenbedingungen vergleichbar sind.

5.1.7.2 Katzen

In verschiedenen Studien wurde *E. coli* als dominierender Erreger von HWI bei Katzen nachgewiesen (Litster et al. 2007b, Dorsch et al. 2016, Marques et al. 2016).

Daneben wurden in der vorliegenden Untersuchung v. a. koagulase-negative *Staphylococcus* spp. (16,9 %, n = 10) bei Harnwegsinfektionen gefunden. Litster et al. konnten ebenfalls häufig koagulase-negative Staphylokokken im Urin von Katzen nachweisen (Litster et al. 2007b, Litster et al. 2011). Auffällig war, dass es sich bei allen isolierten koagulase-negativen Staphylokokken um *S. felis* handelte. Von 25 Urinproben mit nachgewiesener Besiedlung mit *S. felis* wiesen alle einen alkalischen pH-Wert auf. Diese Alkalisierung wird durch eine Produktion von Ureasen hervorgerufen, die zur Bildung von Ammonium und damit zum Anheben des Harn-pH-Werts führen (Litster et al. 2007b).

Eine Typisierung der koagulase-negativen Mikroorganismen wurde in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl (n = 10) nicht vorgenommen. Es konnte zudem auch nur bei drei Tieren mit nachgewiesener Infektion mit dieser Erregergruppe ein alkalischer Harn festgestellt werden.

Eine aktuelle Studie aus München untersuchte Katzen mit Symptomen einer FLUTD über einen Zeitraum von zehn Jahren. Mit 16 % wurden ebenfalls häufig *Staphylococcus* spp. nachgewiesen, wobei keine Unterscheidung aufgrund der Koagulase-Aktivität erfolgte (Dorsch et al. 2015).

Auch *Enterococcus* spp. wurden in der vorliegenden Studie relativ häufig als auslösende Erreger einer HWI nachgewiesen. Dies glich mit 11,9 % den Ergebnissen einer früheren Studie, die in 14,9 % eine Infektion mit dieser Erregergattung nachwies (KuKanich and Lubbers 2015). Bei Katzen konnte nach weiterer Typisierung nur *E. faecalis* nachgewiesen werden, zudem litten alle untersuchten Katzen an einer komplizierten Harnwegsinfektion (KuKanich and Lubbers 2015). Auch in der vorliegenden Studie konnte diese Erregergruppe nur bei komplizierten Infektionen nachgewiesen werden, wobei aufgrund der geringen Fallzahl (1/59) eine Aussage über unkomplizierte Infektionen nur eingeschränkt möglich ist. Wesentlich häufiger als in der vorliegenden Studie konnten Litster et al. *Enterococcus* spp. isolieren (22 %) (Litster et al. 2007b), wohingegen die Nachweisrate in einer anderen Studie mit 6,6 % geringer ausfiel (Dorsch et al. 2015). Bei beiden soeben genannten Studien wurden jedoch nur Urinproben von Patienten mit Symptomen einer FLUTD ausgewertet. Im Unterschied dazu wurden in unseren Untersuchungen auch solche Tiere berücksichtigt, bei denen Urinproben aufgrund routinemäßiger Screeninguntersuchungen entnommen wurden. Untersuchungen bei Katzen mit okkulten Harnwegsinfektionen wurden ebenfalls bereits durchgeführt und *Enterococcus* spp. konnten als häufige (43,2 %) Erreger isoliert werden (Litster et al. 2009). Möglicherweise spielt diese Erregergruppe v. a. bei symptomlosen Tieren oder Patienten mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz) eine Rolle. Dies würde die erhöhte Nachweisrate von *Enterococcus* spp. in dieser Studie erklären, da durch die gewählten Einschlusskriterien auch Patienten ohne Symptome aber mit vorhandenen Begleiterkrankungen erfasst wurden.

5.1.8 Resistenzlage

Die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung wurden vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen zur Verfügung gestellt. Aufgrund der z. T. geringen Anzahl an Mikroorganismen wurde die Sensibilität gegenüber den getesteten Antibiotika bei Hunden und Katzen zwar zunächst getrennt voneinander ermittelt, anschließend jedoch auch die Gesamtanzahl erfasst. Für die Entwicklung der Therapieempfehlungen waren v. a. die Daten von häufig bei Harnwegsinfektionen eingesetzten Antibiotika relevant.

Aus diesem Grund werden im Folgenden die Ergebnisse für folgende Antibiotika besprochen:

- Amoxicillin,
- Amoxicillin/Clavuansäure,
- Cefalexin,
- Enrofloxacin,
- Nitrofurantoin;
- Trimethoprim-Sulfonamid.

Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen wurde in über 50% der Fälle *E. coli* als alleiniger Erreger isoliert. Aufgrund der Dominanz des Erregers werden nur die für diesen Erreger ermittelten Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung detailliert besprochen. Für alle anderen Erregergruppen sind die Ergebnisse im Anhang tabellarisch dargestellt.

Insgesamt lag die Sensibilität von *E. coli*-Erregern gegenüber den aufgeführten Stoffen zwischen 41,5 % und 93 %, die genaue Reaktion auf jeden einzelnen Wirkstoff wird im Folgenden erläutert.

5.1.8.1 Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure

Die Sensibilität von *E. coli* gegenüber Amoxicillin war in der retrospektiven Gruppe 41,5 % und in der prospektiven 48,2 %. Durch den Zusatz von Clavulansäure erhöhte sich die Sensibilität auf 64,4 % bzw. 62,5 %. Laut Weese et al. sind die Vorteile einer Therapieergänzung durch Clavulansäure nicht belegt (Weese et al. 2011). Chang et al. wiesen jedoch eine deutlich niedrigere Empfindlichkeit von Amoxicillin im Vergleich zu Amoxicillin/Clavulansäure nach. Nur 2,6 % aller isolierten *E. coli*-Stämme waren gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent, wohingegen 44,7 % gegenüber Amoxicillin resistent waren (Chang et al. 2015). Zu denselben Ergebnissen kommen weitere Studien (Ball et al. 2008, Wong et al. 2015). Wong et al. untersuchten die Resistenzlage von Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure sowohl bei komplizierten als auch bei unkomplizierten Infektionen. 68 % aller isolierten Erreger bei unkomplizierten Infektionen waren gegenüber Amoxicillin sensibel und 55,2 % bei komplizierten. Gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure waren 83 % der Erreger bei unkomplizierten Infektionen sensibel und 73,8 % bei komplizierten. (Wong et al. 2015). Leider gibt es keine vergleichenden Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure in einem prospektiven Studiendesign mit Vergleichsgruppen befassen, sondern vorhandene Daten basieren auf retrospektiven Auswertungen.

5.1.8.2 Cefalexin

50,8 % aller isolierten *E. coli*-Stämme waren im retrospektiven Abschnitt gegenüber Cefalexin sensibel. In der prospektiven Gruppe waren es 78,6 %. In einer Studie aus Taiwan (2015), in der ebenfalls die Sensibilität von *E. coli* gegenüber gängigen Antibiotika ermittelt wurde, konnten keine Resistenz gegenüber Cefalexin nachgewiesen werden (Chang et al. 2015). Auch Wong et al. (2015) konnten mit einer Sensibilität von 66 % die gute Wirksamkeit dieses Wirkstoffes belegen (Wong et al. 2015). Aufgrund der in dieser Studie

nachgewiesenen günstigen Resistenzlage ist Cefalexin eine Alternative zur Therapie von Harnwegsinfektionen, die durch *E. coli* ausgelöst wurden.

5.1.8.3 Enrofloxacin

59,3 % bzw. 62,5 % der nachgewiesenen *E. coli*-Erreger waren gegenüber Enrofloxacin sensibel. Die gute Wirksamkeit von Fluorchinolonen bei *E. coli*-Infektionen konnte bereits durch andere Studien belegt (Dorsch et al. 2015, Thungrat et al. 2015) werden. Jedoch konnten bei fehlender Sensibilität gegenüber Fluorchinolonen v. a. multiresistente Erreger isoliert werden (Thungrat et al. 2015). Zudem wiesen viele isolierte Erreger dieser Studie eine MIC90 (minimal inhibitory concentration = MHK, minimale Hemmstoffkonzentration) auf, die über den klinischen Grenzwerten lag. Diese Grenzwerte werden von der EUCAST zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit gegenüber getesteten Antibiotika festgelegt. Unter der MIC ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums zu verstehen, die das Wachstum eines **einzelnen** Isolates unterdrückt. Wenn man jedoch bestimmen möchte, wie gut ein Antibiotikum eine bestimmte Erregerspezies bekämpft, müssen Sensibilitätsprüfungen an einer großen Anzahl von einzelnen Isolaten durchgeführt werden. Dabei gibt die MIC90 die Konzentration eines Antibiotikums an, die 90 % der Isolate einer Spezies am Wachstum hindert. Hohe MIC90-Werte wie in der Studie von Thungrat et al. können Hinweise auf einen ersten Schritt zur Mutation der Topoisomerase und damit zur Resistenzentwicklung sein (Thungrat et al. 2015). Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch kritisch zu bewerten, da humanmedizinische Grenzwerte der EUCAST für Tiere verwendet wurden.

Aufgrund der beobachteten steigenden Resistenzentwicklung von *E. coli*-Erregern gegenüber Fluorchinolonen (Hall et al. 2013, Thungrat et al. 2015) und deren Wertigkeit für eine antibakterielle Therapie in der Humanmedizin, wird deren Einsatz nicht als First-line-Antibiotikum empfohlen (Weese et al. 2011).

5.1.8.4 Nitrofurantoin

Die Sensibilität von *E. coli* gegenüber Nitrofurantoin wurde in der retrospektiven Gruppe mit 80,5 % und in der prospektiven mit 93,0 % gemessen. Da Nitrofurantoin im Unterschied zur Humanmedizin selten in der Veterinärmedizin zur Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzt wird, gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Resistenzentwicklung dieses Wirkstoffes befassen. Obwohl Nitrofurantoin bereits seit langem zur Therapie von bakteriellen Infektionen des Harntraktes beim Menschen eingesetzt wird, ist eine Zunahme der Resistenzentwicklung nicht zu beobachten (Maaland und Guardabassi 2011). Auch bei Hunden und Katzen wurde Nitrofurantoin aufgrund seiner hohen Anreicherung im Urin und guten Wirksamkeit gegenüber multiresistenten Keimen eingesetzt (Maaland und

Guardabassi 2011). Weese et al. nennen Nitrofurantoin eine gute Alternative für die Therapie von unkomplizierten Infektionen, besonders wenn multiresistente Erreger beteiligt sind (Weese et al. 2011). Aufgrund der guten Sensibilität von Nitrofurantoin gegenüber dem ermittelten Erregerspektrum in der „Klinik für kleine Haustiere“ ist dieses Antibiotikum nach Abwägen der möglichen Nebenwirkungen und dem Nachteil der häufigen Applikation eine gute Alternative zu den üblicherweise eingesetzten Arzneimitteln (v. a. beta-Laktam-Antibiotika). Um die gute Wirksamkeit auch gegenüber multiresistenten Erregern zu erhalten, sollte dieser Wirkstoff jedoch nicht als First-line Antibiotikum eingesetzt werden, sondern der Einsatz sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung erfolgen.

5.1.8.5 Trimethoprim-Sulfonamid (TMS)

Die Sensibilität von *E. coli*-Erregern gegenüber TMS wurde in der retrospektiven Gruppe mit 66,9 % und in der prospektiven mit 73,2 % gemessen. In einer aktuellen Studie aus den USA lag die Sensibilität für diesen Wirkstoff bei 72,1 %. Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren TMS als Mittel der Wahl zur empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen (Thungrat et al. 2015). Auch Weese et al. raten aufgrund der hohen Sensibilität zum Einsatz von TMS bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Weese et al. 2011). Bei Langzeittherapie sind jedoch mögliche Komplikationen wie die Entwicklung einer Keratokonjunktivitis sicca oder einer Myelosuppression zu berücksichtigen (Trepanier et al. 2003). Nebenwirkungen wurden jedoch meist erst bei einer Behandlungsdauer von über fünf Tagen beobachtet, sodass bereits Studien vorhanden sind, die die Wirksamkeit von TMS bei Kurzzeittherapie überprüft haben. Clare et al. konnten bei einer 3-tägigen Anwendung dieser Wirkstoffgruppe dieselben klinischen Erfolge nachweisen wie bei einer Anwendung mit Cephalexin über zehn Tage. Wirkstoffspezifische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Clare et al. 2014). Diese Studie ist ein erfolgversprechender Ansatz, um TMS eventuell in Zukunft auch häufiger für die Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen einsetzen zu können. Jedoch sind weitere Forschungen notwendig, um die Unbedenklichkeit auch in Bezug auf eine verstärkte Resistenzentwicklung durch kurze Antibiotikagabe und die Wirksamkeit dieses Anwendungsregimes weiter untermauern zu können.

5.2 Therapieempfehlungen

Die Entscheidung, Flussdiagramme als Hilfestellung zu entwickeln, folgte dem Vorbild von Guardabassi et al., der in seinem Artikel verschiedene Möglichkeiten beschreibt, Stewardship-Programme in der Veterinärmedizin zu etablieren (Guardabassi und Prescott 2015). Diese Flussdiagramme sind bewusst vereinfacht dargestellt, da sie als schnelle Übersicht gedacht sind.

Anhand der klinischen Symptome kann meist recht schnell eine Unterteilung in Infektionen der oberen oder unteren Harnwege erfolgen (Olin und Bartges 2015), sodass diese Einteilung auch innerhalb der Flussdiagramme angewandt wurde. Therapieempfehlungen nicht anhand des beteiligten Erregerspektrums, sondern anhand der Schwere der Erkrankung (d.h. unkomplizierte versus komplizierte Harnwegsinfektion) zu entwickeln, gilt derzeit als der empfohlene Ansatz (Weese et al. 2011, Smee et al. 2013b, Olin und Bartges 2015). Die nach Aktualisierung der Leitlinien von 2011 entstandene Unterteilung in sporadische und wiederkehrende Infektionen (Weese et al. 2019) fand in der vorliegenden Dissertation keine Berücksichtigung, da sie erst 2019 veröffentlicht wurden und zum Zeitpunkt der Etablierung der Empfehlungen noch nicht vorlag. Zu Infektionen der oberen Harnwege zählen verschiedene Erkrankungen wie z. B. Pyelonephritiden, Glomerulopathien oder Prostatitiden. All diese Erkrankungen können jedoch auch in die Gruppe der komplizierten Infektionen eingeordnet werden. Da jedoch für Prostatitiden und Pyelonephritiden z. T. andere antibakterielle Medikamente mit unterschiedlicher Behandlungsdauer als bei komplizierten Infektionen des unteren Harntraktes empfohlen werden, wurden diese beiden Erkrankungen gesondert dargestellt.

Für die Entwicklung der sieben Behandlungsschemata dienten die Vorgaben von Weese et al. als Hauptrichtlinie (Weese et al. 2011, Weese et al. 2019). Bisher gibt es keine vergleichbaren Leitlinien, die so detaillierte Vorgaben für die Therapie von Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen geben.

Die von diesen Empfehlungen in der vorliegenden Dissertation abweichenden Therapieempfehlungen basieren unter anderem auf den Ergebnissen der klinikinternen Sensibilitätsprüfungen. Zudem wurden auch mögliche Nebenwirkungen und Applikationsformen berücksichtigt.

Weese et al. postulieren, dass der Einsatz von Amoxicillin gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure keine Nachteile bringt (Weese et al. 2011). Es konnte jedoch in dieser Studie gezeigt werden, dass die Sensibilität von *E. coli* (der häufigste bei Harnwegsinfektionen isolierte Erreger) gegenüber Amoxicillin im Vergleich zur Sensibilität gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure deutlich schlechter ist (41,5 % versus 64,4 %). Auch Chang et al. konnten eine deutlich niedrigere Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Amoxicillin im Vergleich zu Amoxicillin/Clavulansäure nachweisen. 97,4 % aller isolierten *E. coli*-Stämme waren gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sensibel, wohingegen nur 55,3 % gegenüber Amoxicillin sensibel waren (Chang et al. 2015).

Da in der vorliegenden Studie v. a. komplizierte Harnwegsinfektionen vorkamen, führte dies zu der Empfehlung, Amoxicillin nicht als First-line Antibiotikum bei komplizierten Infektionen zu empfehlen.

Neben Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure empfehlen Weese et al. Trimethoprim-Sulfonamid als First-line Antibiotikum zur Therapie von Harnwegsinfektionen (Weese et al. 2011). Zwar konnte durch die durchgeführte Studie eine gute Wirksamkeit von Trimethoprim-Sulfonamid nachgewiesen werden (66,9 %); aufgrund diverser möglicher Nebenwirkungen (Trepanier 2004) wurde es jedoch nicht als Mittel der Wahl empfohlen. Ob der häufigere Einsatz dieses Arzneimittels zur Therapie von Harnwegsinfektionen eine tatsächliche Häufung von Nebenwirkungen zur Folge hätte, müsste durch entsprechende Untersuchungen geprüft werden.

Die empfohlene Behandlungsdauer für unkomplizierte Harnwegsinfektionen von 7 Tagen orientiert sich an den Leitlinien von 2011 (Weese et al. 2011). Diese Leitlinien wurden überarbeitet und eine aktualisierte Version 2019 veröffentlicht, in der eine kürzere Behandlungsdauer von 3 - 5 Tagen empfohlen wird (Weese et al. 2019). Aktuell sind jedoch keine Studien zur optimalen Behandlungslänge vorhanden, sodass die Angaben v. a. auf Expertenmeinungen basieren.

Auch für eine Pyelonephritis wird in den überarbeiteten Richtlinien eine deutlich kürzere Behandlung empfohlen (früher 4-6 Wochen (Weese et al. 2011)). In der Humanmedizin erfolgt bei einer akuten Pyelonephritis eine Therapie vor 7-14 Tagen, sodass auch für Hunde und Katzen eine Therapie von 10-14 Tagen bei einer akuten Infektion als ausreichend angesehen wird (Weese et al. 2019). Zum Zeitpunkt der Etablierung der klinikinternen Therapieempfehlungen lagen diese Neuerungen noch nicht vor, sodass längere Behandlungszeiträume empfohlen wurden. Dieser Aspekt verdeutlicht jedoch, dass entwickelte Therapieempfehlungen einer ständigen Aktualisierung und Überarbeitung bedürfen.

Die Entscheidung, ob auch bei Katzen die Einteilung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen vorgenommen werden sollte, wurde vor Durchführung der Studie intern diskutiert. Es ist bekannt, dass v. a. ältere (>10 Jahre) Katzen häufig an Harnwegsinfektionen erkranken und bei diesen Tieren auch meist Begleiterkrankungen nachgewiesen werden können (Litster et al. 2011, Dorsch et al. 2016). Jedoch kommen in der vorliegenden Studie auch Harnwegsinfektionen bei jungen Tieren ohne Begleiterkrankung oder strukturelle Veränderung des Harntraktes beobachtet werden. Zu diesem Schluss kommen auch Buffington et al. (1997). Sie postulieren, dass bakterielle Infektionen bei Katzen ohne Begleiterkrankung zwar selten sind, aber vorkommen (< 2 %) (Buffington et al. 1997). Auch Kramer et al. (2012) nehmen in ihrem Artikel über den Einsatz von Fluorchinolonen bei Katzen mit bakteriellen Harnwegsinfektionen die Unterscheidung in komplizierte und unkomplizierte Fälle vor (Kramer et al. 2012). Auch Weese et al. postuliert

in der Aktualisierung der Leitlinien, dass Harnwegsinfektionen bei Katzen zwar früher häufig per se als kompliziert betrachtet wurden, da Begleiterkrankungen wahrscheinlicher sind. Es sind jedoch keine Hinweise vorhanden, dass eine sporadisch auftretende bakterielle Infektion der Harnwege bei Katzen per se schwieriger zu managen sei, als bei Hunden und somit immer als kompliziert zu betrachten ist (Weese et al. 2019).

Bei allen fünf Katzen, die im prospektiven Studienabschnitt in die Gruppe der unkomplizierten Infektionen aufgenommen wurden, wurde im Rahmen der Fallaufarbeitung eine komplette Urin- und Blutuntersuchung durchgeführt, sodass Grunderkrankungen zu einem Großteil ausgeschlossen werden konnten. Die einzige Katze mit einer unkomplizierten Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt wurde aufgrund von plötzlicher Aggressivität vorgestellt. Zur Abklärung wurden Blut,- und Harnuntersuchungen sowie bildgebende Diagnostik (Röntgen und Sonographie) durchgeführt. Bis auf einen positiven Erregernachweis im Urin waren alle weiteren Untersuchungen ohne besonderen Befund.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit auch unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Katzen vorkommen, jedoch wesentlich seltener sind und zum Ausschluss zugrundeliegender Ursachen eine ausführliche Fallaufarbeitung ohne den Nachweis einer Grunderkrankung notwendig sind. Zudem sollte der Verdacht immer durch eine mikrobiologische Harnuntersuchung bestätigt werden.

5.3 Prospektiver Studienabschnitt

5.3.1 *Resistenzlage*

Die retrospektiven Daten wurden aus den Jahren 2012 und 2013 gewonnen, wohingegen die Ergebnisse der prospektiven Studie aus dem Jahr 2016 stammen. Aufgrund dieses deutlichen Zeitabstands wären Unterschiede in der Resistenzlage möglich gewesen. Der Vergleich der Ergebnisse der Sensibilitätsprüfungen innerhalb der beiden Studienpopulationen zeigte diesbezüglich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen einer Studie aus München, die Antibiogramme von Katzen mit FLUTD über einen Zeitraum von zehn Jahren auswertete. Auch dort wurden keine deutlichen Unterschiede der Resistenzsituation innerhalb des Forschungszeitraums ermittelt (Dorsch et al. 2015).

Widersprüchliche Angaben zur Resistenzentwicklung bei Hunden mit Harnwegsinfektionen sind in der Literatur vorhanden. Zum Teil wurde eine stabile Lage der Resistenzsituation bei Hunden nachgewiesen (Wong et al. 2015). Zu anderen Ergebnissen kam eine Studie zu Harnwegsinfektionen bei Hunden aus Kanada. Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden eingesandte Urinproben untersucht. Es wurde v. a. bei rezidivierenden Infektionen mit *E. coli* ein Anstieg der Resistenzentwicklung für Chloramphenicol und Gentamicin beobachtet,

obwohl beide Wirkstoffe selten für die Therapie von Harnwegsinfektionen in Kanada eingesetzt werden. Als Ursache für diese Beobachtung wird eine Koselektion durch Integrons (Genabschnitte von Bakterien) angenommen (Ball et al. 2008). Eine reduzierte Sensibilität verschiedener Erreger von Harnwegsinfektionen gegenüber bestimmten Wirkstoffen konnte auch in einer Studie am Royal Veterinary College in London nachgewiesen werden. Besonders die Effektivität von Enrofloxacin, Cephalexin und Oxytetracyclin nahm innerhalb des 10-jährigen Beobachtungszeitraums ab. Als Ursache diskutieren die Autoren den häufigen Einsatz dieser Antibiotika bei der Bekämpfung von Harnwegsinfektionen (Hall et al. 2013).

5.3.2 *Antibiotikaeinsatz*

Nach Einführung der Therapieempfehlungen wurden häufiger Antibiotika mit einem schmalen Wirkspektrum, v. a. Amoxicillin eingesetzt, als im Untersuchungszeitraum 2012-2013. Der Versuch, nach Möglichkeit Antibiotika mit einem schmalen Wirkspektrum einzusetzen, ist ein Teilaspekt der sog. Deeskalation (Guardabassi und Prescott 2015) und konnte somit durch die Behandlungsschemata erfolgreich umgesetzt werden.

Die Infectious Disease Society of America fasst unter dem Begriff der Deeskalation noch eine weitere Strategie der Antibiotikareduktion zusammen: Nach empirischem Beginn mit einem Breitband-Antibiotikum sollte nach Erhalt der Antibiogramme auf einen Wirkstoff mit einem schmalen Spektrum umgestellt werden (Dellit et al. 2007). Diese Maßnahme konnte leider in der „Klinik für kleine Haustiere“ bisher nicht durchgesetzt werden. Bei insgesamt 11 der 24 Katzen wäre laut Antibiogramm der isolierte Erreger gegenüber Amoxicillin ohne Clavulansäure sensibel gewesen, jedoch erhielten nur 4 Patienten tatsächlich diesen Wirkstoff. Auch bei Hunden wurde dieses Arzneimittel nur viermal angewandt, obwohl in 16 Fällen der isolierte Erreger gegenüber diesem Wirkstoff sensibel gewesen wäre.

Um in Zukunft den Antibiotikaeinsatz weiter verbessern zu können, ist es wichtig, verstärkt nach Erhalt der Antibiogramme eine Therapieanpassung vorzunehmen und entwickelte Stewardship-Programme ständig zu überprüfen und zu überarbeiten (Page et al. 2014).

Da bakterielle Infektionen bei Katzen wesentlich seltener sind (Buffington et al. 1997), wurden die Einschlusskriterien im prospektiven Studienabschnitt verändert (siehe Seite 81) und auch Patienten ohne Erregernachweis in die Studie eingeschlossen. Insgesamt konnte bei 26 von 50 Patienten, bei denen eine Urinuntersuchung eingeleitet worden war, kein Erreger nachgewiesen werden. 22 Katzen wiesen Symptome einer Harnwegsinfektion auf. Bei diesen Patienten wurde empfohlen, nach Möglichkeit erst die Antibiogramme abzuwarten und nur bei einem positiven Befund ein Antibiotikum einzusetzen. In 11 von 22 Fällen (50 %)

wurde somit auf einen Antibiotikaeinsatz verzichtet. Von den übrigen 11 Patienten erhielten fünf aufgrund eines postoperativen Zustandes ($n = 3$) oder einer anderen Begleiterkrankung ($n = 2$) einen antibakteriellen Wirkstoff. Vergleichbare Studien sind in der Veterinärmedizin nicht vorhanden. Zwar sind 22 FLUDT Patienten eine geringe Fallzahl, jedoch konnte somit durch diese Studie der Nutzen von Antibiotic-Stewardship-Programmen nachgewiesen werden.

5.3.3 *Behandlungsdauer*

Besonders bei bestimmten Erkrankungen wie z. B. einer Prostatitis ist eine ausreichend lange Therapiedauer für eine erfolgreiche Erregerelimination notwendig (Nizanski et al. 2014). Aus diesem Grund wird ein Behandlungszeitraum von 4-6 Wochen empfohlen (Johnston et al. 2000, Smith 2008, Nizanski et al. 2014). Retrospektiv wurden 3 von 7 Hunden mit nachgewiesener Erkrankung der Prostata für 4 Wochen mit einer antibakteriellen Substanz behandelt. Prospektiv erhielten 5 von 6 der Hunde mit dieser Erkrankung für 4 Wochen ein Antibiotikum, sodass ein positiver Trend erkennbar war. Die durch die Leitlinien empfohlene Behandlungsdauer wurde in fast allen Fällen umgesetzt. Studien über die optimale Behandlungsdauer bei Patienten mit Prostatitis sind nicht vorhanden. Falls eine Kastration möglich ist und eine schnelle klinische Besserung eintritt, ist eventuell auch eine kürzere Behandlungsdauer vertretbar (Weese et al. 2019). Es wurde jedoch durch die klinikinternen Leitlinien ein Behandlungszeitraum von 4 Wochen aufgrund von vorhandenen Literaturempfehlungen vorgegeben. Somit konnte verdeutlicht werden, dass im Vergleich zum retrospektiven Studienabschnitt gerade bei Patienten mit Prostatitiden häufiger eine regelkonforme Therapie stattgefunden hat und durch die etablierten Leitlinien die Antibiotikaaanwendung beeinflusst wurde.

Leider war die Behandlungsdauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen sowohl im retrospektiven als auch im prospektiven Studienabschnitt heterogen. Dies verdeutlicht, dass entwickelte Programme stetig überprüft und die Aufklärung der Ärzte weiter verbessert werden müssen.

Im prospektiven Studienabschnitt konnte deutlich gezeigt werden, dass die Etablierung eines Stewardship-Programms vorteilhaft ist. Zwar wurden durch die eingeführten Behandlungsschemata, die Resistenzanalyse und die Erstellung von Flussdiagrammen nur Teilaspekte dieser Programme untersucht und der Kontrollzeitraum von 6 Monaten war ein relativ kurzes Beobachtungsintervall. Dennoch konnten auch so bereits erste Verbesserungen in Hinblick auf einen rationalen Antibiotikaeinsatz festgestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen den Nutzen von Stewardship-Programmen auch in der Veterinärmedizin und sollen zu weiteren Studien anregen.

In den nördlichen Ländern (Schweden, Dänemark) haben sich z. T. bereits Stewardship-Programme etabliert. In einer Studie wurde die Sensibilität von Harnwegsinfektionserregern gegenüber verschiedenen Antibiotika untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass in den nördlichen Ländern (Schweden, Dänemark) die Sensibilität gegenüber den getesteten Antibiotika höher war als in südlichen Ländern (Spanien, Portugal, Griechenland, Italien). Als eine mögliche Ursache für diese Beobachtung diskutieren die Autoren die entwickelten Stewardship-Programme (Marques et al. 2016).

Erstmalig konnte durch die vorliegende Studie auch in Deutschland ein Teil eines solchen Programms für Veterinärmediziner untersucht werden. Ein Nutzen konnte bereits nachgewiesen werden. Um die Wirksamkeit solcher Maßnahmen noch weiter zu untermauern, sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden notwendig

6. Zusammenfassung

Antibiotikaeinsatz bei Hunden und Katzen – Entwicklung und Evaluation von Anwendungsempfehlungen

Antibiotika spielen seit ihrer Entwicklung eine bedeutende Rolle bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionskrankheiten. Bereits zu Beginn des therapeutischen Einsatzes dieser Wirkstoffe wurden aber auch schon Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber dieser neuen Stoffgruppe beobachtet. Die Resistenzproblematik hat sich im Lauf der Zeit durch Veränderungen in der Bakterienpopulation und einer fehlenden Weiterentwicklung von antibakteriellen Wirkstoffen verstärkt, sodass Antibiotika-Resistenzen derzeit eine der größten Herausforderungen sowohl in der Veterinärmedizin als auch in der Humanmedizin darstellen.

In der Humanmedizin gibt es seit langem sog. Antibiotic-Stewardship-Programme, die wie eine Art Leitfaden zur Behandlung von bakteriellen Infektionen zu verstehen sind. Beispielsweise mit dem Ziel, die Antibiotikaaanwendung hinsichtlich Auswahl, Dosierung und Behandlungsdauer zu verbessern, um somit den Antibiotikaeinsatz zu reduzieren und der fortschreitenden Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Dabei sind bereits große Fortschritte dank dieser Programme zu verzeichnen.

In der Veterinärmedizin werden solche Programme bisher kaum angewendet.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war daher, einen Teilaspekt eines solchen Antibiotic-Stewardships für die Veterinärmedizin zu entwerfen und dessen Nutzen und Durchführbarkeit zu überprüfen.

Da Harnwegsinfektionen zu den häufigsten Vorstellungsgründen von Hunden und Katzen in der „Klinik für kleine Haustiere“ der Freien Universität Berlin, an der diese Studie durchgeführt wurde, zählen, wurde dieses Erkrankungsbild herausgegriffen, um die Probleme des Antibiotikaeinsatzes zu untersuchen und durch gezielte Stewardship-Programme zu verbessern.

Um das Ziel dieser Doktorarbeit realisieren zu können, gliedern sich die Untersuchungen in verschiedene Abschnitte.

- 1)** Im ersten Abschnitt der Dissertation (Januar 2012 - Dezember 2013) wurden retrospektiv von 105 Hunden und 59 Katzen, bei denen ein positiver mikrobiologischer Urinbefund vorlag, Daten hinsichtlich Erregerspektrum, Resistenzlage und Antibiotikaeinsatz ausgewertet.
- 2)** Diese Daten bildeten die Grundlage für die Entwicklung von klinikinternen Therapieempfehlungen. Die entwickelten Therapieempfehlungen wurden in Form von Power

Point Präsentationen und Handouts den Mitarbeitern der Klinik vorgestellt. Zusätzlich wurden z. T. Fälle individuell besprochen.

3) Nach Schulung der Mitarbeiter folgte der prospektive Studienabschnitt (Januar 2016 - Juni 2016). Bei 39 Hunden und 24 Katzen mit nachgewiesener Harnwegsinfektion wurde erneut das Erregerspektrum, die Resistenzlage sowie der Antibiotikaeinsatz untersucht, um mögliche Auswirkungen der durchgeführten Maßnahmen überprüfen zu können.

Die Akzeptanz gegenüber den entwickelten Therapieempfehlungen war hoch. Der mit der Einführung und Verbreitung dieser Informationen vorhandene personelle Aufwand war auch innerhalb des laufenden Klinikbetriebes realisierbar.

Eine Veränderung der lokalen Resistenzsituation konnte nicht nachgewiesen werden. Positiv wurde jedoch das Verschreibungsverhalten beeinflusst: Nach Etablierung von Therapieempfehlungen für unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektion wurden häufiger Antibiotika mit einem schmalen Wirkspektrum eingesetzt. Amoxicillin ohne den Zusatz von Clavulansäure wurde signifikant häufiger im prospektiven Abschnitt verwendet (Hunde $p = 0,02$, Katzen $p = 0,01$).

Z. T. wurden anhand des ermittelten klinikinternen Erregerspektrums Therapieempfehlungen entwickelt, die von aktuellen Leitlinien abweichen. Diese Tatsache verdeutlicht, dass Informationen über das klinikinterne Erregerspektrum für die Therapie wichtig sind. Besonders auch im Hinblick auf die Aktualisierung der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung, die den Einsatz von Antibiotika noch verschärft, sind diese Daten ausschlaggebend. Des Weiteren belegt die vorliegende Arbeit, dass es im Laufe der Untersuchung zu keiner Änderung der Sensibilität gegenüber den getesteten Antibiotika gekommen ist, was bedeutet, dass die gewonnenen Ergebnisse auch für einen längeren Zeitraum verwendbar und gültig sind.

Diese ersten erfolgversprechenden Ergebnisse (v. a. in Bezug auf das Verschreibungsverhalten) sollten dazu anregen, Stewardship-Programme in der Veterinärmedizin zu etablieren.

7. Summary

Antimicrobial drug use in dogs and cats – development and evaluation of treatment guidelines

Since their first discovery, antibiotics have played an important part in the treatment of bacterial infections. Due to the emergence and spread of resistant bacteria and due to a lack of new antimicrobial agents, antibiotic resistance has become a serious problem in human and veterinary medicine.

Antibiotic stewardship programs should guide clinicians to improve antibiotic choice and treatment, reducing the problem of resistant bacteria. Even though these programs have proven to be successful in human medicine, comparable programs are hardly being implemented in veterinary medicine.

Therefore, the aim of this study was to establish aspects of an antibiotic stewardship program in veterinary medicine and to evaluate whether these programs are effective and feasible.

Urinary tract infections are one of the most commonly diagnosed diseases at the teaching hospital for companion animals of the Free University of Berlin and were therefore chosen to establish antibiotic use guidelines for the treatment of urinary tract infections.

In order to achieve this aim, the thesis was subdivided into different parts:

- 1) Data from 105 dogs and 59 cats with positive microbiological urine results were collected retrospectively (January 2012 – December 2013) with regard to isolated bacteria, antimicrobial resistance and antimicrobial treatment.
- 2) Development of specific treatment guidelines for the veterinary teaching hospital based on retrospective results. Clinical staff was informed about these guidelines through power point presentations and handouts. Difficult cases were discussed separately.
- 3) 39 dogs and 24 cats with urinary tract infections were prospectively analyzed from January 2016 to July 2016 in order to detect differences in isolated bacteria, antimicrobial resistance and antimicrobial treatment.

The developed guidelines were well accepted and it was possible to integrate these strategies into clinical routine. No differences were seen in resistance profiles of isolated bacteria. Antibiotic prescription behavior improved after establishing the guidelines: narrow spectrum antibiotics were used more frequently in the prospective phase. Amoxicillin without the addition of clavulanate was used more frequently (dogs $p = 0,02$, cats $p = 0,01$).

Analyses revealed a discrepancy between local antimicrobial susceptibility and data from literature. This highlights how important information on local resistance profiles in clinics is for an effective treatment. There were no differences between the retrospective and prospective part regarding antimicrobial susceptibility. These findings illustrate that results may be valid over a longer period of time.

In summary, this thesis shows that antimicrobial stewardship programs are promising in veterinary medicine and further research is needed in order to improve existing guidelines and develop new ones.

8. Literaturverzeichnis

- Abou, N.; Houwers, D.J.; van Dongen; A.M. (2006). "PCR-based detection reveals no causative role for Mycoplasma and Ureaplasma in feline lower urinary tract disease." Vet Microbiol **116**(1-3): 246-247.
- Bailliff, N. L.; Nelson, R.W.; Feldman, E.C.; Westropp, J.L.; Ling, G.V.; Jang, S.S.; Kass, P.H. (2006). "Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus." J Vet Intern Med **20**(4): 850-855.
- Bailliff, N. L.; Westropp, J.L.; Nelson, R.W.; Sykes, J.E.; Owens, S.D.; Kass, P.H. (2008). "Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats." Vet Clin Pathol **37**(3): 317-322.
- Ball, K. R.; Rubin, J.E.; Chirino-Trejo, M.; Dowling, P.M. (2008). "Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007." Can Vet J **49**(10): 985-990.
- Barsanti, J.A., Genitourinary infections, in Greene C.E., Infectious diseases of the dog and cat. (2012), Elsevier Saunders: St. Louis p. 1013-31.
- Bartlett, P. C.; Van Buren, J.W.; Bartlett, A.D.; Zhou, C. (2010). "Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease." Vet Med Int **2010**.
- Brown, M. B.; Stoll, M.; Maxwell, J.; Senior, D.F. (1991). "Survival of feline mycoplasmas in urine." J Clin Microbiol **29**(5): 1078-1080.
- Bubenik, L.J; Hosgood, G.L. (2008). "Urinary tract infection in dogs with thoracolumbar intervertebral disc herniation and urinary bladder dysfunction managed by manual expression, indwelling catheterization or intermittent catheterization." Vet Surg **37**(8): 791-800.
- Bubenik, L. J.; Hosgood, G.L.; Waldron, D.R.; Snow, L.A. (2007). "Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections." J Am Vet Med Assoc **231**(6): 893-899.
- Buffington, C. A.; Chew, D.J.; Kendall, M.S.; Scrivani, P.V.; Thompson, S.B.; Blaisdell, J.L.; Woodworth, B.E. (1997). "Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases." J Am Vet Med Assoc **210**(1): 46-50.
- Bunch, S. E. (1993). "Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats." Vet Clin North Am Small Anim Pract **23**(3): 659-670.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Infektiologie Freiburg (2014). GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach, Antiinfectives Intelligence.
- Bundesministerium für Gesundheit (2010). Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln.

- Burns, J. L. (1995). "Mechanisms of bacterial resistance." *Pediatr Clin North Am* **42**(3): 497-507.
- Bush, B. M. (1976). "A review of the aetiology and consequences of urinary tract infections in the dog." *Br Vet J* **132**(6): 632-641.
- Bush, B. M. (1978). "The incidence of significant bacteriuria in the dog." *Tijdschr Diergeneeskd* **103**(14): 750-757.
- Byron, J. K. (2015). "Micturition disorders." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **45**(4): 769-782.
- Chang, S. K.; Lo, D.Y.; Wei, H.W.; Kuo, H.C. (2015). "Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from canine urinary tract infections." *J Vet Med Sci* **77**(1): 59-65.
- Clare, S.; Hartmann, F.A.; Jooss, M.; Bachar, E.; Wong, Y.Y.; Trepanier, L.A.; Viviano, K.R. (2014). "Short- and long-term cure rates of short-duration trimethoprim-sulfamethoxazole treatment in female dogs with uncomplicated bacterial cystitis." *J Vet Intern Med* **28**(3): 818-826.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2013). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standards - Fourth Edition. Pennsylvania USA, CLSI document VET 01-A4, Wayne.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2011). Generation, presentation and application of antimicrobial susceptibility test data for bacteria of animal origin: a report. Pennsylvania, USA, CLSI document VET05-R. CLSI, Wayne.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2013). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; 2nd informational supplement. Pennsylvania, USA, CLSI document VET01-S2. CLSI, Wayne.
- Danish Small Animal Veterinary Association (2009). Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice.
- Dellit, T. H.; Owens, R.C.; McGowan, J.E.; Gerding, Jr., D.N.; Weinstein, R.A.; Burke, J.P.; Huskins, W.C.; Paterson, D.L.; Fishman, N.O.; Carpenter, C.F.; Brennan, P.J.; Billeter, M.; Hooton, T.M. (2007). "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship." *Clin Infect Dis* **44**(2): 159-177.
- Dorfman, M.; Barsanti, J.; Budsberg, S.C. (1995). "Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis." *Am J Vet Res* **56**(3): 386-390.
- Dorsch, R.; Remer, C.; Sauter-Louis, C.; Hartmann, K. (2014). "Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs." *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* **42**(4): 231-239.
- Dorsch, R., von Vopelius-Feldt, C.; Wolf, G.; Mueller, R.S.; Straubinger, R.K.; Hartmann, K. (2016). "Urinary tract infections in cats. Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents." *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* **44**(4): 227-236.

Dorsch, R.; von Vopelius-Feldt, C.; Wolf, G.; Straubinger, R.K.; Hartmann, K. (2015). "Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period." Vet Rec **176**(8): 201.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (2013). "EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values." from <http://www.srga.org/EUCASWTwt/eucastdefinitions.htm>.

Forrester, S. D.; Troy, G.C.; Dalton, M.N.; Huffman, J.W.; Holtzman, G. (1999). "Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both." J Vet Intern Med **13**(6): 557-560.

Francey, T. (2010). Prostatic Diseases. The Textbook of veterinary internal medicine. F. E. C. Ettinger S. J. St. Louis, Saunders. **7th**: 2047-2058.

Freitag, T.; Jerram, R.M.; Walker, A.M.; Warman, C.G. (2007). "Surgical management of common canine prostatic conditions." Compend Contin Educ Vet **29**(11): 656-658, 660, 662-653 passim; quiz 673.

Geerlings, S. E.; Brouwer, E.C.; Gaastra, W.; Verhoef, J.; Hoepelman, A.I. (1999). "Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic Escherichia coli: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals." J Med Microbiol **48**(6): 535-539.

Geerlings, S. E.; van Nieuwkoop, C.; van Haarst, E.; van Buren, M.; Knotterus, B.J.; Stobberingh, E.E.; de Groot, C.J.; Prins, J.M. (2013). SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults.

Gerber, B.; Boretti, F.S.; Kley, S.; Lалуha, P.; Muller, C.; Sieber, N.; Unterer, S.; Wenger, M.; Fluckiger, M.; Glaus, T.; Reusch, C.E. (2005). "Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats." J Small Anim Pract **46**(12): 571-577.

Giger, U.; Werner, L.L.; Millichamp, N.J.; Gorman, N.T. (1985). "Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman pinschers." J Am Vet Med Assoc **186**(5): 479-484.

Greene, G.E.; Prescott, J.F. (2012). Gram-Positive Bacterial Infections. Infectious Diseases of the dog and cat. G. E. Greene. St. Louis, Missouri, Elsevier Saunders. **4**: 325-334.

Greene, G. (2011). Infectious diseases of the dog and cat. Infectious diseases of the dog and cat. Elsevier, Elsevier. **4**: 1346.

Guardabassi, L.; Houser, G.A.; Frank, L.A.; Papich, M.G. (2008). Guidelines for Antimicrobial Use in Dogs and Cats. Guide to Antimicrobial Use in Animals. J. L. B. Guardabassi L, Kruse H., Wiley-Blackwell. **1**: 183-206.

Guardabassi, L.; Prescott, J.F. (2015). "Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice." Vet Clin North Am Small Anim Pract **45**(2): 361-376, vii.

Guardabassi, L., Schwarz, S.; Lloyd, D.H. (2004). "Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria." J Antimicrob Chemother **54**(2): 321-332.

Gupta, K.; Hooton, T.M.; Naber, K.G.; Wullt, B.; Colgan, R.; Miller, L.G.; Moran, Nicolle, L.E.; Raz, R.; Schaeffer, A.J.; Soper, D.E. (2011). "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases." Clin Infect Dis **52**(5): e103-120.

- Gupta, K., Hooton, T.M.; Roberts, P.L.; Stamm, W.E. (2007). "Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women." Arch Intern Med **167**(20): 2207-2212.
- Gutierrez, O. L.; Ocampo, C.L.; Aguilera, J.R.; Luna, J.; Sumano, L.H.; (2008). "Pharmacokinetics of disodium-fosfomycin in mongrel dogs." Res Vet Sci **85**(1): 156-161.
- Hall, J. L.; Holmes, M.A.; Baines, S.J. (2013). "Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens." Vet Rec **173**(22): 549.
- Harrison, G.; Cornish, J.; Vanderwee, M.A.; Miller, T.E. (1988). "Host defence mechanisms in the bladder. I. Role of mechanical factors." Br J Exp Pathol **69**(2): 245-254.
- Helstrom, P. B.; Balish, E. (1979). "Effect of oral tetracycline, the microbial flora, and the athymic state on gastrointestinal colonization and infection of BALB/c mice with *Candida albicans*." Infect Immun **23**(3): 764-774.
- Hernandez, J.; Bota, D; Farbos, M.; Bernardin, F.; Ragetly, G.; Medaille, C.(2014). "Risk factors for urinary tract infection with multiple drug-resistant *Escherichia coli* in cats." J Feline Med Surg **16**(2): 75-81.
- Hillier, A.; Lloyd, D.H.; Weese, J.S.; Blondeau, J.M.; Boothe, D.; Breitschwerdt, E.; Guardabassi, L.; Papich, M.G.; Rankin, S.; Turnidge, J.D.; Sykes, J.E. (2014). "Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases)." Vet Dermatol **25**(3): 163-e143.
- Hoepelman, I. M. (1994). "Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus." Int J Antimicrob Agents **4**(2): 113-116.
- Hoffman, J. M.; Lourenco, B.N.; Promislow, D.E.L.; Creevy, K.E. (2018). "Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals." J Small Anim Pract.
- Horzinek, M.C.; Schmidt, V.; Lutz, H. (2005). Krankheiten der Katze. Enke Verlag, Enke Verlag.
- Hubka, P.; Boothe, D.M. (2011). "In vitro susceptibility of canine and feline *Escherichia coli* to fosfomycin." Vet Microbiol **149**(1-2): 277-282.
- Institut für Infektionskrankheiten Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, (2012). Richtlinien für den Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen, Resistenzübersicht. Institut für Infektionskrankheiten Universität Bern.
- Barsanti, J. (2012). Genitourinary infections. Greene CE, Infectious diseases of the dog and cat. St. Louis, Elsevier Saunders. **4th edition**: 1013-1031.
- Jacobs, P.H.; Nall, L. (1997). Fungal disease. New York, Marcel Dekker.
- Jang, S. S.; Ling, G.V.; Yamamoto, R.; Wolf, A.M. (1984). "Mycoplasma as a cause of canine urinary tract infection." J Am Vet Med Assoc **185**(1): 45-47.

Jensen, A. L. and J. S. Poulsen (1992). "Preliminary experience with the diagnostic value of the canine corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in hypercorticism and diabetes mellitus." Zentralbl Veterinarmed A **39**(5): 342-348.

Jessen, L. R.; Sorensen, T.M.; Lilja, Z.L.; Kristensen, M.; Hald, T.; Damborg, P. (2017). "Cross-sectional survey on the use and impact of the Danish national antibiotic use guidelines for companion animal practice." Acta Vet Scand **59**(1): 81.

Jin, Y.; Lin, D. (2005). "Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001-2004)." J Am Anim Hosp Assoc **41**(6): 373-381.

Johnston, S. D.; Kamolpatana, K.; Root-Kustritz, M.V.; Johnston, G.R. (2000). "Prostatic disorders in the dog." Anim Reprod Sci **60-61**: 405-415.

Kahan, F. M., Kahan, J.S.; Cassidy, P.J.; Kropp, H. (1974). "The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin)." Ann N Y Acad Sci **235**(0): 364-386.

Kimura, Y.; Harada, K.; Shimizu, T.; Sato, T.; Kajino, A.; Usui, M.; Tamura, Y.; Tsuyuki, Y.; Miyamoto, T.; Ohki, A.; Watarai, M. (2018). "Species distribution, virulence factors, and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. isolates from dogs and cats: a preliminary study." Microbiol Immunol.

Kirsch, M. (1998). "[Incidence of bacterial cystitis in diabetic dogs and cats at the time of diagnosis. Retrospective study for the period 1990-1996]." Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere **26**(1): 32-36.

Kramer, S.; Kietzmann, M.; Pankow, W.R. (2012). "[The use of fluoroquinolones in bacterial urinary tract infections in cats]." Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere **40**(2): 113-121.

Kroker, R. (2010). Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. F. R. Wolfgang Löscher, Reinhard Kroker, Enke Verlag. **Vol. 8**.

Kruger, J.M.; Osborne, C.A.; Wise A.G. (2011). Viruses and urinary tract disease. Nephrology and urology of small animals. B. J. Polzin D. Chichester (United Kingdom): Blackwell, Blackwell Publishing Ltd: p. 725-733.

Kruger, J. M.; Osborne, C.A.; Goyal, S.M.; Wickstrom, S.L.; Johnston, G.R.; Fletcher, T.F.; Brown, P.A. (1991). "Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease." J Am Vet Med Assoc **199**(2): 211-216.

KuKanich, K. S.; Lubbers, B.V. (2015). "Review of enterococci isolated from canine and feline urine specimens from 2006 to 2011." J Am Anim Hosp Assoc **51**(3): 148-154.

Lage, Polzin, D.J.; Zenoble, R.D. (1988). Diseases of the bladder. Handbook of Small Animal Practice. M. RV. New York:Churchill Livingstone: 605-619.

Lappin, M. R.; Blondeau, J.; Boothe, D.; Breitschwerdt, E.B.; Guardabassi, L.; Lloyd, D.H.; Papich, M.G.; Rankin, S.C.; Sykes, J.E.; Turnidge, J.; Weese, J.S. (2017). "Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases." J Vet Intern Med **31**(2): 279-294.

Lees, G. E. (1984). "Epidemiology of naturally occurring feline bacterial urinary tract infections." Vet Clin North Am Small Anim Pract **14**(3): 471-479.

- Leitlinienprogramm DGU. (2017). "AWMF: Interdisziplinäre S3 Leitlinien: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten." from http://www.amf.org/uploads/tx_S3leitlinien/043-044/ S3_Harnwegsinfektionen.pdf.
- Lekcharoensuk, C.; Osborne, C.A.; Lulich, J.P. (2001). "Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats." J Am Vet Med Assoc **218**(9): 1429-1435.
- Limmathurotsakul, D.; Chaowagul, W.; Chantratita, N.; Wuthiekanun, V.; Biaklang, M.; S. Tumapa, S.; White, N.J.; Day, N.P.; Peacock, S.J. (2008). "A simple scoring system to differentiate between relapse and re-infection in patients with recurrent melioidosis." PLoS Negl Trop Dis **2**(10): e327.
- Ling, G. V. (1984). "Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract." J Am Vet Med Assoc **185**(10): 1162-1164.
- Ling, G. V.; Franti, C.E.; Johnson, D.L.; Ruby, A.L. (1998). "Urolithiasis in dogs. III: Prevalence of urinary tract infection and interrelations of infection, age, sex, and mineral composition." Am J Vet Res **59**(5): 643-649.
- Ling, G. V.; Norris, C.R.; Franti, C.E.; Eisele, P.H.; Johnson, D.L.; Ruby, A.L.; Jang, S.S. (2001). "Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995)." J Vet Intern Med **15**(4): 341-347.
- Litster, A.; Moss, S.; Honnery, M.; Rees, B.; Edingloh, M.; Trott, D. (2007a). "Clinical efficacy and palatability of pradofloxacin 2.5% oral suspension for the treatment of bacterial lower urinary tract infections in cats." J Vet Intern Med **21**(5): 990-995.
- Litster, A.; Moss, S.; Platell, J.; Trott, D.J. (2009). "Occult bacterial lower urinary tract infections in cats-urinalysis and culture findings." Vet Microbiol **136**(1-2): 130-134.
- Litster, A.; Moss, S.M.; Honnery, M.; Rees, B.; Trott, D.J. (2007b). "Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen." Vet Microbiol **121**(1-2): 182-188.
- Litster, A.; Thompson, M.; Moss, S.; Trott, D. (2011). "Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem." Vet J **187**(1): 18-22.
- Maaland, M.; Guardabassi, L. (2011). "In vitro antimicrobial activity of nitrofurantoin against *Escherichia coli* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats." Vet Microbiol **151**(3-4): 396-399.
- MacDougall, C.; E. Polk, R.E.; (2005). "Antimicrobial stewardship programs in health care systems." Clin Microbiol Rev **18**(4): 638-656.
- Marques, C.; Gama, L.T.; Belas, A.; Bergstrom, K.; Beurlet, Briend-Marchal, S.A.; Broens, E.M.; Costa, M.; Criel, D.; Damborg, P.; van Dijk, M.A.; van Dongen, A.M.; Dorsch, R.; Espada, C.M.; Gerber, Kritsepi-Konstantinou, B.M.; Loncaric, I.; Mion, D.; Misic, D.; Movilla, R.; Overesch, G.; Perreten, V.; Roura, X.; Steenbergen, J.; Timofte, D.; Wolf, G.; Zanoni, R.G.; Schmitt, S.; Guardabassi, L.; Pomba, C. (2016). "European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections." BMC Vet Res **12**(1): 213.

Mayer-Roenne, B.; Goldstein, R.E.; Erb, H.N. (2007). "Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease." J Feline Med Surg **9**(2): 124-132.

Menoud, G.; Axiak Flammer, S.; Spadavecchia, C.; Raillard, M. (2018). "Development and Implementation of a Perianesthetic Safety Checklist in a Veterinary University Small Animal Teaching Hospital." Front Vet Sci **5**: 60.

Morley, P. S.; Apley, M.D.; Besser, T.E.; Burney, D.P.; Fedorka-Cray, P.J.; Papich, M.G.; Traub-Dargatz, J.L.; Weese, J.S. (2005). "Antimicrobial drug use in veterinary medicine." J Vet Intern Med **19**(4): 617-629.

Morris, D.O.; Loeffler, A.; Davis, M.F.; Guardabassi, L.; Weese, J.S. (2017). "Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology." Vet Dermatol **28**(3): 304-e369.

Nelson, R.W.; Gouto, C.G. (2010). Innere Medizin der Kleintiere. Elsevier Urban and Fischer, Elsevier.

Niazi, S.; Vishnupad, K.S.; Veng-Pedersen, P. (1983). "Absorption and disposition characteristics of nitrofurantoin in dogs." Biopharm Drug Dispos **4**(3): 213-223.

Nicolle, L. E. (2006). "Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines." Int J Antimicrob Agents **28** **Suppl 1**: S42-48.

Nicolle, L. E. (2008). "Short-term therapy for urinary tract infection: success and failure." Int J Antimicrob Agents **31** **Suppl 1**: S40-45.

Nizanski, W.; Levy, X.; Ochota, M.; Pasikowska, J. (2014). "Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update." Reprod Domest Anim **49** **Suppl 2**: 8-15.

Noli, C.; Koeman, J.P.; Willemsse, T. (1995). "A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats." Vet Q **17**(4): 123-128.

Norris, C. R.; Williams, B.J.; Ling, G.V.; Franti, C.E.; Johnson; Ruby, A.L. (2000). "Recurrent and persistent urinary tract infections in dogs: 383 cases (1969-1995)." J Am Anim Hosp Assoc **36**(6): 484-492.

Olin, S. J.; Bartges, J.W. (2015). "Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics." Vet Clin North Am Small Anim Pract **45**(4): 721-746.

Osugui, L.; de Castro, A.F.; Iovine, R.; Irino, K.; Carvalho, V.M. (2014). "Virulence genotypes, antibiotic resistance and the phylogenetic background of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of dogs and cats in Brazil." Vet Microbiol **171**(1-2): 242-247.

Page, S.; Prescott, J.; Weese, S (2014). "The 5Rs approach to antimicrobial stewardship." Vet Rec **175**(8): 207-208.

Parsons, C. L. (2007). "The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis." Urology **69**(4 **Suppl**): 9-16.

- Peterson, A. L.; Torres, S.M.; Rendahl, A.; Koch, S.N. (2012). "Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study." Vet Dermatol **23**(3): 201-e243.
- Plumb, D. C. (2015). Plumb's Veterinary Drug Handbook. Stockholm, Wisconsin, Pharma Vet Inc.
- Polisca, A.; Troisi, A.; Fontaine, E.; Menchetti, L.; Fontbonne, A. (2016). "A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France." Theriogenology **85**(5): 835-840.
- Prescott, J. F. (2008). "Antimicrobial use in food and companion animals." Anim Health Res Rev **9**(2): 127-133.
- Prescott, J. F. (2014). "The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology." Vet Microbiol.
- Pressler, B. M.; Vaden, S.L.; Lane, I.F.; Cowgill, L.D.; Dye, J.A. (2003). "Candida spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome." J Am Anim Hosp Assoc **39**(3): 263-270.
- Qekwana, D. N.; Phophi, L.; Naidoo, V.; Oguttu, J.W.; Odoi, A.(2018). "Antimicrobial resistance among Escherichia coli isolates from dogs presented with urinary tract infections at a veterinary teaching hospital in South Africa." BMC Vet Res **14**(1): 228.
- Ramirez, C. J.; Minch, J.D.; Gay, J.M.; Lahmers, S.M.; Guerra, D.J.; Haldorson, G.J.; Schneider, T.; Mealey, K.L. (2011). "Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats." Pharmacogenet Genomics **21**(2): 66-75.
- Richardson, M.D.; Warnock, D.V. (2012). Fungal Infection: Diagnosis and Management, Wiley-Blackwell.
- Rohrich, P. J.; Ling, G.V.; Ruby, A.L.; Jang, S.S.; Johnson, D.L. (1983). "In vitro susceptibilities of canine urinary bacteria to selected antimicrobial agents." J Am Vet Med Assoc **183**(8): 863-867.
- Saevik, B. K.; Trangerud, C.; Ottesen, N.; Sorum, H.; Eggertsdottir, A.V. (2011). "Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats." J Feline Med Surg **13**(6): 410-417.
- Saputra, S.; Jordan, D.; Mitchell, T.; Wong, H.S.; Abraham, R.J.; Kidsley, A.; Turnidge, J.; Trott, D.J.; Abraham, S. (2017). "Antimicrobial resistance in clinical Escherichia coli isolated from companion animals in Australia." Vet Microbiol **211**: 43-50.
- Schwarz, S.; Silley, P.; Simjee, S.; Woodford, N.; van Duijkeren, E.; Johnson, A.P.; Gaastra, W. (2010a). "Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals." Vet Microbiol **141**(1-2): 1-4.
- Schwarz, S.; Silley, P.; Simjee, S.; Woodford, N.; van Duijkeren, E.; Johnson, A.P.; Gaastra, W. (2010b). "Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals." J Antimicrob Chemother **65**(4): 601-604.
- Seguin, M. A.; Vaden, S.L.; Altier, C.; Stone, E.; Levine, J.F. (2003). "Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999)." J Vet Intern Med **17**(5): 622-631.

- Smee, N.; Loyd, K.; Grauer, G. (2013a). "UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis." J Am Anim Hosp Assoc **49**(1): 1-7.
- Smee, N.; Loyd, K.; Grauer, G.F. (2013b). "UTIs in small animal patients: part 2: diagnosis, treatment, and complications." J Am Anim Hosp Assoc **49**(2): 83-94.
- Smith, J. (2008). "Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment." Theriogenology **70**(3): 375-383.
- Stamey, T. A.; Meares, E.M.; Winningham, Jr. D.G. (1970). "Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid." J Urol **103**(2): 187-194.
- Suter, P.F.; Kohn, B.; Schwarz, G. (2011). Praktikum der Hundeklinik. Enke Verlag.
- Swedish Veterinary Association (2009). Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats.
- Taneja, N.; Singh, G.; Singh, M.; Sharma, M. (2011). "Emergence of tigecycline & colistin resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with complicated urinary tract infections in north India." Indian J Med Res **133**: 681-684.
- The European Agency for the Evaluation of Medical Products (1999). Antibiotic Resistance in the European union associated with therapeutic use of veterincary medicines. London: 84.
- Thompson, M. F.; Litster, A.L.; Platell, J.L.; Trott, D.J. (2011). "Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens." Vet J **190**(1): 22-27.
- Thungrat, K.; Price, S.B.; Carpenter, D.M.; Boothe, D.M. (2015). "Antimicrobial susceptibility patterns of clinical *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in the United States: January 2008 through January 2013." Vet Microbiol **179**(3-4): 287-295.
- Torres, S. M.; Diaz, S.F.; Nogueira, S.A.; Jessen, C.; Polzin, D.J.; Gilbert, S.M.; Horne, K.L. (2005). "Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment." J Am Vet Med Assoc **227**(2): 239-243.
- Trepanier, L. A. (2004). "Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog." J Vet Pharmacol Ther **27**(3): 129-138.
- Trepanier, L. A; Danhof, R.; Toll, J.; Watrous, D.; (2003). "Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides." J Vet Intern Med **17**(5): 647-652.
- Ulgen, M.; Cetin, C.; Senturk, S.; Ozel, A.E.; Ozdemir, U. (2006). "Urinary tract infections due to *Mycoplasma canis* in dogs." J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med **53**(7): 379-382.
- Ungemach (2008). Vorlesung Antibiotika. Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie.
- Wagenlehner, F. M.; Naber, K.G. (2003). "Antimicrobial treatment of prostatitis." Expert Rev Anti Infect Ther **1**(2): 275-282.
- Wan, S. Y.; Hartmann, F.A.; Jooss, M.K.; Viviano, K.R. (2014). "Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs." J Am Vet Med Assoc **245**(1): 106-112.

- Wayne, A.; McCarthy, R.; Lindenmayer, J. (2011). "Therapeutic antibiotic use patterns in dogs: observations from a veterinary teaching hospital." J Small Anim Pract **52**(6): 310-318.
- Weese, J. S. (2006). "Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995-2004." J Am Vet Med Assoc **228**(4): 553-558.
- Weese, J. S.; Blondeau, J.; Boothe, D.; Guardabassi, L.G.; Gumley, N.; Papich, M.; Jessen, L.R.; Lappin, M.; Rankin, S.; Westropp, J.L.; Sykes, J. (2019). "International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats." Vet J **247**: 8-25.
- Weese, J. S.; Blondeau, J.M.; Boothe, D.; Breitschwerdt, E.B.; Guardabassi, L.; Hillier, A.; Lloyd, D.H.; Papich, M.G.; Rankin, S.C.; Turnidge, J.D.; Sykes, J.E. (2011). "Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases." Vet Med Int **2011**: 263768.
- Weese, J. S.; Giguere, S.; Guardabassi, L.; Morley, P.S.; Papich, M.; Ricciuto, D.R.; Sykes, J.E. (2015). "ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance." J Vet Intern Med **29**(2): 487-498.
- Westropp, J. L.; Sykes, J.E.; Irom, S.; Daniels, J.B.; Smith, A.; Keil, D.; Settje, T.; Wang, Y.; Chew, D.J. (2012). "Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs." J Vet Intern Med **26**(3): 506-512.
- Windahl, U.; Holst, B.; Nyman, A.; Gronlund, U.; Bengtsson, B. (2014). "Characterisation of bacterial growth and antimicrobial susceptibility patterns in canine urinary tract infections." BMC Vet Res **10**(1): 217.
- Wong, C.; Epstein, S.E.; Westropp, J.L. (2015). "Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013)." J Vet Intern Med **29**(4): 1045-1052.
- Wooley, R. E.; Blue, J.L. (1976). "Quantitative and bacteriological studies of urine specimens from canine and feline urinary tract infections." J Clin Microbiol **4**(4): 326-329.
- Wormser, C.; Clarke, D.L.; Aronson, L.R. (2016). "Outcomes of ureteral surgery and ureteral stenting in cats: 117 cases (2006-2014)." J Am Vet Med Assoc **248**(5): 518-525.

9. Anhang

Die Ergebnisse der Antibiogramme im Zeitraum Januar 2012 bis Dezember 2013 sind für ausgewählte Antibiotika im Folgenden dargestellt. Die Ergebnisse für die grau gekennzeichneten Wirkstoffe wurden bei bestimmten Bakterienspezies nicht beschrieben.

Tabelle 34 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterobacteriaceae (außer E. coli) bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	15	100,0	0	0,0	15	100,0
Amoxicillin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A.						
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A.						
Cefalexin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A.						
Enrofloxacin	sensibel	11	73,4	0	0,0	11	73,4
	intermediär	2	13,3	0	0,0	2	13,3
	resistent	2	13,3	0	0,0	2	13,3
	k. A.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A.						
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	11	73,4	0	0,0	11	73,4
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	4	26,6	0	0,0	4	26,6
	k. A.	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 35 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterococcus spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektionen im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	11	100,0	0	0,0	11	100,0
Amoxicillin	sensibel	8	72,7	0	0,0	8	72,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	27,3	0	0,0	3	27,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	8	72,7	0	0,0	8	72,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	27,3	0	0,0	3	27,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A.						
Enrofloxacin	sensibel	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	intermediär	6	54,5	0	0,0	6	54,5
	resistent	5	45,5	0	0,0	5	45,5
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	8	72,7	0	0,0	8	72,7
	intermediär	1	9,1	0	0,0	1	9,1
	resistent	2	18,2	0	0,0	2	18,2
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						

Tabelle 36 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-positive Staphylococcus spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	22	100,0	1	100	23	100
Amoxicillin	sensibel	5	22,7	0	0,0	5	21,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	17	77,3	1	100,0	18	78,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	20	87,0	1	100,0	21	91,3
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	13,0	0	0,0	2	8,7
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	20	87,0	1	100,0	21	91,3
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	13,0	0	0,0	2	8,7
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	17	77,3	1	100,0	18	78,3
	intermediär	1	4,5	0	0,0	1	4,3
	resistent	1	4,5	0	0,0	1	4,3
	k. A	3	13,7	0	0,0	3	13,1
Nitrofurantoin	sensibel	14	63,6	1	100,0	15	65,2
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	8	36,4	0	0,0	8	34,8
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	20	87,0	1	100,0	21	91,3
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	13,0	0	0,0	2	8,7
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 37 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-negative Staphylococcus spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	3	100,0	1	100,0	4	100,0
Amoxicillin	sensibel	2	66,7	0	0,0	2	50,0
	intermediär	0	0,00	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	33,3	1	100,0	2	50,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	2	66,7	1	100,0	3	75,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	33,3	0	0,0	1	25,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	2	66,7	1	100,0	3	75,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	33,3	0	0,0	1	25,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	2	66,7	1	100,0	3	75,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	33,3	0	0,0	1	25,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	2	66,7	0	0,0	2	50,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	1	33,3	1	100,0	2	50,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	2	66,7	1	100,0	3	75,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	33,3	0	0,0	1	25,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 38 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Streptococcus spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	10	100,0	0	0,0	0	100,0
Amoxicillin	sensibel	10	100,0	0	0,0	10	100,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	10	100,0	0	0,0	10	100,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	9	90,0	0	0,0	9	90,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	10,0	0	0,0	1	10,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	4	40,0	0	0,0	4	40,0
	intermediär	4	40,0	0	0,0	4	40,0
	resistent	2	20,0	0	0,0	2	20,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	8	80,0	0	0,0	8	80,0
	intermediär	1	10,0	0	0,0	1	10,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	1	10,0	0	0,0	1	10,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	9	90,0	0	0,0	9	90,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	10,0	0	0,0	1	10,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 39 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Pseudomonas spp. bei Hunden mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	7	100,0	0	0,0	7	100,0
Amoxicillin	sensibel intermediär resistent k. A						
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel intermediär resistent k. A						
Cefalexin	sensibel intermediär resistent k. A						
Enrofloxacin	sensibel	1	14,4	0	0,0	1	14,4
	intermediär	3	42,8	0	0,0	3	42,8
	resistent	3	42,8	0	0,0	3	42,8
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	0	0,0	0	0	0	0,0
	intermediär	0	0,0	0	0	0	0,0
	resistent	6	85,6	0	0	6	85,6
	k. A	1	14,4	0	0	1	14,4
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel intermediär resistent k. A						

Tabelle 40 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterobacteriaceae (außer E. coli) bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	8	100,0	0	0,0	8	100,0
Amoxicillin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						
Cefalexin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						
Enrofloxacin	sensibel	2	25,0	0	0,0	2	25,0
	intermediär	2	25,0	0	0,0	2	25,0
	resistent	4	50,0	0	0,0	4	50,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	3	37,5	0	0,0	3	37,5
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	5	62,5	0	0,0	5	62,5
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 41 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Enterococcus spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	10	100,0	0	0,0	10	100,0
Amoxicillin	sensibel	7	10,0	0	0,0	7	70,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	30,0	0	0,0	3	30,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	7	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	8	80,0	0	0,0	8	80,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	20,0	0	0,0	2	20,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						
Enrofloxacin	sensibel	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	intermediär	5	50,0	0	0,0	5	50,0
	resistent	5	50,0	0	0,0	5	50,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	7	70,0	0	0,0	7	70,0
	intermediär	1	10,0	0	0,0	1	10,0
	resistent	2	20,0	0	0,0	2	20,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel						
	intermediär						
	resistent						
	k. A						

Tabelle 42 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-positive Staphylococcus spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	4	100,0	0	0,0	4	100,0
Amoxicillin	sensibel	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	4	100,0	0	0,0	4	100,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	1	25,0	0	0,0	1	25,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	75,0	0	0,0	3	75,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	1	25,0	0	0,0	1	25,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	75,0	0	0,0	3	75,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	1	25,0	0	0,0	1	25,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	75,0	0	0,0	3	75,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	2	50,0	0	0,0	2	50,0
	intermediär	2	50,0	0	0,0	2	50,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	2	50,0	0	0,0	2	50,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	50,0	0	0,0	2	50,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 43 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für koagulase-negative Staphylococcus spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektion im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	11	100,0	0	0,0	11	100,0
Amoxicillin	sensibel	5	45,5	0	0,0	5	45,5
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	6	54,5	0	0,0	6	54,5
	k. A	0	0,00	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	8	72,7	0	0,0	8	72,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	27,3	0	0,0	3	27,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	8	72,7	0	0,0	8	72,7
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	3	27,3	0	0,0	3	27,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	6	54,5	0	0,0	6	54,5
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	5	45,5	0	0,0	5	45,5
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	9	81,8	0	0,0	9	81,8
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	2	18,2	0	0,0	2	18,2
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	7	63,6	0	0,0	7	63,6
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	4	36,4	0	0,0	4	36,4
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 44 Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für Streptococcus spp. bei Katzen mit Harnwegsinfektionen im retrospektiven Studienabschnitt

		Komplizierte HWI		Unkomplizierte HWI		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
	Gesamt	6	100,0	0	0,0	6	100,0
Amoxicillin	sensibel	6	100,0	0	0,0	6	100,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	sensibel	6	100,0	0	0,0	6	100,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	sensibel	6	100,0	0	0,0	6	100,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	sensibel	3	50,0	0	0,0	3	50,0
	intermediär	1	16,7	0	0,0	1	16,7
	resistent	2	33,3	0	0,0	2	33,3
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	sensibel	3	50,0	0	0,0	3	50,0
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	2	33,3	0	0,0	2	33,3
	k. A	1	16,7	0	0,0	1	16,7
Trimethoprim - Sulfonamid	sensibel	5	83,3	0	0,0	5	83,3
	intermediär	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	resistent	1	16,7	0	0,0	1	16,7
	k. A	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung für ausgewählte Antibiotika im Zeitraum Januar 2016 – Juni 2016 dargestellt. Die Ergebnisse für einzelne Wirkstoffe wurden für bestimmte Bakterienspezies nicht angegeben. Sie sind in den folgenden Tabellen grau markiert.

Tabelle 45 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich E. coli für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S	16	41,0	11	64,7	27	48,2
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	22	56,4	6	35,3	28	50,0
	kA	1	2,6	0	0,0	1	1,8
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	23	59,0	12	70,6	35	62,5
	I	3	7,7	2	11,8	5	8,9
	R	13	33,3	3	17,6	16	28,6
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	S	28	71,8	16	94,1	44	78,6
	I	2	5,1	0	0,0	2	3,5
	R	8	20,5	1	5,9	9	16,1
	kA	1	2,6	0	0,0	1	1,8
Cefovecin	S	30	76,9	15	88,2	45	80,3
	I	2	5,2	1	5,9	3	5,4
	R	7	17,9	1	5,9	8	14,3
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	S	22	56,4	13	76,5	35	62,5
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	17	43,6	4	23,5	21	37,5
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Marbofloxacin	S	22	56,4	13	76,5	35	62,5
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	17	43,6	4	23,5	21	37,5
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chloramphenicol	S	25	64,1	14	82,4	39	69,7
	I	5	12,8	1	5,9	6	10,7
	R	9	23,1	2	11,8	11	19,6
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S	36	92,3	16	94,1	52	92,9
	I	1	2,1	0	0,0	1	1,8
	R	2	5,6	0	0,0	2	3,5
	kA	0	0,0	1	5,9	1	1,8
Trimethoprim- Sulfonamid	S	26	66,7	15	88,2	41	73,2
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	12	20,7	2	11,8	14	25,0
	kA	1	2,6	0	0,0	1	1,8

Tabelle 46 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich Enterobacteriaceae (außer *E. coli*) für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S						
	I						
	R						
	kA						
Amoxicillin/ Clavulansäure	S						
	I						
	R						
	kA						
Cefalexin	S						
	I						
	R						
	kA						
Cefovecin	S	4	66,7	0	0,0	4	66,7
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	1	16,7	0	0,0	1	16,7
	kA	1	16,7	0	0,0	1	16,7
Enrofloxacin	S	4	66,7	0	0,0	4	66,7
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	2	33,3	0	0,0	2	33,3
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Marbofloxacin	S	4	66,7	0	0,0	4	66,7
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	2	33,3	0	0,0	2	33,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chloramphenicol	S	4	66,7	0	0,0	4	66,7
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	2	33,3	0	0,0	2	33,3
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S						
	I						
	R						
	kA						
Trimethoprim- Sulfonamid	S	4	66,7	0	0,0	4	66,7
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	2	33,3	0	0,0	2	33,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 47 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich *Enterococcus* spp. für die in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagenen Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S	3	50,0	6	75,0	9	64,3
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	3	50,0	2	25,0	5	35,7
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	3	50,0	5	62,5	8	57,2
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	3	50,0	2	25,0	5	35,7
	kA	0	0,0	1	12,5	1	7,1
Cefalexin	S						
	I						
	R						
	kA						
Cefovecin	S	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	6	100,0	7	87,5	13	92,9
	kA	0	0,0	1	12,5	1	7,1
Enrofloxacin	S						
	I						
	R						
	kA						
Marbofloxacin	S						
	I						
	R						
	kA						
Chloramphenicol	S	6	100,0	8	100,0	14	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S	3	50,0	7	87,5	10	71,4
	I	3	40,0	1	12,5	4	28,6
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim- Sulfonamid	S						
	I						
	R						
	kA						

Tabelle 48 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich koagulase-positiver Staphylococcus spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	I	2	40,0	0	0,0	2	40,0
	R	2	40,0	0	0,0	2	40,0
	kA	1	20,0	0	0,0	1	20,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefovecin	S	1	20,0	0	0,0	1	20,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	4	80,0	0	0,0	4	4,0
Enrofloxacin	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Marbofloxacin	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chloramphenicol	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim- Sulfonamid	S	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 49 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich koagulase-negativer Staphylococcus spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagenen Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S	1	100,0	0	0,0	1	25,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	3	100,0	3	75,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	1	100,0	1	33,3	2	50,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	S	1	100,0	1	33,3	2	50,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefovecin	S	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	1	100,0	1	33,3	2	50,0
Enrofloxacin	S	1	100,0	1	33,3	2	50,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Marbofloxacin	S	1	100,0	1	33,3	2	50,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chloramphenicol	S	1	100,0	3	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S	1	100,0	2	66,7	3	75,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	1	33,3	1	25,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trimethoprim- Sulfonamid	S	1	100,0	1	33,3	2	50,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	2	66,7	2	50,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 50 Sensibilitätsprüfung hinsichtlich Streptococcus spp. für in der „Klinik für kleine Haustiere“ vorgeschlagene Antibiotika im prospektiven Studienabschnitt

		Hund		Katze		Gesamt	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Amoxicillin	S	1	33,3	0	0,0	1	25,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	2	66,7	1	100,0	3	75,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefalexin	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cefovecin	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Enrofloxacin	S	3	100,0	0	0,0	3	75,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	1	100,0	1	25,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Marbofloxacin	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Chloramphenicol	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nitrofurantoin	S	2	66,7	1	100,0	3	75,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	1	33,3	0	0,0	1	25,0
Trimethoprim- Sulfonamid	S	3	100,0	1	100,0	4	100,0
	I	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	kA	0	0,0	0	0,0	0	0,0

10. Publikationsverzeichnis

Abstracts

Rueter, M-T., Lübke-Becker, A., Walther, B., Kohn, B. (2016)

Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Hunden

24. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft/DVG (Innlab), Berlin, 29.-30.01.2016.
Tierärztl Prax Kleintiere 2/2016, A24.

Rueter, M-T., Lübke-Becker, A., Walther, B., Kohn, B. (2016)

Erregerspektrum und Antibiotikaeinsatz bei komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Hunden

62. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft/DVG, Berlin, 27.-30.10.2016.
1. Aufl.-Gießen: DVG-Service 2016, 192-193.
Kleintierpraxis 3/2017, 182.

Posterbeiträge

Rueter, M-T., Lübke-Becker, A., Walther, B., Kohn, B. (2016)

Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Hunden

24. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft/DVG (Innlab), Berlin, 29.-30.01.2016.

Rueter, M-T., Lübke-Becker, A., Walther, B., Kohn, B. (2016)

Erregerspektrum und Antibiotikaeinsatz bei komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Hunden

62. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft/DVG, Berlin, 27.-30.10.2016.

11. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Kohn für die Überlassung des Themas, und Ihre intensive, kritische Betreuung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Zudem danke ich herzlichst Frau Dr. Lübke-Becker und Frau Dr. Walther aus dem Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen für die Betreuung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Dem Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der FU Berlin danke ich für die Untersuchung und Analyse der entnommenen Proben.

Ich bedanke mich bei Frau Sabine Herling, die mich durch die kritische Durchsicht dieser Arbeit im Rahmen des Lektorats sehr unterstützt hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne deren Geduld diese Arbeit nicht entstanden wäre.

12. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe.
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch
genommen habe.

Diese Arbeit wurde noch in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen
oder abgelehnt.

Berlin, den 03.07.2019

Marie-Theres Rueter



9 783863 879969
mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-86387-996-9