

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nutzen der Steinsanierung nach stattgehabter Urosepsis bei älteren,
multimorbiden Patienten mit Urolithiasis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Albrecht
aus Lutherstadt Wittenberg

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1 Einleitung	2
1.1 Geschichte der Sepsis	2
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Definition und Pathogenese der Urosepsis.....	3
1.4 Risikofaktoren.....	5
1.5 Diagnose der Urosepsis	6
1.6 Keimspektrum und Antibiose	7
1.7 Steintherapie	9
1.8 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Studienart	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.3 Parameter	12
2.4 Statistische Auswertung	14
3 Ergebnisse	16
3.1 Primärgruppe.....	16
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung.....	16
3.1.2 Labor- und patientenspezifische Parameter	16
3.1.3 Risikoprofil	17
3.1.4 Harnstau und Steinnachweis	18
3.1.5 Harnableitung	18
3.1.6 Steintherapie	19
3.1.6.1 Vergleich von extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie und Ureterorenoskopie	21
3.1.6.2 Weitere Steintherapie im Verlauf.....	22
3.1.6.3 Frühkomplikationen nach Steintherapie	22
3.1.7 Urosepsisrezidiv und Rehospitalisierung.....	23
3.1.8 Keimspektrum und antibiotische Therapie	23

3.1.9	Art und Dauer der Hospitalisierung bei initialer Sepsistherapie.....	24
3.1.10	Vergleich der Urosepsispatienten mit und ohne initialer Steintherapie	24
3.2	Kontrollgruppe.....	26
3.2.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	26
3.2.2	Labor- und patientenspezifische Parameter	26
3.2.3	Risikoprofil	27
3.2.4	Urosepsisursache.....	28
3.2.5	Harnstau und Harnableitung	28
3.2.6	Therapie	29
3.2.7	Urosepsisrezidiv und Rehospitalisierung.....	29
3.2.8	Keimspektrum und antibiotische Therapie	29
3.2.9	Art und Dauer der Hospitalisierung bei initialer Sepsistherapie.....	31
3.3	Vergleich zwischen der Primär- und Kontrollgruppe	31
4	Diskussion.....	34
4.1	Alter und Komorbidität.....	34
4.2	Steinsanierung nach stattgehabter Urosepsis.....	35
4.3	Harnleiterschiene vs. Nierenfistelkatheter	39
4.4	Keimspektrum.....	41
4.5	Limitationen der Arbeit	42
4.6	Fazit.....	42
5	Literaturverzeichnis.....	44
6	Erklärung	49
7	Danksagung	50
8	Lebenslauf	51

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists Classification
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Karzinom
CARS	Compensatory antiinflammatory response syndrome
DNA	Deoxyribonucleic acid
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
KHK	Koronare Herzkrankheit
NE	Nephrektomie
NFK	Nierenfistelkatheter
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
PAMP	Pathogen associated molecular patterns
PCNL	Perkutane Nephrolitholapaxie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TLR	Toll-like-Rezeptoren
URS	Ureterorenoskopie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Infektsteinbildung	5
Abbildung 3.1:	Steinlokalisierung der Primärgruppe	18
Abbildung 3.2:	Art der Harnableitung der Primärgruppe	19
Abbildung 3.3:	Steintherapie der Primärgruppe	20
Abbildung 3.4:	Steintherapie bezogen auf den gruppierten ASA-Score	21
Abbildung 3.5:	Steintherapie bezogen auf den gruppierten Charlson-Score	21
Abbildung 3.6:	Auftreten von Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv in Abhängigkeit der Steintherapie	23
Abbildung 3.7:	Urosepsisursachen der Kontrollgruppe	28
Abbildung 3.8:	Art der Harnableitung der Kontrollgruppe	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Diagnosekriterien der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks entsprechend der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V.	3
Tabelle 1.2:	Charakteristika verschiedener Urosepsiserreger	8
Tabelle 1.3:	Antibioseempfehlung bei Urosepsis.....	8
Tabelle 2.1:	Charlson-Score.....	11
Tabelle 3.1:	Labor- und patientenspezifische Parameter der Primärgruppe	17
Tabelle 3.2:	Vergleich von Ureterorenoskopie und extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie in der Primärgruppe.....	22
Tabelle 3.3:	Statistische Auswertung der Urosepsispatienten mit und ohne Steintherapie im infektfreien Intervall.....	25
Tabelle 3.4:	Labor- und patientenspezifische Parameter der Kontrollgruppe	27
Tabelle 3.5:	Keimspektrum der Primär- und Kontrollgruppe.	30
Tabelle 3.6:	Antibiose der Primär- und Kontrollgruppe.....	30
Tabelle 3.7:	Statistische Auswertung von Primär- vs. Kontrollgruppe	32
Tabelle 3.8:	Statistische Auswertung aller Patienten mit Harnleiterschiene vs. NFK.....	32
Tabelle 3.9:	Steinbedingte Urosepsis mit Therapie vs. steinbedingte Urosepsis ohne Therapie vs. nicht-steinbedingte Urosepsis	33

Zusammenfassung

Bei jüngeren, sonst gesunden Patienten mit steinbedingter Urosepsis ist die vollständige Steinsanierung etabliert, um ein Urosepsisrezidiv zu vermeiden. Dagegen ist der Erfolg dieser Strategie bei älteren, multimorbiden Patienten mit Urosepsis in der Literatur nicht belegt. Im Wesentlichen sollte in der vorliegenden Arbeit anhand der Parameter Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv untersucht werden, ob ältere, multimorbide Urosepsispatienten von einer Steinsanierung profitieren.

In die retrospektive monozentrische Studie, die den Zeitraum von 2005 bis 2011 erfasst, wurden 95 Patienten mit Urosepsis eingeschlossen, die älter als 60 Jahre alt waren und/oder einen Charlson-Score von ≥ 3 Punkte hatten. Der Primärgruppe wurden 50 Patienten mit Urosepsis aufgrund einer Urolithiasis zugeordnet, während die Kontrollgruppe aus 45 Urosepsis-Patienten ohne Urolithiasis bestand. Das durchschnittliche Follow-Up betrug 9 Monate.

Dreiundneunzig der insgesamt 95 Patienten erhielten eine Harnableitung (67,4% Harnleiterschiene vs. 30,5% Nephrostomie; 2,1% ohne Harnableitung). In der Primärgruppe erhielten 54% der Patienten eine Steintherapie (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie 48,1%; Ureterorenoskopie 33,3%; Nephrektomie 11,1%; perkutane Nephrolitholapaxie und Sectio alta je 3,7%). Bei einem Patienten kam es im Rahmen der Steintherapie zu einer perioperativen Komplikation.

Innerhalb der Primärgruppe gab es zwischen den Patienten mit und ohne Steintherapie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz von Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv. Beim Vergleich von Primär- und Kontrollgruppe zeigten sich in der Kontrollgruppe ein höheres Patientenalter, eine höhere Morbidität und eine längere Hospitalisation, was am ehesten auf das erhöhte Auftreten von Malignomen in der Kontrollgruppe zurückzuführen ist. Die Inzidenz der Rehospitalisierung und des Urosepsisrezidives war in der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant höher.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Steintherapie bei älteren, multimorbiden Patienten nicht zu einer Senkung der Rehospitalisierung und des Urosepsisrezidives führt. Somit kann eine dauerhafte Harnableitung ohne Steinsanierung bei diesem Patientenkollektiv eine sinnvolle Option nach stattgehabter Urosepsistherapie sein.

Abstract

Calculus disease is a major cause of chronic urinary tract infection (UTI) and may promote urosepsis. In otherwise healthy patients, removal of renal calculi is the treatment of choice to prevent urosepsis. In elderly, multimorbid patients treatment of calculus disease is sometimes tedious and may increase morbidity. We sought to investigate if calculus removal in elderly, multimorbid patients decreases morbidity after initial urosepsis.

Patients who were treated for urosepsis at the Department of Urology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany were retrospectively analysed. Between 2005 and 2011, 95 urosepsis-patients who were older than 60 years of age or had a Charlson-comorbidity score of ≥ 3 or fulfilled both criteria were included in the study. Patients were divided into two groups. The primary group consisted of 50 urosepsis-patients with calculus disease and the secondary group consisted of 45 urosepsis-patients with other pathologies of the urinary tract. In the latter group, ureteral obstruction was most often caused by malignancies of pelvic organs. In the primary group, 54% of patients were treated for calculus disease after initial urosepsis treatment. The remaining 23 urosepsis-patients with calculus disease received no stone treatment and served as controls. The incidence of rehospitalisation for the treatment of UTI or other complications after calculus removal and the incidence of urosepsis relapse served as endpoints.

The mean follow-up was 9 months. A ureteral stent (67.4%) or a percutaneous nephrostomy tube (30,5%) was inserted in 93 out of 95 patients. In the primary group 27 patients received treatment of calculus disease by the following modalities: shock wave lithotripsy 48,1%; ureterorenoscopy 33,3%; nephrectomy 11,1%; percutaneous nephrolitholapaxy and open cystolithotomy 3,7% each. One patient developed a perioperative complication after laparoscopic nephrectomy.

Within the primary group, calculus removal had no statistically significant impact on the incidence of rehospitalisation or urosepsis relapse. There were however significant differences between the primary (calculus-disease) and the secondary group (no calculus disease) of urosepsis-patients. Patients in the secondary group were older, had higher comorbidity scores and spent significantly more time in hospital. In the secondary group, the incidence of rehospitalisation for UTI-treatment and the incidence of urosepsis relapse were significantly higher than in the primary group.

In conclusion, this study shows that treatment of calculus disease in elderly, multimorbid patients does not reduce the incidence of rehospitalisation and urosepsis relapse. Hence, in this population permanent ureteral stenting may be equally successful as calculus removal in preventing de-novo infection of the urinary tract.

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Sepsis

Der Begriff ‚Sepsis‘ wurde 1914 erstmals von Hugo Schottmüller infektiologisch-klinisch definiert:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ (Schottmueller, 1914)

In den vergangenen Jahrzehnten konnten diese Krankheitserscheinungen durch den Einsatz von Antibiotika effektiv behandelt werden (Kreymann, 1996). Heute weiß man, dass die Entstehung einer Sepsis nicht nur durch das Vorhandensein eines Infektionsherdes bedingt ist. Vielmehr spielt auch die körpereigene Immunantwort eine Rolle. Außerdem hat die Gesamtkonstitution des Kranken, z.B. sein Alter und seine Vorerkrankungen, Einfluss auf die Sepsisausprägung (Deutsche Sepsis-Gesellschaft E.V.).

1.2 Epidemiologie

Jährlich sterben in Deutschland ungefähr 60.000 Menschen an septischen Erkrankungen; damit sind diese die dritthäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem akuten Myokardinfarkt (Bauer, et al., 2006). Die Inzidenz der schweren Sepsis liegt in Deutschland bei 110 von 100.000 Einwohnern (Engel, et al., 2007). Ursächlich sind hierbei v.a. nosokomiale Infektionen (z.B. Harnwegsinfekte als Folge einer Katheterisierung), Pneumonien, Pankreatitiden, Polytraumata oder großflächige Verbrennungen (Herold, 2008). Die Letalität von Intensivpatienten mit schwerer Sepsis liegt bei 55,2% (Engel, et al., 2007). Die Kosten für einen septischen Intensivpatienten in Deutschland belaufen sich auf rund 23.000 Euro/Patient und 1.300 Euro/Tag (Moerer, et al., 2002). Hochgerechnet ergeben sich Summen für die Behandlungskosten dieser Patienten auf Intensivstationen von 1,7 Mrd. Euro. Das entspricht knapp 30% des Budgets der Intensivmedizin (Bauer, et al., 2006). Der Urogenitaltrakt als

ursächliche Infektionsquelle ist mit 6,5% prävalent (Engel, et al., 2007; Brunkhorst, 2006). Damit ist der Urogenitaltrakt der dritthäufigste Ausgangspunkt einer Sepsis nach Respirationstrakt (63%) und Abdomen (25%) (Engel, et al., 2007).

1.3 Definition und Pathogenese der Urosepsis

Die Urosepsis, als spezielle Form der Sepsis, ist definiert durch einen zu Grunde liegenden urologischen Infektionsherd (Müller, et al., 2009). Dieser Infektion folgt eine komplexe systemische inflammatorische Immunantwort, welche maßgeblich für die Entstehung der Sepsis verantwortlich ist. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick der drei Kriterien des Sepsissyndromes.

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks entsprechend der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V.

I Bakteriämie	Mikrobiologischer Nachweis der Bakterien (Blutkultur)
II SIRS (mindestens 2 Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Temperatur > 38°C oder < 36°C ○ Tachykardie > 90/Min ○ Tachypnoe > 20/Min ○ pCO₂ < 32 mmHg ○ Leukozyten > 12000/μl oder < 4000/μl oder Stabkernige > 10%
III Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niere: Diurese < 0,5 ml/kg/KG/h und/oder Anstieg des Serumkreatinins über das 2-fache des oberen Referenzbereichs ○ Lunge: PaO₂ < 75 mmHg (bei Raumluft) oder PaO₂/FiO₂-Verhältnis < 250 mmHg (bei Sauerstoffapplikation) ○ Thrombozyten: < 100000/μl oder Abfall > 30%/24h ○ Metabolische Azidose: Base Excess < 5 mmol/l oder Laktatkonzentration > 1,5-fach über der Norm ○ Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Koma
<p>Sepsis: Kriterien I und II Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I, II und refraktärer arterieller systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder ein mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mmHg trotz adäquater Volumentherapie</p>	

Im Folgenden soll auf die Pathogenese der Urosepsis eingegangen werden. Ursache der Urosepsis ist ein urogenitaler Infektionsfokus. Die Urosepsis wird von bakteriellen Strukturen („pathogen associated molecular patterns“, PAMP) initiiert. Krankheitserreger können sich beispielsweise durch ungeschützten Sexualverkehr, Schmierinfektionen oder Abflussbehinderungen wie Steine oder okkludierende Tumore im Urogenitaltrakt ansiedeln. Kommt es zur Anhäufung von PAMP so werden diese vom angeborenen Immunsystem über

spezifische Rezeptoren, z.B. ‚toll-like-Rezeptoren‘ (TLR), erkannt. Durch die TLR wird ‚nuclear factor kappa B‘ (NF- κ B) aktiviert. Dieser Transkriptionsfaktor hat eine wichtige Bedeutung bei der Immunregulation und begünstigt die Entstehung der Entzündung im Rahmen der Urosepsis. Durch zunehmende Nekrosen werden intrazelluläre Strukturen des Wirtes freigesetzt, welche ebenfalls über die TLR erkannt werden und somit die Immunreaktion aufrechterhalten (Wagenlehner, et al., 2010). Dieser Ablauf ist charakterisiert durch den Übergang vom angeborenen zum erworbenen Immunsystem. Der Körper reagiert auf die bakteriellen Toxine mit einem ‚systemic inflammatory response syndrome‘ (SIRS). Es gibt dabei keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Endotoxinämie und der Schwere und dem Verlauf der Urosepsis (Fraunberger, et al., 2010). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Immunsuppression, welche durch die reaktive Bildung von Kortisol induziert wird. Dieses wirkt antiinflammatorisch, da es die NF- κ B-Aktivierung hemmt (Weismüller, et al., 2010). Durch diese antiinflammatorische Reaktion kann es zu einem ‚compensatory antiinflammatory response syndrome‘ (CARS) kommen, sodass auf eine hyperinflammatorische Phase eine hypoinflammatorische Phase folgt (Trappe, et al., 2005). Es besteht meist ein Ungleichgewicht zwischen SIRS und CARS. Allgemein gesagt kommt es dabei über eine endotheliale Dysfunktion zu einer Minderperfusion der Organe und damit zu einer Gewebshypoxie (Bauer, et al., 2006). Da im Bereich der kapillären Mikrozirkulation der Quotient zwischen Endotheloberfläche und Blutvolumen am größten und zusätzlich die Blutflussgeschwindigkeit am niedrigsten ist, kommt es hier zu einer besonders intensiven Interaktion von zellulären und plasmatischen Komponenten des Gerinnungssystems und somit zur Mikrothrombenbildung (Trappe, et al., 2005). Zusätzlich sezernieren Leukozyten zytotoxische Faktoren wie z.B. Sauerstoffradikale. Diese können rezeptorunabhängig größere mitochondriale Poren öffnen, was zu einer Cytochrom C-Freisetzung ins Zytoplasma führt. Cytochrom C aktiviert wiederum Caspasen, welche die zelluläre DNA fragmentieren und somit das Absterben der Zelle einleiten (Cobb, et al., 2000). All diese Mechanismen münden im Untergang vitaler Zellen und damit im Organversagen.

1.4 Risikofaktoren

Bislang gibt es wenige verlässliche Risikofaktoren, die eine Aussage über den Verlauf und den Schweregrad einer Urosepsis zulassen. Nephro- oder Ureterolithiasis sind eindeutige Hinweise auf eine Harnabflussstörung, die auf Grund eines Übertretens von Bakterien ins Blut zu einer Urosepsis führen können. Die wichtigsten Ursachen für die Steinbildung im Urogenitaltrakt sind

- Hyperkalziämie (z.B. durch primären Hyperparathyreoidismus; meist jedoch idiopathisch)
- Hyperurikämie (z.B. durch erhöhten Fleischkonsum, Leukosen oder Tumorzerfall)
- Abflussbehinderung (z.B. Ureterabgangsstenosen oder Blasendivertikel)
- Infekte (Struvitsteinbildung) (Müller, et al., 2009)

Die Infektsteine nehmen hierbei eine besondere Rolle ein, da sie im Zusammenhang mit banalen Harnwegsinfektionen auftreten. Infektsteine machen in den Industrieländern 10 bis 15% aller Harnsteine aus (Bichler, et al., 2003), wobei die Prävalenz von Harnsteinen in Deutschland 5% beträgt (Müller, et al., 2009). Ursächlich für die Infektsteinbildung sind Bakterien, welche das Enzym Urease bilden können. Beispiele dafür sind Proteus, Pseudomonas oder Klebsiella. Durch die Ureasewirkung kommt es zu einer Harnalkalisierung, welche ein Überschreiten des Löslichkeitsproduktes steinbildender Substanzen begünstigt. Bei Infektsteinen sind dies vorrangig Magnesiumammoniumphosphat (Struvit) und Karbonatapatit (Bichler, et al., 2003). Abbildung 1.1 verdeutlicht schematisch die Infektsteinentstehung.

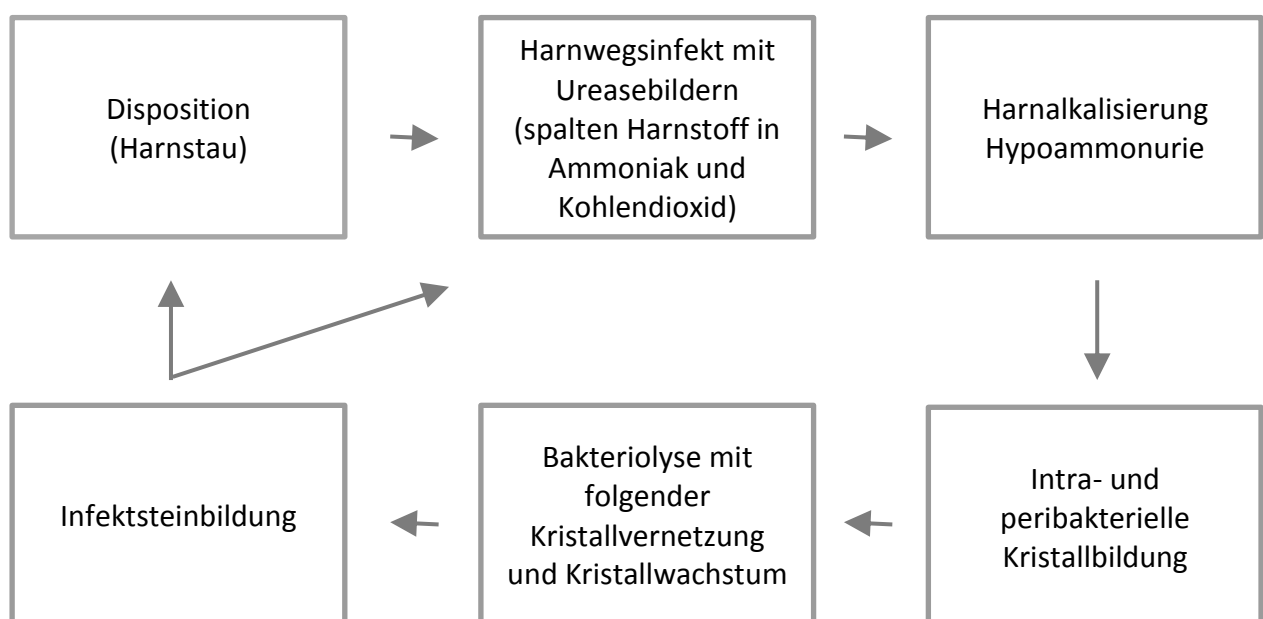


Abbildung 1.1: Infektsteinbildung (Bichler, et al., 2003)

Prädisponierende Faktoren für eine Urosepsis sind Immunsuppression, Multimorbidität und hohes Alter (Bauer, et al., 2006). Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einem schweren Verlauf einer Urosepsis ist die Datenlage kontrovers. So beschreiben Brunkhorst et al. in ihrer Arbeit von 2006, dass ein Diabetes mellitus eine Urosepsis begünstigt, während Christoph et al. in ihrer Studie von 2005 keinen Zusammenhang feststellen konnten. Dagegen zeigten Christoph et al., dass ein gesteigertes Risiko für einen schweren Urosepsisverlauf für Patienten besteht, die bei Aufnahme bereits mit einer erhöhten Temperatur von über 38,5°C und Übergewicht (Body-Mass-Index, BMI > 30 kg/m²) auffallen. Offen bleibt hierbei der kausale Zusammenhang zwischen diesen Parametern und deren Einflussnahme auf den Verlauf einer Urosepsis.

1.5 Diagnose der Urosepsis

Auf Grund der hohen Letalität der schweren Urosepsis ist deren sichere und schnelle Diagnose von höchster Bedeutung. Uroseptische Patienten fallen durch einen reduzierten Allgemeinzustand auf. Symptome wie lokaler Flankenschmerz, Koliken und Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers sind dabei häufig (Book, et al., 2005). Entsprechend Tabelle 1.1 weisen diese Patienten gehäuft Fieber, Tachykardie und Tachypnoe auf. Als erstes Zeichen einer Nierenbeteiligung kann es zu einer Oligurie und Dysurie kommen. Diese Symptome lassen sich durch eine gründliche urologische Anamnese, eine entsprechende körperliche Untersuchung und die Bestimmung von Blutparametern diagnostizieren. Ein erhöhter Kreatininwert weist ebenfalls auf eine Nierenbeteiligung hin. In Studien zeigte sich, dass Procalcitonin ein Serummarker mit hoher Spezifität und Sensitivität für die Urosepsis ist (Marx, et al., 2008). Dieses Peptid ist eine Vorstufe von Calcitonin und wird im Rahmen einer bakteriellen Infektion gebildet; beteiligte Organe sind dabei Milz, Niere, Leber, Lunge, Magen und Dickdarm (Hochreiter, et al., 2011). Im Rahmen einer Sepsis sind bereits nach 3 bis 6 Stunden erhöhte Procalcitoninwerte messbar; nach 12 Stunden ist das Maximum erreicht. Procalcitonin steigt damit schneller an als typische Entzündungsparameter wie Leukozyten oder das C-reaktive Protein und spiegelt sogar die Fulminanz und die Remission der Sepsis wider (Axer, et al., 2004). Procalcitonin kann folglich auch als Verlaufsparemeter für eine Urosepsis genutzt werden. Eine Verbrauchskoagulopathie oder disseminierte intravasale Gerinnung lässt

sich durch eine verminderte Thrombozytenzahl, eine erhöhte partielle Thromboplastinzeit (PTT) oder einen erniedrigten Quick-Wert erkennen.

52% der uroseptischen Patienten haben ein Steinleiden als grundlegende Ursache für ihre Urosepsis (Christoph, et al., 2005). Deshalb ist die Sonographie der Harnwege bei Verdacht auf Urosepsis obligat. Hierbei kann entweder ein direkter Steinnachweis erfolgen oder eine Harnabflussstörung als Harnstau dargestellt werden. Für die Bildgebung schattengebender Steine kann eine Röntgenübersichtsaufnahme genutzt werden.

Durch die Anlage von Blut- und Urinkulturen wird die Diagnostik komplettiert. Der konkrete Keimnachweis ist von immenser Bedeutung, da erst dadurch eine resistenzgerechte antibiotische Therapie der initial begonnen kalkulierten Antibiotikatherapie angeschlossen werden kann. Dies stellt einen der wichtigsten Eckpfeiler der Therapie der Urosepsis dar.

1.6 Keimspektrum und Antibiose

Ungefähr die Hälfte (53%) der Uroseptitiden wird durch *E. coli* verursacht; weitere Erreger sind *Enterococcus* (20%), *Pseudomonas* (8%) und *Staphylococcus aureus* (6%) (Christoph, et al., 2005). *Proteus* und *Klebsiellen* können ebenfalls eine Urosepsis auslösen. *Candida spp.* stellen eine Ausnahme als ursächliche Infektionsquelle dar. Bakterien wie z.B. *E. coli* oder *Enterococcus* gehören zur natürlichen Darmflora des Menschen. Sie dienen der Verdauung und verhindern die Ausbreitung anderer, pathogener Keime im Darm. Gelangen sie allerdings z.B. über eine Kontaktinfektion in die sterilen Harnwege, so können sie zu einer aufsteigenden Infektion führen.

Es gibt gewisse Risikofaktoren, die prädisponierend für eine solche Infektion sind: hohes Alter, geringe Trinkmenge, Immunsuppression, Intrauterinpeessare, Restharn, Urolithiasis, vorangegangene Harnwegsinfekte, Promiskuität, übermäßiger Gebrauch von Intimpflegemitteln, Wochenbett oder Schwangerschaft (Müller, et al., 2009).

Tabelle 1.2 gibt einen Überblick der Erreger einer Urosepsis (Dörner, et al., 2004; Holtmann, et al., 2008; Hof, et al., 2009).

Tabelle 1.2: Charakteristika verschiedener Urosepsiserreger

Erreger	Reservoir	Übertragung	Krankheitsbilder
E. coli	Darmflora des Menschen	Fäkal-orale Schmierinfektion Kontaktinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekt • Pneumonie • Wundinfektion • Sepsis
Enterococcus	Darmflora des Menschen	Fäkal-orale Schmierinfektion Kontaktinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekt • Pneumonie • Wundinfektion • Sepsis • Bakt. Endokarditis
Pseudomonas (zweithäufigster Hospitalkeim)	Ubiquitär (Boden, Wasser, Nass-/ Pflanzkeim, Darmflora des Menschen)	Schmierinfektion Tröpfcheninfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis externa (Swimmer's ear) • Wundinfektion • Superinfektion der Lunge bei zystischer Fibrose • Harnwegsinfekt
Staphylococcus aureus (häufigster Hospitalkeim)	Menschlicher Naseneingang, Nasenhöhle, Rachenraum, Achselhöhle, Haargrenzen	Schmierinfektion Händekontakt Tröpfcheninfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Impetigo contagiosa • Osteomyelitis • Scalded skin syndrome • Toxic shock syndrome • Wundinfektion • Sepsis
Proteus	Darmflora des Menschen	Schmierinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekt (fördert Entstehung von Nierensteinen durch pH-Erhöhung) • Wundinfektion
Klebsiellen	Ubiquitär (Boden, Wasser, Getreide, Darmflora des Menschen)	Schmierinfektion Händekontakt	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekt • Infektion des Respirationstraktes (Friedländer- Pneumonie)

Tabelle 1.3 veranschaulicht die Antibioseempfehlungen bei Urosepsis (Wagenlehner, et al., 2010).

Tabelle 1.3: Antibioseempfehlung bei Urosepsis

I	Cefotaxim, 3 x 2-4g/Tag
II	Ceftazidim, 3 x 1-2g/Tag
III	Piperacillin/Tazobactam, 3 x 4,5g/Tag
IV	Imipenem/Meropenem/Doripenem, 3-4 x 1g/Tag
gegebenenfalls in Kombination mit:	
V	Gentamicin, 1 x 4-5mg/kg/KG/Tag
oder	
VI	Ciprofloxacin, 2 x 600mg/Tag oder Levofloxacin 1 x 500-750mg/Tag

1.7 Steintherapie

Neben der Antibiose ist eine möglichst frühzeitige urologische Fokussanierung wichtigster Ansatzpunkt in der Behandlung der Urosepsis. Harnleitersteine mit einer Größe von weniger als 5mm haben eine Wahrscheinlichkeit von knapp 80% spontan abzugehen; sobald der Stein größer als 7mm ist, besteht nur noch eine geringe Wahrscheinlichkeit des spontanen Abgangs (Rinnab, et al., 2004). Zur Fokussanierung im Sinne einer Steintherapie stehen verschiedene konservative und interventionelle Verfahren zur Verfügung. Die gängigsten Methoden sind dabei die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die Ureterorenoskopie (URS) mit Steinextraktion und die perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL). Bezüglich der interventionellen Therapie haben Patienten mit einzeitiger Sanierung im Allgemeinen eine bessere Prognose als Patienten, bei denen mehrere Interventionen nötig sind (Book, et al., 2005).

Liegt eine Abflussstörung im Sinne eines Steingeschehens vor, so kann der Harn per Ureterschleife oder perkutaner Nephrostomie abgeleitet werden. Die Entscheidung für eine der beiden Ableitungen wird je nach behandelndem Arzt und Steingeschehen gestellt. Das Einlegen einer Ureterschleife wird durch die anatomischen Verhältnisse des Patienten bestimmt und stellt einen hohen technischen Anspruch an den behandelnden Arzt dar. Im Gegensatz dazu birgt die perkutane Nephrostomie die Gefahr der bakteriellen Streuung während der invasiven Prozedur; außerdem ist sie mit einem höheren Risiko der Dislokation assoziiert (Christoph, et al., 2005; Ku, et al., 2004). Nach derzeitiger Studienlage kann weder die Ureterschleife noch die perkutane Nephrostomie als die überlegene Therapie bezüglich der Harnableitung angesehen werden (Christoph, et al., 2005).

1.8 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die retrospektive Datenauswertung von älteren, multimorbiden Patienten mit Urosepsiden unterschiedlicher Genese und deren Behandlung. Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob ältere, multimorbide Patienten mit Urosepsis bei Urolithiasis von einer Steintherapie profitieren und somit die Inzidenz der Rehospitalisierung und des Urosepsisrezidives gesenkt werden kann oder die Steintherapie keine Verbesserung mit sich bringt und somit verzichtbar ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

Für Analysen dieser Arbeit wurden insgesamt 95 Patienten retrospektiv beurteilt, die mit der Diagnose einer Urosepsis in den urologischen Abteilungen der Campus Benjamin Franklin und Mitte der Charité – Universitätsklinikum Berlin im Zeitraum von 2005 bis 2011 stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Die Primärgruppe beinhaltet Patienten, die eine Urosepsis auf Grund eines Steinleidens im ableitenden Harntrakt entwickelten. Dieser Gruppe wurde eine Kontrollgruppe gegenübergestellt, die sich aus Patienten zusammensetzte, die ebenfalls eine Urosepsis, allerdings ohne Nachweis eines Steinleidens im Harntrakt, entwickelten. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Gruppenzusammensetzungen hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht unterschieden. Die Daten dieser beiden Gruppen wurden mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogrammes SAP retrospektiv ausgewertet. Fehlende Daten wurden durch die persönliche Durchsicht der originalen Patientenkurven, welche im Zentralarchiv der Charité aufbewahrt werden, ergänzt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich mit der Diagnose Urosepsis in stationärer Behandlung befanden. Die Diagnose wurde an Hand der in Tabelle 1.1 gezeigten allgemeingültigen Sepsiskriterien gestellt, wobei der Infektionsfokus im Harntrakt liegen musste. Weitere Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 60 Jahren und/oder ein Charlson-Score von mindestens 3 Punkten. Der Charlson-Score wird zur Einschätzung der Multimorbidität eines Patienten genutzt. Tabelle 2.1 zeigt die Evaluierung des Charlson-Scores. Urosepsispatienten jünger als 60 Jahre oder mit einem Charlson-Score von weniger als 3 Punkten wurden ausgeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss in die Primärgruppe war die Urosepsis auf Grund eines Steinleidens im Harntrakt. In der Kontrollgruppe wurde die Urosepsis durch eine Obstruktion anderer Ursache als einer Urolithiasis verursacht. Für die Aufnahme in die Kontrollgruppe war ein Steinnachweis ein Ausschlusskriterium.

Tabelle 2.1: Charlson-Score (Charlson, et al., 1987)

Erkrankung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1
Herzinsuffizienz ²	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1
Cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1
Demenz ⁵	1
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1
Kollagenose ⁷	1
Ulkuskrankheit ⁸	1
Leichte Lebererkrankung ⁹	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden ¹⁰	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2
Tumorerkrankung ¹³	2
Leukämie ¹⁴	2
Lymphom ¹⁵	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

- 1 Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt
- 2 Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie
- 3 Patienten mit Claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm
- 4 Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen
- 5 Patienten mit chronischem kognitiven Defizit
- 6 Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)
- 7 Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis
- 8 Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden
- 9 Leberzirrhose ohne portale Hypertonie
- 10 Patienten mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie
- 11 Dialysepflicht oder Kreatinin >3mg/dl
- 12 Oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose
- 13 Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre
- 14 Akute und chronische Leukosen
- 15 Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom
- 16 Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

2.3 Parameter

Im Vorfeld der Arbeit wurden verschiedene Parameter festgelegt, welche die beiden Patientengruppen charakterisieren und vergleichend untersuchen sollten. Dabei wurden folgende Werte für beide Gruppen erfasst.

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Behandlungszeitraum beziehungsweise Verweildauer
Es wurde zusätzlich dokumentiert, ob und wie lange die Patienten überwachungs- oder intensivpflichtig waren.
- Charlson-Score
Die Evaluierung des Charlson-Scores erfolgte an Hand der im SAP verschlüsselten Diagnosen bei Aufnahme und an Hand der Vorbefunde der Patienten.
- ASA-Score
Die Patienten wurden bei Aufnahme an Hand der allgemeingültigen ASA-Risikoklassifikation (Scholz, et al., 2008) bewertet (ASA 1: gesunder Patient; ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung; ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung; ASA 4: Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung; ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird; ASA 6: hirntoter Patient im Rahmen einer Organentnahme).
- Größe in Metern, Gewicht in Kilogramm, BMI in kg/m^2
- Temperatur in Grad Celsius
- Leukozytose
Es wurde der höchste Wert der absoluten Leukozytenzahl während des stationären Aufenthaltes dokumentiert und an Hand dessen eine Leukozytose definiert.
- Absolute Leukozytenzahl
Als Normbereich wurden Leukozytenwerte zwischen 4,5 und 11/nl definiert. Ab einem Leukozytenwert größer als 11/nl lag eine Leukozytose vor.
- Kreatininerhöhung
Es wurde der höchste Kreatininwert während des stationären Aufenthaltes dokumentiert.

- Absoluter Kreatininwert
Der Normwert des Kreatinins lag unter 1 mg/dl.
- Absolute Thrombozytenzahl
Der Normwert der absoluten Thrombozytenzahl lag zwischen 150 und 400/nl.
- Quick-Wert
Der Normwert lag zwischen 70 und 130%.
- Partielle Thromboplastinzeit
Der Normwert lag zwischen 26 und 40 Sekunden.
- Harnstau (I., II., III., IV. Grad)
- Keimnachweis
Der Keimnachweis erfolgte entweder durch eine Erregerbestimmung aus dem Urin direkt oder durch eine beimpfte Blutkultur.
- Antibiotische Therapie
Bei der antibiotischen Therapie wurde dokumentiert, ob sie allein per os oder intravenös erfolgte oder ob eine anfänglich intravenöse Antibiose im Verlauf oralisiert wurde.
- Verwendetes Antibiotikum
- Initiale Antibiose testgerecht?
An Hand der Erreger- und Resistenzenbestimmung aus dem Urin oder einer Blutkultur wurde dokumentiert, ob die initiale Antibiose testgerecht war oder nicht.
- Initiale Harnableitung
Es wurde dokumentiert, ob initial eine Mono-J-Ureterschiene, ein Doppel-J-Ureterschiene oder eine Nephrostomie zur Harnableitung eingesetzt wurde.
- Dialysepflicht
- Rehospitalisierung
Stationäre Wiederaufnahme auf Grund eines Harnwegsinfektes innerhalb von 9 Monaten nach initialer Steintherapie.
- Rezidiv
Erneutes Auftreten einer Urosepsis innerhalb von 9 Monaten nach initialer Steintherapie.

Die Gestaltung der Arbeit machte es notwendig, für jede Gruppe auch spezifische Parameter zu untersuchen. Bei der Primärgruppe waren dies folgende:

- **Steinnachweis**
Dabei wurde festgehalten, ob der Stein per Sonographie, konventionellem Röntgen, Computertomographie, pathologischer Untersuchung oder durch eine Ureterorenoskopie nachgewiesen wurde.
- **Steinlokalisierung**
Mittels des Steinnachweises durch die oben genannten Methoden wurde dokumentiert, ob sich der Stein im Nierenbeckenkelchsystem, im Ureter oder in der Blase befand.
- **Steintherapie**
Es wurde dokumentiert, ob und gegebenenfalls wie der Stein therapiert wurde. Erfasste Steintherapiemethoden waren extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), Ureterorenoskopie (URS) mit Steinextraktion, Nephrektomie (NE), perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL) und Sectio alta.
- **Perioperative Komplikationen**
Es wurde dokumentiert, ob es während oder nach einer Steintherapie zu Komplikationen im Sinne von Organverletzung, Blutung, Kreislauf- oder pulmonaler Instabilität kam.

Für die Kontrollgruppe war folgender Parameter spezifisch:

- **Urosepsisursache**
Die Urosepsisursachen beziehungsweise Harnabflussstörungen der Kontrollgruppe wurden vereinfacht zusammengefasst und definiert als unklar, obstruktive Prostatahyperplasie, Ureterstriktur/Ureterenge, Urothelkarzinom oder Nierenbeckenabgangsstenose.

2.4 Statistische Auswertung

Während der Erhebung der Daten wurden diese zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 überführt, mit welchem auch die Anfertigung der Diagramme erfolgte. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS in der Version 20. Für die Erfassung

von Häufigkeiten wurden dabei deskriptive Verfahren wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde der Chi²-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen mit nominalem Skalenniveau genutzt. Beide Tests können für die gleiche Fragestellung eingesetzt werden. Sie unterscheiden sich darin, dass der Chi²-Test für größere Stichproben ausgelegt ist. Man geht dabei davon aus, dass pro Feld einer Kreuztabelle mindestens 5 Beobachtungen vorhanden sind. Der exakte Test nach Fisher kann bereits bei weniger als 5 Beobachtungen pro Feld eingesetzt werden. In dieser Arbeit wurden zwei Gegenüberstellungen durchgeführt. Zum einen wurden innerhalb der Primärgruppe die Patienten mit initialer Steintherapie und die Patienten ohne initiale Steintherapie verglichen. Zum anderen erfolgte ein Vergleich von Primär- und Kontrollgruppe. In beiden Gegenüberstellungen wurde das Auftreten von Rehospitalisierung, Urosepsisrezidiv und Überwachungspflicht auf Intensivstation untersucht. Jedem Beobachtungswert wurde ein p-Wert zugeschrieben, welcher eine Aussage über das Signifikanzniveau und somit über die Irrtumswahrscheinlichkeit trifft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit sollte unter 5% sein, d.h. p sollte $< 0,05$ sein.

Des Weiteren wurde für die statistische Auswertung der T-Test verwendet. Mit diesem Test kann man eine Aussage darüber treffen, ob sich die Mittelwerte zweier Gruppen mit metrischem Skalenniveau systematisch unterscheiden. Dafür sollen die beiden Gruppen normalverteilt sein. Mit dem T-Test wurde untersucht, ob es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich Alter, ASA- und Charlson-Score sowie Aufenthaltsdauer gab. Auch hier sollte $p < 0,05$ sein.

3 Ergebnisse

3.1 Primärgruppe

Zur Primärgruppe gehörten alle Patienten mit Urosepsis bei Urolithiasis, welche mindestens 60 Jahre alt waren und/oder einen Charlson-Score von mindestens drei Punkten hatten.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Primärgruppe setzte sich aus 50 Patienten zusammen, wovon 32 Patienten (64%) weiblich und 18 Patienten (32%) männlich waren. Das allgemeine Durchschnittsalter lag bei $68,6 \pm 10,9$ Jahren. Das weibliche Durchschnittsalter lag bei $69,3 \pm 10,8$ Jahren. Das männliche Durchschnittsalter lag bei $67,2 \pm 11,2$ Jahren.

3.1.2 Labor- und patientenspezifische Parameter

Von insgesamt 33 Patienten lagen Daten bezüglich Größe und Gewicht vor, sodass der BMI berechnet werden konnte. Der BMI lag durchschnittlich bei $27,9 \pm 6,8$ kg/m². Auf die Geschlechter aufgeteilt ergab sich für die Frauen (n = 23) ein durchschnittlicher BMI von $28,6 \pm 7,6$ kg/m²; für die Männer (n = 10) von $26,3 \pm 4,8$ kg/m².

Der Mittelwert der maximalen Körpertemperatur während des stationären Aufenthaltes betrug bei den 50 Patienten $38,1 \pm 1,2$ °C.

Bei 44 Patienten (88%) lag eine Leukozytose mit einem Mittelwert von $21,6 \pm 12,5$ /nl vor.

Dreiundvierzig Patienten (86%) zeigten einen angestiegenen Kreatininwert. Im Durchschnitt lag dieser bei $3 \pm 2,6$ mg/dl. Sieben Patienten (14%) wiesen keinen erhöhten Kreatininwert während ihres stationären Aufenthaltes auf. Vier Patienten (8%) mussten temporär hämodialysiert werden.

Siebenundzwanzig Patienten (54%) zeigten eine verminderte Zahl der Blutplättchen, wobei die durchschnittliche Thrombozytenzahl bei $99,9 \pm 36,2$ /nl lag. Einunddreißig Patienten (72%) wiesen eine Erniedrigung des Quickwertes von durchschnittlich $55,9 \pm 7\%$ auf. Bei 39 Patienten

(78%) war die Thromboplastinzeit verlängert; sie lag durchschnittlich bei $54,2 \pm 15,7$ s.

Tabelle 3.1 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3.1: Labor- und patientenspezifische Parameter der Primärgruppe (n=50)

		Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
Leukozytose	Nein	6 (12%)			
	Ja	44 (88%)			
Leukozyten /nl			$21,6 \pm 12,54$	11,2	59,8
Kreatininerhöhung	Nein	7 (14%)			
	Ja	43 (86%)			
Kreatinin in mg/dl			$3 \pm 2,6$	1	13,7
Quickwert in %			$55,9 \pm 7$	36	68
Thromboplastinzeit in Sekunden			$54,2 \pm 15,7$	40,7	113,3
Temperatur in °C			$38,1 \pm 1,2$	35,4	40,4

3.1.3 Risikoprofil

Bezüglich des Charlson-Scores ergab sich folgendes Verteilungsmuster.

- 0 Punkte: 8 Patienten (16%)
- 1 Punkt: 10 Patienten (20%)
- 2 Punkte: 11 Patienten (22%)
- 3 Punkte: 10 Patienten (20%)
- 4 Punkte: 4 Patienten (8%)
- 5 Punkte: 4 Patienten (8%)
- 6 Punkte: 1 Patient (2%)
- 7 Punkte: 1 Patient (2%)
- 10 Punkte: 1 Patient (2%)

Das Verteilungsmuster des ASA-Scores stellte sich wie folgt dar.

- ASA 1: 5 Patienten (10%)
- ASA 2: 17 Patienten (34%)
- ASA 3: 21 Patienten (42%)
- ASA 4: 5 Patienten (10%)
- ASA 5: 2 Patienten (4%)

3.1.4 Harnstau und Steinnachweis

Insgesamt wiesen 41 Patienten einen Harnstau auf, davon 9 Patienten (18%) einen Harnstau Grad I, 26 Patienten (52%) einen Harnstau Grad II und 6 Patienten (12%) einen Harnstau Grad III. Keiner der Patienten in der Primärgruppe zeigte eine IV.-gradig gestaute Niere. Neun Patienten (18%) zeigten keinerlei Harnstau.

Jeder Patient erhielt bei Aufnahme eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und der Blase. Allein mit dieser Methode konnte bei 12 Patienten (24%) ein Steinleiden nachgewiesen werden. 7 Patienten (14%) erhielten zusätzlich ein Ausscheidungsurogramm; bei 29 Patienten (58%) wurde eine Computertomographie durchgeführt; bei einer Patientin (2%) erfolgte eine diagnostische Ureterorenoskopie. Eine weitere Patientin (2%) verstarb im Verlauf an der Urosepsis, sodass das Steinleiden durch eine Obduktion diagnostiziert wurde.

Die zur Harnstauung führenden Steine fanden sich bei 34 Patienten (68%) im Ureter. Bei 15 Patienten (30%) waren die Steine im Nierenbeckenkelchsystem lokalisiert. Eine Patienten (2%) hatte ihr Steinleiden in der Harnblase. Abbildung 3.1 verdeutlicht diese Ergebnisse.

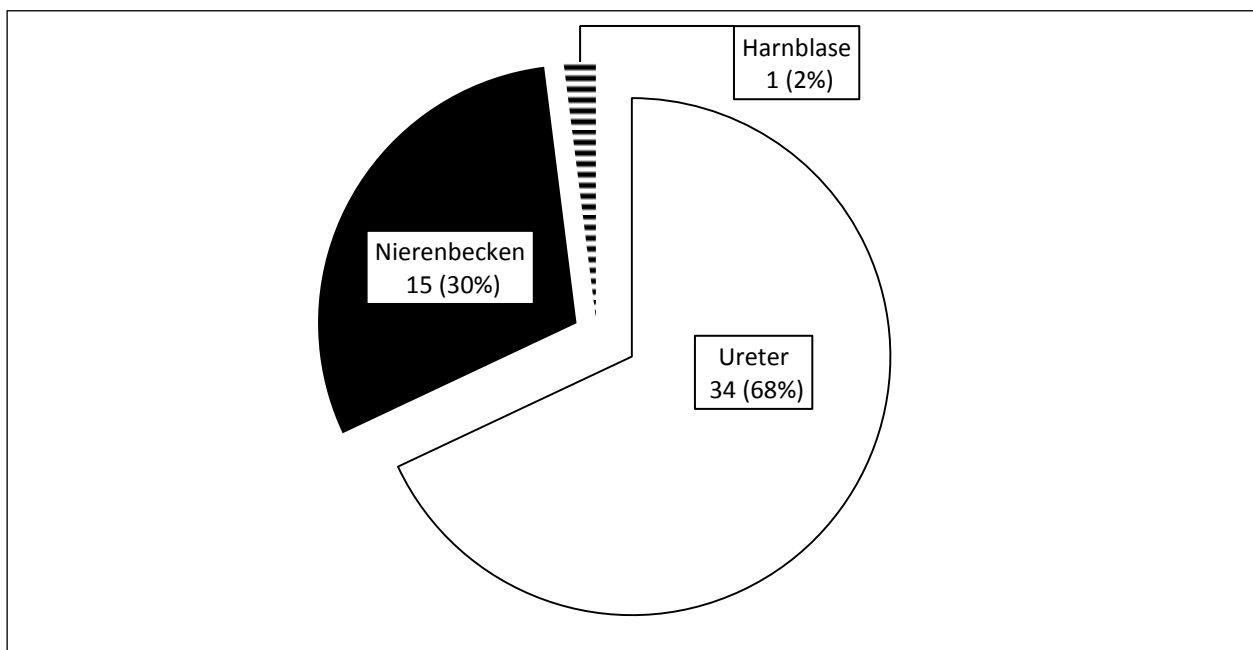


Abbildung 3.1: Steinlokalisierung der Primärgruppe in absoluten Zahlen und in Prozent (n=50)

3.1.5 Harnableitung

Bei 49 Patienten (98%) erfolgte eine primäre Harnableitung innerhalb des Sepsisgeschehens. Dabei wurde bei insgesamt 37 Patienten (74%) eine Harnleiterschiene eingelegt. Einundzwanzig

Patienten (42%) wurden initial mittels Mono-J-Ureterschleife, welche nach Abklingen der Infektsituation auf eine Doppel-J-Ureterschleife gewechselt wurde, abgeleitet. Bei 16 Patienten (32%) erfolgte die direkte Implantation einer Doppel-J-Ureterschleife. Zwölf Patienten (24%) erhielten eine perkutane Nephrostomie. Ein Patient (2%) erhielt im Rahmen seines Urosepsisgeschehens auf Grund seiner fortgeschrittenen palliativen Situation keine Harnableitung. Abbildung 3.2 fasst diese Ergebnisse zusammen.

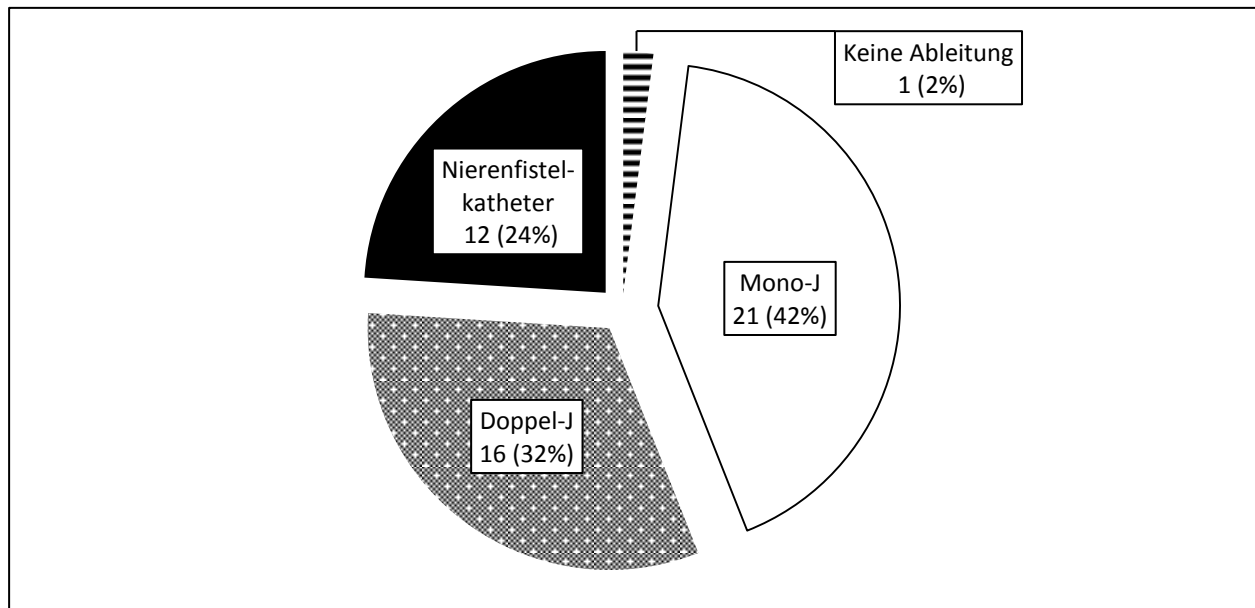


Abbildung 3.2: Art der Harnableitung der Primärgruppe in absoluten Zahlen und Prozent (n=50)

Betrachtete man die Harnableitung entsprechend der unterschiedlichen Steinlokalisation, so ergab sich folgendes Bild. Von den 15 Patienten mit Nephrolithiasis erhielt ein Patient (6,7%) keine Ableitung, 10 Patienten (66,7%) bekamen eine Mono-J-Ureterschleife, 3 Patienten (20%) erhielten eine Doppel-J-Ureterschleife und ein Patient wurde per Nierenfistelkatheter abgeleitet. Bei den 34 Patienten mit Ureterolithiasis wurden 11 Patienten (32,4%) mittels Mono-J-Ureterschleife, 13 Patienten (38,2%) mittels Doppel-J-Ureterschleife und 10 Patienten (29,4%) durch einen Nierenfistelkatheter abgeleitet. Eine Patientin mit Hydronephrose und einem Blasenstein wurde ebenfalls durch einen Nierenfistelkatheter abgeleitet.

3.1.6 Steintherapie

Bei 27 Patienten (n=27, 100%) erfolgte eine initiale Steintherapie. Dabei erhielten 13 Patienten (48,1%) eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL). Bei 9 Patienten (33,3%) wurde eine Ureterorenoskopie (URS) mit Steinextraktion durchgeführt. Drei Patienten (11,1%) wurde die

steintragende Niere entfernt (Nephrektomie, NE). Eine Patientin (3,7%) erhielt eine perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL). Einer weiteren Patientin (3,7%) mit Harnblasenstein wurde dieser mittels Sectio alta entfernt. Abbildung 3.3 verdeutlicht diese Ergebnisse.

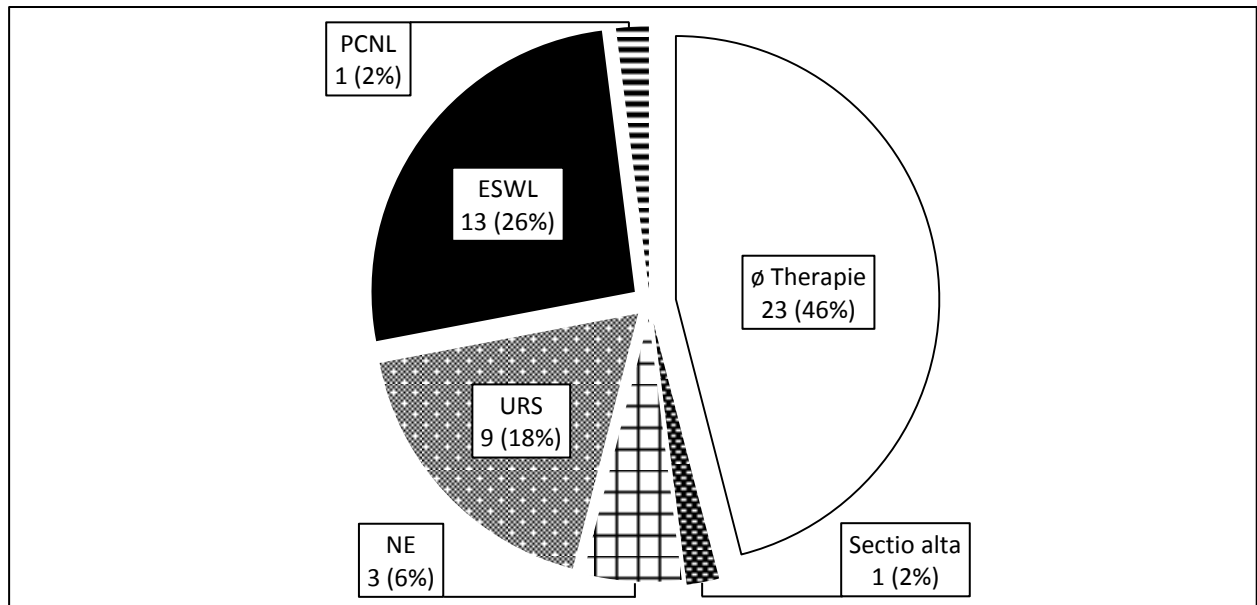


Abbildung 3.3: Steintherapie der Primärgruppe in absoluten Zahlen und in Prozent (n=50)

Bezüglich des Risikoprofils und der Multimorbidität der Patienten zeigte sich, dass von den Patienten mit ASA 1-2 (n=22, 100%) 14 (63,6%) eine Steintherapie erhielten, 8 (36,4%) hingegen nicht. Bei den Patienten mit ASA 3-5 (n=28, 100%) erfolgte bei 13 (46,4%) eine Steintherapie, 15 (53,6%) erhielten keine Therapie. Diese Verteilung wird in Abbildung 3.4 gezeigt.

Bei den Patienten mit einem Charlson-Score von weniger als drei Punkten (n=29, 100%) erhielten 14 (48,3%) eine Steintherapie, 15 Patienten (51,7%) erhielten keine. Im Vergleich dazu erhielten von den Patienten mit einem Charlson-Score von mindestens drei Punkten (n=21, 100%) 13 (61,9%) eine Steintherapie, 8 Patienten (38,1%) hingegen keine. Diesen Zusammenhang zeigt Abbildung 3.5.

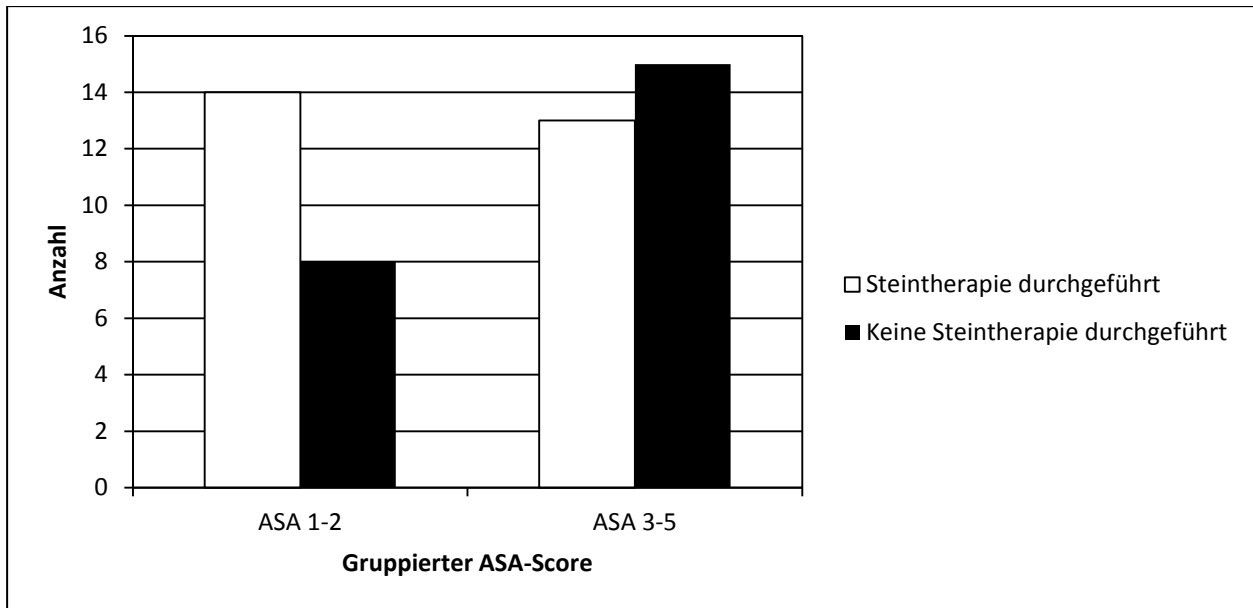


Abbildung 3.4: Steintherapie bezogen auf den gruppierten ASA-Score in absoluten Zahlen (n=50)

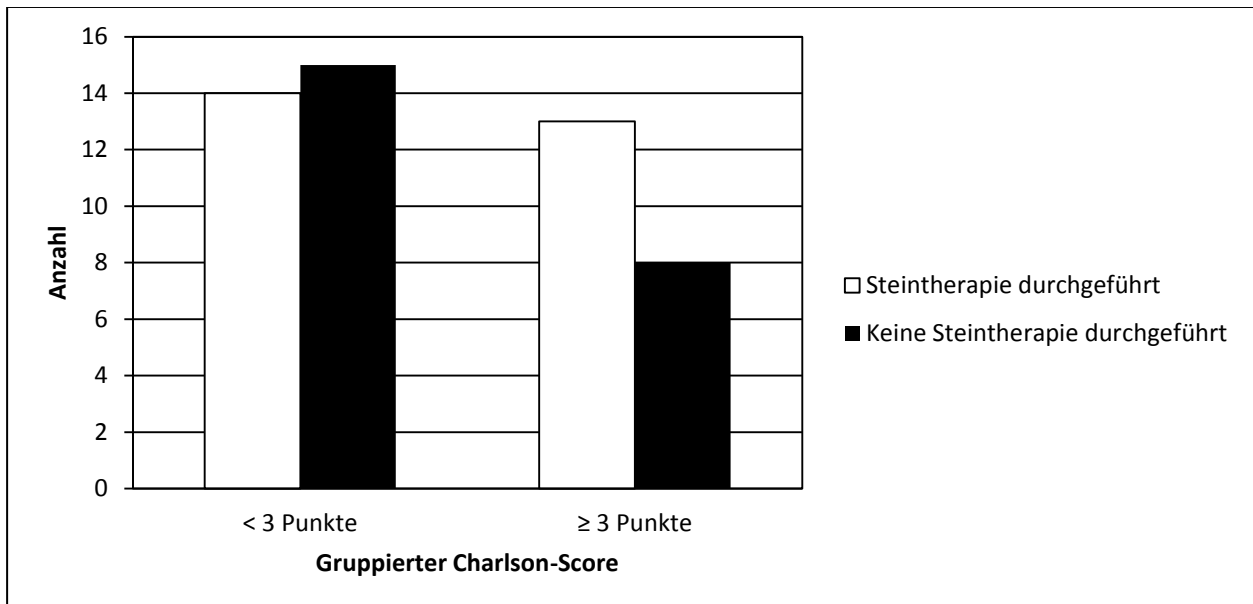


Abbildung 3.5: Steintherapie bezogen auf den gruppierten Charlson-Score in absoluten Zahlen (n=50)

3.1.6.1 Vergleich von extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie und Ureterorenoskopie

ESWL (n=13) und URS (n=9) hatten den größten Anteil unter den steintherapierten Patienten. Beim Vergleich der beiden Methoden zeigten sich hinsichtlich der demografischen Daten und des postinterventionellen Outcomes keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 3.2 fasst diese Ergebnisse detailliert zusammen.

Tabelle 3.2: Vergleich von Ureterorenoskopie und extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie in der Primärgruppe

	URS (n=9)	ESWL (n=13)	Chi ² -Test	T-Test
Alter in Jahren	64,6 ± 11,9	70 ± 7,5		p=0,202
Geschlechterverteilung (m vs. w)	3 vs. 6	2 vs. 11	p=0,323	
BMI in kg/m ²	28 ± 6,1	27,5 ± 4,3		p=0,865
Durchschnittlicher ASA-Score	2,1 ± 0,8	2,5 ± 0,9		p=0,255
Durchschnittlicher Charlson-Score	2,1 ± 1,5	1,9 ± 1,8		p=0,715
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen bei initialer Sepsistherapie	8,3 ± 2,9	12,5 ± 8,1		p=0,111
- davon Intensivaufenthaltsdauer	3,7 ± 2,9	6,6 ± 8,4		p=0,586
Anzahl Pat. mit Intensivpflichtigkeit während der Hospitalisierung	3/9 (33,3%)	7/13 (53,8%)	p=0,342	
Anzahl Pat. mit Rehospitalisierung nach initialer Sepsistherapie	1/9 (11,1%)	3/13 (23,1%)	p=0,474	
Anzahl Pat. mit Urosepsisrezidiv nach initialer Sepsistherapie	0/9	0/13		
Anzahl Pat. mit Frühkomplikationen ²	0/6	0/2		
Anzahl Pat. mit grampositiven (+) vs. gramnegativen (-) Erreger ¹	1 (+) vs. 5 (-) (n=6)	1 (+) vs. 9 (-) (n=10)	p=0,696	

¹ Geringere Fallzahl, da nicht bei allen Patienten ein Keimnachweis möglich war. Keimnachweis aus Blut- oder Urinkultur.

² Geringere Fallzahl, da nicht bei allen Patienten Daten zu Frühkomplikationen vorlagen.

3.1.6.2 Weitere Steintherapie im Verlauf

Bei einigen Patienten führte die erste Steintherapie nicht zur gewünschten Steinfreiheit. Diese Patienten erhielten im Verlauf des stationären Aufenthaltes oder bei geplanter Wiederaufnahme im infektfreien Intervall eine erneute Steintherapie.

So wurde bei 7 (53,8%) der 13 Patienten (n=13, 100%), die bereits eine ESWL erhalten hatten, eine erneute Steintherapie mittels ESWL und/oder URS durchgeführt. Fünf dieser Patienten (38,5%) waren auch nach mehreren Therapiezyklen nicht steinfrei.

Von 9 Patienten (n=9, 100%), die initial eine URS bekommen hatten, waren 5 (55,6%) steinfrei. Bei 4 Patienten (44,4%) wurde eine erneute Steintherapie mittels ESWL und/oder URS durchgeführt. Nach dieser Behandlung war eine Patientin (11,1%) noch nicht steinfrei.

3.1.6.3 Frühkomplikationen nach Steintherapie

Von den 27 Patienten (n=27, 100%), die eine Steintherapie erhalten hatten, lagen lediglich bei 12 Patienten (44,4%) Aufzeichnungen zu Frühkomplikationen nach Steintherapie vor. Von

diesen 12 Fällen (n=12, 100%) kam es bei einem Patienten (8,3%) zu einer perioperativen kardiopulmonalen Instabilität nach Nephrektomie einer steintragenden Niere. Bei den übrigen 11 Patienten (91,7%) konnten keine Komplikationen nachgewiesen werden.

3.1.7 Urosepsisrezidiv und Rehospitalisierung

Bei den 27 Patienten (n=27, 100%), die im infektfreien Intervall eine Steintherapie erhielten, kam es zu keiner erneuten Urosepsis. In einem Zeitraum von 9 Monaten nach initialer Steintherapie wurden 6 Patienten (22,2%) wegen eines Harnwegsinfektes rehospitalisiert. Davon hatten 3 Patienten (11,1%) initial eine ESWL erhalten, eine Patientin (3,7%) eine URS, eine Patientin (3,7%) eine PCNL und eine Patientin (3,7%) eine Sectio alta.

In der Gruppe der Patienten ohne initiale Steintherapie (n=23, 100%) kam es innerhalb von 9 Monaten bei 2 Patienten (8,7%) zu einem erneuten Auftreten einer Urosepsis. Zu einer Rehospitalisierung in diesem Zeitraum kam es bei 5 Patienten (21,7%). Abbildung 3.6 veranschaulicht diese Ergebnisse.

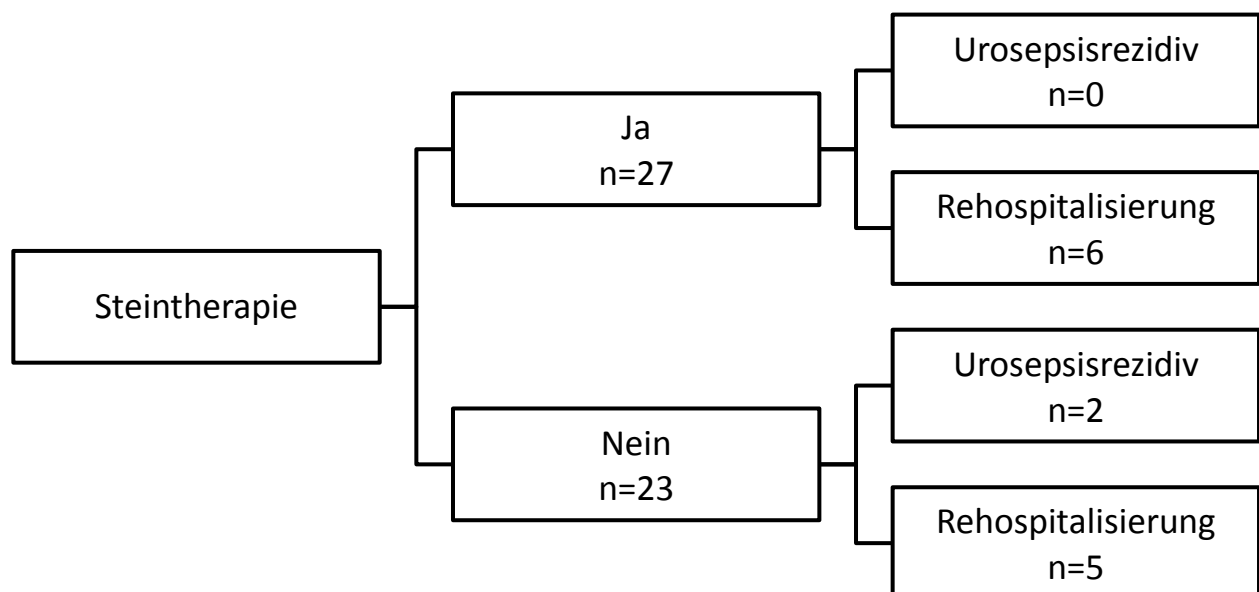


Abbildung 3.6: Auftreten von Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv in Abhängigkeit der Steintherapie

3.1.8 Keimspektrum und antibiotische Therapie

Bei 41 Patienten (100%) konnte ein Keim nachgewiesen werden. E. coli zeigte sich dabei als häufigster Krankheitsverursacher (n=22; 53,7%). Bei jeweils 6 Patienten (14,6%) konnten Proteus mirabilis oder Pseudomonas aeruginosa angezüchtet werden. In jeweils 2 Fällen (4,9%)

zeigten sich *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* oder *Staphylococcus aureus* als Infektionsursache. Bei einem Patienten (2,4%) fand sich *Klebsiella pneumoniae*.

Bei 36 Patienten (72%) wurde mit einer intravenösen antibiotischen Therapie begonnen, welche im stationären Verlauf auf eine orale Gabe umgestellt werden konnte. 10 Patienten (20%) wurden rein intravenös antibiotisch behandelt; 4 Patienten (8%) allein per os.

Dreiunddreißig (66%) der antibiotisch behandelten Patienten wurden initial testgerecht behandelt. Bei 9 Patienten (18%) konnten keine Bakterien im Blut oder Urin nachgewiesen werden, sodass diese Patienten ausschließlich kalkuliert antibiotisch behandelt wurden. Bei 7 Patienten (14%) wiesen die isolierten Keime Resistenzen gegen das initial verabreichte Antibiotikum auf, sodass im weiteren Verlauf die Antibiotikatherapie gewechselt oder ergänzt wurde. Bei einer Patientin (2%) konnte zwar ein Keim nachgewiesen werden, allerdings lieferte das zuständige Labor kein Antibiogramm mit.

3.1.9 Art und Dauer der Hospitalisierung bei initialer Sepsistherapie

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei initialer Sepsistherapie lag im Durchschnitt bei $12,7 \pm 10,3$ Tagen. Bei den Männern betrug sie $14,7 \pm 12,9$ Tage; bei den Frauen $11,6 \pm 8,5$ Tage.

Dreiundzwanzig Patienten (46%) mussten im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch überwacht werden. Diese Patienten waren im Durchschnitt $5,5 \pm 5$ Tage überwachungspflichtig.

3.1.10 Vergleich der Urosepsispatienten mit und ohne initialer Steintherapie

Beim Vergleich der Patienten mit ($n=27$) und ohne ($n=23$) initialer Steintherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz der Rehospitalisierung ($p=0,967$), des Urosepsisrezidives ($p=0,118$), der Intensivpflicht ($p=0,741$), dem BMI ($p=0,263$) sowie dem gruppierten ASA- ($p=0,226$) und Charlson-Score ($p=0,340$). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied bezüglich dem Alter ($p=0,517$), der Geschlechterverteilung ($p=0,309$), dem durchschnittlichem ASA- ($p=0,498$) und Charlson-Score ($p=0,927$), der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei initialer Sepsistherapie ($p=0,916$) und

der Intensivaufenthaltsdauer ($p=0,730$) sowie dem Erregerspektrum ($p=0,317$). Tabelle 3.3 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3.3: Statistische Auswertung der Urosepsispatienten mit und ohne Steintherapie im infektfreien Intervall

	Mit Stein- therapie (n=27)	Ohne Stein- therapie (n=23)	Chi ² -Test	T-Test
Alter in Jahren	67,6 ± 11,9	69,7 ± 9,7		$p=0,517$
Geschlechterverteilung (m vs. w)	8 vs. 19	10 vs. 13	$p=0,309$	
BMI in kg/m ²	26,9 ± 5,2	29,8 ± 9,4		$p=0,263$
Gruppiertes ASA-Score (1-2 vs. 3-5)	14 vs. 13	8 vs. 15	$p=0,226$	
Durchschnittlicher ASA-Score	2,6 ± 0,9	2,7 ± 1		$p=0,498$
Gruppiertes Charlson-Score (<3 vs. ≥3)	14 vs. 13	15 vs. 8	$p=0,340$	
Durchschnittlicher Charlson-Score	2,4 ± 2,2	2,4 ± 1,9		$p=0,927$
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen bei initialer Sepsistherapie	12,6 ± 8,7	12,9 ± 12,1		$p=0,916$
- davon Intensivaufenthaltsdauer	5,9 ± 6,2	5,1 ± 3		$p=0,730$
Anzahl Pat. mit Intensivpflichtigkeit während der Hospitalisierung	13/27 (48,1%)	10/23 (43,5%)	$p=0,741$	
Anzahl Pat. mit Rehospitalisierung nach initialer Sepsistherapie	6/27 (22,2%)	5/23 (21,7%)	$p=0,967$	
Anzahl Pat. mit Urosepsisrezidiv nach initialer Sepsistherapie	0/27	2/23 (8,7%)	$p=0,118$	
Anzahl Pat. mit grampositiven (+) vs. gramnegativen (-) Erregern ¹	3 (+) vs. 18 (-) (n=21)	1 (+) vs. 19 (-) (n=20)	$p=0,317$	

¹ Geringere Fallzahl, da nicht bei allen Patienten ein Keimnachweis möglich war. Keimnachweis aus Blut- oder Urinkultur.

3.2 Kontrollgruppe

Zur Kontrollgruppe gehörten alle Patienten mit Urosepsis auf Grund einer Obstruktion, die nicht durch eine Urolithiasis sondern durch eine andere Genese verursacht wurde. Die Patienten mussten mindestens 60 Jahre alt sein und/oder einen Charlson-Score von mindestens drei Punkten haben.

3.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Kontrollgruppe bestand aus 45 Patienten, davon waren 19 Patienten (42,2%) männlich und 26 Patienten weiblich (57,8%). Das Durchschnittsalter lag bei $73,7 \pm 9,5$ Jahren. Für die Frauen ergab sich ein Durchschnittsalter von $73,2 \pm 9,7$ Jahren. Die Männer waren durchschnittlich $74,4 \pm 9,4$ Jahre alt.

3.2.2 Labor- und patientenspezifische Parameter

Bei 36 Patienten konnte anhand von Gewicht und Größe der BMI berechnet werden. Dieser lag im Durchschnitt bei $26,9 \pm 5,6$ kg/m². Bei den Frauen (n=20) lag der BMI durchschnittlich bei $27,3 \pm 6,6$ kg/m²; bei den Männern (n=16) bei $26,3 \pm 4,2$ kg/m².

Die durchschnittliche Höchsttemperatur während des Urosepsisgeschehens lag bei $38 \pm 1,35$ °C.

Bei 35 Patienten (77,8%) zeigte sich im Akutgeschehen eine Leukozytose. Die Leukozytenzahl bei diesen Patienten lag im Durchschnitt bei $22,8 \pm 15,2$ /nl.

Vierzig Patienten (88,9%) wiesen einen erhöhten Kreatininwert auf, welcher im Mittel bei $3,1 \pm 1,8$ mg/dl lag.

Vierzehn Patienten (31,1%) wiesen eine erniedrigte Thrombozytenzahl auf, wobei der durchschnittliche Thrombozytenwert bei $98,4 \pm 28,1$ /nl lag. Zweiundzwanzig Patienten (48,9%) zeigten einen erniedrigten Quickwert von durchschnittlich $54,7 \pm 11\%$. Bei 24 Patienten (53,3%) lag eine erhöhte Thromboplastinzeit mit durchschnittlich $61,4 \pm 29,6$ s vor. Tabelle 3.4 verdeutlicht diese Ergebnisse.

Tabelle 3.4: Labor- und patientenspezifische Parameter der Kontrollgruppe (n=50)

		Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
Leukozytose	Nein	10			
	Ja	35			
Leukozyten /nl			22,8 ± 15,2	11,2	96,8
Kreatininerhöhung	Nein	5			
	Ja	40			
Kreatinin in mg/dl			3,1 ± 1,8	1	8,4
Quickwert in %			54,7 ± 11	31	68
Thromboplastinzeit in Sekunden			61,4 ± 29,6	40,6	184,5
Temperatur in °C			38 ± 1,35	35,3	40,2

3.2.3 Risikoprofil

Bezüglich des Charlson-Scores ergab sich folgendes Verteilungsmuster:

- 0 Punkte: 5 Patienten (11,1%)
- 1 Punkt: 2 Patienten (4,4%)
- 2 Punkte: 10 Patienten (22,2%)
- 3 Punkte: 8 Patienten (17,8%)
- 4 Punkte: 9 Patienten (20%)
- 5 Punkte: 3 Patienten (6,7%)
- 6 Punkte: 4 Patienten (8,9%)
- 7 Punkte: 2 Patienten (4,4%)
- 8 Punkte: 1 Patient (2,2%)
- 9 Punkte: 1 Patient (2,2%)

Die Auswertung des ASA-Scores ergab folgende Werte:

- ASA 1: 3 Patienten (6,7%)
- ASA 2: 8 Patienten (17,8%)
- ASA 3: 20 Patienten (44,4%)
- ASA 4: 13 Patienten (28,9%)
- ASA 5: 1 Patient (2,2%)

3.2.4 Urosepsisursache

Bei 15 Patienten (33,3%) führte eine Harnleiterobstruktion durch einen komprimierenden Tumor zur Harnabflussstörung und somit zur Urosepsis. Bei 9 Patienten (20%) konnte keine Ursache der Harnabflussstörung gefunden werden. In jeweils 8 Fällen (17,8%) lag eine Störung im Bereich der Prostata (z.B. durch eine obstruktive Prostatahyperplasie oder ein Prostatakarzinom) oder ein stenosierendes Urothelkarzinom vor. Bei 5 Patienten (11,1%) zeigte sich eine Nierenbeckenabgangsenge. Abbildung 3.7 veranschaulicht diese Ergebnisse.

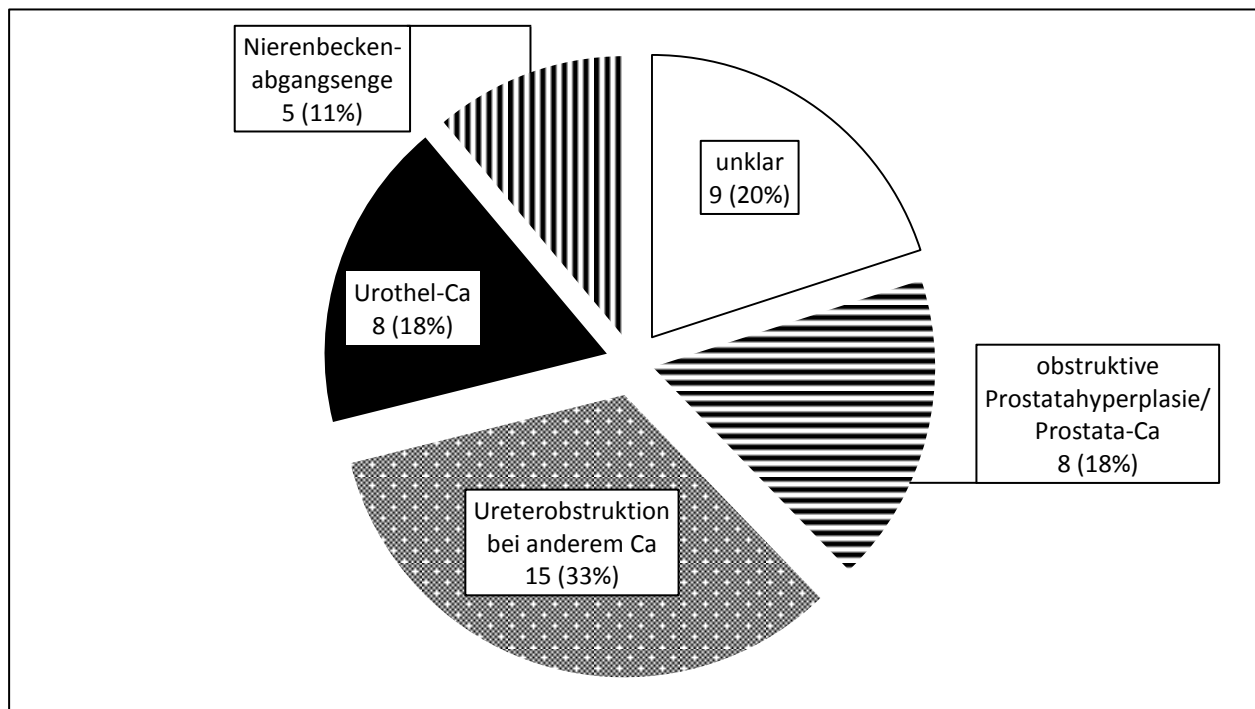


Abbildung 3.7: Urosepsisursachen der Kontrollgruppe in absoluten Zahlen und in Prozent (n=45)

3.2.5 Harnstau und Harnableitung

Insgesamt zeigten 43 Patienten (95,6%) einen initialen Harnstau, davon 7 Patienten (15,6%) einen Harnstau I. Grades, 21 Patienten (46,7%) einen Harnstau II. Grades, 11 Patienten (24,4%) einen Harnstau III. Grades und 4 Patienten (8,9%) einen Harnstau IV. Grades.

Bei 44 Patienten (97,8%) erfolgte während des akuten Sepsisgeschehens eine primäre Harnableitung. Von allen Patienten wurden 19 (42,2%) mit einer Doppel-J-Ureterschleife abgeleitet. Siebzehn Patienten (37,8%) erhielten einen Nierenfistelkatheter. Acht Patienten (17,8%) wurde mit Hilfe einer Mono-J-Ureterschleife abgeleitet, welche nach Abklingen der

akuten Urosepsis auf eine Doppel-J-Ureterschleife gewechselt wurde. Abbildung 3.8 zeigt diese Ergebnisse.

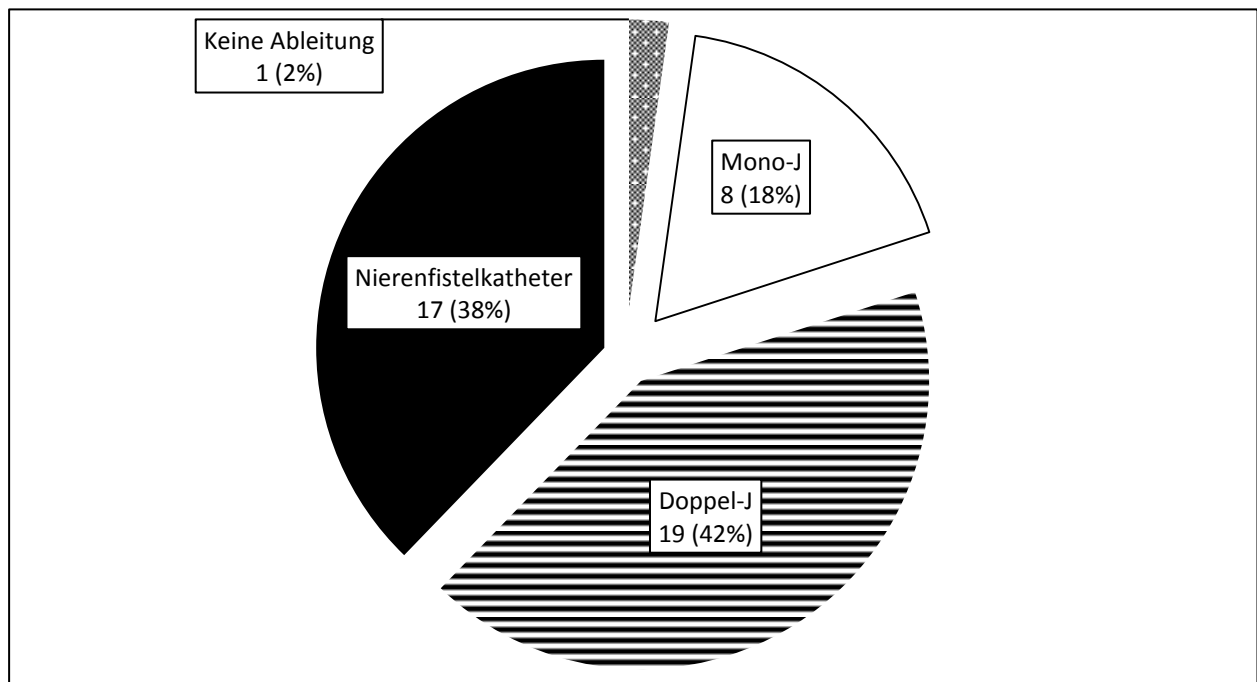


Abbildung 3.8: Art der Harnableitung der Kontrollgruppe in absoluten Zahlen und in Prozent (n=45)

3.2.6 Therapie

Drei Patienten (6,7%) erhielten eine spezielle Therapie ihrer Harnabflussstörung. Eine Patientin wurde nephrektomiert, eine Patientin wurde ureterorenoskopiert und eine weitere Patientin erhielt eine Nierenbeckenplastik bei Harnleiterabgangsenge.

3.2.7 Urosepsisrezidiv und Rehospitalisierung

Es kam bei 4 Patienten (8,9%) innerhalb von 9 Monaten nach stattgehabter Urosepsis zu einem Rezidiv. Von diesen 4 Patienten wurde eine Patientin im infektfreien Intervall unilateral nephrektomiert. Zu einer Rehospitalisierung auf Grund eines Harnwegsinfektes in diesem Zeitraum kam es bei 20 Patienten (44,4%), von denen 2 Patientinnen initial eine Therapie ihres Harnabflusshindernisses erhielten.

3.2.8 Keimspektrum und antibiotische Therapie

Bei 36 Patienten (100%) gelang ein Keimnachweis als infektiöse Ursache der Urosepsis. Dabei war *E. coli* bei 21 Patienten (58,3%) als häufigster Keim vertreten. *Enterococcus faecalis* fand

sich bei 7 Patienten (19,4%). *Proteus mirabilis* konnte in drei Fällen (8,3%) nachgewiesen werden. *Staphylococcus aureus* fand sich bei zwei Patienten (5,6%). *Enterococcus cloacae*, *Citrobacter koseri* und *Klebsiella oxytoca* waren in jeweils einem Fall (2,8%) vertreten. Tabelle 3.5 zeigt das Keimspektrums von Primär- und Kontrollgruppe zusammengefasst.

Neunundzwanzig Patienten (64,4%) erhielten eine intravenöse antibiotische Therapie, welche im stationären Verlauf auf eine orale Gabe umgestellt werden konnte. Zehn Patienten (22,2%) wurden rein intravenös behandelt und 6 Patienten (13,3%) nur per os.

Fünfundzwanzig Patienten (55,6%) wurden entsprechend dem Antibiogramm testgerecht antibiotisch behandelt. Bei 11 Patienten (24,4%) zeigte sich nach Erhalt des Antibiogramms, dass die verursachenden Erreger Resistenzen gegen das initial verabreichte Antibiotikum aufwiesen, sodass die Antibiotikatherapie im Verlauf umgestellt oder ergänzt wurde. Neun Patienten (20%) erhielten auf Grund eines mangelnden Keimnachweises eine kalkulierte antibiotische Therapie. Tabelle 3.6 zeigt die Antibiotikatherapie von Primär- und Kontrollgruppe zusammengefasst.

Tabelle 3.5: Keimspektrum der Primär- und Kontrollgruppe. Angabe in absoluten und auf die Patienten mit Keimnachweis bezogenen Prozent

	Primärgruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit Keimnachweis	41 (100%)	36 (100%)
E. coli	22 (53,7%)	21 (58,3%)
Proteus mirabilis	6 (14,6%)	3(8,3%)
Pseudomonas aeruginosa	6 (14,6%)	
Morganella morganii	2 (4,9%)	
Enterococcus faecalis	2 (4,9%)	7 (19,4%)
Staphylococcus aureus	2 (4,9%)	2 (5,6%)
Klebsiella pneumoniae	1 (2,4%)	
Enterococcus cloacae		1(2,8%)
Citrobacter koseri		1(2,8%)
Klebsiella oxytoca		1(2,8%)

Tabelle 3.6: Antibiotikatherapie der Primär- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen und in Prozent

	Primärgruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=45)
Initial testgerechte Antibiotikatherapie	33 (66%)	25 (55,6%)
Antibiotikatherapie musste im Verlauf umgestellt werden	7 (14%)	11 (24,4%)
Kalkulierte Antibiotikatherapie mangels Keimnachweis	10 (20%)	9 (20%)

3.2.9 Art und Dauer der Hospitalisierung bei initialer Sepsistherapie

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei initialer Sepsistherapie betrug im Durchschnitt $12,7 \pm 6,6$ Tage. Im Vergleich blieben die Frauen ($n=26$) im Schnitt $10,9 \pm 3,9$ Tage stationär, während die Männer nach durchschnittlich $15,3 \pm 8,6$ Tagen entlassen werden konnten.

Während des stationären Verlaufs musste 15 Patienten (33,3%) intensivmedizinisch überwacht werden. Diese Patienten waren im Durchschnitt $4,9 \pm 3,7$ Tage überwachungspflichtig.

3.3 Vergleich zwischen der Primär- und Kontrollgruppe

Beim Vergleich der Kontroll- mit der Primärgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz des Urosepsisrezidives ($p=0,328$), der Intensivpflicht ($p=0,208$), dem BMI ($p=0,492$), der Geschlechterverteilung ($p=0,535$) sowie der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei initialer Sepsistherapie ($p=0,995$) und der Intensivaufenthaltsdauer ($p=0,698$). Im Gegensatz dazu bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz der Rehospitalisierung ($p=0,020$), dem durchschnittlichem ASA- ($p=0,048$) und Charlson-Score ($p=0,028$), dem Alter ($p=0,017$) sowie dem Erregerspektrum ($p=0,041$). Tabelle 3.7 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Beim Vergleich aller Patienten (Primär- und Kontrollgruppe zusammengenommen) mit Harnableitung mittels Harnleiterschiene und NFK zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung ($p=0,008$), der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei initialer Sepsistherapie ($p=0,001$), der Frequenz einer Rehospitalisierung ($p=0,040$) und der Frequenz einer Intensivpflicht ($p=0,041$) gab. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich dem Alter ($p=0,179$), dem BMI ($p=0,300$), dem durchschnittlichen ASA- ($p=0,058$) und Charlson-Score ($p=0,550$), der Intensivaufenthaltsdauer ($p=0,546$), der Frequenz eines Urosepsisrezidives ($p=0,052$) und dem Erregerspektrum ($p=0,538$). Tabelle 3.8 verdeutlicht diese Ergebnisse.

Tabelle 3.7: Statistische Auswertung von Primär- vs. Kontrollgruppe

	Primärgruppe (n=50)	Kontrollgruppe (n=45)	Chi ² -Test	T-Test
Alter in Jahren	68,6 ± 10,9	73,7 ± 9,5		p=0,017*
Geschlechterverteilung (m vs. w)	18 vs. 32	19 vs. 26	p=0,535	
BMI in kg/m ²	27,9 ± 6,8	26,9 ± 5,6		p=0,492
Durchschnittlicher ASA-Score	2,6 ± 0,9	3 ± 0,9		p=0,048*
Durchschnittlicher Charlson-Score	2,4 ± 2	3,4 ± 2,2		p=0,028*
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen bei initialer Sepsistherapie	12,7 ± 10,3	12,7 ± 6,6		p=0,995
- davon Intensivaufenthaltsdauer	5,5 ± 5	4,9 ± 3,7		p=0,698
Anzahl Pat. mit Intensivpflichtigkeit während der Hospitalisierung	23/50 (46%)	15/45 (33,3%)	p=0,208	
Anzahl Pat. mit Rehospitalisierung nach initialer Sepsistherapie	11/50 (22%)	20/45 (44,4%)	p=0,020*	
Anzahl Pat. mit Urosepsisrezidiv nach initialer Sepsistherapie	2/50 (4%)	4/45 (8,9%)	p=0,328	
Anzahl Pat. mit grampositiven (+) vs. gramnegativen (-) Erregern ¹	4 (+) vs. 37 (-) (n=41)	10 (+) vs. 26 (-) (n=36)	p=0,041*	

* bedeutet statistische Signifikanz mit p<0,05

¹ Geringere Fallzahl, da nicht bei allen Patienten ein Keimnachweis möglich war. Keimnachweis aus Blut- oder Urinkultur.

Tabelle 3.8: Statistische Auswertung aller Patienten mit Harnleiterschiene vs. NFK

	Harnleiter- schiene (n=64)	NFK (n=29)	Chi ² -Test	T-Test
Alter in Jahren	69,7 ± 10,2	72,9 ± 10,7		p=0,179
Geschlechterverteilung (m vs. w)	19 vs. 45	17 vs. 12	p=0,008*	
BMI in kg/m ²	27,9 ± 6,1	26,2 ± 6,4		p=0,300
Durchschnittlicher ASA-Score	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1		p=0,058
Durchschnittlicher Charlson-Score	2,8 ± 2,3	3 ± 1,7		p=0,550
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen bei initialer Sepsistherapie	10,2 ± 5,6	18,3 ± 11,6		p=0,001*
- davon Intensivaufenthaltsdauer	5 ± 5,3	5,9 ± 3,3		p=0,546
Anzahl Pat. mit Intensivpflichtigkeit während der Hospitalisierung	21/64 (32,8%)	16/29 (55,2%)	p=0,041*	
Anzahl Pat. mit Rehospitalisierung nach initialer Sepsistherapie	17/64 (26,6%)	14/29 (48,3%)	p=0,040*	
Anzahl Pat. mit Urosepsisrezidiv nach initialer Sepsistherapie	2/64 (3,1%)	4/29 (13,8%)	p=0,052	
Anzahl Pat. mit grampositiven (+) vs. gramnegativen (-) Erregern ¹	8 (+) vs. 44 (-) (n=52)	6 (+) vs. 17 (-) (n=23)	p=0,538	

* bedeutet statistische Signifikanz mit p<0,05

¹ Geringere Fallzahl, da nicht bei allen Patienten ein Keimnachweis möglich war. Keimnachweis aus Blut- oder Urinkultur.

Tabelle 3.9: Steinbedingte Urosepsis mit Therapie vs. steinbedingte Urosepsis ohne Therapie vs. nicht-steinbedingte Urosepsis

	Steinbedingte Urosepsis mit Steinsanierung	Steinbedingte Urosepsis ohne Steinsanierung	Nicht-steinbedingte Urosepsis
Anzahl	n=27	n=23	n=45
- davon Frauen	n=19 (70,4%)	n=13 (56,5%)	n=26 (57,8%)
- davon Männer	n=8 (29,6%)	n=10 (43,5%)	n=19 (42,2%)
Alter in Jahren	67,6 ± 11,9	69,7 ± 9,7	73,7 ± 9,5 (p=0,017)*
Minimum	35	52	55
Maximum	86	95	97
Durchschnittlicher Charlson-Score	2,4 ± 2,2	2,4 ± 1,9	3,4 ± 2,2 (p=0,028)*
Minimum	0	0	0
Maximum	10	7	9
Durchschnittlicher ASA-Score	2,6 ± 0,9	2,7 ± 1	3 ± 0,9 (p=0,048)*
Minimum	1	1	1
Maximum	5	5	5
Anzahl Pat. mit Urosepsisrezidiv nach initialer Sepsistherapie	0/27	2/23	4/45
- Inzidenz	0%	8,7%	8,9%
Anzahl Pat. mit Rehospitalisierung nach initialer Sepsistherapie	6/27	5/23	20/45 (p=0,020)*
- Inzidenz	22,2%	21,7%	44,4%
Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen bei initialer Sepsistherapie	12,6 ± 8,7	12,9 ± 12,1	12,7 ± 6,6
Minimum	5	4	3
Maximum	40	62	32
Anzahl Pat. mit Intensivpflichtigkeit während der Hospitalisierung	13/27	10/23	15/45
- Inzidenz	(48,1%)	(43,5%)	(33,3%)

* bedeutet statistische Signifikanz mit $p < 0,05$. Die statistische Signifikanz bezieht sich auf die Patienten mit nicht-steinbedingter Urosepsis (=Kontrollgruppe) im Vergleich zu den Patienten mit steinbedingter Urosepsis und Steinsanierung und steinbedingter Urosepsis ohne Steinsanierung zusammengenommen (=Primärgruppe)

4 Diskussion

Bei jüngeren Urosepsispatienten mit Urolithiasis wird die Indikation für eine Steintherapie großzügig gestellt, da der Nutzen die möglichen Risiken einer Therapie übersteigt. Bei älteren, multimorbiden Patienten mit steinbedingter Urosepsis ist dagegen abzuwägen, ob der Nutzen einer Steinsanierung deren perioperative Morbidität aufwiegt. In der Literatur gibt es für dieses spezielle Patientenkollektiv keine eindeutigen Empfehlungen und keine objektivierbaren Zahlen bezüglich der Inzidenz von Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv.

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage beantworten, ob ältere und multimorbide Patienten mit einer steinbedingten Urosepsis von einer Steinsanierung im infektfreien Intervall profitieren oder ob diese Therapie keinen Vorteil bringt und somit eine konservative Therapie mittels Harnableitung und Antibiose ausreicht. Als Messgrößen wurden dafür das Auftreten einer Rehospitalisierung oder eines Urosepsisrezidives nach initialer Sepsistherapie gewählt.

4.1 Alter und Komorbidität

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Primär- mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Primärgruppe setzte sich aus 50 Patienten mit einer Urosepsis auf Grund einer Urolithiasis zusammen. Die Kontrollgruppe bestand aus 45 Patienten mit einer Urosepsis, die durch eine Harnabflussstörung anderer Genese bedingt war. Die Patienten beider Gruppen waren mindestens 60 Jahre alt und/oder hatten einen Charlson-Score über drei Punkten.

Bezüglich des Alters war ein signifikanter Unterschied zwischen Primär- und Kontrollgruppe festzustellen. Die Patienten der Primärgruppe waren im Durchschnitt annähernd 5 Jahre jünger als die Patienten der Kontrollgruppe (68,6 Jahre vs. 73,7 Jahre; $p=0,017$). Dies könnte am ehesten daran liegen, dass die Urosepsisursache in der Kontrollgruppe in mehr als der Hälfte der Fälle ein obstruierender Tumor des Urogenital- oder Verdauungstraktes war.

In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Neoplasien des unteren Harntraktes und des Verdauungstraktes bei 70 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Altersverteilung.

Knoll et al. untersuchten 2011 in ihrer Studie über 200 000 Harnsteine aus 22 deutschen urologischen Zentren im Zeitraum von 1977 bis 2006. Dabei zeigten sie, dass kalziumhaltige Steine, Infekt- oder Harnsäuresteine vor allem im Alter zwischen 60 und 69 Jahren vorkamen; einzig Zystinsteine traten eher im Alter zwischen 20 und 39 Jahren auf (Knoll, et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit zeigte die Primärgruppe eine ähnliche Altersstruktur wie die in der Arbeit von Knoll et al. Parameter zur Steinanalyse wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben.

Des Weiteren ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Primär- und Kontrollgruppe bezüglich des durchschnittlichen ASA-Scores (2,6 vs. 3; $p=0,048$) und des durchschnittlichen Charlson-Scores (2,4 vs. 3,4; $p=0,028$). Dies lässt sich am ehesten durch die hohe Inzidenz von Malignomen in der Kontrollgruppe erklären, was mit einer erhöhten Komorbidität verbunden ist und damit eine höhere Einstufung und Punktzahl beim ASA- und Charlson-Score nach sich zieht.

Patienten mit einem geringen ASA-Score von 1-2 wurden tendenziell eher einer Steintherapie zugeführt (14 mit vs. 8 ohne Therapie) als Patienten mit einem höheren ASA-Score von 3-5 (13 mit vs. 15 ohne Therapie). Dieser Trend erreichte allerdings keine statistische Signifikanz ($p=0,226$). Bezüglich des gruppierten Charlson-Scores zeigte sich ein entgegengesetztes Bild. Patienten mit einem Charlson-Score von weniger als 3 Punkten wurden seltener einer Steintherapie zugeführt (14 mit vs. 15 ohne Therapie), wohingegen Patienten mit 3 und mehr Punkten tendenziell häufiger einer Steintherapie zugeführt wurden (13 mit vs. 8 ohne Therapie). Die Unterschiede erreichten wiederum keine statistische Signifikanz ($p=0,340$). Diese Ergebnisse legen den Rückschluss nahe, dass die Höhe des ASA- oder Charlson Scores keinen Bias bei der Entscheidung für oder gegen eine Steintherapie darstellt.

4.2 Steinsanierung nach stattgehabter Urosepsis

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die Bevölkerungs- und vor allem die Altersstruktur Deutschlands durch die steigende Lebenserwartung und die sinkenden Geburtenzahlen zunehmend verändert. Im Jahr 1960 betrug der Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung noch 11,6%. Im Jahre 2010 waren es bereits 20,6% (Statistisches Bundesamt (Hrsg.)). Verschiedene aktuelle Studien haben gezeigt, dass besonders bei den über

65-Jährigen die Prävalenz der Urolithiasis und damit auch das Risiko einer steinbedingten Urosepsis steigt (Krambeck, et al., 2012; Arampatzis, et al., 2012).

Die deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. empfiehlt in ihrer S2-Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis im Allgemeinen eine Fokussanierung, um dadurch die Letalität einer Sepsis zu reduzieren. Im Rahmen einer Urosepsisbehandlung empfehlen Book et al. sowie Wagenlehner et al. ebenfalls eine Herdsanierung nach vorangegangener Entlastung des gestauten Harntraktes. Bei einer Manipulation am Harntrakt besteht allerdings immer die Gefahr, dass es zu einer iatrogenen Keimverschleppung kommt (Meißner, et al., 2010). So stellen beispielsweise Bakteriämien oder Endotoxinämien im Rahmen von perkutanen Nephrolitholapaxien ernst zu nehmende Komplikationen dar (Kumar, et al., 2012). Eine Steinsanierung birgt somit potentiell das Risiko einer zusätzlichen Morbidität und einer verlängerten Hospitalisation. Bei sonst gesunden Patienten sollte diese, mit der Steinsanierung verbundene, Morbidität in Kauf genommen werden. Ob diese Empfehlung auch für ältere, multimorbide Patienten aufrecht zu erhalten ist, wurde in der Literatur bisher noch nicht hinreichend untersucht und war Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Von den 50 Patienten mit Urolithiasis in der Primärgruppe erhielten 27 Patienten (54%) eine Steintherapie, während bei 23 Patienten (46%) nach Entlastung des gestauten Harntraktes auf eine Entfernung des Steines verzichtet wurde. Bei 12 der 27 Urosepsispatienten mit Steintherapie konnten Daten zu perioperativen Komplikationen erhoben werden. Bei einem Patienten (8,3%) trat eine passagere kardiopulmonale Insuffizienz im Rahmen einer Nephrektomie auf. Darüber hinaus wurden keine weiteren Komplikationen der Steintherapie registriert.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine möglichst vollständige Steinsanierung die Inzidenz eines Urosepsisrezidives oder die Rehospitalisierungsfrequenz bei älteren, multimorbiden Patienten senkt. Bei den Messgrößen Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv handelt es sich um relativ ‚grobe‘ Parameter mit allerdings hoher klinischer Relevanz.

Die Vermeidung eines Urosepsisrezidives und einer damit verbundenen Rehospitalisierung senkt nicht nur die Morbidität und Mortalität der Patienten, sondern leistet auch einen wichtigen Beitrag zur Kostenkontrolle in der Krankenhausversorgung. Moerer et al. führten 2002 eine retrospektive Patientenanalyse von 385 Patienten an drei Universitätskliniken in

Deutschland durch. Die Kosten für einen intensivpflichtigen septischen Patienten lagen in ihrer Studie bei 1.318€ pro Tag. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 16,6 Tage. Jacobson et al. gaben 2004 in ihrer ebenfalls retrospektiven Datenanalyse von 81 intensivpflichtigen septischen und uroseptischen Patienten an einer Universitätsklinik in Nordschweden Behandlungskosten in Höhe von 3.139€ pro Tag an. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 4,2 Tage.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Intensivaufenthaltsdauer der 23 überwachungspflichtigen Patienten in der Primärgruppe durchschnittlich $5,5 \pm 5$ Tage und die der 15 überwachungspflichtigen Patienten in der Kontrollgruppe $4,9 \pm 3,7$ Tage. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten der Arbeit von Jacobson et al., was sich durch das ähnliche Patientenkollektiv mit uroseptischen Patienten erklären lässt. Im Gegensatz dazu waren die untersuchten Patienten von Moerer et al. knapp dreimal so lange intensivpflichtig wie die Patienten der vorliegenden Arbeit. Ein Grund hierfür könnte das größere Patientenkollektiv unter Einschluss anderer Sepsisformen sein. Die Urosepsis zählt zu den Sepsisformen mit benignerem Verlauf (Wagenlehner, et al., 2010).

In der Primärgruppe lag die Inzidenz eines Urosepsisrezidives nach Steinsanierung bei 0% und die Inzidenz einer Rehospitalisierung bei 22,2%. Bei den Patienten ohne Steintherapie zeigte sich eine Inzidenz für ein Urosepsisrezidiv von 8,7% und für eine Rehospitalisierung von 21,7%. Somit senkte die Steinsanierung im infektfreien Intervall nach initialer Urosepsis die Inzidenz eines Urosepsisrezidives (0% vs. 8,7%), wohingegen die Inzidenz für eine Rehospitalisierung auf gleichem Niveau blieb (22,2% vs. 21,7%). Für beide Parameter – Urosepsisrezidiv ($p=0,118$) und Rehospitalisierung ($p=0,967$) – ergab sich zwischen den Gruppen Steintherapie vs. keine Steintherapie kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit handelt es sich hierbei lediglich um einen Trend.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann die Frage, ob eine Steinsanierung bei älteren, multimorbiden Urosepsispatienten mit Urolithiasis sinnvoll oder verzichtbar ist, nicht endgültig geklärt werden. Die Inzidenz der Rehospitalisierung und des Urosepsisrezidives war innerhalb der relativ kleinen Patientenkohorte zu niedrig, um daraus valide Schlussfolgerungen ziehen zu können. Man kann lediglich feststellen, dass die Urosepsispatienten mit Steintherapie tendenziell weniger Rezidive entwickelten als die Urosepsispatienten ohne Steintherapie. Die

Inzidenz der Rehospitalisierung war in beiden Gruppen in etwa gleich hoch. Die perioperative Komplikationsrate der Steintherapie war in unserem Patientenkollektiv erfreulich gering. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Datenerhebung hierzu unvollständig war. Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass die Steinsanierung bei älteren, multimorbiden Urosepsispatienten mit Urolithiasis weder zu einer wesentlichen Erhöhung noch zu einer Senkung der Patientenmorbidity führt.

Es stellt sich die Frage, welche Therapiekosten mit einer Steinsanierung einhergehen. Mehrere Arbeiten zeigten, dass die ESWL gegenüber der URS kostenintensiver ist (Matlaga, et al., 2012; Collins, et al., 2004; Salem, 2009; Knoll, et al., 2005). Ein Grund hierfür sind die hohen Anschaffungs- und Instandhaltungskosten eines Lithotripters für die ESWL (Collins, et al., 2004). So belaufen sich die Kosten für eine ESWL auf durchschnittlich 4.225\$ und für eine URS auf durchschnittlich 2.645\$ (Lotan, et al., 2002). Weiterhin ist die Steinfreiheitsrate nach ESWL nachgewiesenermaßen geringer als nach URS (Knoll, et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit war bei 53,8% der ESWL-therapierten Patienten und bei 44,4% der URS-therapierten Patienten ein Zweiteingriff auf Grund persistierender Konkremente notwendig.

Ng verglich in seiner Übersichtsarbeit von 2009 die Steinfreiheitsrate nach URS, PCNL und ESWL. Es wurden dabei Patienten verglichen, die entweder jünger oder älter als 60 Jahre waren. Der Studie zufolge zeigten URS und PCNL eine altersunabhängige Steinfreiheitsrate. Nach ESWL hingegen zeigten ältere Patienten mit Nephrolithiasis eine geringere Steinfreiheits- und höhere Komplikationsrate als jüngere Patienten. Ein Grund für die geringere Effektivität der ESWL bei älteren Patienten mit Nierensteinen könnten Veränderungen des Nierenparenchyms auf Grund altersbedingter Glomerulosklerose sein (Ng, 2009). Um den Abgang der Desintegrate nach ESWL zu fördern ist eine ausreichende Mobilisation und Flüssigkeitsaufnahme notwendig. Beides ist bei älteren, multimorbiden und möglicherweise bettlägerigen Patienten nur bedingt gewährleistet.

Innerhalb der Kontrollgruppe ohne Steinnachweis lag die Inzidenz des Urosepsisrezidives bei 8,9% und der Rehospitalisierung auf Grund einer erneuten Infektbehandlung bei 44,4%. Patienten mit Urosepsis ohne Steinnachweis haben somit ein vergleichbares Risiko für ein Urosepsisrezidiv wie nicht-steinsanierte Patienten mit Urolithiasis (8,9% vs. 8,7%). In Tabelle 3.9 sind die Daten der Patienten mit steinbedingter Urosepsis und Steintherapie, steinbedingter

Urosepsis ohne Steintherapie und nicht-steinbedingter Urosepsis vergleichend gegenüber gestellt. Es zeigte sich, dass die Inzidenz der Rehospitalisierung zur Behandlung eines urogenitalen Infektes (44,4%) in der Kontrollgruppe signifikant ($p=0,020$) höher war als in der Primärgruppe mit Steintherapie (22,2%) oder ohne Steintherapie (21,7%). Eine Erklärung hierfür könnten das schon unter 4.1 genannte signifikant höhere Alter und die signifikant höhere Komorbidität in der Kontrollgruppe sein. Beide Faktoren können zu einer höheren Infektanfälligkeit beitragen.

4.3 Harnleiterschiene vs. Nierenfistelkatheter

Die Sicherstellung des Harnabflusses aus dem gestauten Harntrakt spielt bei der Akutbehandlung der Urosepsis und bei deren Prophylaxe eine entscheidende Rolle. In Frage kommen dabei die endoskopische Harnleiterschienung oder die Anlage eines perkutanen Nierenfistelkatheters (NFK). Christoph et al. untersuchten 2005 in ihrer Studie 50 Patienten mit einer Urosepsis unterschiedlicher Genese. Dabei erhielten 35 Patienten (70%) einen NFK und 15 Patienten (30%) eine Harnleiterschienung, wobei die Patienten mit NFK länger hospitalisiert wurden als die Patienten mit Harnleiterschienung. Darüber hinaus konnten in der Studie keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des klinischen Verlaufs festgestellt werden. Allerdings wurden sowohl die Parameter ‚Rehospitalisierung‘ und ‚Urosepsisrezidiv‘ als auch die Geschlechterverteilung in der Arbeit von Christoph et al. nicht untersucht.

Ku et al. untersuchten 2004 in ihrer Arbeit die Harnableitung von 148 Patienten mit tumorbedingter Ureterobstruktion. Die Art der neoplastischen Veränderung und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden dabei nicht dokumentiert. Es erfolgte ein Vergleich von NFK und Harnleiterschienung an Hand der Parameter ‚fiebrhafte Episode‘ und ‚akute Pyelonephritis‘. Achtzig Patienten (54,1%) erhielten einen NFK und 68 Patienten (45,9%) eine Harnleiterschiene. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 40:40 beim NFK und 26:42 bei der Harnleiterschiene. Bei den 80 Patienten mit NFK traten in 7 Fällen (10,3%) eine fiebrhafte Episode und in 3 Fällen (3,8%) eine akute Pyelonephritis als Komplikation auf. Von den 68 Patienten mit Harnleiterschienung zeigten im Verlauf 12 Patienten (15%) eine fiebrhafte Episode und 4 Patienten (5,9%) eine akute Pyelonephritis. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit das Gesamtkollektiv, so erhielten insgesamt 64 Patienten (67,4%) eine Harnleiterschienung, 29 Patienten (30,5%) einen NFK und drei Patienten (2,1%) keine Ableitung. Hier zeigt sich ein Unterschied zu den Arbeiten von Christoph et al. sowie Ku et al., in denen jeweils mehr Patienten einen NFK als eine Harnleiterschiene erhielten. Bei Patienten mit tumorös bedingter Harnleiterobstruktion kann das Einlegen einer Harnleiterschiene technisch schwierig sein und mit einer höheren Komplikationsrate einhergehen als das Einlegen eines NFK (Ku, et al., 2004). In der Studie von Ku et al. wurden nur Patienten mit neoplastisch bedingter Harnleiterobstruktion eingeschlossen. Dies erklärt die häufigere Anwendung eines NFK.

Eine Harnleiterschiene wurde in der hier vorliegenden Arbeit signifikant öfter bei Frauen eingesetzt, während ein NFK häufiger bei Männern zum Einsatz kam. Diese Verteilung kann im Wesentlichen durch die anatomischen Verhältnisse erklärt werden: während beim Mann die lange Harnröhre und/oder eine altersbedingte benigne Prostatahyperplasie die Anwendung bzw. den regelmäßigen Wechsel einer Harnleiterschiene erschweren kann, ist dies bei Frauen, auf Grund der kürzeren Harnröhre, seltener der Fall. Demnach ist die Harnableitung mittels NFK bei älteren Männern tendenziell einfacher. Die Arbeit von Ku et al. zeigte ähnliche Ergebnisse bezüglich der Geschlechterverteilung. Die Verteilung war beim NFK zwar ausgeglichen (40:40), allerdings erhielten deutlich weniger Männer eine Harnleiterschiene als Frauen (26:42).

In der vorliegenden Arbeit mussten die Patienten mit NFK ($18,3 \pm 11,6$ Tage) länger stationär behandelt werden als die Patienten mit Harnleiterschienung ($10,2 \pm 5,6$ Tage). Hier lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p=0,001$). In der Arbeit von Christoph et al. wurden die Patienten mit NFK im Median 19,7 Tage und die Patienten mit Harnleiterschiene 10,7 Tage hospitalisiert. Beide Arbeiten zeigen somit ähnliche Ergebnisse. Allerdings muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Aufenthaltsdauer als Durchschnittswert und in der Arbeit von Christoph et al. als Median angegeben wurde. Christoph et al. begründeten den längeren Krankenhausaufenthalt von NFK-Patienten mit der aufwändigeren Handhabung des NFK (z.B. bei Dislokation) und der damit verbundenen Morbidität. Hierzu lieferte die vorliegende Arbeit keine Daten.

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten mit NFK gegenüber den Patienten mit Harnleiterschienung, unabhängig von einer stattgehabten Steintherapie, eine signifikant höhere

Frequenz einer Rehospitalisierung ($p=0,040$) und einer Intensivpflichtigkeit ($p=0,041$). Dies könnte durch eine tendenziell höhere Morbidität der Patienten in der NFK-Gruppe erklärt werden, auch wenn die Unterschiede beim ASA-/Charlson-Score zwischen den Kohorten ‚Harnleiterschienne‘ vs. ‚NFK‘ keine statistische Signifikanz erreichten.

4.4 Keimspektrum

Die Kenntnis des Erregers einer Urosepsis ist für deren Behandlung von entscheidender Bedeutung. Erfahrungsgemäß sind vor allem Darmbakterien für Infektionen im urogenitalen Bereich verantwortlich. Christoph et al. zeigten in ihrer Arbeit mit 50 uroseptischen Patienten von 2005, dass in 53,3% der Fälle *Escherichia coli* und in 20% der Fälle Enterokokken für die Urosepsis verantwortlich waren. Sie unterschieden allerdings nicht zwischen gramnegativen und grampositiven Keimen. Chin et al. untersuchten in ihrer Arbeit von 2010 insgesamt 86 Patienten älter als 65 Jahre mit bakteriellen Infektionen des Urogenitaltraktes. In 79 Fällen (91,9%) fanden sie gramnegative und in 7 Fällen (7,4%) grampositive Bakterien als Verursacher des Infektes. Außerdem zeigten sie, dass gramnegative Keime eher bei nosokomialen Infektionen und bei Männern auftraten, während grampositive Keime vor allem bei Patienten mit chronischer Katheterapplikation nachgewiesen wurden.

In der vorliegenden Arbeit war *E. coli* der am häufigsten nachgewiesene Keim. Er konnte bei 43 von 77 Patienten (55,8%) mit Keimnachweis isoliert werden. Enterokokken zeigten sich bei 10 Patienten (13%). Grampositive Keime konnten bei 14 Patienten (18,2%) nachgewiesen werden, während gramnegative Keime bei 63 Patienten (81,8%) auftraten. Zwischen Primär- und Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,041$) bezüglich des Keimspektrums. So konnten in der Kontrollgruppe signifikant mehr grampositive Erreger (10 von 36; 27,8%) nachgewiesen werden als in der Primärgruppe (4 von 41; 9,8%). Bezüglich des Keimspektrums und der Verteilung gramnegative/grampositive Erreger zeigen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen von Christoph et al. und Chin et al. im Einklang.

4.5 Limitationen der Arbeit

Eine bedeutende Limitation der Arbeit zeigte sich bezüglich der zu untersuchenden Parameter Rehospitalisierung und Urosepsisrezidiv. Für beide Parameter lagen messbare Daten nur für den Fall der Aufnahme in der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor. Eventuelle Krankenhausaufenthalte an anderen Kliniken wurden zwar an Hand der dokumentierten Anamnese und des Arztbriefes ausgeschlossen, konnten allerdings – bedingt durch das Studiendesign als retrospektive Datenanalyse – nicht durch direkte Befragung des Patienten verifiziert werden. Ferner ist das Patientenkollektiv für die Stratifizierung nach bestimmten Parametern wie Rehospitalisierung oder Urosepsisrezidiv zu klein bzw. sind die zu messenden, klinisch relevanten, Ereignisse zu selten eingetreten, um signifikante Unterschiede nachzuweisen. Weiterhin lagen nicht für alle steintherapierten Patienten verlässliche Daten zu perioperativen Komplikationen und Steinfreiheitsraten vor.

Aus diesem Grund wäre für eine Validierung der vorliegenden Ergebnisse eine prospektive multizentrische Studie mit einem größeren Patientenkollektiv geeignet.

4.6 Fazit

Aufgrund der Daten der vorliegenden Arbeit kann der Erfolg einer Steinsanierung bei älteren, multimorbiden Patienten nicht definitiv nachgewiesen werden. Die Steintherapie per se ist bei diesem selektierten Patientenkollektiv nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate behaftet. Die Inzidenz des Urosepsisrezidives und die Frequenz der Rehospitalisierung kann durch die Steinsanierung jedoch nicht signifikant gesenkt werden. Die alleinige Harnableitung, unter Verzicht auf eine Steinsanierung im infektfreien Intervall, erscheint somit bei älteren, multimorbiden Patienten als Therapiekonzept zur Vermeidung einer erneuten Urosepsis sinnvoll. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Steintherapie sollten nicht zuletzt auch die Kosten derselben berücksichtigt werden. Bezüglich der Wahl der Steintherapiemethode können anhand der vorliegenden Ergebnisse, keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Die aktuelle Literatur deutet darauf hin, dass URS, PCNL und ESWL, unabhängig vom Patientenalter, ähnliche Ergebnisse liefern, wobei die Steinfreiheitsrate nach ESWL niedriger ist als nach URS und PCNL. Darüber hinaus sind auch die höheren Therapiekosten der ESWL

gegenüber der URS zu berücksichtigen. Um die Kohorte der alten und multimorbiden Steinpatienten genauer untersuchen zu können, sind weitere Arbeiten mit größeren Fallzahlen erforderlich.

5 Literaturverzeichnis

1. **Arampatzis S, Lindner G, Irmak F, et al.** Geriatric urolithiasis in the emergency department: risk factors for hospitalisation and emergency management patterns of acute urolithiasis. *BMC Nephrology*. 13:117, 2012
2. **Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen, Arbeitskreis „Endourologie und Steinerkrankung“ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie.** S2-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (Teil 1: Diagnostik und Therapie). *Der Urologe*. 48 (8):917–924, 2009
3. **Axer H, Wohlfarth M, Meisner M, et al.** Procalcitonin als Marker einer schweren Sepsis bei einer immunsupprimierten Patientin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 39:97-102, 2004
4. **Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K.** Sepsis - Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Anaesthesist*. 55 (8):835–845, 2006
5. **Bichler KH, Eipper E, Naber K.** Infektinduzierte Harnsteine. *Der Urologe [A]*. 42 (1):47-55, 2003
6. **Book M, Lehmann LE, Schewe J-C, Weber S, Stüber F.** Urosepsis - Aktuelle Therapie und Diagnostik. *Der Urologe [A]*. 44 (4):413-424, 2005
7. **Brunkhorst M.** Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwekes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 41:43-44, 2006
8. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 40 (5):373-383, 1987
9. **Chin BS, Kim MS, Han SH, et al.** Risk factors of all-cause in-hospital mortality among Korean elderly bacteremic urinary tract infection (UTI) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 52:e50-e55, 2011

10. **Christoph F, Weikert S, Müller M, Miller K, Schrader M.** How septic is urosepsis? Clinical course of infected hydronephrosis and therapeutic strategies. *World J Urol.* 23:243–247, 2005
11. **Cobb JP, Buchman TG, Karl IE, Hotchkiss RS.** Molecular biology of multiple organ dysfunction: injury, adaptation, and apoptosis. *Surgical Infections.* 1 (3):207-213, 2000
12. **Collins JW, Keeley Jr FX, Timoney A.** Cost analysis of flexible ureterorenoscopy. *BJU International.* 93:1023-1026, 2004
13. **Deutsche Sepsis-Gesellschaft E.V.** *Deutsche Sepsis-Gesellschaft E.V.* [Online] [Zitat vom: 13. April 2011.] <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Geschichte+der+Sepsis?sid=cKVrocQD8YqmuTDts6SDRw&iid=1>
14. **Dörner T, Feldkamp J, Kunze J [Hrsg.].** *Pschyrembel.* 260., neu bearbeitete Auflage. Berlin: Walter de Gruyter, 2004
15. **Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al.** Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 33:606-618, 2007
16. **Fleming A.** On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *The British Journal Of Experimental Pathology.* 10:226-236, 1929
17. **Fraunberger P, Drexel H, Walli AK.** Pathophysiologie der Sepsis und deren mögliche Beeinflussung durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. *Dtsch Med Wochenschr.* 135:2128–2132, 2010
18. **Herold, G.** *Innere Medizin.* Köln, 2008:295
19. **Hochreiter M, Schroeder S.** Prokalzitoninbasierte Algorithmen. *Der Anaesthesist.* 60 (7):661–673, 2011

20. **Hof H, Dörries R.** *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie.* Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe, 2009
21. **Holtmann H, Bobkowski M.** *Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene.* München: Elsevier, 2008
22. **Jacobson S, Johansson G, Winsö O.** Primary sepsis in a university hospital in northern Sweden: A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 48:960-967, 2004
23. **Knoll T, Wendt-Nordahl G, Trojan L, Wenke A, Roeder N, Alken P.** Aktuelle Aspekte der Steintherapie. *Aktuelle Urologie.* 36:47-54, 2005
24. **Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp B, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G.** Urolithiasis Through the Ages: Data on More Than 200,000 Urinary Stone Analyses. *The Journal Of Urology.* 185:1304-1311, 2011
25. **Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Rule AD.** Effect of Age on the Clinical Presentation of Incident Symptomatic Urolithiasis in the General Population. *The Journal Of Urology.* 189:158-164, 2013
26. **Kreymann G, Wolf M.** Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine neue Terminologie? *Anäschesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 31:9-14, 1996
27. **Ku JH, Lee SW, Jeon HG, Kim HH, Oh SJ.** Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? *Urology.* 64 (5):895-899, 2004
28. **Kumar S, Bag S, Ganesamoni R, Mandal AK, Taneja N, Singh SK.** Risk factors for urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: role of 1 week of nitrofurantoin in reducing the risk of urosepsis. *Urol Res.* 40:79-86, 2012
29. **Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK.** Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical Care Medicine.* 40 (3):754-761, 2012

30. **Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, Cadeddu JA, Pearle MS.** Management Of Ureteral Calculi: A Cost Comparison And Decision Making Analysis. *The Journal Of Urology*. 167:1621-1629, 2002
31. **Marx G, Reinhart K.** Urosepsis: from the intensive care viewpoint. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1:S79-84, 2008
32. **Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE.** Economic Outcomes of Treatment for Ureteral and Renal Stones: A Systematic Literature Review. *The Journal Of Urology*. 188:449-454, 2012
33. **Meißner A, Mamoulakis C, Laube N.** Harnwegsinfektion und Urolithiasis. *Der Urologe*. 49 (5):623-628, 2010
34. **Miernik A, Wilhelm K, Ardelt P, Bulla S, Schoenthaler M.** Moderne Steintherapie - Ist die Ära der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie zu Ende? *Der Urologe*. 51 (3):372-377, 2012
35. **Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al.** Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med*. 28:1440-1446, 2002
36. **Müller M, Haag P, Hanhart N.** *Gynäkologie und Urologie 2010/11*. 5. Auflage. Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2009:275-283
37. **Ng CF.** The effect of age of age on outcomes in patients undergoing treatment for renal stones. *Current Opinion in Urology*. 19:211-214, 2009
38. **Reinhart K, Brunkhorst FM.** Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis - 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vreeinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2010
39. **Rinnab L, Gschwend JE, Hautmann RE, Straub M.** Rationale Therapie der Urolithiasis in der täglichen Praxis. *Dtsch Med Wochenschr*. 129:2361–2365, 2004
40. **Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.).** Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Auflage, 2012

41. **Salem HK.** A Prospective Randomized Study Comparing Shock Wave Lithotripsy and Semirigid Ureteroscopy for the Management of Proximal Ureteral Calculi. *Urology*. 74 (6):1216-1221, 2009
42. **Scholz L, Vater J, Keppeler P, Krämer.** *Basics Anästhesie und Intensivmedizin*. 1. Auflage. München: Elsevier GmbH, 2008:46
43. **Schottmueller H.** Klassische Definition der Sepsis. *Verhandl dt Kongress Inn Med*. 31:257-280, 1914
44. **Song Y, Fei X, Song Y.** Percutaneous Nephrostomy Versus Indwelling Ureteral Stent in the Management of Gynecological Malignancies. *International Journal of Gynecological Cancer*. 22 (4):697-702, 2012
45. **Statistisches Bundesamt (Hrsg.).** Destatis - Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch 2012*. [Online] [Zitat vom: 04. Februar 2013.] S. 31, Tab. 2.1.10.
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?__blob=publicationFile
46. **Trappe U, Riess H.** Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis. *Hämostaseologie*. 25:175-182, 2005
47. **Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Weigand MA, Weidner W.** Urosepsis und Therapie. *Der Urologe*. 49 (5):618-622, 2010
48. **Weismüller K, Bauer M, Hofer S, Weigand MA.** Sepsis - Die Bedeutung der neuroendokrinen Achse in der Pathophysiologie der Sepsis. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 45:574-578, 2010

6 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Matthias Albrecht, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ‚Nutzen der Steinsanierung nach stattgehabter Urosepsis bei älteren, multimorbiden Patienten mit Urolithiasis‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, Ort

Unterschrift

7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. T. Florian Fuller für die Überlassung des Dissertationsthemas, die zahlreichen Anregungen, den fachlichen Rat und die Unterstützung bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Katja Stier für die engagierte Betreuung und Hilfestellung bei Fragen während der Umsetzung des Dissertationsthemas.

1000 Dank an Cata und Joanna für die vielen hilfreichen Ratschläge.

Franzi, vielen Dank für deine unermüdliche Unterstützung, die kleinen Tritte und das Rückenfreihalten bei der Fertigstellung der Arbeit sowie die Geduld, die du währenddessen mit mir hattest.

Ein riesiger Dank gilt meiner Familie, die mich auf meinem Lebensweg stets unterstützt und mir immer vertraut hat. Ohne Eure Hilfe und Euer Vertrauen wäre ich nicht an dem Punkt, an dem ich jetzt bin.

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.