

Charakteristika und Verlauf von  
asymptomatischen und symptomatischen  
Bakteriurien nach Nierentransplantation

Eine retrospektive monozentrische Studie

**Dissertation**  
**zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät**  
**der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Johannes Ruhe

geboren am 15.08.1992 in Heidelberg

## **Gutachter**

1. Herr PD Dr. med. habil. Martin Busch,  
Klinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Jena
2. Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Pfister,  
Klinik/Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Jena
3. Herr Prof. Dr. med. habil. Matthias Girndt,  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Halle (Saale)

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2018**

**Tag des Staatsexamens: 14.12.2017**

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                          | III |
| 1 Zusammenfassung.....                               | 1   |
| 2 Einleitung .....                                   | 4   |
| 2.1 Definitionen und Epidemiologie.....              | 4   |
| 2.2 Risikofaktoren.....                              | 5   |
| 2.3 Diagnostik und Therapie.....                     | 6   |
| 2.4 Asymptomatische Bakteriurien.....                | 9   |
| 3 Ziele der Arbeit .....                             | 13  |
| 4 Methoden .....                                     | 14  |
| 4.1 Studiendesign.....                               | 14  |
| 4.2 Definitionen .....                               | 15  |
| 4.2.1 Episoden .....                                 | 15  |
| 4.2.2 Intensität der Immunsuppression.....           | 16  |
| 4.2.3 Gruppen asymptomatischer Bakteriurien .....    | 17  |
| 4.3 Beobachtungszeitraum und Endpunkte.....          | 18  |
| 4.4 Daten und Analyse.....                           | 19  |
| 4.4.1 Erreger .....                                  | 19  |
| 4.4.2 Laborwerte .....                               | 20  |
| 4.5 Statistische Methoden .....                      | 20  |
| 4.6 Ethik.....                                       | 22  |
| 5 Ergebnisse .....                                   | 23  |
| 5.1 Patienten.....                                   | 23  |
| 5.2 Mortalität, Rejektion, Transplantatversagen..... | 24  |
| 5.3 Episoden.....                                    | 24  |
| 5.3.1 Jegliche Episoden .....                        | 24  |
| 5.3.2 Asymptomatische Episoden.....                  | 26  |
| 5.3.3 Symptomatische Episoden.....                   | 27  |
| 5.3.4 Zeitabhängigkeit der Episoden .....            | 28  |
| 5.3.5 Episodenvergleich.....                         | 29  |
| 5.4 Erreger.....                                     | 36  |
| 5.4.1 Häufigste Erreger.....                         | 36  |
| 5.4.2 Gramverhalten .....                            | 38  |

---

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 5.4.3 | Keimzahlen .....   | 39 |
| 5.5   | Asymptomatische Bakteriurien.....                                | 43 |
| 5.5.1 | Einteilung nach Schweregrad .....                                | 43 |
| 5.5.2 | Folgeepisoden .....  | 44 |
| 5.6   | Einflussfaktoren symptomatischer und therapierter Episoden ..... | 49 |
| 5.6.1 | Symptomatische Episoden.....                                     | 49 |
| 5.6.2 | Therapierte Episoden .....                                       | 51 |
| 6     | Diskussion.....  | 53 |
| 6.1   | Patienten und Episoden.....                                      | 53 |
| 6.2   | Erreger und Keimzahlen .....                                     | 60 |
| 6.3   | Asymptomatische Bakteriurien.....                                | 65 |
| 6.4   | Einflussfaktoren symptomatischer und therapierter Episoden ..... | 71 |
| 6.5   | Limitationen.....  | 75 |
| 7     | Schlussfolgerungen .....   | 77 |
| 8     | Literatur- und Quellenverzeichnis.....                           | 79 |
| 9     | Anhang.....  | 85 |
| 9.1   | Tabellenverzeichnis .....  | 85 |
| 9.2   | Abbildungsverzeichnis.....                                       | 86 |
| 9.3   | Veröffentlichung.....  | 87 |
| 9.3.1 | Abstract.....  | 87 |
| 9.3.2 | Poster .....   | 89 |
| 9.4   | Ehrenwörtliche Erklärung.....                                    | 90 |
| 9.5   | Lebenslauf.....  | 91 |
| 9.6   | Danksagung.....  | 92 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                      |  |
|----------------------|--|
| ABU                  | asymptomatische Bakteriurie  |
| BPH                  | benigne Prostatahyperplasie  |
| CFU                  | <i>Colony forming units</i> , koloniebildende Einheit                                    |
| CRP                  | C-reaktives Protein [mg/l]   |
| DJ                   | Doppel-J-Katheter / Ureterstent  |
| EFI                  | episodenfreies Intervall bis zur folgenden, nicht negativen Urinkultur [d]               |
| E <sub>asy</sub>     | asymptomatische Episode  |
| E <sub>nonther</sub> | nicht therapierte Episode  |
| E <sub>ther</sub>    | therapierte Episode  |
| E <sub>sy</sub>      | symptomatische Episode   |
| eGFR                 | geschätzte ( <i>estimated</i> ) glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] |
| ET                   | Eurotransplant   |
| FE                   | Folgeepisode   |
| FSGS                 | Fokal segmentale Glomerulosklerose   |
| HWI                  | Harnwegsinfekt   |
| IDSA                 | <i>Infectious Diseases Society of America</i> ; Fachgesellschaft Amerika                 |
| KDIGO                | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> ; Fachgesellschaft weltweit              |
| KZU                  | Keimzahl im Urin [CFU/ml]  |
| LZU                  | Leukozytenzahl im Urin [x/μl]  |
| NODAT                | <i>New onset diabetes after transplantation</i>  |
| NTx                  | Nierentransplantation  |
| NTZ                  | Nierentransplantationszentrum  |

|         |   |
|---------|---|
| OR      | <i>Odds Ratio</i> ; relatives Risiko          |
| PJP     | Pneumocystis jirovecii Pneumonie              |
| SIRS    | <i>Systemic Inflammatory Response Syndrom</i> |
| TMP-SMX | Trimethoprim-Sulfamethoxazol                  |
| TLR     | Toll-like Rezeptor                            |
| UKJ     | Universitätsklinikum Jena                     |

# 1 Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen (HWI) sind die häufigsten Infektionen bei nierentransplantierten Patienten. Durch die lebenslange immunsuppressive Therapie, die das Risiko für Infektionen allgemein erhöht, werden alle HWI-Episoden bei diesen Patienten als *komplizierte HWI* klassifiziert. Während die antibiotische Therapie symptomatischer Episoden unumstritten ist, existiert bislang keine spezielle Leitlinie oder Empfehlung von Fachgesellschaften bezüglich des Umgangs mit asymptomatischen Bakteriurien bei Nierentransplantierten. Zur Evaluation des eigenen Patientenkollektivs wurden retrospektiv 213 konsekutiv nierentransplantierte Patienten (06/2010 bis 06/2013) bezüglich ihrer symptomatischen und asymptomatischen Bakteriurieepisoden und dem jeweiligen Erregerspektrum untersucht. Dabei wurde bewusst die Definition asymptomatischer Bakteriurien erweitert und somit *alle* nicht negativen Urinkulturen *unabhängig* von der Keimzahl im Urin (KZU) als Episode gewertet. Anhand von Laborkonstellationen zum Zeitpunkt der Urinkultur und gewähltem Therapieregime bzw. keiner Therapie wurde retrospektiv die Prognose der Episoden beurteilt. Dabei lag der Fokus auf asymptomatischen Episoden und ihrem Verlauf, da diese sehr häufig sind und unter Umständen nur durch eine transplantationsbedingt fehlende Klinik als asymptomatisch klassifiziert werden, üblicherweise aber symptomatisch verlaufen würden. Es wurden Einflussfaktoren für die Schwere nachfolgender Episoden identifiziert, um Therapieindikationen für asymptomatische Episoden abzuleiten.

Insgesamt zeigte sich in unserem für das Transplantationszentrum repräsentativen Kollektiv eine sehr hohe Zahl von Bakteriurieepisoden, erklärbar durch die gewählten Einschlusskriterien. Während symptomatische Episoden in der Regel konsequent antibiotisch therapiert wurden, zeigte sich, dass die Entscheidung zur Therapie asymptomatischer Episoden maßgeblich von den zeitgleich ermittelten Laborwerten abhing: KZU von  $> 50.000$  CFU/ml, erhöhtes CRP und erhöhte Leukozytenzahlen im Urin (LZU), eine (meist akut) verringerte eGFR sowie die Identifikation eines spezifischen Erregers führten bei asymptomatischen Bakteriurien häufiger dazu, dass eine antibiotische Therapie trotz fehlender klinischer Symptomatik initiiert wurde. Insbesondere der erste Monat nach Transplantation, in dem sowohl die meisten symptomatischen, als auch asymptomatischen Episoden auftraten, ist gesondert hervorzuheben. Bereits bei niedrigeren Entzündungswerten und geringeren KZU wurde hier eine antibiotische Therapie

durchgeführt. Dies ist mit der intensiveren Immunsuppression sowie mit dem in der Regel für die Dauer von 40 Tagen nach Transplantation einliegenden Ureterstent und der damit verbundenen Gefahr invasiver Infektionen begründbar. Im weiteren zeitlichen Verlauf lässt sich mit stabilisierter Transplantatfunktion (eGFR-Anstieg) ein Rückgang der Inzidenz von Episoden beobachten. Episoden von Patienten, die eine Nierenlebenspende oder kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation erhalten hatten, waren häufiger asymptomatisch. Umgekehrt litten Patienten mit höherem Alter oder einer Glomerulonephritis als renaler Grunderkrankung sowie einem einliegenden Ureterstent häufiger an symptomatischen Episoden. Das episodentreie Intervall (EFI) blieb nach symptomatischen und damit in der Regel therapierten Episoden im ersten Jahr nach Transplantation jeweils nahezu unverändert. Es war jedoch nur etwa halb so lang, wie das episodentreie Intervall nach asymptomatischen oder nicht therapierten Episoden, bei denen sich aber das EFI im Zeitverlauf nach Transplantation kontinuierlich verlängerte. *E. coli* und Enterokokken konnten als häufigste Erreger von sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer Bakteriurien bei nierentransplantierten Patienten identifiziert werden. Dabei stellte sich insbesondere für *E. coli* ein erhöhtes Pathogenitätspotential heraus. In den meisten Episoden zeigten sich Mischkulturen, die nur selten therapiert wurden, da sie überwiegend asymptomatisch waren. Es konnte ein mit den allgemeinen Leitlinien für Harnwegsinfektionen überwiegend konformes Therapieregime festgestellt werden.

Die Therapie asymptomatischer Bakteriurien (ABU) führte im Vergleich zu nicht therapierten ABU nicht zu einer Inzidenzsenkung symptomatischer Episoden in der direkten Folge. Allerdings konnten nach einer therapierten asymptomatischen Episode sowohl höhere KZU, höhere Entzündungswerte, ein häufigerer Keimswitch als auch ein kürzeres EFI in der Folgeepisode festgestellt werden. Die Therapie asymptomatischer Episoden wurde insbesondere bei KZU > 10.000 CFU/ml mit Leukozyturie, aber auch bei Episoden mit niedrigeren KZU bei gleichzeitiger Leukozyturie veranlasst.

Als Faktoren für die Entwicklung einer symptomatischen Episode konnten neben höherer KZU (> 50.000 CFU/ml) und erhöhtem CRP auch hohe LZU ermittelt werden. Eine bessere Nierenfunktion stellte sich als protektiver Faktor dar. Zur Therapie einer Episode führten, neben klinischer Symptomatik, das Vorhandensein eines Ureterstents, ein gramnegativer Erreger, KZU > 50.000 CFU/ml sowie erhöhte CRP-Werte.



Daraus folgend sollte weiterhin jede Episode nach Alter und Komorbidität der Patienten, sowie dem Zeitpunkt der Episode nach Transplantation, KZU und CRP beurteilt werden. Darüber hinaus sollte allerdings noch vermehrt die LZU zur Entscheidungsfindung miteinbezogen werden, da sie entsprechend den vorliegenden Daten eine wertvolle Information zur Risikobeurteilung insbesondere asymptomatischer Bakteriurien darstellt. Da die LZU mit dem CRP-Wert korreliert, kann sie zudem eine Beurteilung ohne Vorliegen von Blutwerten erleichtern. Des Weiteren sollte die aktuelle Nierenfunktion (eGFR) in die Entscheidungsfindung mit einfließen.

Die Therapie asymptomatischer Episoden kann insgesamt noch zurückhaltender erfolgen, da sich unter den getroffenen und retrospektiv bewerteten protherapeutischen Entscheidungen keine klaren Vorteile, jedoch einige Nachteile der Therapie zeigten. Um im Falle von asymptomatischen Episoden potentiell symptomatische und damit therapiepflichtige Verläufe frühzeitig zu erfassen, sind jedoch enge ambulante Kontrollen, vor allem des Urinbefundes, notwendig.

Zur Inzidenzsenkung von Mischkulturepisoden sollte auf strengste Hygiene bei der Probenentnahme geachtet werden. Diesbezüglich sollten Patienten besser geschult werden, um verunreinigte Urinkulturen zu vermeiden und somit genuine Mischkulturen mit möglichem Pathogenitätspotential besser ermitteln zu können.

## 2 Einleitung

### 2.1 Definitionen und Epidemiologie

Harnwegsinfektionen sind häufige, meist gut behandelbare Erkrankungen des Urogenitalsystems. Sie lassen sich unter anderem klinisch einteilen in unkomplizierte untere und obere Harnwegsinfekte, komplizierte Harnwegsinfekte sowie Urosepsis und andere spezielle Formen. Die Unterscheidung zwischen unteren und oberen Harnwegsinfekten bezieht sich auf anatomische Kriterien. Demnach werden Urethritiden und Zystitiden den unteren, Pyelonephritiden den oberen Harnwegsinfekten zugeteilt. Als komplizierte Harnwegsinfekte gelten alle Episoden, die mit einer strukturellen oder funktionellen Störung des Urogenitaltrakts oder der Immunabwehr einhergehen (Grabe et al. 2011, Kranz et al. 2017). Angeborene oder erworbene anatomische Veränderungen sind häufig bei Kindern, Männern oder schwangeren Frauen zu finden (Nicolle und Committee\* 2005). Durch die mit Transplantationszeitpunkt begonnene lebenslängliche immunsuppressive Therapie werden bei nierentransplantierten Patienten alle Harnwegsinfekte als kompliziert bezeichnet. Episoden bei Patienten, die diese Kriterien für komplizierte Harnwegsinfekte nicht erfüllen, gelten entsprechend als unkompliziert. Darüber hinaus tragen klinische Symptomatik, Labordaten und mikrobiologische Erregerbestimmung zur weiteren Einschätzung der Infektionsschwere bei (Grabe et al. 2011).

Die klassische Definition eines manifesten Harnwegsinfektes erfolgt durch die in der Regel typische Symptomatik (Dysurie, Strangurie, Pollakisurie; Flankenschmerz, Fieber) in Verbindung mit einer signifikanten Keimzahl im Urin (KZU). Diese ist sowohl von der Art der Uringewinnung (Mittelstrahl, Katheter) abhängig und weist auch geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Davon abzugrenzen ist die asymptomatische Bakteriurie, die über den zweimaligen Nachweis (Abstand > 24 Stunden) desselben Erregers im Urin in jeweils signifikanter KZU (> 100.000 CFU/ml) *ohne* das Auftreten jeglicher Symptome definiert ist (s. Tabelle 1, S.7) (Grabe et al. 2011).

Epidemiologische Angaben über die Häufigkeiten von Harnwegsinfekten sind nur eingeschränkt möglich, da sich diese je nach Region, Erhebungsinstitution, Erkrankungsdefinition und Methodik stark unterscheiden. Darüber hinaus sind viele Fälle aufgrund eines ausbleibenden Arztbesuches nicht erfassbar (Jolleys 1990). Weltweit wird die Zahl der Erkrankungen an Harnwegsinfektionen auf 150 Millionen pro Jahr geschätzt

(Flores-Mireles et al. 2015). Die Prävalenz ambulant erworbener Harnwegsinfektionen wird mit 0,7%, die für nosokomial erworbene mit 1,4%-3,3% angegeben (Tandogdu und Wagenlehner 2016).

Bei 30-70% der nierentransplantierten Patienten treten Harnwegsinfektionen auf und stellen mit annähernd der Hälfte aller infektiösen Komplikationen die häufigste Infektionsart nach Transplantation dar (Alangaden et al. 2006, Fünfstück und Stein 2009). Auch wenn die meisten Harnwegsinfekte gut antibiotisch behandelbar sind, birgt jede Episode das Risiko einer Einschränkung der Transplantatfunktion oder der Entstehung einer lebensbedrohlichen Urosepsis, stets verbunden mit dem Risiko einer Rejektion des Transplantates (Pelle et al. 2007). Durch mögliche Narbenbildung stehen vor allem Infektionen ab einem halben Jahr nach Transplantation im Verdacht, die Allograftfunktion einzuschränken und die Mortalität zu erhöhen (Abbott et al. 2004). Das Auftreten von Narben nach oberen Harnwegsinfekten gilt dabei als wahrscheinlich, die damit assoziierte Funktionsverschlechterung bleibt aber kontrovers diskutiert, da andere Studien diese nicht zeigen konnten (Fiorante et al. 2011, Grabe et al. 2011). Mit Harnwegsinfektionen nachweislich assoziiert sind Rejektionen und CMV-Infektionen, allerdings lassen sich bislang Ursache und Folge nicht eindeutig zuordnen (Golebiewska et al. 2011).

Das typische Keimspektrum bei ambulant erworbenen symptomatischen Harnwegsinfektionen wird sowohl bei Frauen (60-82%), als auch bei Männern (59-75%) von *E. coli* dominiert, gefolgt von Enterokokken spp. (Frauen: 1-15,8%; Männer: 6-21%) und *Proteus* spp. (Frauen: 3-10%; Männer: 9-13%) (Schmiemann und Hummers-Pradier 2009).

## 2.2 Risikofaktoren

Es gibt bereits hinlänglich bekannte Risikofaktoren, die ein vermehrtes Vorkommen und teils schwereren Verlauf von Harnwegsinfektionen begünstigen. Frauen sind in allen Altersgruppen wesentlich häufiger betroffen. Entgegen der verbreiteten Erklärung, dass durch die im Vergleich zu Männern wesentlich kürzere Urethra eine Keimaszension erleichtert ist, scheinen insbesondere bei jungen Frauen Rezidivraten von Harnwegsinfekten eher von der Erregerart, der sexuellen Aktivität und der Verhütungsmethode abzuhängen, (Scholes et al. 2000, Schmiemann und Hummers-Pradier

2009, Flores-Mireles et al. 2015). Ein zweiter Anstieg ab dem 60. Lebensjahr ist am ehesten durch hormonelle und strukturelle Veränderungen und damit verbundener Schleimhautatrophie und Restharnbildung erklärbar (ebd.). Ebenfalls ab dem 60. Lebensjahr steigt auch die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei Männern. Dieser Anstieg ist durch benigne Prostatahyperplasie und häufigere Urinkatheteranlage zu begründen, welche mit Harntransport- und Harnabflussstörungen assoziiert sind (Schmiemann und Hummers-Pradier 2009).

Im Wesentlichen sind diese Risikofaktoren auch auf nierentransplantierte Patienten übertragbar. Bei ihnen sind mechanische Abflussstörungen, Malformationen des Urogenitaltrakts, neurogene Blasenentleerungsstörungen sowie vorausgegangene urologische Operationen als Ursache rezidivierender Harnwegsinfektionen von Bedeutung (John et al. 2006). Doch nicht nur anatomische Veränderungen sind dafür verantwortlich, dass Nierentransplantierte eine Risikogruppe darstellen. Wie bei allen Organtransplantationen erfahren die Patienten eine lebenslange Immunsuppression, die sowohl die humorale, als auch die zelluläre Immunität unterdrücken soll. Transplantierte Patienten leiden daher an einem allgemein erhöhten Infektionsrisiko (Tsai et al. 1998). Darüber hinaus zeigten Patienten mit bestimmten renale Grunderkrankungen wie Refluxnephropathie, diabetische Nephropathie oder chronische interstitielle Nephropathie eine Prädisposition, nach einer Nierentransplantation an Harnwegsinfektionen zu erkranken (Ott et al. 2009).

### 2.3 Diagnostik und Therapie

Als Goldstandard zur Urindiagnostik eignet sich die Gewinnung von Mittelstrahl-Morgenurin am besten. Seit der letzten Miktion sollten mindestens zwei Stunden vergangen sein. Anhand der quantitativen Keimzahlbestimmung lassen sich allgemein gültige signifikante Keimzahlgrenzen aufstellen: jeglicher Keimnachweis nach Blasenpunktion,  $10^3$  CFU/ml bei Katheterurin,  $10^4$  CFU/ml bei Kindern (Mittelstrahl) und  $10^5$  CFU/ml bei Erwachsenen (Mittelstrahl) definieren eine signifikante Bakteriurie (Karow und Lang-Roth 2016). Diese lässt sich einteilen in symptomatische und asymptomatische Bakteriurie, also den Keimnachweis mit oder ohne klinisches Korrelat, wobei eine symptomatische Bakteriurie einem manifesten Harnwegsinfekt der Kategorien 1 bis 3 (s. Tabelle 1, S.7) entspricht. Allerdings sind diese Zahlen nicht als absolute

Grenzwerte anzusehen. Bei entsprechender klinischer Symptomatik lässt sich mit veränderter Sensitivität und Spezifität auch bei niedrigeren Keimzahlen die Diagnose Harnwegsinfekt stellen (Wagenlehner et al. 2011). Die European Association of Urology (EAU) gibt dazu folgende Kriterien an (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Kriterien zur Diagnose von HWI nach EAU-Guidelines (Grabe et al. 2011)

| Kategorie | Beschreibung                                     | Klinisches Bild  | KZU  |
|-----------|--|--|--|
| 1         | Akute/r unkomplizierte/r Zystitis/HWI bei Frauen | Dysurie, imperativer Harndrang, Frequenzsteigerung, suprapubische Schmerzen; keine derartigen Symptome im letzten Monat  | $>10^3/\text{ml}$  |
| 2         | Akute unkomplizierte Pyelonephritis              | Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerz ohne bessere Erklärung; keine Anzeichen struktureller urologischer Auffälligkeiten | $>10^4/\text{ml}$  |
| 3         | Komplizierter HWI                                | Jegliche Kombination aus 1 und 2; mindestens ein Faktor, der mit kompliziertem HWI assoziiert ist (s. Text)              | $>10^5/\text{ml}$ bei Frauen;<br>$>10^4/\text{ml}$ bei Männern               |
| 4         | Asymptomatische Bakteriurie                      | Keine Symptome   | $>10^5/\text{ml}$ in zwei konsekutiven Urinkulturen (Abstand $>24\text{h}$ ) |
| 5         | Rezidivierender HWI (antibiotische Prophylaxe)   | Mindestens 3 unkomplizierte Episoden im letzten Jahr; nur bei Frauen   | $<10^3/\text{ml}$  |

HWI=Harnwegsinfekt; EAU= European Association of Urology; KZU=Keimzahl im Urin

Die Erregerstämme von Harnwegsinfektionen bei nierentransplantierten Patienten und deren Häufigkeitsverteilung ähneln denen der Normalbevölkerung. In einer Erhebung am Universitätsklinikum Jena aus dem Jahr 2006 fanden sich in 53,2% der Fälle E. coli, Enterokokken spp. in 25,3% und Pseudomonas aeruginosa in 8,1% der Fälle (Ott et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass E. coli unter Immunsuppression nach Nierentransplantation einzigartige uropathogenetische Serotypen und Adhärenzfaktoren ausbilden (Rice et al. 2006). Einer der Adhäsionsfaktoren von E. coli sind P-Fimbrien, de-

ren Vorhandensein die Raten an akuter Allograftschädigung von 29% auf 62% steigen lassen (ebd.). Am Transplantationszentrum Jena wurde ebenfalls ein hohes Virulenz- und Pathogenitätspotential bei Bakterien im Urogenitaltrakt, die nach einer Nierentransplantation isoliert wurden, festgestellt (Ott et al. 2006).

Bei der Therapie von Harnwegsinfekten werden häufig Antibiotika eingesetzt. Entsprechend den aktuell gültigen AWMF-Leitlinien aus dem Jahr 2017 können und sollen Antibiotika bei einer unkomplizierten Zystitis allerdings zurückhaltend eingesetzt werden, da diese eine Spontanheilungsrate von 30-50% nach bereits einer Woche zeigen. Eine antibiotische Therapie zeigte außer einer Verkürzung der Krankheitsdauer gegenüber einer symptomatischen Therapie keine Vorteile (Christiaens et al. 2002, Kranz et al. 2017). Bei Patienten mit unkomplizierter Pyelonephritis hingegen ist der frühzeitige Einsatz von Antibiotika unumstritten (ebd.).

Komplizierte Harnwegsinfekte sollten entsprechend der Schwere der Infektion betrachtet werden. Bei der Therapie sind Antibiotika sowie, falls notwendig und möglich, die Korrektur anatomischer und funktioneller Einflüsse zwingend nötig. Die Antibiotikagabe erfolgt mit meistens 10 bis 21 Tagen deutlich länger, als bei unkomplizierten Harnwegsinfekten (Grabe et al. 2011). Bei nierentransplantierten Patienten sind darüber hinaus einige Besonderheiten zu beachten. Um die Infektionsgefahr zu verringern ist eine antibiotische Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP-SMX) für mindestens sechs Monate mittlerweile unumstritten (Kasiske et al. 2010, Grabe et al. 2011). In diesem Zeitraum besteht das höchste Risiko für infektionsassoziierte Funktionsverschlechterungen oder Abstoßung des Transplantats (ebd.). Darüber hinaus ist TMP-SMX am besten geeignet, um die Inzidenz opportunistischer Pneumonien durch *Pneumocystis jirovecii* (PJP) effektiv zu senken (ebd.). Die Prävalenz von Harnwegsinfektionen im ersten Monat konnte durch high-dose Gaben von TMP-SMX von 49,2% auf 25% gesenkt werden, allerdings ist auch bei niedrigeren Dosierungen, wie sie zur PJP-Prophylaxe geeignet sind, eine Inzidenzsenkung von Harnwegsinfekten beobachtet worden (Khosroshahi et al. 2006, Giullian et al. 2010). Wenn TMP-SMX in einer prophylaktischen, niedrigen Dosierung gegeben wird, sind keine nephrotoxischen Auswirkungen oder Interaktionen mit Immunsuppressiva wie Ciclosporin A oder Tacrolimus zu erwarten (Grabe et al. 2011). Aufgrund ihres Cytochrom-abhängigen Metabolismus und der damit verbundenen Interaktionen sind auch andere antimikrobielle Substanzen wie Aminoglykoside, Makrolide, Rifampicin oder Amphotericin B nach

Möglichkeit zu meiden. Bei komplizierten Harnwegsinfekten sind Fluorchinolone (Cipro-/Levofloxacin), Cephalosporine der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon) oder alternativ Imipenem als Ultrabreitspektrumantibiotikum empfohlen (Grabe et al. 2011, Karow und Lang-Roth 2016). Zu beachten ist bei Cephalosporinen jedoch die Enterokokkenlücke. Eine antimikrobielle Therapie sollte empirisch immer entsprechend des zu erwartenden Keimspektrums (ambulant/nosokomial, regionale Häufung) angelegt sein und durch Urinkulturen mit Resistenzbestimmung gegebenenfalls angepasst werden. Da Enterokokken neben *E. coli* ein häufiger Erreger von Harnwegsinfektepisoden von nierentransplantierten Patienten sind, ist abzuwägen, inwiefern eine empirische Cephalosporintherapie geeignet ist (Ott et al. 2009, Karow und Lang-Roth 2016).

Harnwegsinfektionen sind der häufigste Grund für eine antibiotische Therapie bei nierentransplantierten Patienten (Maraha et al. 2001). Die weltweit wachsende Resistenzentwicklung der Bakterien gegenüber Antibiotika durch (zu) häufige Anwendung erschwert zunehmend die suffiziente Behandlung bakterieller Harnwegsinfekte. Dadurch werden Krankenhausaufenthalte verlängert und Ausgaben im Gesundheitssystem gesteigert (Coussement und Abramowicz 2014). Bei ohnehin stetig steigenden Kosten und im Sinne des Patientenwohls sollte eine Therapieindikation streng gestellt und überprüft werden. Dies führt auch zu der Frage ob asymptomatische Bakteriurien antibiotisch behandelt werden sollten.

## 2.4 Asymptomatische Bakteriurien

Die asymptomatische Bakteriurie kommt in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 3% bei Frauen zwischen 15 und 24 Jahren vor. Die Prävalenz steigt ab dem 60. Lebensjahr auf 15-25% an, ab dem 80. Lebensjahr auf 20-40%. Männer im Alter von über 80 Jahren zeigen in 20% asymptomatische Bakteriurien (Fünfstück und Stein 2009). Mindestens die Hälfte bis 60% der transplantierten Patienten entwickeln in den ersten drei Jahren nach Transplantation eine asymptomatische Bakteriurieepisode (Fünfstück und Stein 2009, Fiorante et al. 2010).

Bei Nierentransplantierten konnte gezeigt werden, dass klinische Symptome wie Zystitis und Pyelonephritis wesentlich häufiger bei Patienten mit vorausgegangen Episoden asymptomatischer Bakteriurien vorkommen (Fiorante et al. 2010). Bei Schwange-

ren schien eine Therapie von asymptomatischen Bakteriurien das Auftreten von Pyelonephritiden und auch Raten von niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburten zu senken. Dies ließ sich allerdings in einer Überprüfung der Leitlinie der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) von 2006 nicht bestätigen (Nicolle et al. 2005, Nicolle 2015).

Ein Effekt auf die Inzidenz symptomatischer Harnwegsinfekte durch Behandlung asymptomatischer Harnwegsinfekte konnte bei nierentransplantierten Patienten bisher nicht bewiesen werden. Möglicherweise begünstigt die antibiotische Therapie asymptomatischer Bakteriurien sogar das Eindringen pathogener Erreger, die in der Folge symptomatische Harnwegsinfekte auslösen (Cai et al. 2012).

Es zeigte sich, dass sich die Erreger asymptomatischer Bakteriurien von denen symptomatischer Infektionen hinsichtlich ihrer Virulenzfaktoren unterscheiden (Johnson 1991, Fünfstück und Stein 2009). So verfügen die Erreger asymptomatischer Bakteriurien über ein geringeres Adhäsionsvermögen, schwächere Pathogenität und damit über eine erniedrigte Aktivierung von Toll-like Rezeptor 4 (TLR4), dessen Signalkaskade die angeborene Immunabwehr vermittelt (Bergsten et al. 2005). Bakterien, die sich längere Zeit im Urogenitaltrakt befinden, verändern ihre Virulenzeigenschaften, um sich einen Überlebensvorteil bei geringerer Immunantwort zu verschaffen (ebd.). So kann sich einige Zeit nach einer symptomatischen Harnwegsinfektion ein asymptomatisches Carrierstadium einstellen. Darüber hinaus ist es möglich, dass der Carrierstatus protektiv gegen einen symptomatischen Harnwegsinfekt wirkt, da kein Raum für neue, möglicherweise stärker virulente Erreger vorhanden ist (Hansson et al. 1989).

Speziell bei nierentransplantierten Patienten ergibt sich die Besonderheit, dass asymptomatische Episoden allein durch den Posttransplantationszustand klinisch inapparent sein können aber dennoch unter Umständen relevante Infektionsepisoden darstellen. So unterdrückt beispielsweise die Immunsuppression eine sonst auftretende Abwehrreaktion oder Entzündung. Darüber hinaus leitet das denervierte Transplantat den infektionsbedingten Organschmerz, wie er bei einer Pyelonephritis typisch wäre, nicht zuverlässig weiter, sodass der Patient auch lokal keine Beschwerden haben muss (Coussement und Abramowicz 2014). Potentiell schwerwiegende Infektionsepisoden können so durch einen klinisch unauffälligen Verlauf maskiert werden.

Während im Allgemeinen die Therapie asymptomatischer Bakteriurien nicht empfohlen ist, geben auch die Fachgesellschaften bei aktuell unklarer Studienlage und keinem



nachgewiesenen Benefit keine Empfehlungen zur Therapie asymptomatischer Bakteriurien bei nierentransplantierten Patienten. Die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) äußert sich in ihren Leitlinien nicht zu asymptomatischen Bakteriurien. Sie empfiehlt lediglich bei Nierentransplantierten die TMP-SMX-Prophylaxe für mindestens sechs Monate (2B) und eine Hospitalisierung zur intravenösen antibiotischen Behandlung bei akuter Transplantat-Pyelonephritis (2C) (Kasiske et al. 2010). Aufgrund mangelnder Evidenz gibt es auch von der IDSA keine Anhaltspunkte zu diesem Thema (C-3) (Nicolle et al. 2005). So müssen letztendlich die behandelnden Ärzte zwischen zurückhaltendem Abwarten und antibiotischer Therapie wählen und die Entscheidung nach ihrer Erfahrung treffen.

Einzelne Publikationen empfehlen die Indikationsstellung zur antimikrobiellen Therapie asymptomatischer Bakteriurien bei Frauen mit Diabetes mellitus und Neigung zu Stoffwechsellentgleisungen sowie bei instabiler Nierenfunktion mit Gefahr der Dekompensation. Für notwendig erachten sie eine Therapie bei Gravidität, Nierentransplantierten und anderen immunsupprimierten Patienten, vor geplanten urologisch-chirurgischen Interventionen und bei häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen, was sich jedoch ebenfalls nicht in Leitlinien widerspiegelt (Fünfstück und Stein 2009).

Auf der Suche nach prognostischen Hinweisen untersuchten El Amari et al. 2011 asymptomatische Bakteriurieepisoden bei nierentransplantierten Patienten mit und ohne begleitender Pyurie ( $>10$  Leukozyten/Gesichtsfeld). Den Ergebnissen zufolge besteht selbst bei unbehandelten Episoden mit hohen KZU kein erhöhtes Risiko, sofern gleichzeitig keine Pyurie nachgewiesen werden kann (El Amari et al. 2011). Demnach könnte den Leukozytenzahlen im Urin (LZU) zusätzlich zur KZU eine prognostische Bedeutung zukommen. LZU könnten also bei der Frage, ob asymptomatische Episoden therapiert werden sollen, durchaus behilflich sein.

Um die Datenlage weiter zu verbessern und somit den Weg für eine Empfehlung der Fachgesellschaften zu erleichtern, wurden bereits drei prospektive Studien initiiert. Fernández et al. untersuchen aktuell in einer randomisierten Studie die Inzidenz von Pyelonephritiden nach asymptomatischen Bakteriurien mit und ohne antibiotische Behandlung (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01771432>). Die Datenerfassung sollte bis Dezember 2015 abgeschlossen gewesen sein, eine Publikation dazu wurde bisher nicht veröffentlicht. In Belgien und Frankreich führen Coussement et al. eine randomisierte multizentrische Parallelgruppenstudie durch, die die kumulative Inzidenz

symptomatischer Harnwegsinfekte im ersten Jahr nach Transplantation als Primärziel hat. Eingeschlossen sind nierentransplantierte Patienten, bei denen in den ersten zwei Monaten nach Transplantation mindestens eine Episode mit asymptomatischer Bakteriurie nachweisbar ist. Diese werden wiederum in eine Interventionsgruppe mit 10-tägiger antibiotischer Behandlung und eine Kontrollgruppe ohne Therapie eingeteilt. Die Datenerfassung läuft bis Juli 2018 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01871753>). Bereits Ergebnisse veröffentlicht hat die Arbeitsgruppe um Origüen und López-Medrano. Zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 wurden in Madrid 112 Nierentransplantierte mit asymptomatischer Bakteriurie jenseits der ersten zwei Monate post transplantationem in zwei Gruppen mit und ohne Therapie randomisiert. Primäres Studienziel war hier, die kumulative Inzidenz von Pyelonephritiden in den ersten 24 Monaten nach Transplantation infolge einer erfolgten oder nicht erfolgten antibiotischen Therapie asymptomatischer Bakteriurien zu erfassen (Origüen et al. 2016). Zusammenfassend fanden sich keine größeren Unterschiede zwischen den Gruppen. Basierend auf ihren Ergebnissen empfehlen sie daher kein systematisches Screening auf asymptomatische Bakteriurien oder deren Therapie, sofern keine Risikofaktoren wie Ureterstent oder Katheter vorhanden sind (ebd.).

### 3 Ziele der Arbeit

Die Motivation für diese Arbeit bieten die bisher eingeschränkte und unsichere Datenlage zum Umgang mit asymptomatischen Bakteriurien nach Nierentransplantation ohne konkrete Empfehlungen der Fachgesellschaften, bei gleichzeitig hoher klinischer Relevanz.

Dahingehend soll retrospektiv eine aktuelle Übersicht über die zentrumsspezifische Anzahl der Harnwegsinfektionen und die häufigsten Erreger gegeben werden.

Es soll die Prognose der Infektionsepisoden in Abhängigkeit der Durchführung einer antibiotischen Therapie, unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik sowie aktuellen Labor constellation beurteilt werden.

Des Weiteren sollen Einflussfaktoren für die Entwicklung eines symptomatischen Harnwegsinfektes im Allgemeinen sowie aus einer vorher asymptomatischen Bakteriurieepisode im Speziellen unter Berücksichtigung einer erfolgten Therapie identifiziert werden.

Ergänzend sollen retrospektiv Faktoren ermittelt werden, die die Therapie von Bakteriurieepisoden veranlasst haben und das gewählte Vorgehen anhand obiger Ergebnisse kritisch bewertet werden.

## 4 Methoden

### 4.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten untersucht, die in einem Zeitraum von drei Jahren, zwischen dem 15.06.2010 und dem 14.06.2013, am Universitätsklinikum Jena (UKJ) eine allogene Nieren- oder kombinierte Nieren-Pankreastransplantation erhalten haben und sich im ersten Jahr nach Transplantation der regulären Nachsorge am Transplantationszentrum unterzogen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug somit ein Jahr nach Transplantation.

Die Ergebnisse der im Rahmen der Transplantationsnachsorge im ersten Jahr durchgeführten Untersuchungen, einschließlich mikrobiologischer und Laboranalysen sowie die diesbezügliche Arztbriefdokumentation bilden die Grundlage der Datenerhebung. Die Vorstellungstermine am Transplantationszentrum im Rahmen der Nachsorge erfolgten in der Regel im ersten Vierteljahr monatlich und anschließend im Abstand von drei Monaten bis zu einer Dauer von zwölf Monaten nach Transplantation. Falls klinisch erforderlich, fanden zusätzliche Kontrolltermine mit kürzeren Intervallen statt. Bei jeder Vorstellung, zumindest im regulären Intervall, erfolgte jeweils eine Abnahme des Mittelstrahlurins mit Bestimmung des Urinstatus und des Urinproteinprofils sowie die Untersuchung einer Urinkultur.

In der aktuellen Untersuchung wurde das Vorhandensein jeder nicht negativen Urinkultur dahingehend ausgewertet, dass, zusätzlich zum Erreger und seiner Keimzahl im Urin (KZU), die aktuelle klinische Symptomatik, die Leukozytenzahl im Urin (LZU), die systemischen Entzündungsparameter (CRP), die antibiotische Therapie (falls erfolgt), der Zeitpunkt nach Transplantation und die aktuelle Nierenfunktion mit Beurteilung einer eventuellen Funktionsverschlechterung erfasst wurden. Ergänzend dazu wurde mit dem episodensfreien Intervall (EFI) der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Episoden unabhängig von deren klinischen oder paraklinischen Charakteristika der Episoden angegeben. Zur Erfassung möglicher Zusammenhänge zwischen Episoden und der Zeit nach Transplantation wurden mediane Werte von LZU, CRP, eGFR und dem episodensfreien Intervall nach einer Episode in vier Zeitabschnitten betrachtet. Dabei ermittelten wir die Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Episoden sowie zwischen therapierten und nicht therapierten Episoden in Abhängigkeit

des zeitlichen Abstands zum Transplantationsdatum und prüften zusätzlich zeitverlaufsabhängige Unterschiede innerhalb der einzelnen Variablen.

Darüber hinaus wurden individuelle Risikofaktoren wie Geschlecht, renale Grunderkrankung, Höhe der Immunsuppression, liegender Doppel-J-Ureterstent, benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Diabetes mellitus dokumentiert. Trat innerhalb des Beobachtungszeitraums ein neuer und dauerhaft antidiabetisch zu therapierender Diabetes mellitus auf, wurde dieser als new onset diabetes after transplantation (NODAT) gewertet. Ebenso wurde mit neu diagnostizierter BPH verfahren (new onset BPH).

## 4.2 Definitionen

### 4.2.1 Episoden

Eine Episode im Sinne der Fragestellung dieser Studie ergibt sich durch den erstmaligen Nachweis eines identifizierbaren Erregers oder einer Mischkultur. Diese wurde entsprechend der medizinischen Dokumentation etwaiger klinischer Beschwerden, unabhängig von der KZU, als symptomatische oder asymptomatische Episode erfasst. Eine negative Urinkultur, bezogen auf einen zuvor nachgewiesenen Erreger sowie jegliche antibiotische Therapie beendeten eine Episode. Bei einer Resistenzveränderung des nachgewiesenen Erregers oder beim Nachweis eines neuen Erregers im Vergleich zur Vorepisode wurde die Vorepisode als beendet definiert und der Befund als neue Episode gewertet. Lagen zu einem Zeitpunkt zwei oder mehrere Erreger vor, wurden sie in nach Erregern getrennten Episoden erfasst, um erregerspezifische Verläufe erfassen zu können. Erneute Mischkulturen wurden nach einem Abstand von 21 Tagen nach Erstnachweis als erneute Episode gewertet, ohne dass zwingend eine negative Urinkultur in diesem Intervall vorliegen musste.

Sofern der medizinischen Dokumentation von Stationsaufenthalten und Kontakten zur nephrologischen Ambulanz des UKJ das Auftreten von klinischen Symptomen, die im wahrscheinlichen Zusammenhang mit einem Harnwegsinfekt standen, zu entnehmen war, wurde dies erfasst. Als symptomatischer Harnwegsinfekt nach Transplantation, der somit als kompliziert anzusehen war, wurden die klassischen Symptome Dysurie, Pollakisurie und Strangurie, des Weiteren Fieber (ohne glaubhaften anderen Fokus), eine diagnostizierte Pyelonephritis, ein harnwegsinfektassoziiertes Transplantatversagen

oder eine Urosepsis gewertet (Grabe et al. 2011). Die Symptome mussten immer im direkten Zusammenhang mit einer zeitgleich erfassten positiven Urinkultur stehen oder in der Dokumentation entsprechend gewertet werden. Wurde ein Patient wegen einer Harnwegsinfektionsepisode antibiotisch oder antimykotisch therapiert, wurden der Keim einschließlich Resistogramm, das verwendete Antibiotikum, die Therapiedauer sowie eventuelle Deeskalations- oder Eskalationstherapien erfasst. Anhand des Serumkreatininwertes sowie der mittels CKD-EPI-Formel geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) wurde die aktuelle Nierenfunktion erfasst (Levey und Stevens 2010). Durch einen Vergleich mit den Vorwerten wurden eGFR-Veränderungen beurteilt und ein mögliches Absinken der eGFR im Sinne eines akuten Nierenversagens anhand der AKIN-Stadien eingeteilt (Mehta et al. 2007). Jede Episode bei der eines akuten Nierenversagens im AKIN-Stadium  $\geq 2$  auftrat, wurde, unabhängig von der klinischen Symptomatik, ebenfalls als symptomatischer und somit manifester Harnwegsinfekt gewertet (Grabe et al. 2011). Asymptomatische Episoden waren demnach alle Bakteriurien ohne klassische klinische Symptome mit oder ohne Anstieg von Entzündungsparametern sowie mit einer Transplantatfunktionseinschränkung allenfalls in einem AKIN-Stadium  $< 2$ .

#### 4.2.2 Intensität der Immunsuppression

Jeder Patient erhält nach der Transplantation eine lebenslange Immunsuppression. Gemäß dem Zentrumsstandard erfolgt hierbei die Zuordnung zu einer von drei Risikogruppen, die sich in der Kombinationstherapie verschiedener Immunsuppressiva widerspiegelt (Tabelle 2). Alle Patienten erhalten direkt vor Transplantation 500 mg Methylprednisolon i.v. als Induktionstherapie sowie 1g Mycophenolat Mofetil (MMF) per os. Patienten, die eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation erhalten haben, wurden aufgrund der dabei regelhaft erfolgten Gabe von Antithymozytenglobulin zur High Risk Gruppe gezählt.

**Tabelle 2:** Risikostratifizierte immunsuppressive Kombinationstherapie

| Risikogruppe                      | Immunsuppressive Medikation   |
|-----------------------------------|---|
| Low Risk                          | Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil (MMF), Steroide   |
| High Risk                         | Additive Induktion mit Antithymozytenglobulin (ATG, Thymoglobulin®),<br>Dauerimmunsuppression mit Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil (MMF), Steroide    |
| ET-Seniorprogramm<br>(> 65 Jahre) | Additive Induktion mit monoklonalem Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Basiliximab, Simulect®)<br>Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil (MMF), Steroide |

ET=Eurotransplant

Zur Prophylaxe von Infektionen durch *Pneumocystis jirovecii* und zur Senkung der Inzidenz von Harnwegsinfektionen erhielt jeder Patient Trimetoprim – Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) in einer Dosis von 960 mg/d an 2 Tagen in der Woche (i.d.R. montags und donnerstags), die über mind. 6 Monate nach Transplantation fortgesetzt wurde. Begleitend erfolgte eine antivirale CMV-Prophylaxe über 3-6 Monate oder eine präemptive Therapiestrategie mit regelmäßigen Kontrollen der CMV-Replikation, je nach Risikokonstellation.

#### 4.2.3 Gruppen asymptomatischer Bakteriurien

Asymptomatische Bakteriurien wurden entsprechend ihrer Urinkeimzahl (KZU) von  $>/\leq 10.000$  CFU/ml und der Leukozytenzahl im Urin ( $>/\leq 28/\mu\text{l}$ , entsprechend erhöht/normwertig) einer von vier Gruppen (A-D) zugeordnet (Tabelle 3)

**Tabelle 3:** Einteilungskriterien für asymptomatische Bakteriurien

|   |   |
|---|---|
| A | KZU > 10.000 CFU/ml; LZU > 28/ $\mu\text{l}$        |
| B | KZU > 10.000 CFU/ml; LZU $\leq 28/\mu\text{l}$      |
| C | KZU $\leq 10.000$ CFU/ml; LZU > 28/ $\mu\text{l}$   |
| D | KZU $\leq 10.000$ CFU/ml; LZU $\leq 28/\mu\text{l}$ |

KZU=Keimzahl im Urin, CFU=colony forming units; LZU=Leukozytenzahl im Urin

Analysiert wurden das Erregerspektrum, die Laborwerte sowie das episodensfreie Intervall nach einer Episode bis zur Folgeepisode, jeweils in Abhängigkeit davon, ob die

primären Episoden therapiert wurden. Bei der Untersuchung der Gruppenzugehörigkeit der Folgeepisoden wurden die gleichen Einteilungskriterien (KZU  $>/\leq 10.000$  CFU/ml; LZU  $>/\leq 28/\mu\text{l}$ ) angewendet wie für die asymptomatischen Primärepisoden. In Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit und in Bezug auf eine durchgeführte (nicht durchgeführte) Therapie der Primärepisode wurden die direkten Folgeepisoden ausgewertet. Hierbei waren vor allem das Auftreten symptomatischer oder zu therapierender Folgeepisoden, die Keimspezies, das damit verbundene mögliche Auftreten eines Keimswitchs, die KZU der Folgeepisode, sowie deren Laborwerte (LZU, CRP, eGFR) von Interesse.

### 4.3 Beobachtungszeitraum und Endpunkte

Der Beobachtungszeitraum eines Patienten wurde für ein Jahr nach Transplantation festgelegt. In Einzelfällen betrug die Beobachtungsdauer bis maximal 412 Tage nach Transplantation. Diese Einzelfallentscheidungen wurden bei der Datenerhebung getroffen, da sich bei diesen Patienten im 12. Monat zeitnahe relevante Ereignisse ankündigten, die in die Auswertung einbezogen wurden. Der Beobachtungszeitraum verkürzte sich bei Tod des Patienten oder bei irreversiblen Transplantatversagen mit der Notwendigkeit des Wiederbeginns der chronischen Dialysetherapie. In diesen Fällen wurde anhand der Patientenakte geprüft, ob ein Zusammenhang zu einer HWI-Episode oder einer Urosepsis bestanden haben könnte.

Das Zielereignis der Studie war jeglicher Harnwegsinfekt oder Nachweis von Bakterien, unabhängig ihrer Intensität. Es wurden alle aufgetretenen Episoden erfasst. Dabei wurden Folgeepisoden in Bezug auf ihre vorherigen Episoden beurteilt.

Bei Episoden, die zeitgleich mit einer Rejektionsreaktion auftraten, wurde das histologische Biopsieergebnis ausgewertet. Alle Transplantatbiopsien wurden von Prof. Dr. H.-J. Gröne am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, Abteilung Zelluläre und Molekulare Pathologie, untersucht. Die Einteilung der Rejektionen wurde nach der BANFF-Klassifikation in der Version von 2007 vorgenommen (Solez et al. 2008). Danach wurde in humorale sowie T-Zell-vermittelte, also zelluläre Rejektionen unterschieden. Weiterhin wurden die zellulären Rejektionen in interstitielle (Klasse I) und vaskuläre Rejektionen (Klasse II) differenziert. Kombinationen daraus wurden als solche erfasst. Rejektionen und Transplantatverluste wurden bezüglich ihres potentiellen



Zusammenhangs mit Harnwegsinfektionsepisoden untersucht. Dabei wurde für einen Zeitraum von 14 Tagen ein wahrscheinlicher Zusammenhang angenommen. Dieser zweiwöchige Zeitraum wurde auch für episodenassoziierte Nierentransplantatverluste oder Todesfälle verwendet. Das zeitlich parallele Auftreten von Episoden und obigen Ereignissen wurde nicht zwangsläufig als kausaler Zusammenhang gewertet und fall-spezifisch, soweit nachvollziehbar, geprüft.

## 4.4 Daten und Analyse

### 4.4.1 Erreger

Die in den Urinkulturen nachgewiesenen Keime wurden unterteilt in Bakteriurien mit Kenntnis des Erregers, bakterielle Mischkulturen und Pilze. Dabei wurde jeweils der Grad der Keimlast erfasst. Bei positiver Hemmstoffplatte wurde die angegebene KZU nicht gewertet und nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen. Gleiche Keimstämme wurden unabhängig von ihrer Resistenzlage zusammengefasst. Zudem wurde jeder bakterielle Erreger nach seiner Gramfärbung als grampositiv oder gramnegativ eingruppiert. Zu jeder Urinkultur gibt das Labor des UKJ die Keimzahl pro Milliliter an. Diese Angabe erfolgt in Zehnerpotenzen von  $\leq 10^2$  CFU/ml bis  $> 10^6$  CFU/ml, wobei sich gelegentlich auch Angaben von  $\leq 5.000$  CFU/ml oder  $\leq 50.000$  CFU/ml finden. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurden die Keimzahlen entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens in vier Quartilgruppen zusammengefasst (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Einteilungskriterien und Anzahl der Keimzahlen im Urin (KZU)

|                               | <b>N=1182</b> | <b>Definition</b>                        |
|-------------------------------|---------------|--|
| <b>Gruppe 1</b>               | 332           | $\leq 100$ CFU/ml                        |
| <b>Gruppe 2</b>               | 273           | $> 100$ CFU/ml bis $\leq 1000$ CFU/ml    |
| <b>Gruppe 3</b>               | 155           | $> 1000$ CFU/ml bis $\leq 50.000$ CFU/ml |
| <b>Gruppe 4</b>               | 249           | $> 50.000$ CFU/ml                        |
| <b>Nicht zuverlässige KZU</b> | 173           | Keine Angabe durch das Labor möglich     |

CFU = colony forming units

#### 4.4.2 Laborwerte

Weitere Laborwerte wie die LZU und die Konzentration des CRP im Serum wurden als Marker der entzündlichen Aktivität von Urin und Blut herangezogen. Bewusst wurde in diesem Zusammenhang auf die Auswertung der Leukozytenzahl im Blut verzichtet, da diese durch die nach Transplantation übliche Steroidtherapie, ausgehend von deren Dosis, unterschiedlich beeinflusst wird. Als Grenzwerte wurden die vom Labor des UKJ angegebenen Referenzwerte übernommen ( $LZU \leq 28 /\mu l$ ,  $CRP < 7 \text{ mg/l}$ ). Aus technischen Gründen gibt das Labor bei sehr geringen CRP-Werten die Zahl  $< 2,0 \text{ mg/l}$  an. In der Datenerfassung wurde dies mit dem Wert  $2 \text{ mg/l}$  gleichgesetzt.

#### 4.5 Statistische Methoden

Im Rahmen der statistischen Berechnungen wurde zunächst die deskriptive Auswertung durchgeführt. Die Angaben erfolgen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD), Median (Minimum-Maximum) oder mittels Angabe von Anzahl und Prozent. In Gruppenanalysen wurden symptomatische mit asymptomatischen Episoden sowie therapierte mit nicht therapierten Episoden verglichen und in Bezug auf Erregerspektren, Gramfärbung, Laborkonstellation, KZU, Zeit bis zur Folgeepisode (EFI) und Zeitintervall post transplantationem betrachtet. Die für das Zeitintervall gewählten Zeitabschnitte und die Zahl der Episoden in den Abschnitten sind in Tabelle 5 gezeigt.

**Tabelle 5:** Anzahl der Episoden und Einteilung von Zeitabschnitten im ersten Jahr nach Nierentransplantation

|                 | <b>N=1182</b> | <b>Abschnitte</b>              |
|-----------------|---------------|--------------------------------|
| Zeitintervall 1 | 381           | < 1. Monat                     |
| Zeitintervall 2 | 251           | > 1. Monat bis $\leq$ 3. Monat |
| Zeitintervall 3 | 225           | > 3. Monat bis $\leq$ 6. Monat |
| Zeitintervall 4 | 325           | > 6. Monat                     |

Folgende statistische Tests kamen im Rahmen der Auswertung zum Einsatz:

- Mann-Whitney-U Test bei zwei unverbundenen, nicht normalverteilten Gruppen
- Kruskal-Wallis Test bei drei oder mehr unverbundenen, nicht normalverteilten Gruppen
- Chi-Quadratstest bei zwei nominalen oder ordinalen Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen in mindestens einer Variable
- Fishers Exakter Test bei zwei nominalen oder ordinalen Variablen mit genau zwei Ausprägungen in beiden Variablen.
- Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung bei metrischen Variablen

Generell wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen, sofern aufgrund von Alphakorrekturen (Bonferronikorrektur) nicht das Signifikanzniveau gesenkt wurde. An den entsprechenden Stellen wird im Text auf die Anpassung hingewiesen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde bei den Variablen *Alter zum Transplantationszeitpunkt* ( $p = 0,041$ ), *Leukozytenzahl im Urin* ( $p < 0,001$ ), *CRP im Serum* ( $p < 0,001$ ), *eGFR zum Episodenzeitpunkt* ( $p < 0,001$ ) und *episodenfreies Intervall* ( $p < 0,001$ ) zur Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt und führte bei allen Variablen zu einer Ablehnung der Normalverteilungshypothese durch  $p < 0,05$ . Auch bei Subgruppenanalysen musste die Normalverteilungshypothese für die metrischen Variablen stets durch  $p < 0,05$  abgelehnt werden.

Zur Vorbereitung der logistischen Regression wurde für alle kontinuierlichen Variablen (Alter, eGFR, CRP und LZU) anhand ihrer Quartileneinteilung überprüft, ob es bei einer Größenänderung der Variable zu einem linearen Risikoanstieg kommt. Dabei wurde mit der jeweils zu testenden Quartilsvariable, kodiert als Kategorialvariable, eine univariate logistische Regression durchgeführt. Zeigte sich eine stetig zu- oder abnehmende Odds Ratio wurde von einem kontinuierlichen Risikoanstieg (/abfall) ausgegangen und die Variable konnte als kontinuierliche Variable im statistischen Modell genutzt werden. Ansonsten wurde die Variable durchweg als Kategorialvariable mit Quartileneinteilung verwendet. Mit allen in Frage kommenden und mit der abhängigen Variablen signifikant assoziierten Variablen wurde zunächst eine univariate logistische Regression (Einschluss) durchgeführt. Alle Variablen, die in der univariaten Testung

ein Signifikanzniveau von  $p < 0,1$  erreichten, wurden als Covariaten in das initiale Modell der schrittweisen multivariaten logistischen Regression eingeschlossen. Anhand der Wurzel aus der Anzahl der ausgewerteten Zielereignisse wurde auf die maximal zulässige Anzahl von Variablen geschlossen. Für das multivariate Modell wurde ein Einchlussmodell gewählt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 22.0.0.0 sowie durch Microsoft® Excel® 2016 MSO.

#### 4.6 Ethik

Für die Studie liegt ein gültiges Ethikvotum (Nr. 4220-09/14) vom 30.09.2014 der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena am Universitätsklinikum Jena vor.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patienten

Epidemiologische und klinische Daten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6:** Patientencharakteristika, N=213

|  |             |
|--|-------------|
| Alter  | 55 (18-82)  |
| Geschlecht   |             |
| - männlich   | 133 (62,4%) |
| - weiblich   | 80 (37,6%)  |
| Nierentransplantation                                | 187 (87,8%) |
| Nieren-Pankreas-Transplantation                      | 26 (12,2%)  |
| Lebendspende   | 18 (8,5%)   |
| Immunsuppression                                     |             |
| - Low Risk   | 65 (30,5%)  |
| - High Risk  | 86 (40,4%)  |
| - ET Seniorprogramm                                  | 61 (28,0%)  |
| Renale Grunderkrankung                               |             |
| - Glomerulonephritis (außer IgA-Nephropathie)        | 64 (30,0%)  |
| - Diabetische Nephropathie                           | 42 (19,7%)  |
| - IgA-Nephropathie                                   | 22 (10,3%)  |
| - Polyzystische Nierendegeneration                   | 20 (9,4%)   |
| - Hypertensive Nephropathie                          | 18 (8,5%)   |
| - Refluxnephropathie                                 | 6 (2,8%)    |
| - Chronisch interstitielle Nephropathie              | 5 (2,3%)    |
| - Glomerulosklerose, sekundäre FSGS                  | 5 (2,3%)    |
| - Andere   | 31 (14,6%)  |
| Diabetes mellitus                                    |             |
| - Typ 1  | 26 (12,2%)  |
| - Typ 2  | 36 (16,9%)  |
| - NODAT innerhalb des 1. Jahres nach Transplantation | 6 (2,8%)    |
| Benigne Prostatahyperplasie                          |             |
| - Diagnose vor Transplantation                       | 16 (7,5%)   |
| - Diagnose nach Transplantation                      | 9 (4,2%)    |

ET=Eurotransplant; FSGS=Fokal segmentale Glomerulosklerose; NODAT=new onset diabetes after transplantation; Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent)

## 5.2 Mortalität, Rejektion, Transplantatversagen

Die Raten von Mortalität, Rejektion und irreversiblen Transplantatversagen (graft loss) im ersten Jahr nach Transplantation zeigt Tabelle 7.

**Tabelle 7:** Mortalität, Rejektion und Transplantatversagen von 213 konsekutiv Nieren-transplantierten im ersten Jahr nach Transplantation

|  |                   |
|--|-------------------|
| Mortalität                                 | 10 / 213 (4,7 %)  |
| - Wahrscheinlich episodenassoziiert        | 2 / 10 (20 %)     |
| Rejektionen                                | 24 / 213 (11,3 %) |
| - Wahrscheinlich episodenassoziiert        | 14 / 24 (58,3 %)  |
| - T-Zell vermittelt                        | 18 / 24 (75,0 %)  |
| ○ Interstitiell (Klasse I)                 | 7 / 24 (29,2 %)   |
| ○ Vaskulär (Klasse II)                     | 11 / 24 (45,8 %)  |
| - Humoral                                  | 4 / 24 (16,7 %)   |
| - Gemischt                                 | 2 / 24 (8,3 %)    |
| Transplantatversagen (Mehrfachnennung)     | 13 / 213 (6,1 %)  |
| - Wahrscheinlich episodenassoziiert (SIRS) | 1 / 13 (7,7%)     |
| - Wahrscheinlich rejektionsassoziiert      | 5 / 13 (38,5%)    |
| - Durchblutungsstörung/ Thrombus           | 6 / 13 (46,2%)    |
| - Fehlende Funktionsaufnahme               | 4 / 13 (30,8%)    |

Angaben in Anzahl (n/N) und Prozent

## 5.3 Episoden

### 5.3.1 Jegliche Episoden

In Tabelle 8 sind alle pathologischen Urinbefunde mit Nachweis von Bakterien oder Pilzen dargestellt, unabhängig davon, ob es sich um Erst- oder Folgeepisoden handelte. Es wird ein Überblick über die Arten von Infektionen, Therapieentscheidungen sowie über episodenassoziierte Laborwerte gegeben.

**Tabelle 8:** Charakteristika und Laborwerte von 1182 Episoden / 213 Patienten

|   |                 |
|---|-----------------|
| Episodenzahl Gesamt (Anzahl pro Patient)          | 1182 (5; 0-26)  |
| Patienten mit $\geq 1$ Episoden                   | 206 (96,7%)     |
| Patienten ohne Episode                            | 7 (3,3%)        |
| Episode mit Erregernachweis                       | 590 (49,9%)     |
| - Grampositiv                                     | 256 (43,4%)     |
| - Gramnegativ                                     | 334 (56,6%)     |
| Mischkultur ohne Erregernachweis                  | 569 (48,1%)     |
| Sterile Leukozyturie, als HWI gewertet            | 1 (0,1%)        |
| Pilzinfektion                                     | 22 (1,9%)       |
| Symptomatische Episoden                           | 122 (10,3%)     |
| - therapiert                                      | 84 (68,9%)      |
| - nicht therapiert                                | 38 (31,1%)      |
| Asymptomatische Episoden                          | 1060 (89,7%)    |
| - therapiert                                      | 197 (18,6%)     |
| - nicht therapiert                                | 863 (84,4%)     |
| Keimzahl im Urin                                  |                 |
| - $\leq 100/\text{ml}$                            | 332 (28,1%)     |
| - $> 100$ bis $\leq 1.000/\text{ml}$              | 273 (23,1%)     |
| - $> 1.000$ bis $\leq 50.000/\text{ml}$           | 155 (13,1%)     |
| - $> 50.000/\text{ml}$                            | 249 (21,1%)     |
| - Nicht zuverlässige Keimzahl                     | 173 (14,6%)     |
| Leukozytenzahl im Urin [ $\text{x}/\mu\text{l}$ ] | 36 (0 – 25.337) |
| - $\leq 28/\mu\text{l}$                           | 315 (26,6%)     |
| - $> 28/\mu\text{l}$                              | 376 (31,8%)     |
| - Kein Wert                                       | 491 (41,5%)     |
| CRP [mg/l]  | 4,5 (2 – 407)   |
| - $< 7$ mg/l                                      | 717 (60,3%)     |
| - $\geq 7$ mg/l                                   | 436 (36,7%)     |
| - Kein Wert                                       | 36 (3%)         |
| eGFR [ $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ]    | 39 (3 – 125)    |
| Episodenfreies Intervall [d]                      | 37 (1 – 299)    |

Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent)

Bei männlichen Patienten wiesen 106 von 142 therapierten Episoden (74,6%) KZU  $\geq 10.000$  CFU/ml auf. Bei weiblichen Patienten zeigten 72 von 106 (67,9%) therapierte Episoden eine KZU  $\geq 100.000$  CFU/ml.

### 5.3.2 Asymptomatische Episoden

Eigenschaften und Unterschiede therapierter und nicht therapierter asymptomatischer Episoden bezüglich KZU, Haupterreger, LZU und CRP sind in Tabelle 9 gegenübergestellt.

**Tabelle 9:** Vergleich von asymptomatischen therapierten vs. nicht therapierten Episoden

|   | <b>Therapiert<br/>(N=197)</b> | <b>Nicht therapiert<br/>(N=863)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| <b>Keimzahl im Urin</b>                 |                               |                                     |               |
| - $\leq 100/\text{ml}$                  | 21 (10,7%)                    | 285 (33,0%)                         | <0,001        |
| - $> 100$ bis $\leq 1.000/\text{ml}$    | 22 (11,1%)                    | 238 (27,6%)                         | <0,001        |
| - $> 1.000$ bis $\leq 50.000/\text{ml}$ | 31 (15,7%)                    | 108 (12,5%)                         | 0,242         |
| - $> 50.000/\text{ml}$                  | 104 (52,8%)                   | 93 (10,8%)                          | <0,001        |
| - Nicht zuverlässige Keimzahl           | 19 (9,6%)                     | 139 (16,1%)                         |               |
| <b>Erreger</b>                          |                               |                                     |               |
| - E. coli                               | 67 (34,0%)                    | 106 (12,3%)                         | <0,001        |
| - Enterokokken                          | 49 (24,9%)                    | 110 (12,8%)                         | <0,001        |
| - Mischkultur                           | 29 (14,7%)                    | 511 (59,2%)                         | <0,001        |
| <b>LZU [x/<math>\mu\text{l}</math>]</b> | 119<br>(0 – 13.088)           | 20<br>(0 – 18.100)                  | <0,001        |
| <b>CRP [mg/l]</b>                       | 7,1<br>( $\leq 2$ – 344,9)    | 3,5<br>( $\leq 2$ – 341,0)          | <0,001        |

LZU= Leukozyten im Urin; CRP= C-reaktives Protein; Angabe in Anzahl (Prozent, spaltenweise) oder Median (Min-Max)

Beim Vergleich der KZU zwischen therapierten und nicht therapierten Episoden asymptomatischer Bakteriurien bestanden signifikante Unterschiede. Es zeigte sich, dass solche mit niedrigen Keimzahlen (KZU  $\leq 100$  CFU /ml und KZU  $> 100$  bis  $\leq 1.000$  CFU /ml) im Gegensatz zu Episoden mit höheren KZU signifikant häufiger nicht therapiert wurden. Umgekehrt wurden Episoden mit KZU  $> 50.000$  CFU /ml wesentlich häufiger therapiert. Darüber hinaus fanden sich KZU  $> 50.000$  CFU /ml unter allen therapierten Episoden am häufigsten ( $p < 0,001$ ). Nach der Bonferroni-Korrektur wurde hier ein Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  angenommen. Prozentual waren die Erreger E. coli spp. und Enterokokken spp. bei therapierten asymptomatischen Episoden häufiger nachweisbar, während Mischkulturen bei nicht therapierten asymptomatischen Episoden die Mehrheit bildeten. Die Entzündungsmarker LZU und CRP waren beide



bei therapierten Episoden gegenüber nicht therapierten asymptomatischen Episoden signifikant erhöht.

### 5.3.3 Symptomatische Episoden

Tabelle 10 zeigt die Eigenschaften therapierter und nicht therapierter symptomatischer Episoden bezüglich Symptomen, KZU, Haupterreger, LZU und CRP.

**Tabelle 10:** Vergleich von symptomatischen therapierten vs. nicht therapierten Episoden

|                                | <b>Therapiert<br/>(N=84)</b> | <b>Nicht therapiert<br/>(N=38)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Symptome (Mehrfachnennung)     |                              |                                    |               |
| - Akutes Transplantatversagen  | 31 (36,9%)                   | 36 (94,7%)                         |               |
| AKIN 2                         | 10 (32,3%)                   | 16 (44,4%)                         |               |
| AKIN 3                         | 21 (67,7%)                   | 20 (55,6%)                         |               |
| - Dysurie                      | 17 (16,7%)                   | -                                  |               |
| - Pollakisurie                 | 2 (2,4%)                     | -                                  |               |
| - Große Proteinurie (> 3,5g/d) | 2 (2,4%)                     | -                                  |               |
| - Fieberhafter HWI             | 7 (8,3%)                     | 1 (2,6%)                           |               |
| - Pyelonephritis               | 10 (11,9%)                   | -                                  |               |
| - Urosepsis                    | 16 (19,0%)                   | -                                  |               |
| - Dialysepflichtigkeit         | 5 (6,0%)                     | 1 (2,6%)                           |               |
| Keimzahl im Urin               |                              |                                    |               |
| - ≤ 100/ml                     | 10 (11,9%)                   | 16 (42,1%)                         | 0,001         |
| - > 100 bis ≤ 1.000/ml         | 4 (4,8%)                     | 9 (23,7%)                          | 0,004         |
| - > 1.000 bis ≤ 50.000/ml      | 11 (11,9%)                   | 5 (13,2%)                          | 1             |
| - > 50.000/ml                  | 45 (53,6%)                   | 5 (13,2%)                          | <0,001        |
| - Nicht zuverlässige Keimzahl  | 14 (16,7%)                   | 3 (7,9%)                           |               |
| Erreger                        |                              |                                    |               |
| - E. coli                      | 37 (44,0%)                   | 3 (7,9%)                           | <0,001        |
| - Enterokokken                 | 15 (17,9%)                   | 6 (15,8%)                          | 0,802         |
| - Mischkultur                  | 4 (4,8%)                     | 24 (63,2%)                         | <0,001        |
| LZU [x/μl]                     | 286 (2 – 14.360)             | 58 (0 – 25.337)                    | 0,234         |
| CRP [mg/l]                     | 28,3 (≤ 2 – 406,5)           | 11 (≤ 2 – 370,9)                   | 0,02          |

LZU= Leukozyten im Urin; CRP= C-reaktives Protein; Angaben in Anzahl (Prozent, spaltenweise) oder Median (Min-Max)

Auch bei symptomatischen Bakteriurien zeigten sich die gleichen Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Episoden bezüglich der verschiedenen KZU

(Signifikanzniveau  $p < 0,01$  nach Bonferronikorrektur) und der Höhe des CRP, wie bei asymptomatischen Bakteriurien. *E. coli* assoziierte Episoden waren im Gegensatz zu solchen mit Enterokokken weitaus häufiger bei therapierten Episoden zu finden. Die LZU war im Gruppenvergleich ohne signifikante Unterschiede.

### 5.3.4 Zeitabhängigkeit der Episoden

Die Häufigkeiten symptomatischer und asymptomatischer sowie therapierter und nicht therapierter Episoden wurden in vier verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation separat betrachtet, um ein zeitabhängiges Auftreten im ersten Jahr nach Transplantation zu detektieren (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Auftreten von symptomatischen, asymptomatischen, therapierten und nicht therapierten Episoden in vier Zeitabschnitten

|                              | ≤ 1. Monat<br>(N=381) | > 1. Monat<br>bis<br>≤ 3. Monat<br>(N=251) | > 3. Monat<br>bis<br>≤ 6. Monat<br>(N=225) | > 6. Monat<br>(N=325) | p-Wert |
|------------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------|--------|
| $E_{sy}$<br>(n=122)          | 43<br>(35,2%)         | 33<br>(27,0%)                              | 18<br>(14,8%)                              | 28<br>(23,0%)         | 0,181  |
| $E_{asy}$<br>(n=1060)        | 338<br>(31,9%)        | 218<br>(20,6%)                             | 207<br>(19,5%)                             | 297<br>(28,0%)        | 0,181  |
| $E_{ther}$<br>(n=281)        | 144<br>(51,2%)        | 67<br>(23,8%)                              | 33<br>(11,7%)                              | 37<br>(13,2%)         | <0,001 |
| $E_{nonther}$<br>(n=901)     | 237<br>(26,3%)        | 184<br>(20,4%)                             | 192<br>(21,3%)                             | 288<br>(32,0%)        | <0,001 |
| $E_{sy/ther}$<br>(n=84)      | 30<br>(35,7%)         | 23<br>(27,4%)                              | 10<br>(11,9%)                              | 21<br>(25,0%)         | 0,309  |
| $E_{asy/ther}$<br>(n=197)    | 114<br>(57,9%)        | 44<br>(22,3%)                              | 23<br>(11,7%)                              | 16<br>(8,1%)          | <0,001 |
| $E_{sy/nonther}$<br>(n=38)   | 13<br>(34,2%)         | 10<br>(26,3%)                              | 8<br>(21,1%)                               | 7<br>(18,4%)          | 0,619  |
| $E_{asy/nonther}$<br>(n=863) | 224<br>(26,0%)        | 174<br>(20,2%)                             | 184<br>(21,3%)                             | 281<br>(32,6%)        | <0,001 |

$E_{sy}$ =symptomatische Episode;  $E_{asy}$ =asymptomatische Episode;  $E_{ther}$ =therapierte Episode;  $E_{nonther}$ =nicht therapierte Episode; Angaben in Prozent (zeilenweise)

Für das Auftreten symptomatischer und asymptomatischer Episoden konnte kein signifikant zeitabhängiges Auftreten gezeigt werden. Therapierte Episoden fanden sich vor allem im ersten Monat nach Transplantation, nicht therapierte Episoden häuften sich sowohl im ersten Monat (Gruppe 1), als auch im Zeitraum > 6 Monate (Gruppe 4). Die gleiche Verteilung konnte auch bei therapierten (v.a. Gruppe 1) und nicht therapierten (v.a. Gruppe 4 > 1) asymptomatischen Episoden beobachtet werden.

### 5.3.5 Episodenvergleich

Im Folgenden werden epidemiologische Charakteristika symptomatischer und asymptomatischer Episoden verglichen und signifikanter Unterschiede in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12:** Vergleich signifikanter epidemiologischer Charakteristika zwischen symptomatischen und asymptomatischen Episoden

|                             | <b>E<sub>sy</sub></b><br><b>(N=122)</b> | <b>E<sub>asy</sub></b><br><b>(N=1060)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------------------|---|---|---------------|
| Alter                       | 61 (18-82)                              | 56 (18-82)                                | 0,043         |
| Transplantierte(s) Organ(e) |   |   | 0,034         |
| - Niere (n=1084)            | 118 (10,9%)                             | 966 (89,1%)                               |               |
| - Niere-Pankreas (n=98)     | 4 (4,1%)                                | 94 (95,9%)                                |               |
| Spenderorgan                |   |   | 0,024         |
| - Lebendspende (n=75)       | 2 (2,7%)                                | 73 (97,3%)                                |               |
| - Leichenspende (n=1.107)   | 120 (10,8%)                             | 987 (89,2%)                               |               |
| Episode mit DJ-Katheter     |   |   |               |
| - Ja (n=454)                | 54 (11,9%)                              | 400 (88,1%)                               | 0,05          |
| - Nein (n=681)              | 57 (8,4%)                               | 624 (91,6%)                               | 0,01          |

ET=Eurotransplant; FSGS=Fokal segmentale Glomerulosklerose; NODAT=new onset diabetes after transplantation; Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent)

Für das Auftreten einer symptomatischen Episode zeigte das Alter zum Transplantationszeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Patienten mit symptomatischen Episoden waren im Median 5 Jahre älter. Auch ein in situ liegender Ureterstent war häufiger mit symptomatischen Episoden assoziiert. Asymptomatische Episoden hingegen waren häufiger bei Patienten, die eine Lebendspende oder eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation erhalten haben. Diese an Diabetes Typ I erkrankten Empfänger waren im Median mit 44 Jahren (26-60 Jahre) deutlich jünger, als die Patienten mit isolierter

Nierentransplantation (55 Jahre; 18-82 Jahre;  $p < 0,001$ ). Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich hinsichtlich Geschlecht, immunsuppressivem Regime, der renalen Grunderkrankung sowie dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer BPH.

Laborparameter im Episodenvergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Episoden sowie zwischen therapierten und nicht therapierten Episoden zeigt Tabelle 13.

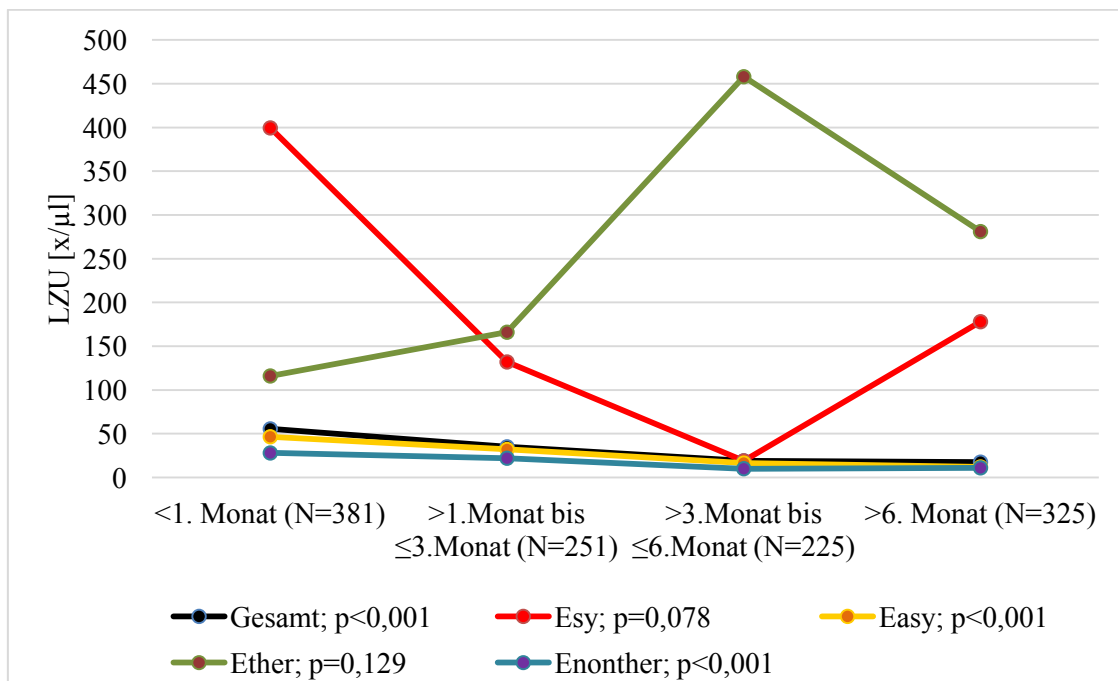
**Tabelle 13:** Vergleich symptomatischer vs. asymptomatischer und therapierter vs. nicht therapierter Episoden in Bezug auf Laborparameter

|                                     | <b>E<sub>sy</sub> (n=122)</b>   | <b>E<sub>asy</sub> (n=1060)</b>    | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Keimzahl im Urin                    |                                 |                                    |               |
| - ≤ 100/ml (n=332)                  | 26 (21,3%)                      | 306 (28,9%)                        | 0,079         |
| - > 100 bis ≤ 1.000/ml (n=273)      | 13 (10,7%)                      | 260 (24,5%)                        | < 0,001       |
| - > 1.000 bis ≤ 50.000/ml (n=155)   | 16 (13,1%)                      | 139 (13,1%)                        | 1             |
| - > 50.000/ml (n=247)               | 50 (41,0%)                      | 197 (18,6%)                        | < 0,001       |
| Nicht zuverlässige Keimzahl (n=175) | 17 (13,9%)                      | 158 (14,9%)                        |               |
| LZU [x/μl]                          | 209<br>(2 – 25.337)             | 32<br>(0 – 18.100)                 | < 0,001       |
| LZU > 28/μl                         | 72 (59,0%)                      | 304 (28,7%)                        | < 0,001       |
| CRP [mg/l]                          | 24,2<br>(≤ 2 – 406,5)           | 3,9<br>(≤ 2 – 344,9)               | < 0,001       |
| CRP > 7mg/l                         | 86 (70,5%)                      | 350 (33,0%)                        | < 0,001       |
| eGFR [ml/min]                       | 19,0<br>(3,4 – 100,5)           | 40,7<br>(4,3 – 125,2)              | < 0,001       |
| episodenfreies Intervall [d]        | 19<br>(1 – 193)                 | 41<br>(1 – 299)                    | < 0,001       |
|                                     | <b>E<sub>ther</sub> (n=281)</b> | <b>E<sub>nonther</sub> (n=901)</b> |               |
| Keimzahl im Urin                    |                                 |                                    |               |
| - ≤ 100/ml                          | 31 (11,0%)                      | 301 (33,4%)                        | < 0,001       |
| - > 100 bis ≤ 1.000/ml              | 26 (9,2%)                       | 247 (27,4%)                        | < 0,001       |
| - > 1.000 bis ≤ 50.000/ml           | 42 (14,9%)                      | 113 (12,5%)                        | 0,278         |
| - > 50.000/ml                       | 149 (53,0%)                     | 98 (10,9%)                         | < 0,001       |
| - Nicht zuverlässige Keimzahl       | 33 (11,7%)                      | 142 (15,8%)                        |               |
| LZU [x/μl]                          | 157<br>(0 – 14.360)             | 21<br>(0 – 25.337)                 | < 0,001       |
| LZU > 28/μl                         | 175 (62,3%)                     | 201 (22,3%)                        | < 0,001       |
| CRP [mg/l]                          | 13,5<br>(≤ 2 – 406,5)           | 3,7<br>(≤ 2 – 370,9)               | < 0,001       |
| CRP > 7 mg/l                        | 157 (55,9%)                     | 279 (31,0%)                        | < 0,001       |
| eGFR [ml/min]                       | 32,5<br>(4,5 – 100,5)           | 41,0<br>(3,4 – 125,2)              | < 0,001       |
| episodenfreies Intervall [d]        | 21<br>(1 – 286)                 | 48<br>(1 – 299)                    | < 0,001       |

E<sub>sy</sub>=symptomatische Episode; E<sub>asy</sub>=asymptomatische Episode; E<sub>ther</sub>=therapierte Episode; E<sub>nonther</sub>=nicht therapierte Episode; LZU= Leukozyten im Urin; CRP= C-reaktives Protein; Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent, spaltenweise)

Signifikante Unterschiede fanden sich bei der Verteilung der KZU. Während Episoden mit  $KZU \leq 1.000/\text{ml}$  überwiegend bei asymptomatischen oder nicht therapierten Episoden vorkamen, zeigten symptomatische oder therapierte Episoden häufig  $KZU > 50.000/\text{ml}$  (Signifikanzniveau nach Bonferronikorrektur bei  $p < 0,01$ ). Gleichzeitig wiesen symptomatische sowie therapierte Episoden signifikant höhere LZU- und CRP-Werte auf, die zudem häufiger über den Normbereich erhöht waren. Die eGFR war dabei signifikant vermindert. Sowohl bei symptomatischen als auch therapierten Episoden war die mittlere Dauer der episodensfreien Intervalle auf weniger als die Hälfte gegenüber asymptomatischen oder nicht therapierten Episoden verkürzt.

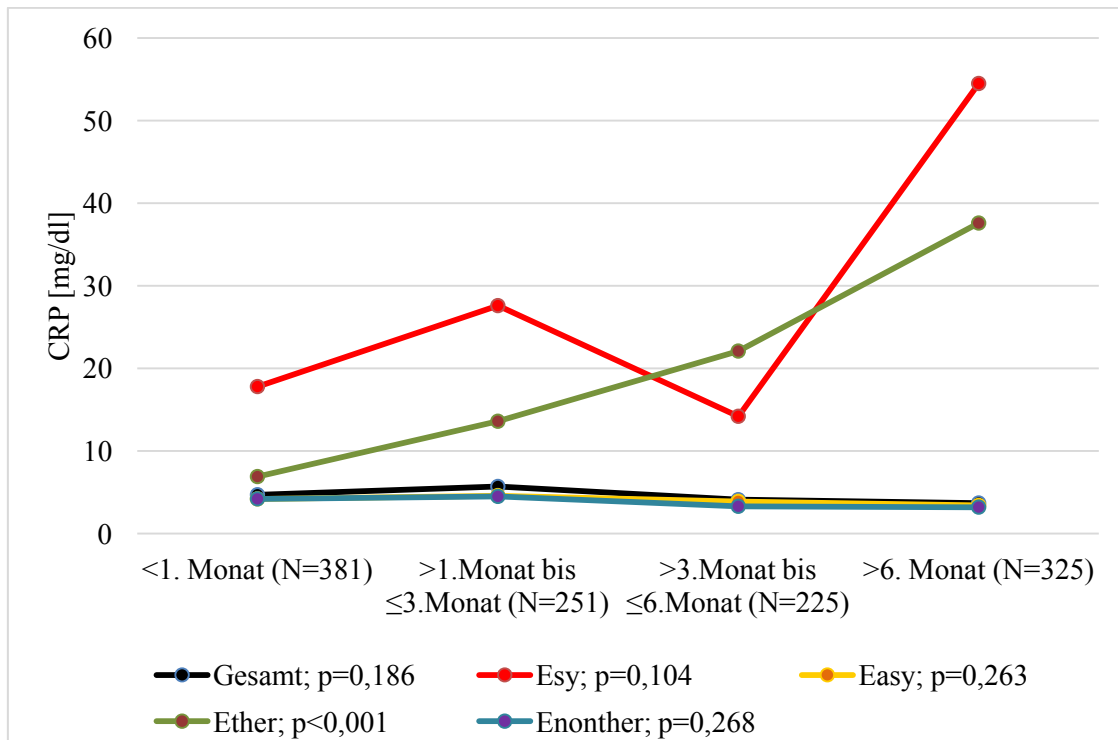
In den folgenden Abbildungen werden die medianen Werte von LZU (Abb.1), CRP (Abb. 2), eGFR (Abb. 3) und dem episodensfreien Intervall nach einer Episode (Abb. 4) in vier Zeitabschnitten betrachtet. Die angegebenen Signifikanzen zeigen zeitabhängige Unterschiede innerhalb einer Variable (Kruskal-Wallis-Test).



**Abbildung 1:** Leukozyten im Urin (LZU; Median) aller Episoden ( $n = 1182$ ) sowie bei symptomatischen ( $E_{\text{sy}}$ ,  $n = 122$ ), asymptomatischen ( $E_{\text{asy}}$ ,  $n = 1060$ ), therapierten ( $E_{\text{ther}}$ ,  $n = 281$ ) und nicht therapierten Episoden ( $E_{\text{nonther}}$ ,  $n = 901$ ) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation

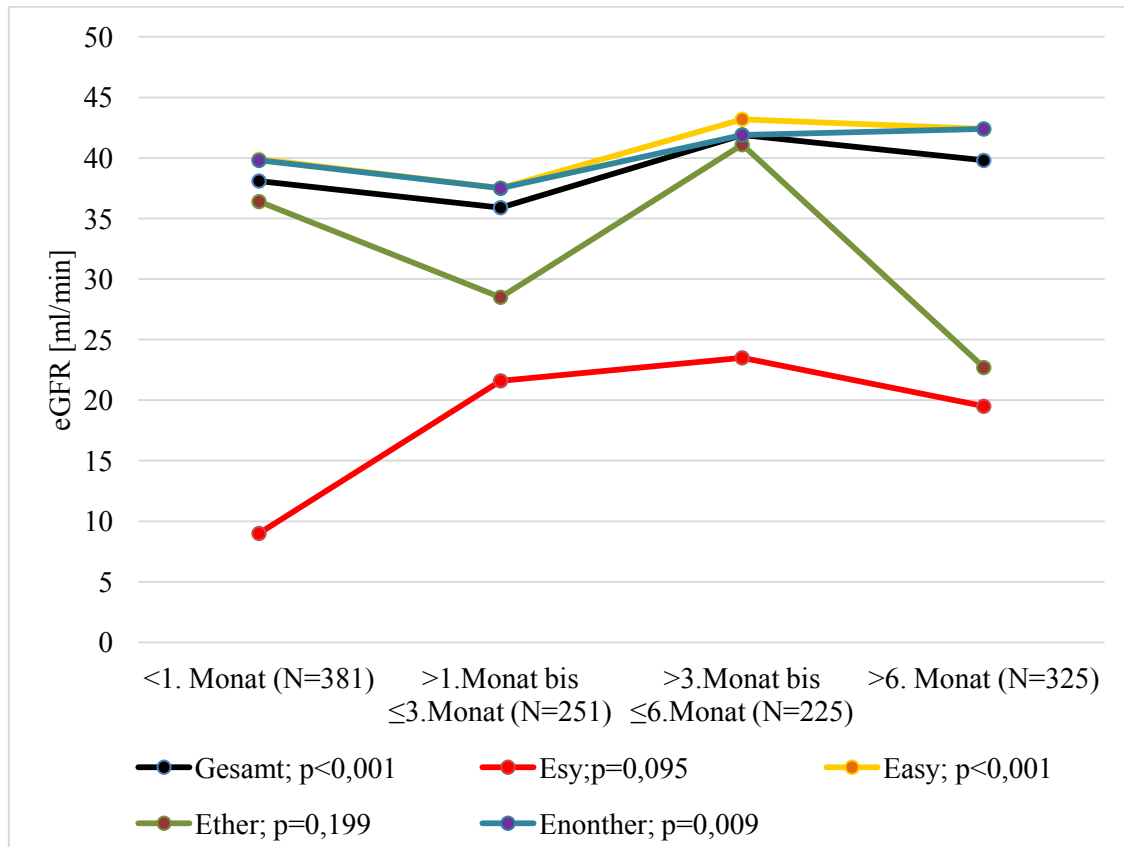
Die mediane LZU der Gesamtgruppe, aber auch die von  $E_{\text{asy}}$  und  $E_{\text{nonther}}$  nahmen ab, je später im zeitlichen Verlauf die Episode auftrat. Bei den LZU- Werten der  $E_{\text{sy}}$  und  $E_{\text{ther}}$

zeigte sich ein diskontinuierlicher Verlauf ohne erkennbaren Trend. In jedem Abschnitt bestanden signifikante Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Episoden ( $p < 0,001$ ). Außer im dritten Zeitabschnitt ( $p = 0,34$ ) galt das auch für symptomatische und asymptomatische Episoden ( $p \leq 0,013$ ).



**Abbildung 2:** CRP (Median) aller Episoden ( $n=1182$ ) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ ,  $n=122$ ), asymptomatischen ( $E_{asy}$ ,  $n=1060$ ), therapierten ( $E_{ther}$ ,  $n=281$ ) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ ,  $n=901$ ) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation

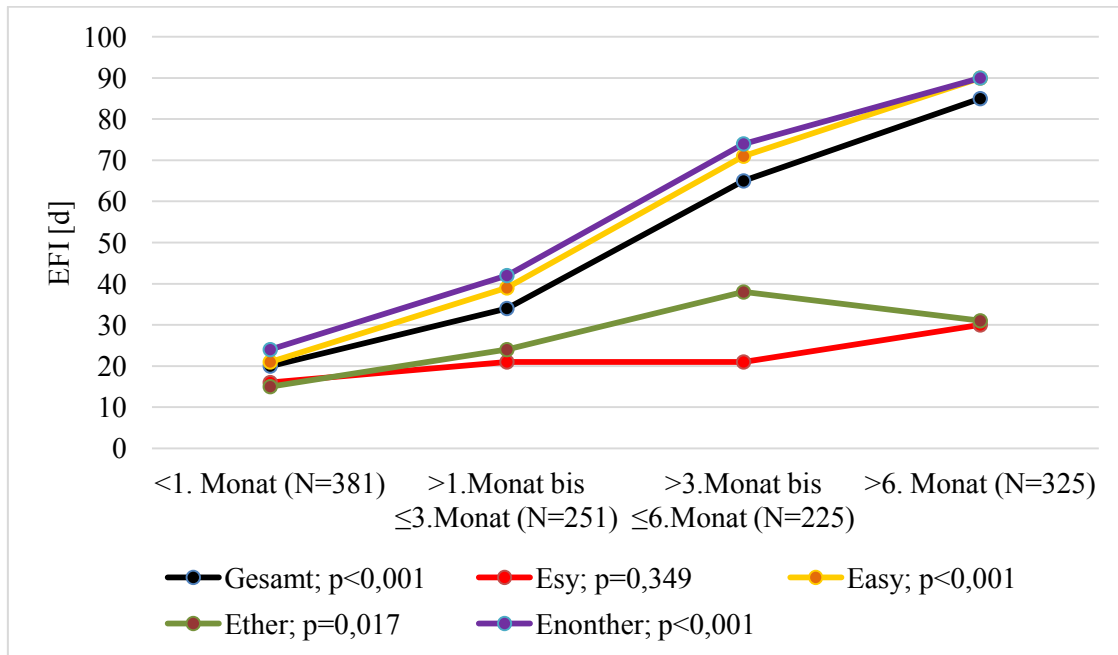
Die medianen CRP-Werte der Episoden waren für verschiedene Abschnitte nur in der Subgruppe  $E_{ther}$  signifikant unterschiedlich, wo sie im Verlauf kontinuierlich anstiegen ( $p < 0,001$ ). Die CRP-Werte bei  $E_{sy}$  erreichten im letzten Zeitabschnitt ebenfalls Maximalwerte, lagen aber in jedem Abschnitt signifikant über denen von  $E_{asy}$  ( $p \leq 0,03$ ). Auch die Werte von  $E_{ther}$  lagen in jedem Zeitabschnitt signifikant über denen von  $E_{nonther}$  ( $p \leq 0,004$ ).



**Abbildung 3:** eGFR (Median) aller Episoden (n=1182) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ , n=122), asymptomatischen ( $E_{asy}$ , n=1060), therapierten ( $E_{ther}$ , n=281) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ , n=901) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation

Die zu den jeweiligen Episoden gemessene eGFR stieg im Verlauf des ersten Jahres leicht an. Die eGFR von  $E_{sy}$  lag im Median stets unter der von  $E_{asy}$  ( $p < 0,001$ ). Im zweiten und vierten Zeitabschnitt galt dies auch für  $E_{ther}$  versus  $E_{nonther}$  ( $p \leq 0,012$ ).





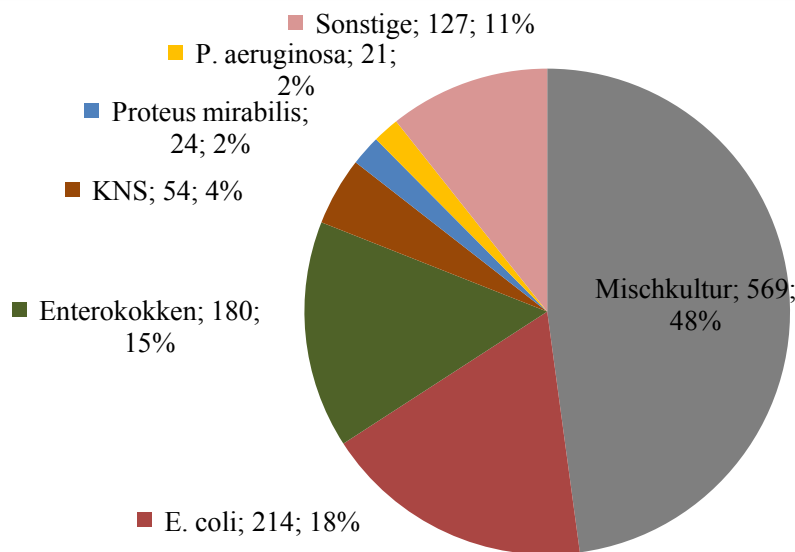
**Abbildung 4:** Episodenfreies Intervall (EFI; Median) aller Episoden ( $n=1182$ ) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ ,  $n=122$ ), asymptomatischen ( $E_{asy}$ ,  $n=1060$ ), therapierten ( $E_{ther}$ ,  $n=281$ ) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ ,  $n=901$ ) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation

Das episodentreie Intervall verlängerte sich, je später die Episode stattfand. Die kürzesten Intervalle und den geringsten Zuwachs zeigte sich für alle Zeitabschnitte bei  $E_{sy}$  und  $E_{ther}$ . Zu jedem Zeitabschnitt jenseits des ersten Monats nach NTx war das EFI bei  $E_{asy}$  (versus  $E_{sy}$ ) und bei  $E_{nonther}$  (versus  $E_{ther}$ ) signifikant verlängert ( $p \leq 0,002$ ).

## 5.4 Erreger

### 5.4.1 Häufigste Erreger

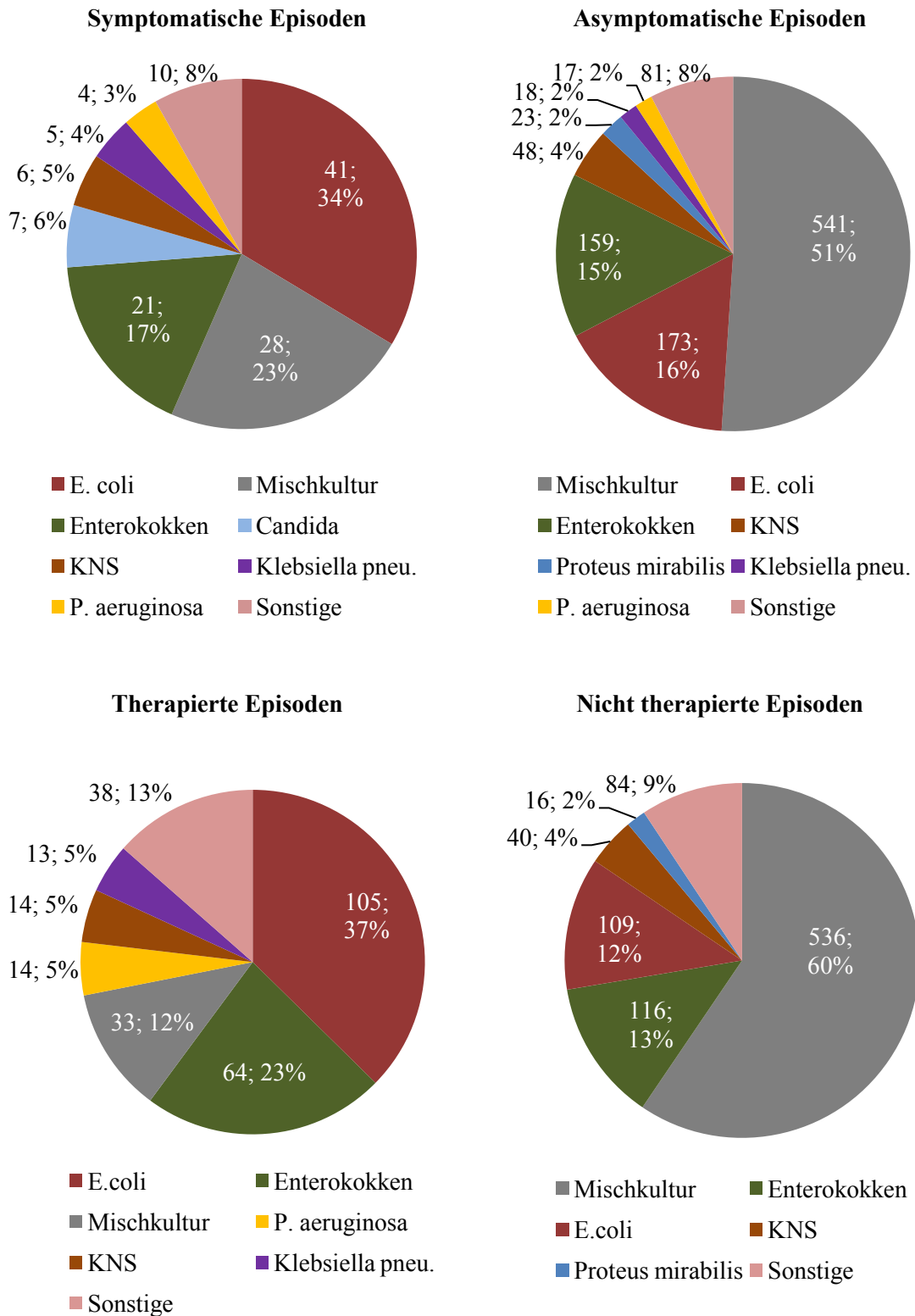
Die häufigsten Erreger der 1182 ausgewerteten Episoden sind in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5:** Erregerverteilung aller 1182 Episoden; E. coli = Escherichia coli; KNS = koagulase negative Staphylokokken; P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa; Angaben in Anzahl und Prozent

Insgesamt wurden 47 verschiedene Bakterien- und Pilzstämme festgestellt. Am häufigsten wurden Mischkulturen nachgewiesen. In einem Drittel der Episoden (33,3%) konnten E. coli oder Enterokokken spp. isoliert werden.

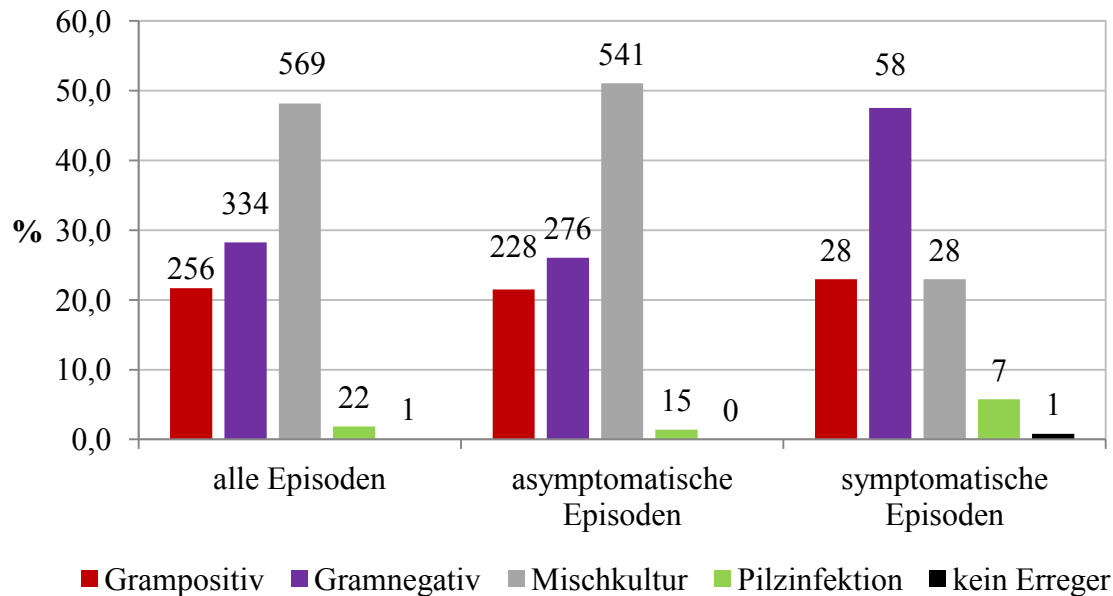
Im Folgenden werden die Erregerhäufigkeiten von symptomatischen vs. asymptomatischen Episoden sowie von therapierten vs. nicht therapierten Episoden gegenübergestellt (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Erregerverteilungen bei symptomatischen (N=122; 11,3%), asymptomatischen (N=1060; 89,7%), therapierten (N=281; 23,8%) und nicht therapierten Episoden (N=901; 76,1%); E. coli = Escherichia coli; KNS = koagulasenegative Staphylokokken; Klebsiella pneu. = Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa; Angaben in Anzahl und Prozent

## 5.4.2 Gramverhalten

Abbildung 7 zeigt absolute und relative Häufigkeiten grampositiver und gramnegativer bakterieller Erreger sowie korrespondierend die Rate an Mischkulturen und Pilzinfektionen.

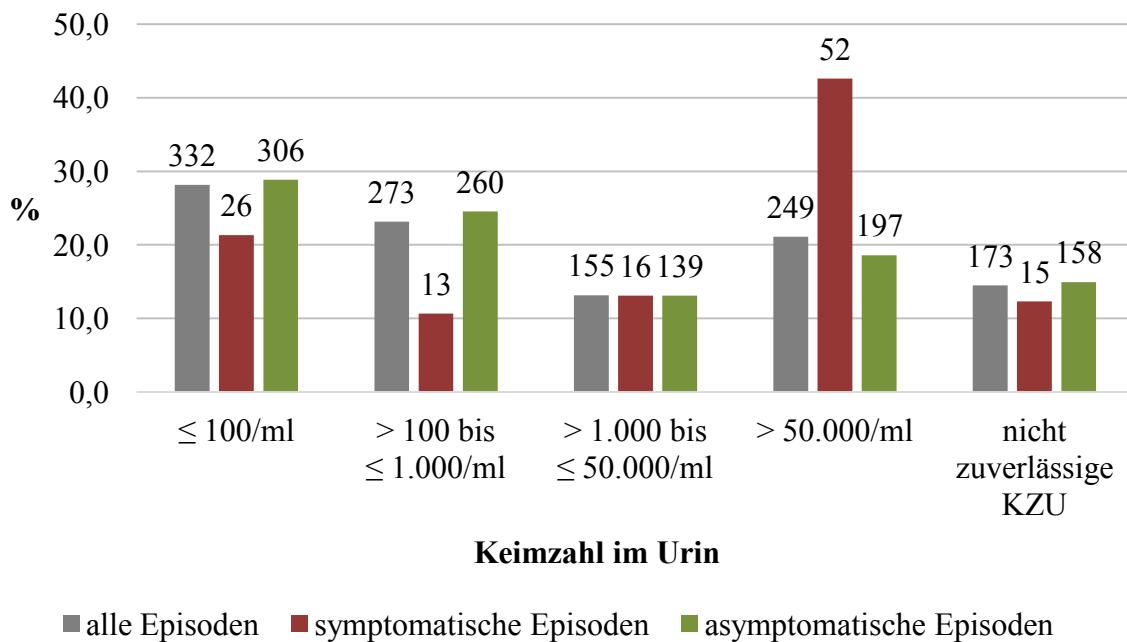


**Abbildung 7:** Zuordnung der Episoden bezüglich ihres Gramverhaltens, Mischkultur, Pilzinfektion oder steril (kein Erreger identifiziert);  $N_{\text{alle}}=1182$ ;  $N_{\text{asy}}=1.060$  (89,7%);  $N_{\text{sy}}=122$  (10,3%)

Bei asymptomatischen Episoden überwog der Nachweis von Mischkulturen. Betrachtet man nur Episoden mit konkretem Keimnachweis, zeigten sich in beiden Gruppen häufiger solche mit gramnegativen Erregern ( $p = 0,034$ ).

### 5.4.3 Keimzahlen

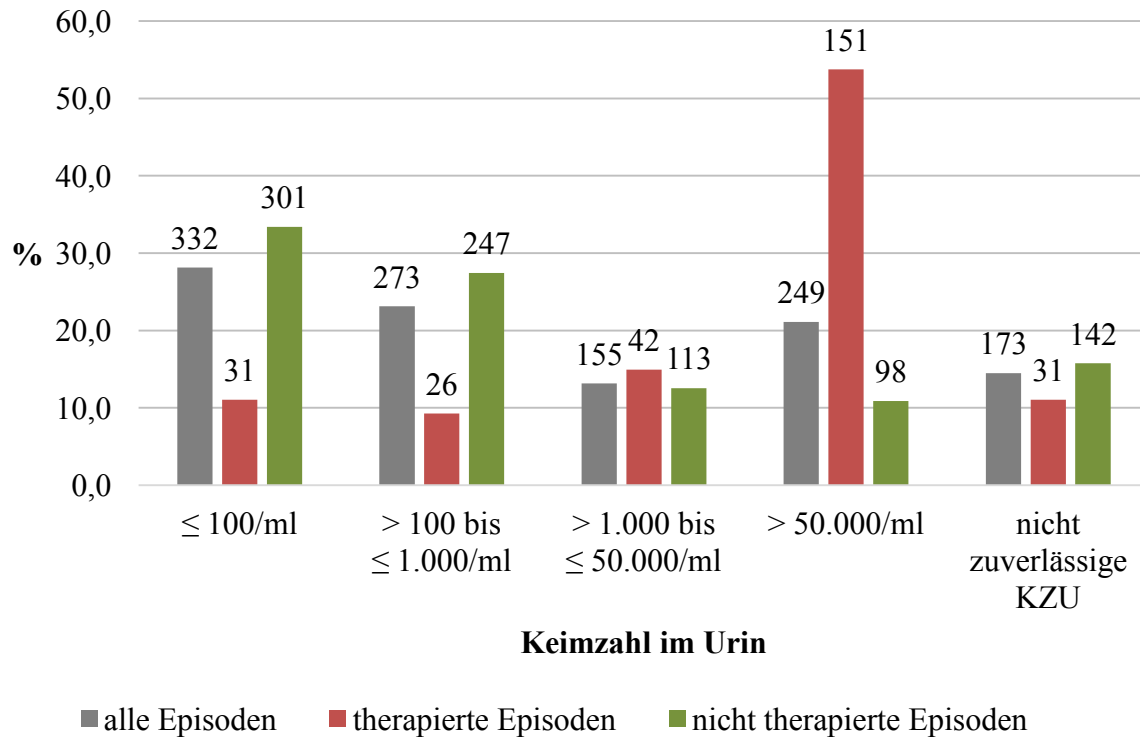
In Abbildung 8 werden die Häufigkeiten verschiedener Keimzahlen für alle Episoden (n=1182) sowie für symptomatische (n=122) und asymptomatische Episoden (n=1060) im Vergleich gezeigt.



**Abbildung 8:** Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) für symptomatische und asymptomatische Episoden;  $N_{\text{alle}}=1182$ ,  $N_{\text{sy}}=122$ ,  $N_{\text{asy}}=1060$

Asymptomatische Episoden zeigten signifikant häufiger niedrige KZU der Gruppen 1 und 2 ( $\leq 1000/\text{ml}$ ) als symptomatische Episoden ( $p < 0,001$ ), welche wiederum signifikant häufiger KZU von  $> 50.000/\text{ml}$  aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Symptomatische Episoden waren ab einer KZU von  $> 10.000/\text{ml}$  bei Männern (41/75 Episoden, 54,7%) und  $> 100.000 \text{ CFU}/\text{ml}$  bei Frauen (19/46 Episoden, 41,3%) wesentlich häufiger ( $p < 0,001$ ).

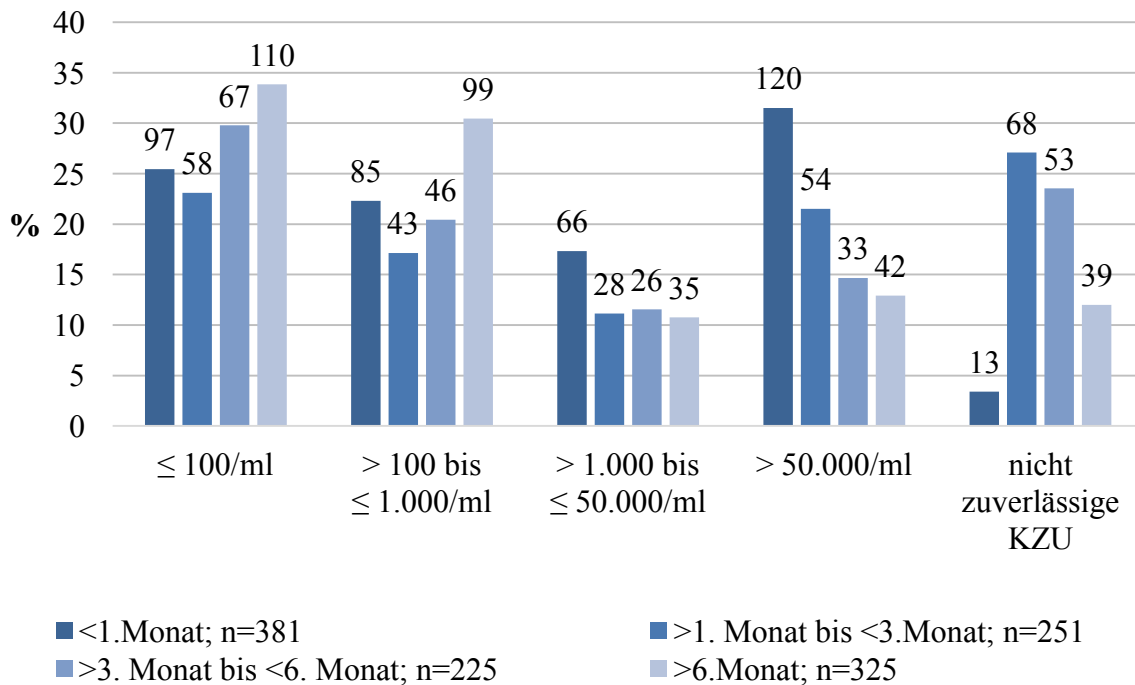
Abbildung 9 sind die Häufigkeiten der KZU aller Episoden (n=1182) dargestellt. Es werden die von therapierten (n=281) und nicht therapierten Episoden (n=901) miteinander verglichen.



**Abbildung 9:** Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) für therapierte und nicht therapierte Episoden;  $N_{\text{alle}}=1182$ ,  $N_{\text{ther}}=281$ ,  $N_{\text{nonther}}=901$

Vergleichbar zu den symptomatischen versus asymptomatischen Episoden dominierten in den Gruppen 1 und 2 (KZU  $\leq 1.000/\text{ml}$ ) signifikant die nicht therapierten Episoden ( $p < 0,001$ ), wohingegen in Gruppe 4 ( $> 50.000/\text{ml}$ ) das Vorkommen therapierter Episoden überwog ( $p < 0,001$ ).

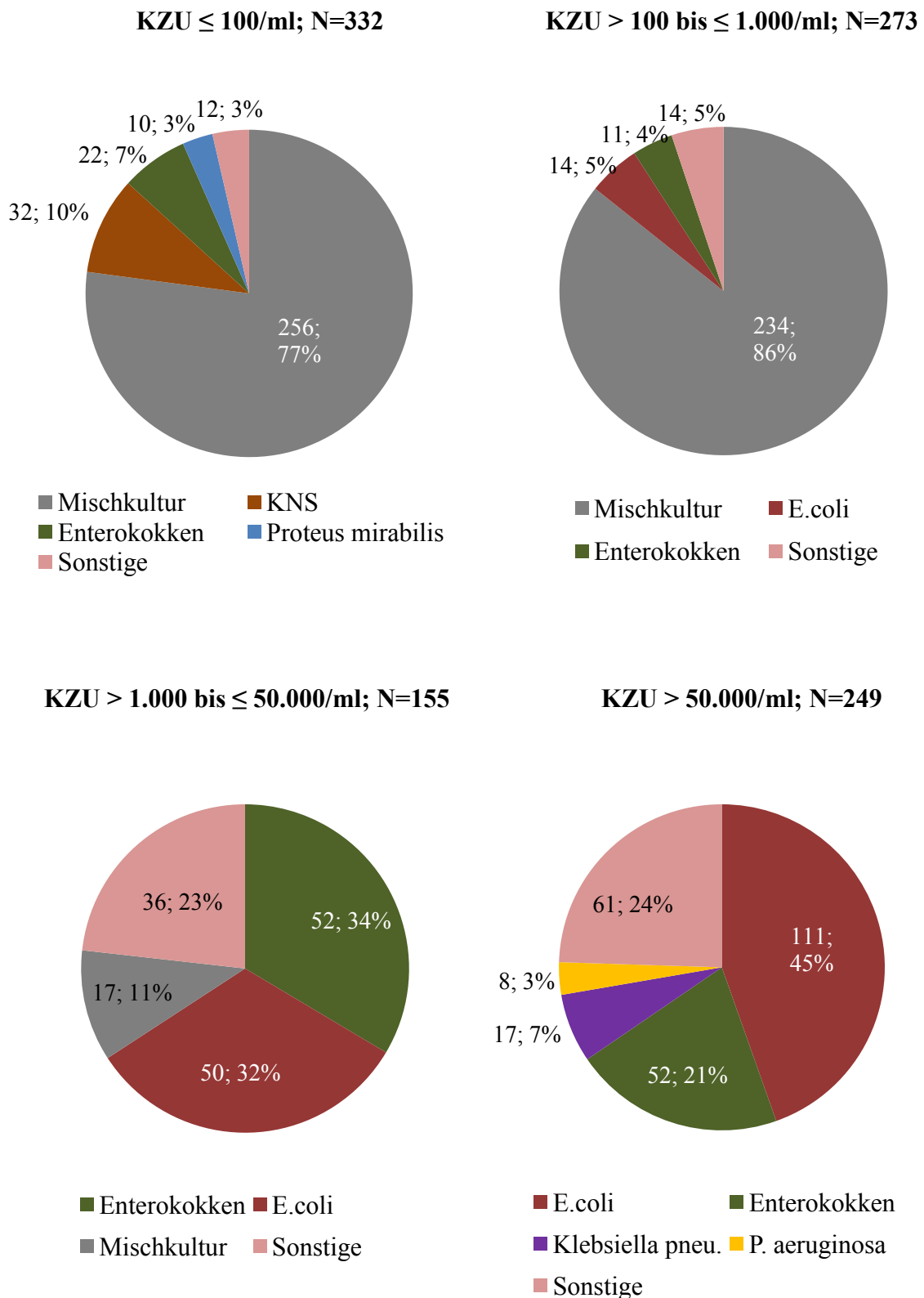
Abbildung 10 zeigt die Keimzahlhäufigkeiten in vier Zeitabschnitten (< 1. Monat, 1. bis 3. Monat, 3. bis 6. Monat und > 6. Monat) und gibt somit einen zeitlichen Häufigkeitsverlauf für jede Keimzahlgruppe.



**Abbildung 10:** Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) in vier Zeitabschnitten

In allen Keimzahlgruppen bestanden signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen den Zeitabschnitten ( $p \leq 0,032$ ). Episoden nach dem 6. Monat zeigten bei 209 Fällen (73,1%) Keimzahlen  $\leq 1.000/\text{ml}$  (vs. 77 Episoden (26,9%) mit KZU  $> 1.000/\text{ml}$ ;  $p < 0,001$ ). 46% der Episoden mit Keimzahlen  $> 1.000/\text{ml}$  bzw. 48,2% der Episoden mit Keimzahlen  $> 50.000/\text{ml}$  ( $n=186$  bzw.  $n=404$ ) traten im 1. Monat nach Transplantation auf.

In den folgenden Diagrammen sind die Erregerverteilungen in Abhängigkeit der Keimzahlhöhe dargestellt. (Abbildung 11)



**Abbildung 11:** Erregerhäufigkeiten pro Keimzahlgruppe; KNS=koagulasenegative Staphylokokken; P. aeruginosa=Pseudomonas aeruginosa; KZU= Keimzahl im Urin; Angaben in Anzahl und Prozent



Während bei niedrigeren KZU überwiegend Mischkulturen gefunden wurden, konnten mit steigender KZU zunehmende spezifische Keime isoliert werden, vornehmlich *E. coli* und Enterokokken.

## 5.5 Asymptomatische Bakteriurien

### 5.5.1 Einteilung nach Schweregrad

In Tabelle 14 werden 527 asymptomatische Episoden nach Keim- und Leukozytenzahlen im Urin in vier Gruppen A-D eingeteilt und ausgewertet (s. Methoden S.17).

**Tabelle 14:** Gruppeneinteilung und klinische Daten zu 527 asymptomatischen Episoden

|                                 | <b>A</b>          | <b>B</b>         | <b>C</b>          | <b>D</b>         | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|---------------|
| Episodenanzahl<br>(n=527)       | 117<br>(22,2%)    | 45<br>(8,5%)     | 155<br>(29,4%)    | 210<br>(39,8%)   |               |
| KZU [CFU/ml]                    | > 10.000          | > 10.000         | ≤ 10.000          | ≤ 10.000         | <i>Def.</i>   |
| LZU [x/μl]                      | > 28              | ≤ 28             | > 28              | ≤ 28             | <i>Def.</i>   |
| E <sub>ther</sub> (n=135)       | 71<br>(52,6%)     | 10<br>(7,4%)     | 41<br>(30,4%)     | 13<br>(9,6%)     | <0,001        |
| E <sub>nonther</sub> (n=392)    | 46<br>(11,7%)     | 35<br>(8,9%)     | 114<br>(29,1%)    | 197<br>(50,3%)   | <0,001        |
| Gramverteilung                  |                   |                  |                   |                  |               |
| - G.-neg.<br>(n=165)            | 83<br>(50,3%)     | 28<br>(17,0%)    | 30<br>(18,2%)     | 24<br>(14,5%)    | 0,028         |
| - G.-pos.<br>(n=112)            | 26<br>(23,2%)     | 16<br>(14,3%)    | 36<br>(32,1%)     | 34<br>(30,4%)    | < 0,001       |
| MK (n=239)                      | 3<br>(1,3%)       | 1<br>(0,4%)      | 84<br>(35,1%)     | 151<br>(63,2%)   | <0,001        |
| LZU [x/μl]                      | 198<br>(31-13088) | 10<br>(0-25)     | 104<br>(30-18100) | 7<br>(0-28)      | <i>Def.</i>   |
| CRP [mg/l]                      | 7<br>(≤ 2-345)    | 4,4<br>(≤ 2-153) | 6,1<br>(≤ 2-341)  | 3,8<br>(≤ 2-180) | <0,001        |
| eGFR [ml/min]                   | 37<br>(6-97)      | 47<br>(5-91)     | 30<br>(4-125)     | 43<br>(5-115)    | <0,001        |
| Episodenfreies<br>Intervall [d] | 15<br>(1-286)     | 18<br>(1-202)    | 19<br>(1-279)     | 40<br>(2-271)    | <0,001        |

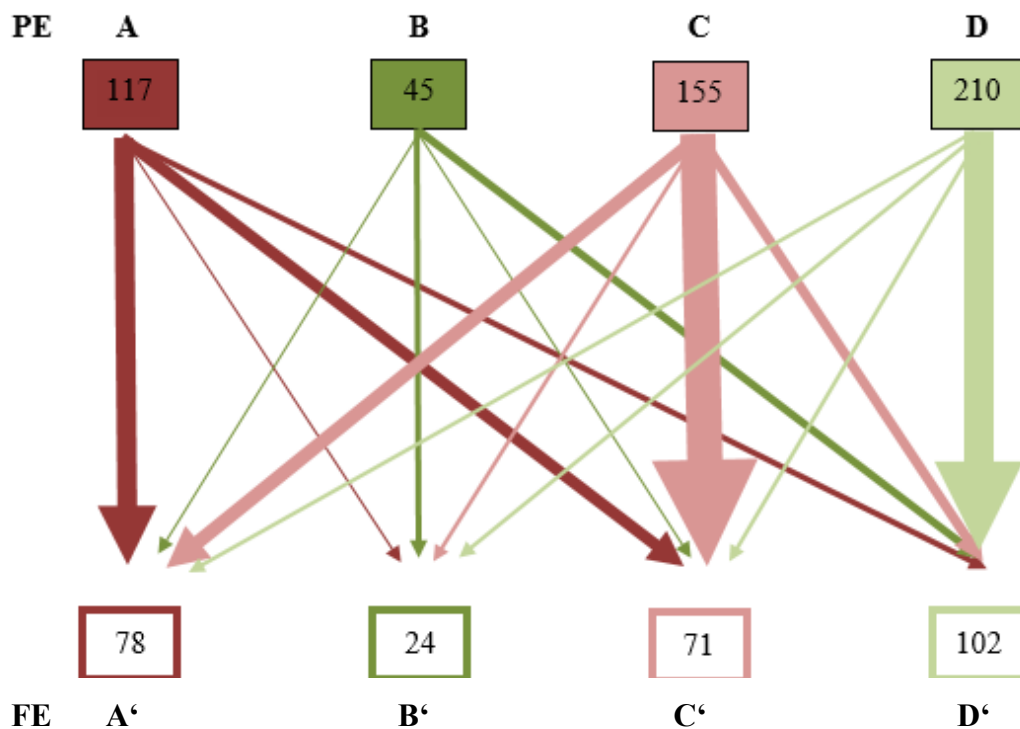
E<sub>ther</sub>=therapierte Episoden; E<sub>nonther</sub>=nicht therapierte Episoden; G.-neg/pos=gramnegativ/positiv; MK=Mischkultur; KZU=Keimzahl im Urin; LZU=Leukozytenzahl im Urin; Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent)

Episoden in Gruppe A wurden signifikant häufiger therapiert (vs. nicht therapiert;  $p < 0,001$ ), wogegen Episoden aus Gruppe D signifikant häufiger nicht therapiert wurden (vs. therapiert;  $p < 0,001$ ). Neben gruppenübergreifenden Unterschieden im Gramverhalten konnten in Gruppe A häufiger gramnegative Bakterien isoliert werden (vs. grampositiv;  $p < 0,001$ ). In den Gruppen mit KZU  $< 10.000$  CFU/ml (Gruppe C und D) kommen häufiger Episoden mit grampositiven Bakteriurien vor ( $p \leq 0,01$ ). Diese Gruppen zeigen auch signifikant häufiger Mischkulturen ( $p \leq 0,01$ ), welche in Gruppe A und B selten waren ( $p < 0,001$ ). Die CRP-Werte waren in A und C signifikant höher als in B und D und korrelierten mit der LZU ( $r = 0,211$ ,  $p < 0,001$ ). Außerdem zeigten A und C jeweils gegenüber B und D eine stärker eingeschränkte eGFR ( $p \leq 0,05$ ). Das episodensfreie Intervall war in Gruppe D gegenüber allen anderen Gruppen mit Abstand am längsten ( $p \leq 0,006$ ).

### 5.5.2 Folgeepisoden

Nach 527 asymptomatischen Primärepisoden konnten 453 (86,0%) unmittelbare Folgeepisoden verzeichnet werden. Unabhängig davon, ob die Folgeepisode symptomatisch verlief oder therapiert wurde, ließen sich bei 275 (60,7%) dieser direkten Folgeepisoden die gleichen Gruppenkriterien, wie bei der Einteilung der Primärepisoden, anwenden (KZU  $\leq / > 10.000$  CFU/ml; LZU  $\leq / > 28/\mu\text{l}$ ).

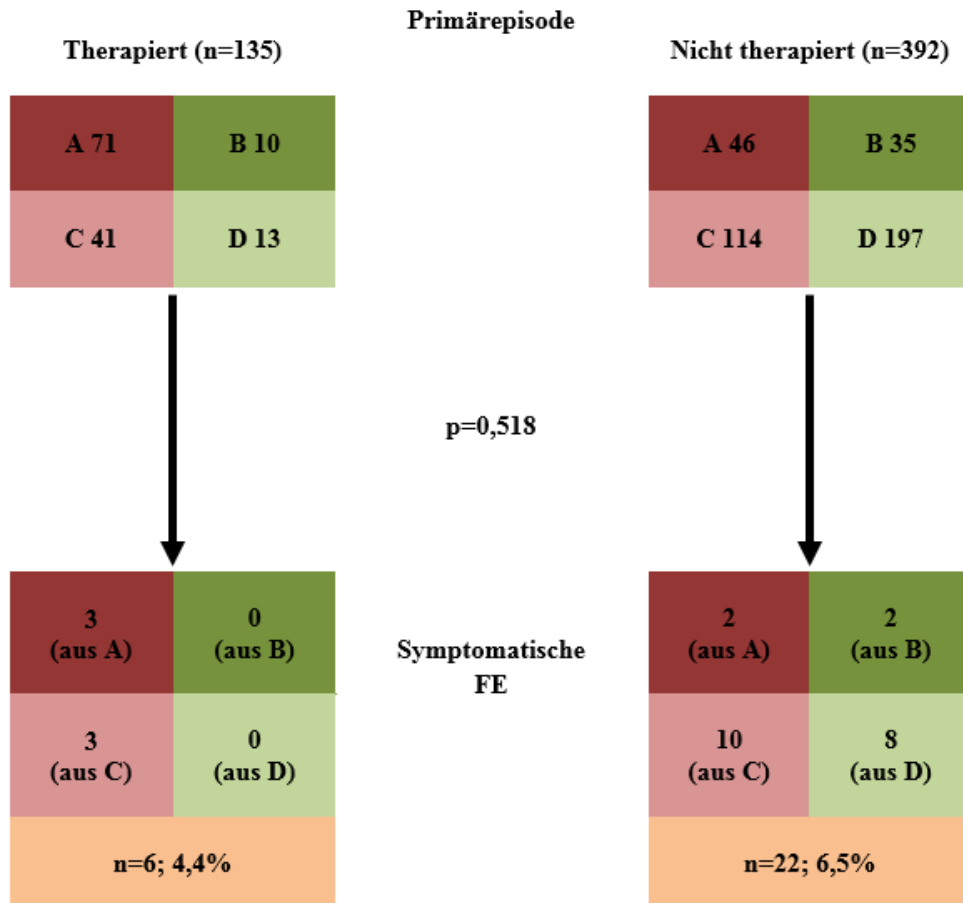
Die Entwicklung der asymptomatischen Primärepisoden (Gruppen A-D) in die direkte Folgeepisode mit deren neuer Gruppenzuteilung A'-D' ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12:** 527 asymptomatische Primärepisoden (PE; A-D) mit Eingruppierung in der direkten Folgeepisode (FE; A'-D'); jegliche Folgeepisoden, unabhängig von Symptomatik oder Therapie; Pfeilstärke korreliert mit der Anzahl der Episoden

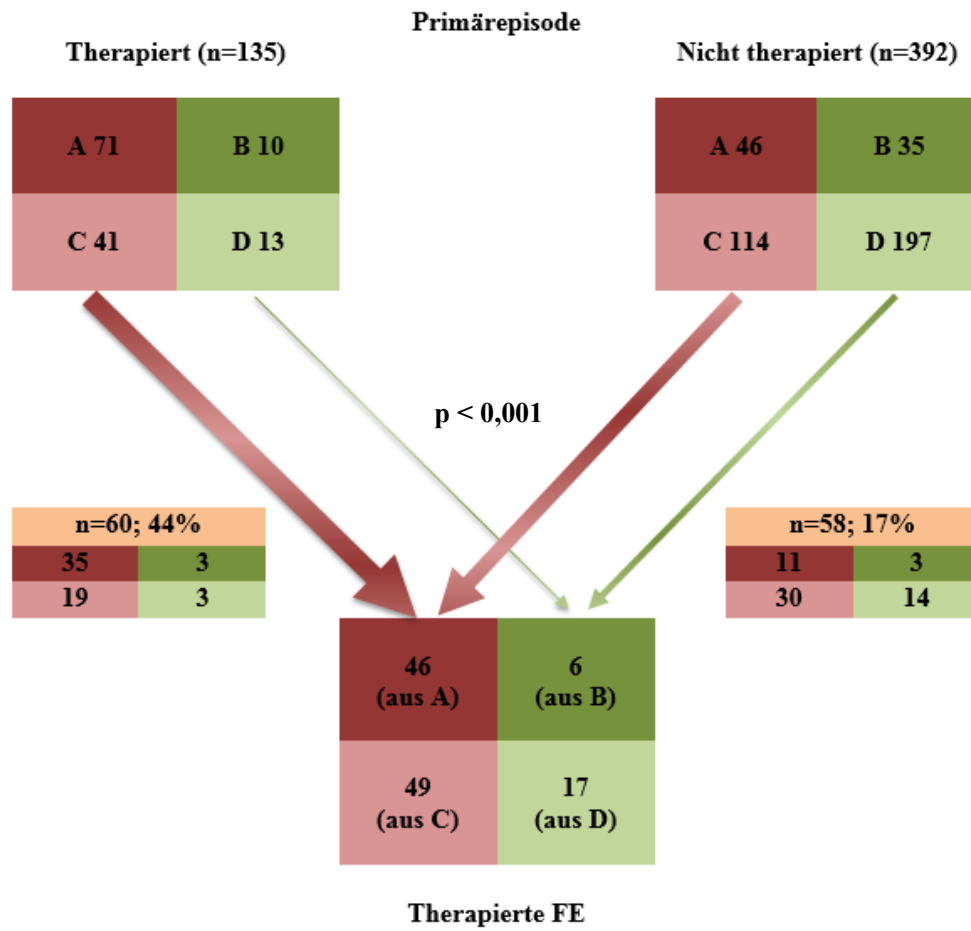
Asymptomatische Primärepisoden der Gruppen A und C ließen sich in den Folgeepisoden am häufigsten in die gleichen Gruppen A' (aus A: 39/117 (32%), aus C 27/155 (60%)) und C' (aus A: 24/117 (20,5%), aus C: 67/155 (43%)) einordnen. Primärepisoden der Gruppen B und D hingegen, erfüllten in der direkten Folgeepisode am häufigsten die Kriterien für Gruppe D' (aus B: 15/45 (33%); aus D: 56/210 (27%)).

Anhand der folgenden Diagramme wird gezeigt, inwieweit therapierte und nicht therapierte asymptomatische Primärepisoden der Gruppen A-D in ihrer unmittelbaren Folgeepisode symptomatisch wurden (Abbildung 13) und ob in den Folgeepisoden eine Therapie stattfand (Abbildung 14). Die Einteilung der Folgeepisode in vier Gruppen A-D zeigt die Höhe des Anteils aus der jeweiligen Primärepisodengruppe.



**Abbildung 13:** Symptomatische Folgeepisoden (FE; n=28) aus therapierten und nicht therapierten asymptomatischen Primärepisoden der Gruppen A-D

Bis auf die Tatsache, dass es sich um symptomatische Folgeepisoden initial asymptomatischer Episoden handelte, bestand kein signifikanter Unterschied im Auftreten der symptomatischen Folgeepisoden, unabhängig davon, ob die Primärepisode antibiotisch therapiert wurde oder nicht (Abbildung 13). Alle symptomatischen Episoden nach einer therapierten asymptomatischen Primärepisode entstammten den Gruppen A und C, also Gruppen mit jeweils hoher LZU und unterschiedlicher KZU (Abbildung 13).



**Abbildung 14:** Therapierte Folgeepisoden (FE; n=118) nach therapierten und nicht therapierten asymptotischen Primärepisoden; Pfeildicken korrelieren mit der Anzahl der Episoden

Bezüglich der Therapiewürdigkeit der Folgeepisoden zeigte sich, dass signifikant mehr Folgeepisoden aus initial bereits therapierten Episoden im Vergleich zu initial nicht-therapierten Episoden erneut therapiert werden mussten (44% vs. 17%,  $p < 0,001$ , Abbildung 14). Zudem wurden Folgeepisoden aus Primärepisoden der Gruppen A und C signifikant häufiger (erneut) therapiert, als die aus B und D ( $p < 0,001$ , Abbildung 14).

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die paraklinischen Charakteristika und das Auftreten eines Erregerwechsels in den direkten Folgeepisoden.

**Tabelle 15:** Paraklinik und Keimswitch von direkten Folgeepisoden asymptomatischer Bakteriurien der Gruppen A-D

| Folgeepisoden                        | aus A            | aus B           | aus C            | aus D            | p-Wert |
|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|--------|
| Episodenanzahl<br>(gesamt, n=454)    | 106<br>(23,3%)   | 42<br>(9,3%)    | 137<br>(30,2%)   | 169<br>(37,2%)   |        |
| KZU < 50.000 CFU/ml<br>(n=278)       | 50<br>(18,0%)    | 25<br>(9,0%)    | 76<br>(27,3%)    | 127<br>(45,7%)   | 0,013  |
| - davon E <sub>ther</sub> (n=71)     | 34<br>(47,9%)    | 6<br>(8,5%)     | 25<br>(35,2%)    | 6<br>(8,5%)      | <0,001 |
| - davon E <sub>nonther</sub> (n=207) | 16<br>(7,7%)     | 19<br>(9,2%)    | 51<br>(24,6%)    | 121<br>(58,5%)   | <0,001 |
| KZU ≥ 50.000 CFU/ml<br>(n=115)       | 45<br>(39,1%)    | 13<br>(11,3%)   | 40<br>(34,8%)    | 17<br>(14,8%)    | <0,001 |
| - davon E <sub>ther</sub> (n=41)     | 28<br>(68,3%)    | 1<br>(2,4%)     | 11<br>(26,8%)    | 1<br>(2,4%)      | <0,001 |
| - davon E <sub>nonther</sub> (n=74)  | 17<br>(23,0%)    | 12<br>(16,2%)   | 29<br>(39,2%)    | 16<br>(21,6%)    | <0,001 |
| LZU [x/μl]                           | 117<br>(0-8.084) | 10<br>(0-414)   | 72<br>(0-13.088) | 7<br>(0-1.026)   | <0,001 |
| CRP [mg/l]                           | 7,0<br>(≤ 2-371) | 4,2<br>(≤ 2-90) | 6,0<br>(≤ 2-284) | 3,2<br>(≤ 2-407) | 0,055  |
| eGFR [ml/min]                        | 36,9<br>(4-102)  | 42,1<br>(5-97)  | 35,4<br>(5-84)   | 41,5<br>(4-125)  | 0,038  |
| Keimswitch                           |                  |                 |                  |                  |        |
| - Mit KS (n=331)                     | 86<br>(26,0%)    | 40<br>(12,1%)   | 111<br>(33,5%)   | 94<br>(28,4%)    | <0,001 |
| - ohne KS (n=123)                    | 20<br>(16,3%)    | 2<br>(1,6%)     | 26<br>(21,1%)    | 75<br>(61,0%)    | <0,001 |
| - bei E <sub>ther</sub> (n=108)      | 57<br>(53,8%)    | 7<br>(6,5%)     | 35<br>(32,4%)    | 9<br>(8,3%)      | <0,001 |
| - bei E <sub>nonther</sub> (n=223)   | 29<br>(13,0)     | 33<br>(14,8%)   | 76<br>(34,1%)    | 85<br>(38,1%)    | <0,001 |

KZU=Keimzahl im Urin; LZU=Leukozytenzahl im Urin; CRP=C-reaktives Protein; KS=Keimswitch; E<sub>ther</sub>=therapierte Episoden; E<sub>nonther</sub>=nicht therapierte Episoden; Angaben in Median (Min-Max) oder Anzahl (Prozent)

Folgeepisoden von Primärepisoden der Gruppe D zeigten mit Abstand am häufigsten KZU < 50.000 CFU/ml, hingegen wiesen die Folgeepisoden der Gruppen A und C häufiger KZU ≥ 50.000/ml auf. Folgeepisoden mit KZU ≥ 50.000 CFU/ml wurden häufiger therapiert, als solche mit KZU < 50.000/ml (36% vs. 26%; p = 0,05). Darüber hinaus kam es auch in den Folgeepisoden der initial bereits leukozytenreichen Gruppen A und

C zu wesentlich höheren LZU als in B und D, unabhängig davon, ob die Primärepisode therapiert wurde oder nicht. Im Vergleich zu Folgeepisoden der Gruppe D zeigten die von A und C signifikant höhere CRP-Werte ( $p \leq 0,036$ ). Die eGFR war in den Folgeepisoden von A und C im Vergleich zu denen aus B und D signifikant verringert ( $p = 0,007$ ). Nach antibiotischer Therapie von Primärepisoden kam es gruppenübergreifend signifikant häufiger zu einem Keimswitch in der Folgeepisode als ohne initiale Therapie (80% vs. 57%;  $p < 0,001$ ).

## 5.6 Einflussfaktoren symptomatischer und therapierter Episoden

### 5.6.1 Symptomatische Episoden

Von N=1182 untersuchten Episoden konnten n=122 als symptomatisch klassifiziert werden und es wurden mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten dieser Episoden ermittelt. 22 Episoden (18%) waren primär, 100 Episoden (82%) waren Folgeepisoden jeglicher Vorepisoden. Die Ergebnisse der univariaten binären logistischen Regression zeigt Tabelle 16. Neben den dargestellten Variablen mit einem p-Wert von  $< 0,1$  wurden die Variablen *Geschlecht* und Immunsuppression (*Low Risk, High Risk, Senior*) mit untersucht, die allesamt einen p-Wert von  $> 0,1$  aufwiesen.

**Tabelle 16:** Univariante binäre logistische Regression (abh. Variable: sympt. Episode)

| Variable (n)                   | Step/Versus           | B ± SE         | OR    | 95%-KI      | p-Wert |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|-------|-------------|--------|
| Alter (1182) [y]               | +1 Jahr               | 0,013 ± 0,008  | 1,013 | 0,998-1,028 | 0,094  |
| Episode mit Ureterstent (1135) | Kein DJ               | 0,391 ± 0,2    | 1,478 | 0,998-2,189 | 0,051  |
| KZU (1182) [CFU/ml]            |                       |                |       |             |        |
| - ≤ 1.000                      | > 1.000               | -0,891 ± 0,204 | 0,410 | 0,275-0,611 | <0,001 |
| - > 1.000 bis ≤ 50.000         | ≤ 1.000 oder > 50.000 | 0 ± 0,283      | 1     | 0,574-1,742 | 1      |
| - > 50.000                     | ≤ 50.000              | 1,18 ± 0,199   | 3,254 | 2,204-4,810 | <0,001 |
| LZU (691) [x/μl]               | +1000/μl              | 0,223 ± 0,064  | 1,249 | 1,103-1,415 | <0,001 |
| CRP (1153) [mg/l]              | +10 mg/l              | 0,143 ± 0,018  | 1,154 | 1,113-1,196 | <0,001 |
| eGFR (1166) [ml/min]           | +10 ml/min            | -5,14 ± 0,063  | 0,598 | 0,529-0,676 | <0,001 |

B=Regressionskoeffizient; SE=Standardabweichung; OR=Odds Ratio; DJ=Doppel-J-Ureterstent; KZU=Keimzahl im Urin; LZU=Leukozytenzahl im Urin; CRP=C-reaktives Protein; (n)=Anzahl der analysierbaren Episoden

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse des finalen multivariaten Modells der logistischen Regression dargestellt. Es wurden 678 Fälle eingeschlossen, da nicht zu jeder Episode vollständige aktuelle Laborwertsätze vorlagen.

**Tabelle 17:** Multivariate schrittweise logistische Regression, (abh. Variable: symptomatische Episoden); n=678 Episoden

| Variable                   | Step/Versus | B ± SE         | OR    | 95%-KI      | p-Wert |
|----------------------------|-------------|----------------|-------|-------------|--------|
| KZU [CFU/ml]<br>- > 50.000 | ≤ 50.000    | 0,703 ± 0,258  | 2,02  | 1,218-3,348 | 0,006  |
| LZU [x/μl]                 | 1000/μl     | 0,139 ± 0,056  | 1,149 | 1,029-1,283 | 0,014  |
| CRP [mg/l]                 | 10 mg/l     | 0,083 ± 0,023  | 1,087 | 1,038-1,138 | <0,001 |
| eGFR [ml/min]              | 10 ml/min   | -0,338 ± 0,070 | 0,713 | 0,622-0,817 | <0,001 |

B=Regressionskoeffizient; SE=Standardabweichung; OR=Odds Ratio; KZU=Keimzahl im Urin; CRP=C-reaktives Protein; Die Variablen *Alter* (p=0,457), *KZU ≤ 1000* (p=0,473), *KZU > 1.000 bis ≤ 50.000* (p=0,471) und *Episode mit Ureterstent* (p=0,685) liefern keine signifikanten Ergebnisse; Interaktionen wurden nicht modelliert

Eine KZU > 50.000/ml, hohe LZU und hohe CRP-Werte steigerten signifikant die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Episode. Eine bessere eGFR verringerte diese jedoch signifikant.



## 5.6.2 Therapierte Episoden

Welche Faktoren zu einer antibiotischen Therapie von Episoden (n=281) geführt haben, sollte ebenfalls mittels Regressionsmodell ermittelt werden. Potentielle Einflussfaktoren in das univariate Modell eingeschlossen und in Tabelle 18 dargestellt.

**Tabelle 18:** Univariate binär logistische Regression (abh. Variable: therapierte Episoden)

| Variable (n)                     | Step/Vs                     | B ± SE         | OR    | 95%-KI      | p-Wert |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------|-------|-------------|--------|
| Immunsuppr. (1180)               |                             |                |       |             |        |
| - Senior Risk (SR)               | Non-SR                      | 0,541 ± 0,142  | 1,717 | 1,300-2,267 | <0,001 |
| - High Risk (HR)                 | Non-HR                      | -0,316 ± 0,148 | 0,729 | 0,546-0,975 | 0,033  |
| - Episode mit Ureterstent (1133) | kein DJ                     | 1,14 ± 0,147   | 3,127 | 2,346-4,169 | <0,001 |
| Gramfärbung negativ (588)        | positiv                     | 0,590 ± 0,173  | 1,803 | 1,285-2,531 | 0,001  |
| KZU (1180), [CFU/ml]             |                             |                |       |             |        |
| - ≤ 1.000                        | > 1.000                     | -1,799 ± 0,163 | 0,165 | 0,120-0,228 | <0,001 |
| - > 1.000 - ≤50.000              | ≤ 1.000<br>oder<br>> 50.000 | 0,212 ± 0,195  | 1,236 | 0,843-1,812 | 0,278  |
| - > 50.000                       | ≤ 50.000                    | 2,24 ± 0,161   | 9,391 | 6,853-12,87 | <0,001 |
| Symptomatische Episode (1180)    | asympt.                     | 2,246 ± 0,212  | 9,453 | 6,245-14,31 | <0,001 |
| Auftreten eines ANV (1180)       | Kein ANV                    | 0,385 ± 0,16   | 1,470 | 1,074-2,012 | 0,016  |
| LZU (689) [x/μl]                 | +1000                       | 0,131 ± 0,056  | 1,140 | 1,022-1,272 | 0,018  |
| CRP (1151) [mg/l]                | +10                         | 0,117 ± 0,018  | 1,124 | 1,086-1,163 | <0,001 |
| eGFR (1164) [ml/min]             | +10                         | -0,186 ± 0,034 | 0,830 | 0,777-0,887 | <0,001 |

B=Regressionskoeffizient; SE=Standardabweichung; OR=Odds Ratio; DJ=Doppel-J-Ureterstent; KZU=Keimzahl im Urin; ANV=akutes Nierenversagen (AKIN 1-3); LZU=Leukozytenzahl im Urin; CRP=C-reaktives Protein; (n)=Anzahl der analysierbaren Episoden

Von 16 möglichen Variablen wurden 11 mit  $p < 0,1$  in das initiale multivariate Modell aufgenommen. Die Ergebnisse des finalen multivariaten Modells zeigt Tabelle 19.

**Tabelle 19:** Multivariate schrittweise logistische Regression (abh. Variable: therapierte Episoden); n=648 Episoden

|                        | Step/Vs         | B ± SE        | OR    | 95%-KI      | p-Wert |
|------------------------|-----------------|---------------|-------|-------------|--------|
| liegender DJ-Katheter  | ohne DJ         | 0,876 ± 0,21  | 2,401 | 1,59-3,627  | <0,001 |
| Gramfärbung negativ    | positiv         | 0,634 ± 0,237 | 1,885 | 1,184-3,0   | 0,008  |
| KZU [CFU/ml]           |                 |               |       |             |        |
| - < 1.000              | > 1.000         | -0,947±0,271  | 0,388 | 0,228-0,659 | <0,001 |
| - > 50.000             | ≤ 50.000        | 0,91 ± 0,25   | 2,485 | 1,523-4,055 | <0,001 |
| Symptomatische Episode | asympt. Episode | 1,58 ± 0,285  | 4,856 | 2,78-8,482  | <0,001 |
| CRP [mg/l]             | +10             | 0,055 ± 0,023 | 1,057 | 1,011-1,105 | 0,015  |

B=Regressionskoeffizient; SE= Standardabweichung; OR=Odds Ratio; KZU=Keimzahl im Urin; CRP=C-reaktives Protein; Die Variablen *Senior Risk Immunsuppression* ( $p=0,05$ ), *High Risk Immunsuppression* ( $p=0,306$ ), *KZU >1.000 bis ≤50.000* ( $p=0,272$ ), *ANV* ( $p=0,548$ ), *LZU* ( $p=0,897$ ) und *eGFR* ( $p=0,267$ ) liefern keine signifikanten Ergebnisse; Interaktionen wurden nicht modelliert

Episoden bei Patienten mit symptomatischer Episode, einer KZU > 50.000 CFU/ml, liegendem DJ-Katheter, gramnegativem Erreger und CRP-Erhöhung wurden mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit antibiotisch therapiert. Eine KZU < 1.000 CFU/ml senkte diese Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Episoden mit höheren KZU.

## 6 Diskussion

### 6.1 Patienten und Episoden

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung ist in mehrfacher Hinsicht als repräsentativ für ein solches Krankengut anzusehen. Verglichen mit den statistischen Angaben von Eurotransplant (ET) aus dem Jahr 2016 zeigte sich mit einem Anteil von 63% männlicher und 37% weiblicher Patienten eine nahezu identische Verteilung der Geschlechter (ET: 62% vs. 38%). Bei dem medianen Alter von 55 Jahren in unserer Studie (ET: 54; 1 – 83) sind Patienten unter 18 Jahren nicht erfasst worden, da diese in pädiatrischen Abteilungen betreut werden. Dadurch könnte sich das mediane Alter in unserem Studienkollektiv erhöht haben. Der Anteil an Leichenspenden war in der vorliegenden Studie deutlich höher als bei Eurotransplant 2016 (91,5% vs. 71%), was vor allem zentrumspezifische Charakteristika widerspiegelt. Höher als im ET-Durchschnitt lag auch die Zahl an kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantationen mit 12,2% (ET: 3,4%), was ebenfalls auf Zentrumseigenschaften beruhen dürfte. Mit 95,5% machten isolierte Nierentransplantationen auch bei Eurotransplant den überwiegenden Anteil aus. Die häufigste renale Grunderkrankung, die zum terminalen Nierenversagen mit nachfolgender Transplantation führte, waren bei uns sowie im gesamten ET-Raum Formen von Glomerulonephritiden (De Vries 2016).

Die Mortalitätsrate unseres Zentrums im ersten Jahr nach Transplantation lag etwas über der in der Literatur angegebenen (4,7% vs. 3%), was jedoch einem in dieser Hinsicht ungünstigen Auswertzeitraum geschuldet sein dürfte (Maffei et al. 2008). Zudem unterschieden sich die untersuchten Patientenkollektive. Insbesondere durch ein höheres Durchschnittsalter (55 vs. 43 Jahre) ist bei unseren Patienten eine höhere Komorbidität anzunehmen. In den meisten Fällen (6/10), wenn die Patienten nicht im Krankenhaus verstarben, fand sich in der Dokumentation keine genaue Todesursache. Anhand von zeitlichen Zusammenhängen von dokumentierten Urinkulturen und Laborwerten waren Harnwegsinfekte oder Bakteriurien als Todesursache eher unwahrscheinlich. Allerdings trat bei einem Patienten eine Bakteriurie mit *Pseudomonas aeruginosa* (KZU >100.000 CFU/ml) sowie der dokumentierte Tod nach 4 Tagen in domo auf. Es wurde jedoch keine Therapie des Keimes in den vorliegenden Arztbriefen dokumentiert, sodass eine bloße Koinzidenz denkbar ist. Ein anderer Patient verstarb an respiratori-

scher Insuffizienz infolge eines SIRS. In der postmortal eingehenden Blutkultur wurde *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen, der gleiche Erreger, der wenige Tage zuvor in einer Urinkultur identifiziert werden konnte und aufgrund fehlender klinischer Symptomatik nicht antibiotisch therapiert worden war. An diesem Verlauf wird die Bedeutung und Schwierigkeit der Interpretation einer asymptomatischen Bakteriurie deutlich. Zwei weitere Patienten verstarben innerhalb von 2 Wochen nach der Transplantation an Folgen der Operation ohne klaren Bezug zu Harnwegsinfektionen (kardiovaskulär; Wundinfektion).

Die Inzidenz von Rejektionen im ersten Jahr nach Nierentransplantation war in unserer Studie verglichen mit Daten aus dem Jahr 1998 wesentlich geringer (11,3% vs. 25,1%) (Pallardo Mateu et al. 2004). Neuere Daten zeigen, je nach gewähltem immunsuppressiven Regime, Rejektionsraten zwischen 8-24% (van Gelder et al. 2010). Eine Kausalität von Harnwegsinfektionen bei positiver Urinkultur und gleichzeitiger Rejektion ließ sich nicht abschließend bewerten. Bei eher niedrigen KZU war eine ursächliche Infektion bei den meisten Rejektionen eher unwahrscheinlich, im Einzelfall jedoch möglich. Fünf Rejektionsfälle führten zum Transplantatverlust. Häufiger waren, neben primär fehlender Funktionsaufnahme des Transplantats, kardiovaskuläre Komplikationen, wie Thrombosierungen der zu- oder abführenden Gefäße, teilweise mit konsekutiver Transplantatnekrose, für den Verlust des Organs verantwortlich. Lediglich in einer Episode konnte ein Zusammenhang zwischen Infektion und Transplantatverlust hergestellt werden. Allerdings war in diesem Fall die Infektion am ehesten Folge einer chronischen Transplantatdysfunktion mit Oligurie, bzw. Anurie.

Nach unserer sehr breiten Episodendefinition bezüglich jedes positiven Keimnachweises im Urin hatten 206 der untersuchten 213 Patienten (96,7%) mindestens eine Episode. Dieser auffällig hohe Anteil lässt sich durch den Einschluss und die Wertung jeglichen Keimnachweises, auch mit sehr niedrigen KZU, einschließlich Mischkulturen, unabhängig von einer klinischen Symptomatik, begründen. Generell wird die Häufigkeit von Harnwegsinfekten bei nierentransplantierten Patienten zwischen 30% und 60% angegeben. Dies ist vom Einschluss und der Definition asymptomatischer Bakteriurien sowie den angewendeten Keimzahlgrenzen abhängig (Sorto et al. 2010). Golebiewska et al. schränkten beispielsweise die Zahl der asymptomatischen Episoden ein, indem sie diese erst ab einer  $KZU \geq 10^5$  CFU/ml werteten, was der klassischen Definition der asymptomatischen Bakteriurie entspricht (2-maliger Keimnachweis desselben Keimes

in signifikanter Keimzahl von  $\geq 10^5$  CFU/ml mit einem Abstand von  $> 24$ h, jedoch ohne Symptomatik) (Golebiewska et al. 2011, Grabe et al. 2011). Eine Leukozyturie ohne klinische Beschwerden zählten sie jedoch bereits zu den symptomatischen Bakteriurien. Mit dieser Methodik lag dort die Inzidenz von Harnwegsinfektionen im ersten Jahr nach Nierentransplantation bei 55% (Golebiewska et al. 2011).

In der aktuellen Untersuchung haben wir uns bewusst für die Auswertung jeglicher Keimnachweise im Urin entschieden, um deren Bedeutung bei Nierentransplantierten zu untersuchen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bei Transplantierten oft und teilweise wiederholt niedrigere Keimzahlen  $\leq 10^5$  CFU/ml nachgewiesen werden. Diese können jedoch ebenfalls klinische Relevanz erlangen und teils auch symptomatisch verlaufen.

Es gibt keine Zweifel, dass symptomatische Harnwegsinfekte mit signifikanten KZU bei nierentransplantierten Patienten konsequent behandelt werden sollten. In den meisten Fällen sind Antibiotikagaben über 10-14 Tage indiziert (Grabe et al. 2011, Karow und Lang-Roth 2016). Jedoch ist die Definition dessen, was einen symptomatischen Harnwegsinfekt ausmacht, ebenfalls von Bedeutung, gerade bei Transplantierten mit schwankender Transplantatfunktion oder erhöhten Entzündungszeichen. Diese Parameter sind bisher nicht in den Klassifikationskriterien der Harnwegsinfekte enthalten, wo sich neben typischer klinischer Symptomatik lediglich Keimzahlgrenzen zur Diagnosestellung wiederfinden (Grabe et al. 2011). Die Indikation für oder gegen eine antibiotische Therapie wird demnach in der Regel nach klinischen, anatomischen und auch risikostratifizierenden Aspekten, nicht jedoch nach den oben genannten paraklinischen Aspekten gestellt (ebd.). Insbesondere bei transplantierten Patienten können allerdings eine reduzierte Schmerzwahrnehmung durch Denervierung des Transplantats sowie durch eine gleichzeitig erhöhte Infektanfälligkeit unter Immunsuppression bestehen (Coussement und Abramowicz 2014). Zudem kann die immunsuppressive Therapie auch die Entstehung von Fieber beeinträchtigen. Einfache Laborparameter wie Entzündungswerte oder Veränderung der Transplantatfunktion könnten zusätzlich wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer risikoreichen Bakteriurie oder bereits Infektion, gegebenenfalls auch ohne klinische Symptomatik, liefern. Der Terminus *symptomatische Bakteriurie* sollte diesbezüglich angepasst und präzisiert werden.

In unserem Kollektiv wurden nur 68,9% der als symptomatisch klassifizierten Episoden antibiotisch therapiert, was wiederum in der Methodik der Studie begründet ist: Episo-

den, bei denen ein Kreatininanstieg gemäß einem akuten Nierenversagen AKIN 2 oder AKIN 3 auftrat, die möglicherweise mit der Bakteriurie in Zusammenhang standen, wurden ebenfalls als symptomatisch gewertet. Dies umfasste allein 67 Episoden, wovon fast die Hälfte (46%, n=31) therapiert wurden. Die übrigen 36 der Episoden mit akutem Nierenversagen wurden als symptomatische Bakteriurie erfasst, allerdings nicht antibiotisch therapiert. Aufgrund von überwiegend niedrigen KZU ( $65,8\% \leq 1.000/\text{ml}$ ) ohne klinische Symptome und zumeist niedrigen Entzündungsmarkern, erschien hierbei eine Infektion der harnableitenden Wege als Ursache der akuten Nierenfunktionsverschlechterung unwahrscheinlich.

Bei Episoden, die wegen typischer klinischer Beschwerden (und nicht primär durch einen Kreatininanstieg) als symptomatisch gewertet wurden, konnte bei 84 von 86 Fällen (97,7%) anhand der durchgeführten Dokumentation eine antibiotische Therapie nachvollzogen werden, was wiederum der Leitlinienempfehlung der Therapie komplizierter symptomatischer Harnwegsinfektionen entspricht (Grabe et al. 2011).

Ein häufiges Problem ist, in Ermangelung einer entsprechenden Leitlinie, die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie asymptomatischer Episoden. Im hier untersuchten Kollektiv wurden asymptomatische Bakteriurien in 18,6% der Fälle antibiotisch behandelt. Insbesondere asymptomatische Episoden mit KZU  $> 50.000 \text{ CFU/ml}$  wurden signifikant häufiger therapiert, als solche mit niedrigeren KZU. Dies war offenbar dadurch bedingt, dass diese Episoden in 42% der Fälle mit erhöhten CRP-Werten und in 55% der Fälle mit erhöhten LZU-Werten  $> 28/\mu\text{l}$  einhergingen. Eine zeitgleiche Erhöhung beider Entzündungsparameter wurde in 48% der therapierten asymptomatischen Episoden mit KZU  $> 50.000 \text{ CFU/ml}$  festgestellt. Obwohl der Nutzen dieses Vorgehens prospektiv noch nicht belegt ist, könnte in Zukunft die Definition des symptomatischen Harnwegsinfektes bei Nierentransplantierten eine objektiv messbare Erweiterung durch die Parameter CRP und LZU erfahren.

Konnte ein spezifischer Erreger mikrobiologisch nachgewiesen werden, führte das ebenfalls häufiger zu einer Therapie. Mischkulturen dagegen wurden offenbar meistens als Verunreinigung angesehen und als solche nicht therapiert. Die therapierten Mischkulturepisoden waren überwiegend aufgrund des mikrobiologischen Befundes einer noch laufenden Therapie der Vorepisode als formal therapierte Episoden erfasst worden. Bei teilweise sehr hohen Entzündungsmarkern, ohne dass eine ersichtliche

Harnwegsinfekttherapie erfolgte, wurde die vorliegende Bakteriurie-Episode nicht als Infektfokus gewertet.

Fiorante et al. und Golebiewska et al. führten im Rahmen ihrer Studien an nierentransplantierten Patienten bei allen asymptomatischen Bakteriurien ( $KZU >$  bzw.  $\geq 10^5/ml$ ) konsequent eine Therapie durch (Fiorante et al. 2010, Golebiewska et al. 2011). Trotz vergleichbarem Therapieregime in beiden Studien fallen die Ergebnisse unterschiedlich aus. Bei Golebiewska et al. zeigte sich die Inzidenz symptomatischer Harnwegsinfekte vor allem im ersten Monat sehr niedrig, was die Autoren mit der konsequenten Therapie auch asymptomatischer Episoden begründeten (Golebiewska et al. 2011). Hingegen fanden Fiorante et al. trotz oder gerade wegen der Therapie asymptomatischer Episoden rezidivierende Episoden asymptomatischer Bakteriurien, die einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten symptomatischer Harnwegsinfekte darstellten und mit einem 7,6-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Pyelonephritiden einhergingen (Fiorante et al. 2010). Es stellt sich die Frage, ob allein die rezidivierenden asymptomatischen Bakteriurieepisoden oder nicht doch die rezidivierende Therapie der Episoden das Risiko für Pyelonephritiden erhöhte.

In unserer Studie war im ersten Monat nach Transplantation die Inzidenz symptomatischer wie auch asymptomatischer Episoden am größten. Dies bestätigt die Ergebnisse von Arbeiten, die diesen Zeitraum ebenfalls untersuchten (Pelle et al. 2007, Fiorante et al. 2010, Golebiewska et al. 2011). Da die gewählten Zeitabschnitte in dieser Arbeit jeweils nicht die gleichen Zeiträume umfassten (1, 2 sowie 3 und 6 Monate) zeigen sich in der Auswertung der Episodenhäufigkeiten je Zeitabschnitt keine signifikanten Unterschiede. Jedoch konnten mit 381 (32,2%) die meisten Episoden im ersten Monat nach Transplantation nachgewiesen werden, wovon nur 43 (11%) als symptomatisch gewertet wurden. Allerdings wurden hier insgesamt 144 (37,8%) therapiert, was etwas mehr als der Hälfte (51,5%) aller therapierten Episoden im gesamten Beobachtungszeitraum entsprach. Es fällt auf, dass Episoden in diesem Zeitraum bereits bei niedrigeren LZU und CRP-Werten antibiotisch therapiert wurden als nachfolgende. Die Zahl der therapierten asymptomatischen Episoden lag bei 57,9% (n=114).

Die hohe Therapierate der asymptomatischen Episoden ist darin begründet, dass die Patienten in dieser Zeit höhere Dosen an Immunsuppressiva erhielten und zudem mit einem Ureterstent versorgt waren, der für circa 40 Tage in situ blieb. Ein Ureterstent stellt insbesondere in der Frühphase post transplantationem ein allgemeines Risiko für

Keimmaszenion sowie Schleimhautschädigungen mit Bakteriämierisiko und Infektionsrisiko dar (Ak et al. 2013). Ob die Einlage eines Ureterstents das Risiko für Harnwegsinfekte nach Transplantation generell erhöht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein positiver Zusammenhang hierzu zeigte sich bei Kamath et al. (Kamath et al. 2006). Dagegen konnten andere Autoren diesbezüglich keinen Effekt nachweisen (Giakoustidis et al. 2008, Mathe et al. 2010, Shohab et al. 2015). Mathe et al. orientierten sich hierfür an der allgemein gültigen Definition für Harnwegsinfekte (typische Symptomatik, KZU  $> 10^5$ /ml, ggf. Pyurie), wogegen Shohab et al. eine positive Urinkultur, angelegt infolge typischer Klinik, sowie Leukozytose, steigende Kreatininwerte, Leukozyturie ( $> 5$  Leukozyten/highpower field) und Bakteriurie im Routinetest, als Harnwegsinfekt werteten (ebd.). Bei Golebiewska et al. und Fiorante et al. konnte weder anhand eines liegenden Ureterstents, noch anhand des Alters ein signifikanter Einfluss auf die Prävalenz von Harnwegsinfekten gesehen werden (Golebiewska et al. 2011, Fiorante et al. 2011). Bei allen oben genannten Arbeiten wurde jedoch das Auftreten von Harnwegsinfektionen verglichen, nicht der Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Episoden mit und ohne Ureterstent. Eine routinemäßige intraoperative Stenteinlage ist jedoch einem *stenting on demand* überlegen, da es das Risiko für schwere Komplikationen, wie beispielsweise eine Anastomoseninsuffizienz oder Ureterstenosen vermindert, zumal ein *stenting on demand* die Inzidenz von Harnwegsinfekten nicht senken konnte (Georgiev et al. 2007).

Ob durch den Ureterstent tatsächlich ein gesteigertes Risiko für symptomatische Harnwegsinfektionen besteht und somit die engere Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie gerechtfertigt ist, lässt sich durch diese retrospektive Analyse nicht genauer einschätzen, da es in der Mehrzahl der Fälle zu einer Therapie auch asymptomatischer Episoden gekommen ist. Dennoch zeigte sich, dass allein 35% aller symptomatischen Episoden schon in diesem Zeitraum (1. Monat nach NTX) aufkamen und somit folgerichtig therapiert wurden. Dieser hohe Anteil an symptomatischen Episoden wurde in den späteren Zeiträumen jeweils nicht erreicht (27% im 2./3. Monat, 15% zwischen 3. und 6. Monat sowie 23% nach dem 6. Monat post transplantationem).

In jedem dieser Zeitabschnitte zeigten sich signifikant höhere CRP-Werte bei therapierten Episoden im Vergleich zu nicht therapierten Episoden. Insbesondere die CRP-Werte der therapierten Episoden schienen umso höher zu steigen, je später die Infektion nach dem Transplantationszeitpunkt auftrat. Offenbar stieg mit zunehmendem Abstand zum



Transplantationszeitpunkt die Toleranzschwelle bezüglich der Initiation einer antibiotischen Therapie oder aber es kam aufgrund der zu einem späteren Zeitpunkt jeweils niedrigeren Steroiddosen zu einem höheren Anstieg des CRPs. Ein halbes Jahr nach Transplantation sind bei symptomatischen Episoden ein deutlicher Anstieg des CRPs und der LZU zu verzeichnen. Durch die sich Laufe des ersten Jahres stabilisierende Transplantatfunktion konnte eine leichte mediane eGFR-Steigerung beobachtet werden.

Trotz der oben genannten hohen Therapieraten im ersten Monat, fanden sich in den ersten drei Monaten nach Transplantation auch die meisten als symptomatisch gewerteten, jedoch nicht therapierten Episoden (n=23). Dies beruht darauf, dass diese Fälle in unserer retrospektiven Studie aufgrund einer verzögerten oder verschlechterten Transplantatfunktion mit hohen Kreatininwerten zu den symptomatischen Episoden gezählt wurden. Eine Kausalität wird hierdurch aber nicht nahelegt.

Nach Nierenlebenspende und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation wurde bevorzugt eine Assoziation mit asymptomatischen Episoden gesehen. Möglicherweise ist dies auf das jüngere Patientenkollektiv mit geringerer Komorbidität zurückzuführen (Alter: 44 (26-60) versus 56 (18-82)). Ein solcher Zusammenhang lässt sich in der Literatur weder bestätigen noch widerlegen.

Bei Patienten, für deren terminale Niereninsuffizienz eine Glomerulonephritis ursächlich war (38%), konnten wie bei Fiorante et al. (28%) häufiger symptomatische Episoden detektiert werden. Fiorante et al. beschränkten sich allerdings auf Pyelonephritiden im Transplantat (Fiorante et al. 2011). Möglicherweise sind jedoch dafür immunmodulatorische Vorbehandlungen von Bedeutung, die ein höheres Infektionsrisiko noch im späteren Verlauf bedingen, was Gegenstand weiterführender Studien sein sollte.

Die signifikanten Unterschiede in KZU, LZU, CRP (jeweils höher bei symptomatischen Episoden), eGFR und episodensfreiem Intervall (beide geringer) im Vergleich von symptomatischen zu asymptomatischen Episoden bestätigten sich auch für den Vergleich von therapierten und nicht therapierten Episoden. Insofern könnten diese objektiv erhebbaren Parameter auch in Zukunft helfen, symptomatische und darüber hinaus zu therapierende Episoden besser und unabhängig vom Vorliegen von klinischen Symptomen zu identifizieren, obgleich in dieser retrospektiven Studie nicht gezeigt werden kann, ob eine in diesen Punkten andere Strategie besser oder schlechter gewesen wäre. Vom klinischen Standpunkt her, ist die gewählte Strategie jedoch nachvollziehbar, dass

Episoden mit hohen KZU ( $> 50.000$  CFU/ml), erhöhten Entzündungsparametern oder verschlechterter Transplantatfunktion häufiger therapiert wurden, auch wenn sie bezüglich der klinischen Symptome asymptomatisch waren. Episoden mit  $KZU \leq 1.000$  CFU/ml wurden signifikant häufiger nicht therapiert und demnach als Episoden geringer Relevanz angesehen. Es sollte beachtet werden, dass asymptomatische Episoden mit KZU von  $< 10^5$  CFU/ml in vergleichbaren Studien nicht als signifikante Bakteriurien angesehen wurden. In der hiesigen Auswertung zeigt sich jedoch, dass auch Bakteriurieepisoden mit KZU von  $< 50.000$  CFU/ml ( $n=99$ , 35,2%) durchaus behandelt wurden, wovon immerhin 25 (25,3%) symptomatisch und 74 (74,7%) asymptomatisch waren. Dies unterstreicht die additive Bedeutung von neben der KZU zu erhebenden objektiven Kriterien, wie Entzündungszeichen und Transplantatfunktion, die auch in prospektive Studien Eingang finden sollten.

Das episodentreie Intervall (EFI) war nach symptomatischen und dadurch in der Regel therapierten Episoden wesentlich kürzer im Vergleich zu asymptomatischen Episoden. Es verlängerte sich mit zunehmendem Zeitabstand zur Transplantation jedoch nicht, im Gegensatz zum EFI nach asymptomatischen Episoden. Bei Letzteren wurde mutmaßlich eine geringere Kontrollbedürftigkeit gesehen, weswegen sich die zeitlichen ambulanten Kontrollabstände verlängerten. Gleichzeitig unterstützen die Daten die These von Cai et al., dass es durch antibiotische Therapien zu einer Beeinträchtigung der apathogenen bakteriellen Standortflora kommt, was die Ausbreitung potentiell pathogener Erreger begünstigt (Cai et al. 2012). In diesem Fall wäre mikrobiologisch ein Keimswitch nachweisbar, bei dem der neue Erreger möglicherweise aggressivere Virulenzfaktoren besäße, was eine erneute antibiotische Therapie notwendig machen würde. Inwieweit die Ergebnisse der Studie von Cai et al. an jungen Frauen mit rezidivierenden asymptomatischen Bakteriurien ( $KZU > 10^5$  CFU/ml) auf nierentransplantierte Patienten jeden Alters übertragen werden können, erfordert weitere Studien zu dem Thema.

## 6.2 Erreger und Keimzahlen

Betrachtet man alle Episoden, dominierte in Urinkulturen, bei denen der Erreger identifiziert werden konnte, der Nachweis von *E. coli* (35%) und Enterokokken spp. (29%). Diese führenden Erreger wurden auch in vielen anderen Studien bei nierentransplantierten Patienten sowohl bei symptomatischen, als auch asymptomatischen Bakteriurien am

häufigsten nachgewiesen (Valera et al. 2006, Rice et al. 2006, Golebiewska et al. 2011, Chuang et al. 2005). In dem 2006 am Nierentransplantationszentrum Jena erhobenen Keimspektrum von Bakteriurien nierentransplantiertter Patienten zeigten sich *E. coli* noch mit 53% und Enterokokken spp. in nur 25,3% (Ott et al. 2009).

In knapp der Hälfte aller Episoden und damit am häufigsten wurden Mischkulturen nachgewiesen. Diese werden in der Literatur häufig als Verunreinigung angesehen und daher nicht als Episoden gewertet. Bei einer Mischkultur werden mikrobiologisch mehrere Erreger analysiert, die im Einzelnen nicht näher spezifiziert werden können. Als Ursache ist eine Kontamination durch inkorrekte Uringewinnung durch die Patienten häufig und wahrscheinlich, dennoch aber eine Infektion mit mehreren potentiell pathogenen Erregern denkbar (Siegman-Igra 1994). Insofern haben uns die Mischkulturen in der vorliegenden Arbeit ebenfalls interessiert. Dabei sind immerhin bei 28 (23%) aller als retrospektiv symptomatisch gewerteten Episoden Mischkulturen nachgewiesen worden. Davon zeigten die Patienten allerdings nur in 3 Episoden (10,7%) klinische Symptome, die übrigen 25 Episoden waren wegen Kreatininanstiegen im Sinne akuter Nierenversagen als symptomatisch klassifiziert worden. Folglich bestätigt sich die geringe Bedeutung der Mischkulturen, die zwar häufig gesehen, aber richtigerweise nur selten therapiert wurden. Eine derartige Therapie kann ohnehin nur empirisch, nicht aber entsprechend eines Resistogramms durchgeführt werden.

Sowohl in symptomatischen (54% gramnegativ vs. 45% grampositiv), als auch asymptomatischen Episoden (67% gramnegativ vs. 32% grampositiv) überwogen in unserer Arbeit gramnegative Erreger, wenngleich auch nicht mit so großer Differenz, wie teilweise beschrieben (Valera et al. 2006, Rice et al. 2006). Bei Rice et al. wurden gramnegative Erreger in über 70% und bei Valera et al. sogar in 90% der Infektionsepisoden nachgewiesen. Dadurch, dass bei uns Episoden jeglicher KZU als Episode gewertet wurden, kann sich hierbei das Bild zugunsten der grampositiven Erreger verändert haben, die offensichtlich mit meist etwas geringeren KZU einhergehen.

Der häufigste spezifizierbare Erreger bei asymptomatischen Bakteriurien war mit einem Anteil von 33% *E. coli*, was sich in der Literatur auch meist so widerspiegelt. Dicht darauf folgend finden sich bei uns mit 30% Enterokokken spp. El Amari et al. zeigten in allen Gruppen asymptomatischer Bakteriurien mehr Episoden mit Enterokokkus faecalis als mit *E. coli* (n=209 vs n=127), schloss allerdings jegliche Bakteriurie mit anderem Erreger von der Analyse aus (El Amari et al. 2011). Green et al. konnten in 43% der asymptomatischen Episoden mit Abstand am häufigsten *E. coli* nachweisen,

allerdings gefolgt von *Klebsiella* spp. (23%), wie auch bei Moradi et al. (*E. coli* 65%, *Klebsiella* spp. 10%) (Moradi et al. 2005, Green et al. 2013). Auch Origüen et al. fanden ebenfalls relativ hohe Raten an *Klebsiella pneumoniae* sowohl nach therapierten (16,2%), als auch nicht therapierten (19,6%) asymptomatischen Bakteriurien (Origüen et al. 2016). In unserer Studie waren die durch *Klebsiella* spp. verursachten Episoden mit nur 4% der symptomatischen und 2% der asymptomatischen Episoden jedoch relativ selten. Insgesamt lässt sich daraus folgern, dass *E. coli* bei asymptomatischen Bakteriurien meist den häufigsten nachweisbaren Erreger darstellt und die weitere Verteilung standortabhängig sehr divergierend sein kann.

Während *E. coli* bei asymptomatischen Episoden mit spezifizierbarem Erreger (ohne Berücksichtigung von Episoden mit Mischkultur) in 33% nachgewiesen wurde, steigt bei symptomatischen Episoden der Anteil auf 44%. Dies ist doppelt so häufig wie der Anteil von Enterokokken bei symptomatischen Episoden (22%). Gleichzeitig ist auch der Nachweis von *E. coli* bei allen therapierten Episoden (42%) deutlich erhöht gegenüber dem von Enterokokken (26%). Betrachtet man alle erfassten Episoden lässt sich bei symptomatischen Episoden etwa doppelt so häufig *E. coli* nachweisen, als bei asymptomatischen Episoden (34% vs. 16%), bei therapierten gegenüber nicht therapierten sogar etwa dreimal so viele (37% vs. 12%). Daraus ergibt sich ein erheblich gesteigertes Pathogenitätspotential bei Episoden mit *E. coli*, welches offenbar auch dementsprechend erkannt wurde und häufiger eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde.

Eine hohe Keimlast führte mit höherer Wahrscheinlichkeit zu symptomatischen Episoden. So zeigten asymptomatische Episoden häufig  $KZU \leq 1.000$  CFU/ml, wogegen sich bei symptomatischen Episoden überwiegend  $KZU > 50.000$  CFU/ml nachweisen ließen. Bei  $KZU$  zwischen 1.000 und 50.000 CFU/ml ergab sich diesbezüglich keine eindeutige Tendenz. Für die Diagnose eines komplizierten Harnwegsinfekts werden zusätzlich zu den strukturellen oder funktionellen Störungen des Urogenitaltrakts oder der Immunabwehr und klinischer Symptomatik bei Männern eine  $KZU$  von 10.000 CFU/ml und bei Frauen eine  $KZU$  von 100.000 CFU/ml gefordert (Grabe et al. 2011). Aufgrund der Transplantation mit notwendiger Immunsuppression erfüllen demnach alle Episoden mit typischer Klinik und Erreichen der oben genannten geschlechtsspezifischen  $KZU$  die Kriterien zur Diagnose eines komplizierten HWI. In Analogie dazu zeigten die symptomatischen Episoden bei Männern häufig  $KZU > 10.000$  CFU/ml (54,7%) und bei Frauen  $KZU > 100.000$  CFU/ml (41,3%), obwohl unsere Definition des manifesten

HWI durch die Berücksichtigung einer Nierenfunktionseinschränkung weiter gefasst war.

Dennoch hatte die KZU für die Entscheidung zur Therapie den entscheidenden Einfluss; 75% der therapierten Episoden bei Männern wiesen  $KZU \geq 10.000$  CFU/ml auf, bei Frauen zeigten 68% der therapierten Episoden  $KZU \geq 100.000$  CFU/ml. Obwohl somit überwiegend mit den Leitlinien konform, fand sich doch bei 197 der 281 therapierten Episoden (70%) keine im Sinne der klassischen Definition typische Klinik (Dysurie, Strangurie etc.), sondern das Bild von erhöhtem CRP (51%) oder erhöhten LZU (62%). Folglich wurden teils auch Episoden mit geringen KZU antibiotisch therapiert. Bei diesen fielen vor allem erhöhte Entzündungswerte auf, was die Entscheidung zur Therapie begünstigt haben mag oder bei der Bakteriurie handelte es sich um eine schlichte Koinzidenz und nicht um den zur antibiotischen Therapie veranlassenden Fokus.

Im ersten Monat nach Transplantation zeigten sich vorwiegend  $KZU > 50.000$  CFU/ml, nach dem 6. Monat häufig  $KZU \leq 1.000$  CFU/ml. Unter Berücksichtigung der Annahme, dass Episoden mit höherer Erregerlast eine größere Wahrscheinlichkeit für einen symptomatischen Verlauf haben, lassen sich die Ergebnisse von Fiorante und Pellé bestätigen (Fiorante et al. 2011, Pelle et al. 2007). Bei einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten stellte Fiorante bereits in den ersten 6 Monaten nach Transplantation 64% aller diagnostizierten Pyelonephritiden der Transplantatnieren fest. Pellé hebt in seiner Arbeit die ersten 3 Monate nach Transplantation mit besonders hoher Inzidenz (81,9% des ersten Jahres) für Harnwegsinfekte hervor. Fiorante schloss dabei Episoden gemäß den Kriterien der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA;  $\geq 100.000$  CFU/ml zweimal aufeinanderfolgend, bei Männern einmaliger Nachweis) ein, Pellé wertete Episoden mit  $KZU > 10.000$  CFU/ml aus, die mit Leukozyturie einhergingen sowie alle Episoden mit  $KZU > 100.000$  CFU/ml. Wie oben bereits diskutiert sind am ehesten die anfangs höher dosierte Immunsuppression sowie der einliegende Ureterstent für die hohen Infektionsraten in der Frühphase nach Transplantation verantwortlich. Jedoch ist auch die anfangs durchgängige Hospitalisierung der Patienten von in unserem Zentrum meist 20 Tagen Dauer mit entsprechendem nosokomialen Infektionsrisiko von Bedeutung. Hospitalisierungen stellen auch im weiteren Verlauf ein Risiko für Infektionen dar. Dieses scheint insbesondere bei Patienten, deren Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren erfolgt, um ein Vielfaches erhöht, gegenüber denen, die Calcineurininhibitoren erhalten (Ferraresso und Berardinelli 2005). mTOR-Inhibitoren,

wie Everolimus oder Sirolimus werden allerdings am NTZ Jena in den ersten 3 Monaten nach Transplantation nicht zur Immunsuppression eingesetzt.

Es ist anzunehmen, dass Erreger von Infektionen, die unter der standardmäßigen und empfohlenen TMP-SMX-Prophylaxe auftreten, Resistenzen dagegen entwickelt haben. Pellé stellte in den ersten 3 Monaten eine relativ hohe Zahl von TMP-SMX-resistenten Erregern fest und wirft dabei die Frage nach einer verbesserten antibiotischen Prophylaxe auf (Pelle et al. 2007). Dabei bleibt allerdings anzuzweifeln, ob ein verändertes Prophylaxeregime die Resistenzproblematik nicht nur verlagert. Andererseits macht die notwendige Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe eine TMP-SMX-Gabe für 6-12 Monate nach Transplantation ohnehin nahezu unumgänglich.

In dieser Arbeit wurde jegliche Bakteriurie unabhängig von der Keimzahl im Urin gewertet, was auch Aussagen über das Auftreten von Episoden mit niedrigen KZU erlaubt. Diese wurden zwar im ersten Monat sehr oft nachgewiesen, waren allerdings am häufigsten nach dem 6. Monate post transplantationem. Dies bildet eine ergänzende Bestätigung dafür, dass frühe Episoden häufiger hohe KZU haben und damit sowohl häufiger symptomatisch, als auch zu therapieren sind.

Bei der Betrachtung der Erregerverteilung in Abhängigkeit der ermittelten KZU fiel mit steigender KZU ein Rückgang der gesehenen Mischkulturepisoden auf. Je mehr Erreger in der Urinkultur waren, desto leichter gelang also eine Keimidentifikation. Häufig spielt bei Mischkulturen die Kontamination des Urins eine Rolle. Bei einem hier gezeigten Mischkulturepisodenanteil von 81% bei niedrigen KZU ( $\leq 1.000$  CFU/ml) sollte dahingehend eine verbesserte Schulung und Anleitung der Patienten erfolgen, um die Kontaminationsraten zu verringern und vermeintlich „wahre“ Mischkulturen mit Pathogenitätspotenzial besser zu erfassen. Mit höherer KZU stieg auch der Anteil von Episoden mit *E. coli*. Entsprechend den oben diskutierten Ergebnissen, dass *E. coli* bedingte Episoden in absoluten Zahlen am häufigsten vorkamen und auch am häufigsten symptomatisch verliefen, bildeten sie auch den größten Anteil bei den Episoden mit  $KZU > 50.000$  CFU/ml. Anders war dies jedoch bei Episoden mit niedrigeren Keimzahlen, die in vielen Studien, auch aufgrund ihres asymptomatischen Verlaufs, nicht eingeschlossen wurden: Bei Episoden mit KZU zwischen  $> 1.000$  CFU/ml und  $\leq 50.000$  CFU/ml ließen sich bei uns ebenso viele Episoden mit Enterokokken, wie mit *E. coli* nachweisen. Insofern relativieren die gewählten Einschlusskriterien den in einigen Studien angegebenen großen Häufigkeitsabstand zwischen *E. coli* und Enterokok-

ken gegenüber unseren Zahlen (Valera et al. 2006, Ott et al. 2009). Etwa 90% der Episoden mit KZU zwischen  $> 1.000$  CFU/ml und  $\leq 50.000$  CFU/ml verliefen in unserem Krankengut ebenfalls asymptomatisch und es fand sich keine Tendenz hin zu symptomatischen Episoden. Während Episoden mit KZU  $\leq 1.000$  CFU/ml signifikant häufiger asymptomatisch und solche mit KZU  $> 50.000$  CFU/ml signifikant häufiger symptomatisch verliefen, lässt sich für Episoden mit dazwischenliegenden KZU keine Signifikanz zugunsten asymptomatischer Episoden feststellen. Demnach können Episoden mit KZU  $> 1.000$  CFU/ml bis  $\leq 50.000$  CFU/ml bei Transplantierten nicht per se als harmlos eingestuft werden.

### 6.3 Asymptomatische Bakteriurien

Die Einteilung der 527 asymptomatischen Bakteriurie-Episoden gemäß KZU und LZU erfolgte in Anlehnung an die Gruppeneinteilung, die El Amari et al. 2011 in ihrer Arbeit über das Outcome therapierter und nicht therapierter asymptomatischer Bakteriurien mit *E. coli* und Enterokokken gewählt haben (El Amari et al. 2011). Sie schlossen jegliche asymptomatische Bakteriurie unabhängig von der KZU ein und unterteilten diese in  $< 100.000$  CFU/ml und  $\geq 100.000$  CFU/ml. In unserer Definition wählten wir den cut-off zur Unterscheidung zwischen hohen und niedrigen KZU bei  $\geq 50.000$  CFU/ml ein und übernahmen den oberen Referenzwert des Labors des Universitätsklinikums Jena als Grenzwert zur Diagnose einer Leukozyturie ( $> 28/\mu\text{l}$ ).

Mit Abstand am häufigsten wurden, wie bei El Amari et al., auch in unserer Studie Episoden der Gruppe D mit niedrigen KZU und niedrigen LZU nachgewiesen. An zweiter Stelle bei El Amari standen Gruppe B Episoden mit hohen KZU und niedrigen LZU. Diese waren jedoch bei uns am seltensten vertreten. Hierfür könnte die von El Amari et al. durchgeführte Selektion von Episoden mit ausschließlichem Nachweis von *E. coli* oder Enterokokken verantwortlich sein, wohingegen in unserer Studie jeglicher Keimnachweis unabhängig vom Erregerstamm einschließlich Mischkulturen ausgewertet wurde. Dadurch erhöhte sich insbesondere in den Gruppen C (niedrige KZU und erhöhte LZU) und D (niedrige KZU und LZU) der absolute Anteil an Episoden. Gleichzeitig sank der relative Anteil von *E. coli* und Enterokokken in diesen Gruppen. Gramnegative Erreger sahen wir insbesondere in Gruppe A, mit hohen KZU und erhöhter LZU, wogegen sich grampositive Erreger und Mischkulturen häufiger in den Gruppen C und D

fanden. Bei El Amari gab es in jeder Gruppe mehr Episoden mit Enterokokken (n=207), als mit *E. coli* (n=127). In unserer Analyse waren die Häufigkeiten der beiden Erreger über alle Gruppen hinweg deutlich ausgeglichener (*E. coli*: n=173; Enterokokken: n=159). Bei einer Anzahl von 213 transplantierten Patienten (El Amari: 196) ist die Prävalenz asymptomatischer Episoden mit *E. coli* oder Enterokokken mit 332 (El Amari: 334) überraschend ähnlich. Zu beachten ist allerdings, dass El Amari Episoden im ersten Monat nach Transplantation nicht eingeschlossen hat, insofern ist die Episodenrate mit diesen Erregern in unserem Krankengut geringer (El Amari et al. 2011).

Aus der Tatsache, dass sowohl Episoden der Gruppe A (hohe KZU und erhöhte LZU) als auch solche der Gruppe C (niedrige KZU, aber erhöhte LZU) wesentlich häufiger therapiert wurden, lässt sich folgern, dass bestimmte Episoden trotz niedrigerer KZU als potentiell bedrohlich für den Patienten gewertet wurden. Bei einer schwachen, aber positiven Korrelation zwischen LZU und CRP als Entzündungsmarker kann diese Entscheidung retrospektiv gut nachvollzogen werden. Darüber hinaus zeigten diese beiden Gruppen mit erhöhten LZU (A und C) eine signifikant geringere eGFR, also eine eingeschränkte Transplantatfunktion, die möglicherweise zu einer protherapeutischen Entscheidung beigetragen hat. Umgekehrt fällt bei Episoden der Gruppe B (hohe KZU, nicht erhöhte LZU) auf, dass diese lediglich zu 22% therapiert wurden, trotz ihrer höheren KZU. Demnach wurde offensichtlich bei parallel oft nicht erhöhten CRP-Werten und stabiler eGFR die Entscheidung zur Therapie nicht allein anhand der KZU gestellt. El Amari et al. behandelten mit 45% deutlich mehr Episoden der Gruppe B antibiotisch (El Amari et al. 2011).

Episoden der Gruppe D (niedrige KZU und LZU) zeigten mit 40 Tagen das mit Abstand längste episodentreie Intervall, was die erwartete Harmlosigkeit der Episoden ohne erhöhte Kontrollbedürftigkeit bestätigt. Während bei uns lediglich 6% dieser Episoden therapiert wurden, waren es bei El Amari et al. in dieser Gruppe mit 11% wiederum einige mehr, woraus sich schlussfolgern lässt, dass die Indikation zu einer antibiotischen Therapie von asymptomatischen Bakteriurien am NTZ Jena insgesamt kritischer und seltener gestellt wurde (El Amari et al. 2011).

Betrachtet man die Entwicklung der direkten Folgeepisoden unabhängig davon, ob die Primärepisode therapiert wurde oder ob die jeweilige Folgeepisode symptomatisch oder asymptomatisch verlief, unterschieden sich erneut die Gruppen A und C (erhöhte LZU) von B und D (normale LZU). Während die Episoden mit primär hohen LZU auch in der



Folgeepisode meist erneut die Kriterien ihrer Ursprungsgruppe erfüllten, entwickelten sich Episoden mit primär niedrigen LZU, oft unabhängig von der KZU, hin zu als harmlos gewerteten Gruppe-D Episoden. Jedoch entstammten alle symptomatischen Folgeepisoden aus Primärepisoden der Gruppen A und C (mit jeweils erhöhten LZU), was die potentielle Pathogenität der Episoden mit erhöhter LZU aufzeigt, sodass diese Patienten kontrolliert werden sollten.

Wie bei El Amari konnte kein Unterschied zwischen den Inzidenzen symptomatischer Folgeepisoden nach therapierten oder nicht therapierten asymptomatischen Primärepisoden festgestellt werden (El Amari et al. 2011). Dabei war es in unserer Betrachtung unerheblich, ob es sich in Primär- und Folgeepisode um identische Erreger handelte. Im Beobachtungszeitraum wurden 25,6% der asymptomatischen Primärepisoden therapiert, bei El Amari mit 30,2% nur geringfügig mehr, wobei, wie oben diskutiert, die größte Diskrepanz bei asymptomatischen Bakteriurien der Gruppe B (hohe KZU, nicht erhöhte LZU) bestand. Der überwiegende Anteil (51,2%) der therapierten Episoden asymptomatischer Bakteriurien fand sich bei uns im ersten Monat nach Transplantation, also bei Patienten mit liegendem Ureterstent und höherer immunsuppressiver Medikation.

Trotz fehlender Leitlinien scheint aber insgesamt der Umgang mit asymptomatischen Bakteriurien in Jena ähnlich zu dem in Genf zu sein und die klinische Einschätzung dürfte in der Mehrzahl der Fälle richtig gewesen sein. Patienten mit therapierter Primärepisode wurden in der direkten Folgeepisode signifikant häufiger erneut therapiert, als solche deren Primärepisode nicht antibiotisch behandelt wurde. Dabei wurden die als risikoreicher eingestuft Episoden der Gruppen A und C mit hohen LZU sowohl in der Primärepisode, aber auch in der Folgeepisode häufiger therapiert, unabhängig davon ob es eine symptomatische Folgeepisode war. Insofern konnte eine Therapie offensichtlich die Inzidenz symptomatischer Folgeepisoden nicht senken. Darüber hinaus zeigten initial therapierte asymptomatische Episoden in der direkten Folgeepisode häufig hohe KZU und darüber hinaus mehrheitlich einen Keimswitch.

Auch bei anderen, prospektiv angelegten Studien zeigte sich in der Folge kein Vorteil, wie beispielsweise eine geringere Inzidenz symptomatischer Episoden, durch die Therapie asymptomatischer Bakteriurien im ersten Jahr nach Transplantation ohne potentielle Risikofaktoren, wie Katheter oder Ureterstents (Moradi et al. 2005, Origuen et al. 2016).

Primärepisoden mit erhöhten LZU (Gruppen A und C) hatten in der direkten Folgeepisode häufiger KZU  $\geq 50.000$  CFU/ml und zeigten dabei sowohl erneut höhere LZU, als auch höhere CRP-Werte sowie eine verringerte eGFR. Damit bieten sie in mehrfacher Hinsicht ein Risikoprofil, das mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Bewertung zur Therapiebedürftigkeit der Folgeepisode mit einfluss. Somit ist die LZU insgesamt als ein zu berücksichtigender Faktor anzusehen. Obwohl diese in die bisherige Entscheidungsfindung zur Therapie offenbar weniger eingeflossen ist, stellt sie einen signifikanten Faktor bezüglich der Entstehung von symptomatischen und zu therapierenden Episoden aus ursprünglich asymptomatischen dar. Nach den Daten dieser Arbeit scheint hierbei sogar der einfache Nachweis einer Leukozyturie von Bedeutung zu sein. El Amari hingegen werteten eine Pyurie, die sie ab einer LZU von  $> 10$  Leukozyten/Gesichtsfeld definierten, als relevantes Zeichen (El Amari 2011).

Diesbezüglich lässt sich konstatieren, dass asymptomatische Primärepisoden mit hohen LZU initial häufiger therapiert wurden, jedoch in der unmittelbaren Folgeepisode oftmals erneut hohe Entzündungswerte und KZU sowie einen Keimswitch aufwiesen und daraufhin wiederum häufiger therapiert wurden. Es stellt sich also die Frage, ob die Therapie asymptomatischer Episoden einen Nutzen mit sich bringt, wenn sie nicht das Auftreten symptomatischer Folgeepisoden senkt und gleichzeitig in der Folgeepisode vermehrt Faktoren auftreten, die mit einem erhöhten Risiko für Patient und Transplantat einhergehen. Insofern könnte auch das Screening bezüglich Bakteriurien bei asymptomatischen Patienten in Frage gestellt werden. In diesem Sinne wird ein regelmäßiges Screening auf asymptomatische Bakteriurien in der Literatur kontrovers diskutiert. Snyderman et al. befürworten ein regelmäßiges Screening (BII) und beziehen sich dabei auf einzelne Studien aus den Jahren 1990 und 1993. Eine aktuelle prospektive Studie konnte hingegen diesbezüglich kein Benefit durch ein Screening auf asymptomatische Bakteriurien aufzeigen, zumindest in Abwesenheit von Risikofaktoren (DJ-Ureterstent, Katheter) (Snyderman 2001, Origuen et al. 2016). Hansson et al. veröffentlichten die These, dass ein Carrierstadium auch ein Schutz für den Patienten darstellen kann (Hansson et al. 1989). Bakterien, die bei asymptomatischen Bakteriurien nachgewiesen werden, haben gegenüber denen bei symptomatischen Bakteriurien verschiedene Virulenzfaktoren und dadurch ein verändertes Pathogenitätspotential (Johnson 1991, Bergsten et al. 2005, Fünfstück und Stein 2009, Cai et al. 2012). Origuen et al untersuchten prospektiv, ob sich Unterschiede im Verlauf zwischen therapierten und nicht therapierten asymptomatischen Bakteriurieepisoden ergeben. Sie konnten zeigen, dass 14% der Patienten der

Kontrollgruppe (keine Therapie) im gesamten Beobachtungszeitraum frei von jeglicher symptomatischer Episode blieben, obwohl über mehrere Monate (7 Monate im Median) eine asymptomatische Bakteriurie mit dem gleichen Erreger nachgewiesen worden war (Origuen et al. 2016). Zwischen den randomisiert zugeordneten Gruppen (alle ABU therapiert vs. keine ABU therapiert) konnten bei allen untersuchten Endpunkten (*primär*: Akute Pyelonephritis; *sekundär (unter anderem)*: Transplantatfunktion nach 12 und 24 Monaten post-Tx, kumulative Inzidenz unterer HWI, Mortalität, Rejektion, Transplantatverlust) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (ebd.).

Bei einem protektiven Einfluss durch die Besiedlung, wäre eine antibiotische Eradikation nicht nur nutzlos, sondern sogar kontraproduktiv, da sie das Risiko für das Eindringen neuer, potentiell pathogener Bakterien begünstigt (Green et al. 2013). Bei Patienten, deren asymptomatische Bakteriurie antibiotisch therapiert wurde, konnte gegenüber nicht therapierten Patienten ein fast dreifach erhöhtes Risiko gesehen werden, einen symptomatischen Harnwegsinfekt zu bekommen. Ebenso war die Hospitalisierungsrate bei Patienten, deren asymptomatische Bakteriurie behandelt wurde, signifikant höher (Green et al. 2013). In unserem Krankengut zeigten sich die Rate an symptomatischen Folgeepisoden nach therapierten asymptomatischen Episoden (4,4%) gegenüber Folgeepisoden nach nicht therapierten asymptomatischen Episoden (6,5%) weder signifikant erhöht noch vermindert. Daraus wiederum lässt sich zwar kein objektiv messbarer Nutzen einer Therapie ableiten, allerdings auch keine unmittelbare Inzidenzerhöhung symptomatischer Episoden nach therapierter asymptomatischer Bakteriurie.

Daten über die Prävalenz von asymptomatischen Bakteriurien in der Normalbevölkerung setzen sich in der Literatur überwiegend aus einzelnen Kollektiven zusammen, wie beispielsweise *Frauen zwischen 19 und 24 Jahren*, *Frauen ab 60 Jahren* oder *ältere Patienten*. Speziell nierentransplantierte Patienten gehören einem Kollektiv an, bei dem in der Nachsorge aus Überwachungsgründen regelmäßige Urinkulturen ohne klinische Symptomatik angelegt werden. Eine Altersspanne von 18 bis 81 Jahren, wie in der vorliegenden Arbeit, bildet nach unserer Recherche bisher keine epidemiologische Studie der Normalbevölkerung ab. Es zeigt sich, dass die asymptomatische Bakteriurie bei Nierentransplantierten jeden Alters ein häufiges Ereignis ist, deren Rate im Alter, wie auch in der Normalbevölkerung weiter zunimmt. Generell und auch speziell bei älteren Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie und ohne spezielle Grunderkrankung wird von einer antibiotischen Therapie abgeraten (Kaye et al. 1989, Abrutyn et al. 1991).

Dies ist auch in Leitlinien implementiert (Kranz et al. 2017). Bei schwangeren Frauen wurde zeitweise eine konsequente Therapie asymptomatischer Bakteriurien empfohlen, jedoch konnte das befürchtete erhöhte Risiko von Pyelonephritiden bei einer Überprüfung der amerikanischen Leitlinie 2015 nicht erneut bewiesen werden, weshalb aktuell auch hier keine Therapie empfohlen wird (Nicolle et al. 2005, Nicolle 2015, Kranz et al. 2017).

Insgesamt konnte bisher in keiner Patientengruppe ein klarer Nutzen einer antibiotischen Therapie asymptomatischer Episoden bewiesen werden (Kudva 2003, Wagenlehner et al. 2005, Cai et al. 2012, Nicolle 2015, Origuen et al. 2016). Die hier vorliegende retrospektive Betrachtung von Nierentransplantierten kann dies bezüglich der negativen Folgen wie Rezidivinfektionsrate, Intensität der Folgeepisoden und Keimswitch auch bestätigen. Dieses allerdings unter dem Primat, dass die Studie nicht zeigen kann, was bezüglich Verlauf, Art und Schwere der Folgeepisoden etc. gewesen wäre, wenn die hier aus meist nachvollziehbaren klinischen Beweggründen (liegender Ureterstenose, hohe KZU, hohe LZU, hohes CRP) therapierten asymptomatischen Episoden konsequent nicht therapiert worden wären. Dies müsste in einer prospektiv randomisierten Studie (Therapie vs. keine Therapie) erst gezeigt werden. Es kann nämlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die Therapie einiger asymptomatischer Episoden (zum Beispiel mit konstant steigender KZU und/ oder LZU) auch schwere Harnwegsinfektionen bis hin zur Urosepsis mit Folgekomplikationen wie Verlust des Transplantats oder dem Tod des Patienten verhindert hat.

Nachdem in den Leitlinien keine eindeutigen Empfehlungen für oder gegen die Therapie asymptomatischer Episoden bei nierentransplantierten Patienten gegeben werden, wird die Entscheidung aktuell überwiegend nach einer Beurteilung des aktuellen Risikos unter Berücksichtigung klinischer und anatomischer Faktoren getroffen. Darüber hinaus sollten allerdings potentiell gefährdete Patienten mit hohem KZU und insbesondere mit hohem LZU engmaschig bezüglich Hinweisen auf manifeste Harnwegsinfektionen, wie im Verlauf auftretender typischer Symptomatik, Anstieg der Retentionsparameter oder Anstieg der Entzündungswerte kontrolliert werden. Insgesamt sollte jedoch bei nierentransplantierten Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie eher zurückhaltend antibiotisch therapiert werden.

## 6.4 Einflussfaktoren symptomatischer und therapierter Episoden

Um zukünftig Bakteriurieepisoden hinsichtlich ihrer individuellen Relevanz für den Patienten noch besser und auch unabhängig von Symptomen, die bei Transplantierten, wie eingangs erwähnt, fehlen können, beurteilen zu können, wurden die retrospektiv klar als symptomatisch einzuschätzenden Episoden hinsichtlich objektivierbarer Faktoren untersucht.

Im Regressionsmodell waren erwartungsgemäß hohe KZU, hohe LZU sowie hohe CRP-Werte objektivierbare Faktoren für das Vorliegen einer symptomatischen Episode. Eine KZU  $> 50.000$  CFU/ml stellte mit einer 2,02-fachen Wahrscheinlichkeit den größten Assoziationsfaktor dar. Damit wird die Relevanz der Keimzahlgrenze von  $> 10^4$  CFU/ml bei Männern und  $> 10^5$  CFU/ml bei Frauen als Grenzwert einer signifikanten Bakteriurie für einen komplizierten Harnwegsinfekt bestätigt (Grabe et al. 2011). Bislang nicht in dieser Definition enthalten sind Werte der LZU oder des CRP (s. Kapitel 6.2).

Eine Leukozyturie wird im Allgemeinen als Ausdruck eines Entzündungsgeschehens im Urogenitaltrakt angesehen. Gelingt ein paralleler Erregernachweis, ist dieser als Ursache der Leukozyturie wahrscheinlich. Auch wenn keine Keimisolierung gelingt, beispielsweise bei Mischkulturen in der Urinkultur, ist eine Leukozyturie ein häufiger Faktor bei tatsächlichen Harnwegsinfekten (Linzenmeier und Essers 1980, Pieretti et al. 2010). So lassen sich möglicherweise kontaminierte Urinproben besser von potentiell bedrohlichen (Misch-)Kulturen unterscheiden. Es scheint allerdings, dass nicht alle Bakterien in gleichem Maße eine Leukozyturie hervorrufen. In einer pädiatrischen Studie von 2016 konnte gezeigt werden, dass Erreger wie Enterokokken, Klebsiellen spp. oder *Pseudomonas aeruginosa* wesentlich seltener eine Leukozyturie hervorrufen als *E. coli* (Odds Ratio 0,14; 0,34; 0,19). Eine erhöhte LZU kann demnach hinweisend auf einen Harnwegsinfekt sein, ein Fehlen der Leukozyturie schließt diesen aber keinesfalls aus (Shaikh et al. 2016). Unsere Daten suggerieren, dass die Wahrscheinlichkeit einen symptomatischen Harnwegsinfekt zu haben pro 1000/ $\mu$ l höhere LZU um 15% steigt. Daher sollte bei Vorliegen von hohen LZU bei nierentransplantierten Patienten unbedingt die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie kritisch geprüft werden.

Der unspezifische Entzündungsmarker CRP korreliert mit dem Vorhandensein jeglicher Inflammation, so auch mit Harnwegsinfektionen. Allerdings lässt sich bei gleichzeitig

vorliegender Klinik und Paraklinik inklusive positiver Urinkultur nur mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 48% zwischen oberen und unteren Harnwegsinfekten unterscheiden (Xu et al. 2014). Ein fehlender CRP-Anstieg kann einen Harnwegsinfekt nicht ausschließen, er ist aber bei erhöhten CRP-Werten umso wahrscheinlicher. Obere HWI ( $68 \pm 39$  mg/l) zeigten dabei signifikant höhere CRP-Werte, als untere HWI ( $21 \pm 15$  mg/l;  $p < 0,001$ ) (ebd.). Eine CRP-Erhöhung kann jedoch auch durch Koinfektionen und somit andere Foci hervorgerufen sein. Unsere Daten zeigten, dass eine CRP-Erhöhung pro 10 mg/l mit einer 8,7% höheren Wahrscheinlichkeit für einen symptomatischen Harnwegsinfekt einherging. Insofern sollten auch erhöhte CRP-Werte als Risikofaktoren für symptomatische Episoden angesehen werden, wenn keine andere und wahrscheinlichere Ursache für den CRP-Anstieg gefunden werden kann. Eine Korrelation mit dem Ausmaß der Nierenbeteiligung bei komplizierten oberen Harnwegsinfekten liefert das Procalcitonin im Serum, was jedoch ebenfalls infolge anderer Entzündungsfoci erhöht sein kann und in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurde (Xu et al. 2014).

Eine bessere eGFR konnte als wahrscheinlichkeitsenkend bezüglich des Auftretens symptomatischer Episoden identifiziert werden. Pro Steigerung um 10 ml/min verringerte sich die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Episode um jeweils 28,7%. Dies dürfte auch dadurch bedingt sein, dass es durch ein Infektgeschehen zur Verringerung der eGFR kommen kann (Pelle et al. 2007). Übersteigt der akute Kreatininanstieg 0,3 mg/dl ( $26,4 \mu\text{mol/l}$ ) besteht formal bereits ein akutes Nierenversagen im AKIN-Stadium 1 (Mehta et al. 2007). Ob durch eine verringerte Nierenfunktion ein sekundär erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen besteht, ließ sich nicht mit Literaturdaten belegen. Allerdings wirkt sich eine bessere Transplantatfunktion in den ersten zwei Jahren nach Transplantation hinsichtlich der langfristigen Funktion insgesamt protektiv aus (Magott-Procelewska et al. 2009). Des Weiteren konnten Lim et al. bei transplantierten Patienten mit (symptomatischen) HWI im Verlauf mit  $-0,6 \pm 1,1$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  pro Monat ein signifikant schnellerer eGFR-Abfall als bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum von etwa 3 Jahren keine symptomatische Episode zeigten ( $-0,2 \pm 0,6$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  pro Monat), nachweisen (Lim et al. 2013). Dabei wurden alle Episoden mit  $> 10^5$  CFU/ml und solche mit  $> 10^3$  CFU/ml bei gleichzeitiger typischer Klinik als symptomatisch gewertet. In weiteren Studien mit wesentlich kürzerem Beobachtungszeitraum (bis 1 Jahr) konnte kein signifikanter Effekt von HWI auf die Transplantatfunktion gezeigt werden (Camargo et al. 2014, Ariza-Heredia et al. 2014).

Je nach Studienpopulation und Einschlusskriterien lassen sich in der Literatur auch weitere begünstigende Faktoren für symptomatische Harnwegsinfektionen finden. Bei Kamath et al. zeigte sich im schrittweisen Regressionsmodell der Ureterstent als größter unabhängiger Risikofaktor (OR 4,6), gefolgt von urogenitalen Malformationen (OR 2,1), CMV-Infektion (OR 2), Immunsuppression mit MMF (OR 1,9) und akuten Rejektionsepisoden (OR 1,5) (Kamath et al. 2006). In unserer Studie wurden Episoden mit Ureterstent und die Intensität der immunsuppressiven Therapie untersucht. Beide konnten nicht als signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden. Vidal et al. ermittelte wiederum andere Faktoren, die das Risiko für symptomatische Bakteriurien steigern sollen. Er stellt in einer großen multizentrischen Studie mit mehr als 2000 nierentransplantierten Patienten besonders das weibliche Geschlecht (OR 1,8), die posttransplantationem notwendige Dialyse, also eine verzögerte Transplantatfunktionssaufnahme (OR 1,6), sowie das Alter zum Transplantationszeitpunkt (OR 1,1) heraus (Vidal et al. 2012). Alter und Geschlecht zeigten sich bei Kamath et al als nicht signifikante Faktoren. Eine weitere Studie postulierte folgende Faktoren als risikosteigernd, eine akute Pyelonephritis im Transplantat zu erleiden: Glomerulonephritis als Grunderkrankung (OR 4,2), Auftreten von 2-5 (OR 9,4) oder mehr als 5 (OR 19,8) asymptomatischen Bakteriurien seit Transplantation und mit etwas eingeschränkter Signifikanz auch CMV-Infektionen (OR 4,2) (Fiorante et al. 2011). Laborwerte wurden in keiner dieser Studien als potentielle Risikofaktoren betrachtet, was einen direkten Vergleich unserer Ergebnisse erschwert. Insofern liefert unsere Arbeit einen wichtigen und neuen Beitrag zur Beurteilung des Vorliegens risikoreicher Episoden mit Konstellationen, die üblicherweise mit symptomatischen Episoden assoziiert sind. In der aktuellen Leitlinie finden sich zur Diagnose komplizierter HWI lediglich signifikante Keimzahlgrenzen ( $>10^4$  CFU/ml bei Männern bzw.  $>10^5$  CFU/ml bei Frauen) bei gleichzeitig typischer Klinik. Da Nierentransplantierte durch die Immunsuppression und die Denervierung des Transplantats Schmerzen und Entzündungsreaktionen unter Umständen nicht oder nur vermindert wahrnehmen, besteht die Gefahr einen üblicherweise symptomatisch verlaufenden HWI aufgrund transplantationsbedingt fehlender Klinik als asymptomatische Bakteriurie zu klassifizieren. Als Hinweis auf einen als symptomatisch zu wertenden Verlauf sollten demnach die leicht ermittelbaren Laborparameter LZU, CRP sowie ein etwaiger Kreatininanstieg (eGFR-Abfall) bestimmt werden und neben der KZU in die Bewertung der Episode mit einfließen.

Potentielle Faktoren, welche eine protherapeutische Entscheidung von Bakteriurien bei nierentransplantierten Patienten begünstigt haben, wurden ebenfalls untersucht. In einem weiteren Regressionsmodell zeigte sich, dass klinisch symptomatische Episoden (OR 4,9) sowie Episoden mit einer KZU > 50.000 CFU/ml (OR 2,5), liegendem DJ-Katheter (OR 2,2), gramnegativen Erregern (OR 1,9) oder erhöhtem CRP (OR 1,1 pro 10mg/l) häufiger zu einer Therapie der Episode geführt haben. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits in der deskriptiven Analyse beschriebenen Faktoren, die mit der Therapie einer Episode assoziiert waren. Die bereits niedrigschwellig durchgeführte Therapie von Episoden mit Ureterstent als Vorsichtsmaßnahme bei einliegendem Fremdmaterial wurde bereits ausführlich diskutiert (s. Kapitel 6.2).

Hatte eine Episode lediglich KZU < 1.000 CFU/ml bestand eine signifikante Senkung der Wahrscheinlichkeit (OR 0,375), dass diese Episode therapiert wurde. Hingegen hatten Episoden mit einer KZU  $\geq$  1000 CFU/ml bis < 50.000 CFU/ml keinen signifikanten Einfluss auf die Indikationsstellung für eine Therapie von Episoden. Bei Episoden mit derartigen KZU gibt es offensichtlich keinen eindeutigen Trend für oder gegen die Therapie derselben, der einzig auf die Höhe der KZU zurückzuführen ist.

Interessanterweise ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung für eine antibiotische Therapie hatten im finalen multivariaten Regressionsmodell erhöhte LZU, obwohl erhöhte LZU mit dem Vorhandensein symptomatischer Episoden assoziiert waren. Somit ist dieses Ergebnis wahrscheinlich statistisch durch multiples Testen bedingt, da es einen Zusammenhang zwischen hohen LZU und dem Vorhandensein von symptomatischen Episoden gibt. Die Bedeutung hoher LZU mit der nachgewiesenen Relevanz symptomatischer Episoden für die Therapieentscheidung ist bereits indirekt abgebildet. Darüber hinaus gilt die Bestimmung von LZU als hochsensitiv für das Vorliegen eines Harnwegsinfekts (Sarwari 1997). So zeigte sich unter anderem, dass > 10 LZU/ $\mu$ l in weniger als 1% der asymptomatischen Patienten ohne signifikante Bakteriurie, hingegen aber in mehr als 96% der symptomatischen Patienten mit signifikanter Bakteriurie vorkommen (Stamm 1983). Insofern sollten erhöhte LZU in gleichem Maße berücksichtigt werden und können somit die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Infektion erhöhen, die dann wiederum mit größerer Wahrscheinlichkeit zu therapieren ist. Allerdings wurde bei einer Studie zum Nutzen der LZU als Screening auf HWI bei Langzeitdialysepatienten lediglich eine Spezifität von nur 62% ermittelt (Mortazavi et al. 2011). Die geringe Spezifität lässt sich teilweise dadurch erklären, dass, wie bereits



oben angeführt, verschiedene Spezies von Bakterien in unterschiedlichem Ausmaß eine Leukozyturie verursachen (Shaikh et al. 2016).

Die Art der immunsuppressiven Medikation des Patienten schien ebenso wie Veränderungen des Kreatininwertes und der daraus errechneten GFR nicht ausschlaggebend, ob die Episode als therapiebedürftig eingestuft wurde. Die im univariaten Modell beschriebenen Einflüsse von eGFR und Vorhandensein eines ANV sind am ehesten aufgrund eines moderierenden Effekts durch gleichzeitige Konstellationen von KZU, Entzündungswerten und Kreatininanstieg (Rejektion, Transplantatversagen) erklärbar.

## 6.5 Limitationen

Bedingt durch die retrospektive Methodik basiert die Datenerfassung und Auswertung ausschließlich auf der schriftlichen Dokumentation der Verläufe in Patientenakten und Arztbriefen. Somit kann in einzelnen Fällen eine Fehlinterpretation des Zusammenhanges von pathologischen Urinbefunden, klinischen Symptomen und Laborbefunden, insbesondere Urinbefunden, nicht ausgeschlossen werden. Es kann zudem vorgekommen sein, dass anamnestisch berichtete oder im Verlauf geklagte Symptome nicht vollständig oder gar nicht dokumentiert wurden. Trotz Anbindung an die nephrologische Ambulanz mit regelmäßigen geplanten Terminen im ersten Jahr nach Transplantation kann es durch unvorhersehbare Ereignisse, Infekte im Intervall mit externer Therapie oder mangelhafte Compliance dazu gekommen sein, dass Infektepisoden übersehen oder ihr Verlauf fehlinterpretiert wurde. Eine etwaige hausärztliche Mitbetreuung konnte aufgrund fehlender schriftlicher Dokumentation nicht erfasst werden.

Da bewusst Urinkulturen jeglichen Keimnachweises unabhängig von der jeweiligen KZU einschließlich Mischkulturen erfasst wurden, kam es zu einem anfangs unerwartet hohen Anteil an Mischkulturepisoden, die häufig durch Kontamination bei der Uringewinnung bedingt gewesen sein dürften und dennoch die absolute Anzahl an Episoden überproportional erhöht haben. Dadurch könnten Effekte potentiell risikoreicherer Episoden statistisch maskiert worden sein.

Durch die dem Krankengut geschuldete Methode, dass Episoden mit einem akuten Nierenversagen ab dem AKIN-Stadium 2 (mindestens zweifacher Kreatininanstieg) als symptomatisch gewertet wurden, erhöhte sich die Anzahl symptomatischer Episoden. Inwieweit jedoch immer ein klarer Zusammenhang zur jeweiligen Bakteriurieepisode

bestand oder es sich lediglich um eine Koinzidenz mit einem zunächst unklaren Transplantatversagen jeglicher anderen Ursache gehandelt hat, war im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung teils schwierig zu eruieren. Obwohl die Daten nahelegen, dass in vielen Fällen mit akutem Nierenversagen ein infektiöses Geschehen retrospektiv betrachtet unwahrscheinlich war, lässt sich ein kausaler Zusammenhang in diversen Fällen nicht vollständig widerlegen.

Bei der Beurteilung des Nutzens von abwartendem Verhalten bei asymptomatischen Bakteriurien muss berücksichtigt werden, dass durch eine erfolgte Therapie möglicherweise symptomatische Verläufe mit gegebenenfalls kompliziertem Verlauf verhindert worden sind.

Die Analyse asymptomatischer Bakteriurien erfolgte anhand einer Gruppeneinteilung nach KZU und LZU. Da zum Zeitpunkt der Urinkultur in einigen Fällen kein aktueller Wert der LZU vorlag oder durch positive Hemmstoffplatten die angegebene KZU nicht valide war, konnten diese asymptomatischen Episoden nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Ebenso mussten für die Betrachtung der Folgeepisoden entsprechende Laborparameter vorliegen, um eine Klassifizierung und Auswertung durchführen zu können.

## 7 Schlussfolgerungen

Bakteriurien stellen weiterhin eine sehr häufige Infektion nierentransplantierter Patienten dar. Die Inzidenz symptomatischer und auch asymptomatischer Bakteriurieepisodes jeglicher Keimzahl war im ersten Monat post transplantationem am größten. Auch wurde in diesem Zeitraum am häufigsten eine antibiotische Therapie eingeleitet, was am ehesten auf die Annahme eines erhöhten Risikos für ascendierende und systemische Infektionen durch anfangs höhere Dosen der Immunsuppression sowie den noch einliegenden Ureterstent zurückzuführen ist. Ob dadurch tatsächlich ein höheres Risiko für eine symptomatische Episode bestand, ließ sich retrospektiv nicht bewerten.

Symptomatische Episoden zeigten gegenüber asymptomatischen Episoden signifikant höhere Keim- (KZU) und Leukozytenzahlen (LZU) im Urin sowie höhere Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) bei im Mittel geringerer eGFR und kürzerem episodenfreien Intervall. Entgegen der bisher existierenden Leitlinienempfehlungen zu Harnwegsinfekten, die allerdings auf Transplantierte nicht vollends übertragbar sind, wurden im gesamten Beobachtungszeitraum auch 19% der klinisch asymptomatischen Bakteriurien antibiotisch therapiert. Bei diesen Episoden fanden sich trotz Abwesenheit einer klinischen Symptomatik hohe KZU ( $> 50.000$  CFU/ml) sowie erhöhte CRP- und LZU-Werte, was die Entscheidung für die Therapie einer asymptomatischen Episode begünstigt haben mag. Während Bakteriurien mit KZU  $> 50.000$  CFU/ml eindeutig mit symptomatischen und KZU  $\leq 1.000$  CFU/ml eindeutig mit asymptomatischen Verläufen assoziiert waren, ließ sich keine klare Verlaufstendenz für KZU zwischen  $> 1.000$  und  $\leq 50.000$  CFU/ml ermitteln. Folglich können bei Nierentransplantierten auch KZU von  $\leq 50.000$  CFU/ml mit potentiell risikoreichen Verläufen assoziiert sein und müssen gegebenenfalls therapiert werden, insbesondere beim Vorhandensein von klinischen Symptomen, erhöhter LZU, erhöhtem CRP oder beeinträchtigter Transplantatfunktion. Diese Beobachtungen unterstreichen die Problematik der Definition von Harnwegsinfektionen bei nierentransplantierten Patienten und das Fehlen von diesbezüglich spezifischen Leitlinien für diese Patientengruppe. Da 25% der therapierten Episoden mit KZU  $< 50.000$  CFU/ml symptomatisch verliefen und bereits mittlere KZU von  $> 50.000$  CFU/ml anstatt  $> 100.000$  CFU/ml mit komplizierten Harnwegsinfekten assoziiert waren, ist die Höhe der KZU-Signifikanzschwelle in diesem Kollektiv zu diskutieren und gegebenenfalls nach unten zu korrigieren.

*E. coli* und Enterokokken stellten die häufigsten isolierten Erreger symptomatischer wie asymptomatischer Episoden dar. Neben standortbedingten Keimspektren schien der Einschluss von Episoden jeglicher KZU ursächlich für diese Verschiebung zu sein. Im Vergleich zu asymptomatischen Episoden wurde *E. coli* bei symptomatischen Episoden mehr als doppelt so häufig, bei therapierten versus nicht-therapierten Episoden mehr als dreimal so oft nachgewiesen. Auch gegenüber Enterokokken wurde *E. coli* doppelt so häufig bei symptomatischen Episoden erfasst. Daraus ergibt sich ein erhebliches Pathogenitätspotential beim Nachweis von *E. coli* in der Urinkultur nierentransplantierter Patienten. Um die hohe Inzidenz von Mischkulturepisoden zu senken, sollte auf strengste Hygiene bei der Probenentnahme geachtet und diesbezüglich die Patienten besser geschult werden, um verunreinigte Urinkulturen zu vermeiden.

Die Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie beeinflusste nicht das Auftreten von Symptomen in der Folgeepisode, sie führte allerdings neben höheren CRP- und LZU-Werten in der Folgeepisode oft zu einer verringerten GFR und einem Keimswitch mit erneut hohen Keimzahlen, was eine erneute antibiotische Therapie der Folgeepisode begünstigte. Daher sollte die Indikation zur Therapie asymptomatischer Episoden noch zurückhaltender als bisher erfolgen. Da symptomatische Folgeepisoden in ihrer Primärepisode überwiegend erhöhte LZU zeigten, sollten asymptomatische Episoden mit hoher LZU unabhängig von der KZU als risikoreicher als solche mit normwertigen LZU eingeschätzt werden. Um eine Therapiewürdigkeit rechtzeitig zu erfassen, sollte demnach eine engmaschige ambulante Kontrolle von Urinstatus, Retentions- und Entzündungsparametern, insbesondere von Patienten mit hohen LZU, sichergestellt werden. Da die LZU mit dem CRP-Wert korreliert, kann sie zudem eine Beurteilung ohne das Vorhandensein von Blutwerten erleichtern.

Eine KZU > 50.000 CFU/ml (OR 2,0), hohe LZU (OR 1,2 je 1.000 LZU/ $\mu$ l) und ein CRP-Anstieg (OR 1,1 je 10mg/l) zeigten sich im Regressionmodell als retrospektiv objektivierbare Einflussfaktoren für das Vorliegen einer symptomatischen Episode. Eine höhere eGFR senkte diese Wahrscheinlichkeit (OR 0,7 je 10ml/min). Gerade in Abwesenheit von klinischen Symptomen, welche unter Umständen transplantationsbedingt fehlen können, könnte diesbezüglich die Leitlinie zur Diagnosestellung von komplizierten HWI bei nierentransplantierten Patienten zusätzlich zur bisher aufgeführten KZU eine Ergänzung um die objektivierbaren Parameter LZU und CRP, möglicherweise auch um die Nierenfunktion (eGFR-Verlauf) erfahren, was jedoch prospektiver Daten bedarf.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, Barbour G, Lipnick R, Cruess DF. 2004. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*, 44 (2):353-362.
- Abrutyn E, Mossey J, Levison M, Boscia J, Pitsakis P, Kaye D. 1991. Epidemiology of asymptomatic bacteriuria in elderly women. *J Am Geriatr Soc*, 39 (4):388-393.
- Ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. 2013. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. *Transplant Proc*, 45 (3):944-948.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. 2006. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*, 20 (4):401-409.
- Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. 2014. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*, 28 (6):683-690.
- Bergsten G, Wullt B, Svanborg C. 2005. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol*, 295 (6-7):487-502.
- Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. 2012. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*, 55 (6):771-777.
- Camargo LF, Esteves AB, Ulisses LR, Rivelli GG, Mazzali M. 2014. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function. *Transplant Proc*, 46 (6):1757-1759.
- Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. 2002. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*, 52 (482):729-734.
- Chuang P, Parikh CR, Langone A. 2005. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*, 19 (2):230-235.
- Coussement J, Abramowicz D. 2014. Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*, 29 (2):260-262.
- De Vries E. 2016. Eurotransplant statistics NTx.
- El Amari EB, Hadaya K, Buhler L, Berney T, Rohner P, Martin PY, Mentha G, van Delden C. 2011. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 26 (12):4109-4114.
- Ferraresso M, Berardinelli L. 2005. Nosocomial infection in kidney transplant recipients: a retrospective analysis of a single-center experience. *Transplant Proc*, 37 (6):2495-2496.
- Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andres A, Otero JR, Morales JM, Aguado JM. 2010. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 78 (8):774-781.

- Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, San-Juan R, Andres A, Otero JR, Aguado JM. 2011. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 26 (3):1065-1073.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 13 (5):269-284.
- Fünfstück R, Stein G. 2009. Asymptomatische Bakteriurie (in Harnwegsinfektionen, Dustri-Verlag, Hrsg: Fünfstück, R.).
- Georgiev P, Boni C, Dahm F, Maurus CF, Wildi S, Rousson V, Wuthrich RP, Clavien PA, Weber M. 2007. Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. *Urology*, 70 (5):893-897.
- Giakoustidis D, Diplaris K, Antoniadis N, Papagianis A, Ouzounidis N, Fouzas I, Vrochides D, Kardasis D, Tsoulfas G, Giakoustidis A, Miserlis G, Imvrios G, Papanikolaou V, Takoudas D. 2008. Impact of double-j ureteric stent in kidney transplantation: single-center experience. *Transplant Proc*, 40 (9):3173-3175.
- Giullian JA, Cavanaugh K, Schaefer H. 2010. Lower risk of urinary tract infection with low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole compared to dapsone prophylaxis in older renal transplant patients on a rapid steroid-withdrawal immunosuppression regimen. *Clin Transplant*, 24 (5):636-642.
- Golebiewska J, Debska-Slizien A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. 2011. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 43 (8):2985-2990.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard R, Tenke P, Wagenlehner F. 2011. Guidelines on Urological Infections (EAU).
- Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, Mor E, Paul M. 2013. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32 (1):127-131.
- Hansson S, Caugant D, Jodal U, Svanborg-Eden C. 1989. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ*, 298 (6677):853-855.
- John U, Everding AS, Kuwertz-Broking E, Bulla M, Muller-Wiefel DE, Misselwitz J, Kemper MJ. 2006. High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (11):3269-3274.
- Johnson JR. 1991. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*, 4 (1):80-128.
- Jolleys JV. 1990. The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice. *Br J Gen Pract*, 40 (337):335-337.
- Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. 2006. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis*, 8 (3):140-147.
- Karow T, Lang-Roth R. 2016. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 1160ff. (24. Auflage).
- Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM, Kidney Disease: Improving Global O. 2010. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*, 77 (4):299-311.

- Kaye D, Boscia JA, Abrutyn E, Levison ME. 1989. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 100:155-162.
- Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. 2006. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Proc*, 38 (7):2062-2064.
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Vahlensieck W, Sester U, Funfstuck R, Helbig S, Hofmann W, Hummers E, Kunze M, Kniehl E, Naber K, Mandraka F, Mundner-Hensen B, Schmiemann G, Wagenlehner FME. 2017. [Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients : Update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline]. *Urologe A*.
- Kudva YC. 2003. Antimicrobial treatment did not reduce complications of urinary tract infection in diabetes and asymptomatic bacteriuria. *ACP J Club*, 138 (3):69.
- Levey AS, Stevens LA. 2010. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*, 55 (4):622-627.
- Lim JH, Cho JH, Lee JH, Park YJ, Jin S, Park GY, Kim JS, Kang YJ, Kwon O, Choi JY, Kim CD, Kim YL, Kim HK, Huh S, Park SH. 2013. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 45 (4):1584-1589.
- Linzenmeier G, Essers L. 1980. [Differential diagnosis of "sterile leukocyturia"]. *Dtsch Med Wochenschr*, 105 (50):1734-1735.
- Maffei C, Sandrini S, Galanopoulou A, Bossini N, Setti G, Iovinella L, Turina S, Cancarini G. 2008. Patient mortality after graft failure reduces kidney transplant patient survival only in the long term: an "intention to treat" analysis. *Transplant Proc*, 40 (6):1862-1864.
- Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Chudoba P, Patrzalek D, Biecek P, Klinger M. 2009. Estimated glomerular filtration rate evolution between 6 and 24 months predicts long-term kidney transplant survival among patients with inferior graft function. *Transplant Proc*, 41 (8):3028-3032.
- Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobberingh EE. 2001. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*, 7 (11):619-625.
- Mathe Z, Treckmann JW, Heuer M, Zeiger A, Sauerland S, Witzke O, Paul A. 2010. Stented ureterovesical anastomosis in renal transplantation: does it influence the rate of urinary tract infections? *Eur J Med Res*, 15:297-302.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N. 2007. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11 (2):R31.
- Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. 2005. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J*, 2 (1):32-35.
- Mortazavi M, Seyrafiyan S, Shahidi S, Abadpour Z, Shahbazi F. 2011. Pyuria as a screening test for detection of urinary tract infection in patients on long-term hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*, 5 (1):50-52.
- Nicolle LE. 2015. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis*, 15 (11):1252-1254.

- Nicolle LE, Committee\* ACG. 2005. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 16 (6):349-360.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, Infectious Diseases Society of A, American Society of N, American Geriatric S. 2005. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 40 (5):643-654.
- Origuén J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Polanco N, Gutierrez E, Gonzalez E, Merida E, Ruiz-Merlo T, Morales-Cartagena A, Perez-Jacoiste Asin MA, Garcia-Reyne A, San Juan R, Orellana MA, Andres A, Aguado JM. 2016. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant*.
- Ott U, Werner T, Wolf G. 2009. Harnwegsinfektion nach Nierentransplantation (aus Harnwegsinfekte, Dustri-Verlag; Hrsg: Fünfstück, R.).
- Ott U, Werner T, Ölschläger T, Pfister W, Steiner T, Wolf G, Fünfstück R. 2006. Aggressive virulence factors of E. coli after renal transplantation - Results of multiplex-PCR analysis; Abstract # 2696 on World Transplant Congress 2006.
- Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. 2004. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant*, 19 Suppl 3:iii38-42.
- Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. 2007. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*, 7 (4):899-907.
- Pieretti B, Brunati P, Pini B, Colzani C, Congedo P, Rocchi M, Terramocci R. 2010. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. *J Clin Microbiol*, 48 (11):3990-3996.
- Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J, Ishihara K, Nowicki S, Nowicki BJ. 2006. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by Escherichia coli bearing adherence factors. *Am J Transplant*, 6 (10):2375-2383.
- Sarwari AR. 1997. Does pyuria predict urinary tract infection. *J Pak Med Assoc*, 47 (12):291.
- Schmiemann G, Hummers-Pradier E. 2009. Epidemiologie der Harnwegsinfekte (aus Harnwegsinfektionen, Dustri-Verlag 2009, Hrsg: Fünfstück, R.).
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. 2000. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*, 182 (4):1177-1182.
- Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. 2016. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics*, 138 (1).
- Shohab D, Khawaja A, Atif E, Jamil I, Ali I, Akhter S. 2015. Frequency of occurrence of urinary tract infection in double j stented versus non-stented renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 26 (3):443-446.
- Siegman-Igra Y. 1994. The significance of urine culture with mixed flora. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 3 (6):656-659.
- Snydman DR. 2001. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis*, 33 Suppl 1:S22-25.



- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. 2008. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 8 (4):753-760.
- Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberu J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. 2010. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 42 (1):280-281.
- Stamm WE. 1983. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med*, 75 (1B):53-58.
- Tandogdu Z, Wagenlehner FM. 2016. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, 29 (1):73-79.
- Tsai MK, Lee PH, Hu RH, Lee CJ. 1998. Infectious complications in renal transplant recipients: a 10-year review of cyclosporine-based immunosuppression. *Transplant Proc*, 30 (7):3125-3126.
- Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. 2006. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 38 (8):2414-2415.
- van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, Souillou JP, Kanellis J, Zelvys A, Ekberg H, Holzer H, Rostaing L, Mamelok RD. 2010. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation*, 89 (5):595-599.
- Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, Len O, Carratala J, Cordero E, Bou G, Munoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortun J, Spanish Network for Research in Infectious D. 2012. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*, 14 (6):595-603.
- Wagenlehner FM, Naber KG, Weidner W. 2005. Asymptomatic bacteriuria in elderly patients: significance and implications for treatment. *Drugs Aging*, 22 (10):801-807.
- Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Funfstuck R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, Watermann D, Naber KG. 2011. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*, 50 (2):153-169.
- Xu RY, Liu HW, Liu JL, Dong JH. 2014. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol*, 14:45.

**Internetquellen:**

- Coussement et al.     The Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) Study: A Trial Comparing Antibiotics Versus no Treatment in the Prevention of Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients With Asymptomatic Bacteriuria (BiRT)  
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01871753>  
(zuletzt besucht am: 06.10.2017)
- Fernández et al.     Antibiotic Treatment Versus no Therapy in Kidney Transplant Recipients With Asymptomatic Bacteriuria (BAC01)  
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01771432>  
(zuletzt besucht am: 06.10.2017)

## 9 Anhang

### 9.1 Tabellenverzeichnis

|             |  |                             |    |
|-------------|--|-----------------------------|----|
| Tabelle 1:  | Kriterien zur Diagnose von HWI nach EAU-Guidelines .....   | 7                           |    |
| Tabelle 2:  | Risikostratifizierte immunsuppressive Kombinationstherapie .....   | 17                          |    |
| Tabelle 3:  | Einteilungskriterien für asymptomatische Bakteriurien .....  | 17                          |    |
| Tabelle 4:  | Einteilungskriterien und Anzahl der Keimzahlen im Urin (KZU) .....   | 19                          |    |
| Tabelle 5:  | Anzahl der Episoden und Einteilung von Zeitabschnitten im ersten<br>Jahr nach Nierentransplantation.....                             | 20                          |    |
| Tabelle 6:  | Patientencharakteristika, N=213 .....  | 23                          |    |
| Tabelle 7:  | Mortalität, Rejektion und Transplantatversagen von 213 konsekutiv<br>Nierentransplantierten im ersten Jahr nach Transplantation..... | 24                          |    |
| Tabelle 8:  | Charakteristika und Laborwerte von 1182 Episoden / 213 Patienten.....  | 25                          |    |
| Tabelle 9:  | Vergleich von asymptomatischen therapierten vs. nicht therapierten<br>Episoden.....  | 26                          |    |
| Tabelle 10: | Vergleich von symptomatischen therapierten vs. nicht therapierten<br>Episoden.....   | 27                          |    |
| Tabelle 11: | Auftreten von symptomatischen, asymptomatischen, therapierten und<br>nicht therapierten Episoden in vier Zeitabschnitten.....        | 28                          |    |
| Tabelle 12: | Vergleich signifikanter epidemiologischer Charakteristika zwischen<br>symptomatischen und asymptomatischen Episoden .....            | 29                          |    |
| Tabelle 13: | Vergleich symptomatischer vs. asymptomatischer und therapierter vs.<br>nicht therapierter Episoden in Bezug auf Laborparameter ..... | 31                          |    |
| Tabelle 14: | Gruppeneinteilung und klinische Daten zu 527 asymptomatischen<br>Episoden.....   | 43                          |    |
| Tabelle 15: | Paraklinik und Keimswitch von direkten Folgeepisoden<br>asymptomatischer Bakteriurien der Gruppen A-D .....                          | 48                          |    |
| Tabelle 16: | Univariate binäre logistische Regression (abh. Variable:<br>symptomatische Episode) .....  | 49                          |    |
| Tabelle 17: | Multivariate schrittweise logistische Regression, (abh. Variable:<br>symptomatische Episoden); n=678 Episoden .....                  | 50                          |    |
| Tabelle 18: | Univariate binär logistische Regression (abh. Variable: .....  | therapierte Episoden) ..... | 51 |
| Tabelle 19: | Multivariate schrittweise logistische Regression (abh. Variable:<br>therapierte Episoden); n=648 Episoden .....                      | 52                          |    |

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Leukozyten im Urin (LZU; Median) aller Episoden (n=1182) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ , n=122), asymptomatischen ( $E_{asy}$ , n=1060), therapierten ( $E_{ther}$ , n=281) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ , n=901) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation .....       | 32 |
| Abbildung 2: CRP (Median) aller Episoden (n=1182) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ , n=122), asymptomatischen ( $E_{asy}$ , n=1060), therapierten ( $E_{ther}$ , n=281) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ , n=901) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation .....                           | 33 |
| Abbildung 3: eGFR (Median) aller Episoden (n=1182) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ , n=122), asymptomatischen ( $E_{asy}$ , n=1060), therapierten ( $E_{ther}$ , n=281) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ , n=901) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation .....                          | 34 |
| Abbildung 4: Episodenfreies Intervall (EFI; Median) aller Episoden (n=1182) sowie bei symptomatischen ( $E_{sy}$ , n=122), asymptomatischen ( $E_{asy}$ , n=1060), therapierten ( $E_{ther}$ , n=281) und nicht therapierten Episoden ( $E_{nonther}$ , n=901) in verschiedenen Zeitabschnitten nach Transplantation ..... | 35 |
| Abbildung 5: Erregerverteilung aller 1182 Episoden; E. coli = Escherichia coli; KNS = koagulase negative Staphylokokken; P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa .....  | 36 |
| Abbildung 6: Erregerverteilungen bei symptomatischen (N=122; 11,3%), asymptomatischen (N=1060; 89,7%), therapierten (N=281; 23,8%) und nicht therapierten Episoden (N=901; 76,1%) .....  | 37 |
| Abbildung 7: Zuordnung der Episoden bezüglich ihres Gramverhaltens, Mischkultur, Pilzinfektion oder steril (kein Erreger identifiziert); $N_{alle}=1182$ ; $N_{asy}=1.060$ (89,7%); $N_{sy}=122$ (10,3%) .....   | 38 |
| Abbildung 8: Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) für symptomatische und asymptomatische Episoden; $N_{alle}=1182$ , $N_{sy}=122$ , $N_{asy}=1060$ .....   | 39 |
| Abbildung 9: Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) für therapierte und nicht therapierte Episoden; $N_{alle}=1182$ , $N_{ther}=281$ , $N_{nonther}=901$ .....   | 40 |
| Abbildung 10: Keimzahlverteilungen im Urin (KZU) in vier Zeitabschnitten .....   | 41 |
| Abbildung 11: Erregerhäufigkeiten pro Keimzahlgruppe .....   | 42 |
| Abbildung 12: 527 asymptomatische Primärepisoden (PE; A-D) mit Eingruppierung in der direkten Folgeepisode (FE; A'-D'); jegliche Folgeepisoden, unabhängig von Symptomatik oder Therapie, Pfeilstärke korreliert mit der Anzahl der Episoden .....   | 45 |
| Abbildung 13: Symptomatische Folgeepisoden (FE; n=28) aus therapierten und nicht therapierten asymptomatischen Primärepisoden der Gruppen A-D .....  | 46 |
| Abbildung 14: Therapierte Folgeepisoden (FE; n=118) nach therapierten und nicht therapierten asymptomatischen Primärepisoden; Pfeildicken korrelieren mit der Anzahl der Episoden .....  | 47 |

### 9.3 Veröffentlichung

Folgende Daten wurden in Form von Abstract und Poster beim Kongress für Nephrologie/ 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) in Berlin (10.-13.09.2016) sowie auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Innere Medizin Thüringen (GIMEDT) in Jena (25.-26.11.2016) präsentiert.

#### 9.3.1 Abstract

##### **DGfN A 1602/1150**

##### **Charakteristika und Outcome von asymptomatischen Bakteriurien nach Nierentransplantation - eine retrospektive monozentrische Studie**

Johannes Ruhe, Christiane Rüster, Mandy Schlosser, Gunter Wolf und Martin Busch

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena

**Einleitung:** Harnwegsinfektionen sind die häufigsten infektbedingten Komplikationen nach Nierentransplantation. Symptomatische Harnwegsinfekte werden antibiotisch therapiert. Ob asymptomatische Bakteriurien nach Nierentransplantation therapiert werden sollten, ist weiterhin unklar, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzentwicklung der Erreger.

**Patienten und Methoden:** Retrospektiv wurden die mikrobiologischen Ergebnisse aller Urinkulturen sowie assoziierte Laborbefunde und klinische Verläufe im ersten Jahr nach Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation von 213 konsekutiv transplantierten Patienten (medianes Alter 55 (18-82), 80 (37,6%) weiblich) ausgewertet. Asymptomatische Episoden (N=527) wurden entsprechend ihrer Keimzahl (KZ)  $>/\leq 10^5$  CFU/ml und Leukozytenzahl im Urin (LZU) erhöht vs. normwertig ( $>/<28/\mu\text{l}$ ) einer von vier Gruppen zugeordnet: A:  $\text{KZ}>10^5+\text{LZ}>28/\mu\text{l}$ , B:  $\text{KZ}>10^5+\text{LZ}<28/\mu\text{l}$ , C:  $\text{KZ}\leq 10^5+\text{LZ}>28/\mu\text{l}$ , D:  $\text{KZ}\leq 10^5+\text{LZ}<28/\mu\text{l}$ ) und bezüglich ihrer Folgeepisode mit Keimnachweis im Urin (FE) betrachtet.

**Ergebnisse:** Von insgesamt 611 auswertbaren Bakteriurie-Episoden waren 84 (13,7%) symptomatisch ( $E_{\text{sy}}$ ) und 527 (86,3%) asymptomatisch ( $E_{\text{asy}}$ ). Antibiotisch therapiert wurden 191 (31,3%) aller Episoden ( $E_{\text{ther}}$ ), 420 (68,7%) wurden nicht behandelt ( $E_{\emptyset}$ ). Die mediane LZU betrug  $38/\mu\text{l}$  (0 -  $25.337/\mu\text{l}$ ),  $191/\mu\text{l}$  (2 -  $25.337/\mu\text{l}$ ) bei  $E_{\text{sy}}$  vs.  $33,0/\mu\text{l}$  (0 -  $18.100/\mu\text{l}$ ) bei  $E_{\text{asy}}$ ,  $p<0,001$ ). Mischkulturen (MK) waren am häufigsten (261; 42,7%), gefolgt von Escherichia coli (123; 20,1%) und Enterokokken (93; 15,2%). E. coli war der häufigste Erreger von  $E_{\text{sy}}$  ( $n=27$ , 32,1%) und  $E_{\text{ther}}$  (70; 36,6%). Bei  $E_{\text{asy}}$  und  $E_{\emptyset}$  überwogen MK (239; 45,4% und 238; 56,7%).

527  $E_{asy}$  wiesen folgende Gruppenzugehörigkeiten auf:  $A$ :  $n=117(22,2\%)$ ,  $B$ :  $n=45(8,5\%)$ ,  $C$ :  $n=155(29,4\%)$  und  $D$ :  $n=210(39,8\%)$ .  $E_{asy}$  der Gruppen  $A$ ,  $B$  und  $C$  traten verstärkt im 1. Monat auf,  $D$ -Episoden in allen Zeitabschnitten und am häufigsten  $>6$  Monaten ( $p<0,001$ ). CRP und LZU waren in  $A$  (7, 2-345 mg/l; 198, 31-13.088/ $\mu$ l) und  $C$  (6,1, 2-341 mg/l; 104, 30-18.100/ $\mu$ l) signifikant im Vergleich zu  $D$  (3,75, 2-180 mg/l,  $p<0,001$ ; 7, 0-28/ $\mu$ l,  $p<0,001$ ) erhöht. Bei  $E_{asy}$  korrelierten CRP und LZU ( $r=0,211$ ,  $p<0,001$ ). Das episodentreie Intervall war in  $D$  am längsten ( $63\pm 60$  vs.  $38\pm 51$  Tage in  $A-C$ ;  $p<0,001$ ). In allen Gruppen der  $E_{asy}$  gab es bzgl. therapierter ( $n=135$ , 25,6%) und nicht therapierter ( $n=392$ , 74,4%) Episoden keine Häufigkeitsunterschiede im Auftreten von  $E_{sy}$  der FE ( $A-D$ : 5%-9%;  $p=0,558$ ), jedoch wurde die FE in  $A$  und  $C$ , offenbar unabhängig von der Symptomatik, deutlich häufiger therapiert ( $A$ : 44,4% und  $C$ : 34,2% vs.  $B$ : 13,3% und  $D$ : 13,8%;  $p<0,001$ ). Die Folgeepisoden von  $A$ ,  $B$  und  $C$  zeigten jeweils in 42,7, 28,9 und 29,0% signifikant häufiger  $KZ>50.000/ml$  als die von  $D$  mit 12,4% ( $p<0,001$ ;  $p=0,009$ ) jedoch unabhängig davon, ob eine  $E_{ther}$  oder  $E_{\emptyset}$  vorausging. Die medianen LZU/ $\mu$ l in der FE waren in  $A$  (112,5 (0-8.084)) und  $C$  (65 (0-25.337)) signifikant höher als in  $B$  (12 (0-9.362)) und  $D$  (12 (0-4.467)),  $p<0,001$ ). Gruppenunabhängig besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen therapierten Easy und einem Keimswitch in der FE ( $p<0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Bei der Bewertung der klinischen Relevanz einer asymptomatischen Bakteriurie scheint das Vorhandensein einer Leukozyturie  $>28/\mu$ l unabhängig von der Keimzahl von Bedeutung zu sein da es zudem mit erhöhtem CRP signifikant assoziiert ist. Unter den getroffenen Therapieentscheidungen bei Easy gab es keine Unterschiede im Aufkommen von  $FE_{sy}$ , was die offensichtliche Praktikabilität des Vorgehens nahelegt. Folgeepisoden der Gruppen  $A$  und  $C$ , also mit  $KZ>10^5+LZ>28/\mu$ l und  $KZ\leq 10^5+LZ>28/\mu$ l, wurden häufiger therapiert, was daran liegen könnte, dass beide Gruppen in der FE am häufigsten  $KZ>50.000/ml$  hatten und signifikant höhere LZU aufweisen als die Gruppen  $B$  und  $D$ . Nach der Therapie einer Easy kommt es in der Folgepisode häufiger zu einem Keimswitch.

9.3.2 Poster



# Charakteristika und Outcome von asymptomatischen Bakteriurien nach Nierentransplantation – eine retrospektive monozentrische Studie

Johannes Ruhe, Christiane Rüster, Mandy Schlosser, Günter Wolf, Martin Busch  
 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität, Jena



## Hintergrund

- Harnwegsinfektionen sind die häufigsten infektionsbedingten Komplikationen und die Hauptindikation für eine antibiotische Therapie nach Nierentransplantation.
- Die steigende Resistenzentwicklung der Erreger gegenüber Antibiotika erschwert zunehmend die suffiziente Behandlung bakterieller Harnwegsinfekte.
- Es ist unklar, ob asymptomatische Bakteriurieepisoden nach einer Nierentransplantation antibiotisch therapiert werden sollten.
- Daher wird das Outcome von asymptomatischen Bakteriurien verschiedener Schweregrade bei nierentransplantierten Patienten retrospektiv untersucht.

## Patienten und Methoden

Retrospektiv wurden alle Urinbefunde im ersten Jahr nach Nieren- oder Nieren-Pankreas-Transplantation von 213 konsekutiv transplantierten Patienten (medianes Alter 55 (18-82); 80 (37,6%) weiblich) ausgewertet. Von 611 Bakteriurie-Episoden waren 527 (86,3%) asymptomatisch. Diese wurden nach Keim- (KZU) >10<sup>5</sup> CFU/ml und Leukozytenzahl im Urin (LZU) >15 Normalwert (28µl) in die Gruppen A-D (Tab. 1) eingeteilt und bezüglich ihrer Folgeepisoden (Abb. 1, Tab. 2) ausgewertet.

## Literatur

1. Oberholzer CJ, et al. 2008. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant, 23 (4):401-402.
2. Oberholzer J, et al. 2015. Should asymptomatic bacteriuria be prophylactically treated before renal transplant? Results from a randomized controlled trial. Am J Transplant.
3. Blumhen ES, et al. 2011. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant, 26 (12):4104-4114.

## Klinische Daten und Ergebnisse

Tab. 1: Eigenschaften der 527 asymptomatischen Primärepisoden mit Eingruppierung

| Primärepisode KZU [CFU/ml] | A                 | B                 | C                 | D                 | Definition |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| LZU [x/µl]                 | > 10 <sup>6</sup> | > 10 <sup>5</sup> | ≤ 10 <sup>5</sup> | ≤ 10 <sup>6</sup> | ≤ 28       |
| N                          | 527               | 117 (22%)         | 45 (9%)           | 155 (29%)         | 210 (40%)  |
| LZU [x/µl]                 | 33                | 198 (31-13.088)   | 10 (0-25)         | 104 (30-18.100)   | 7 (0-28)   |
| CRP [mg/l]                 | 5                 | 7 (2-345)         | 4,4 (2-152)       | 6 (2-341)         | 4 (2-180)  |
| Ether                      | 135               | 71 (61%)          | 10 (22%)          | 41 (26%)          | 13 (6%)    |
| E <sub>number</sub>        | 392               | 46 (39%)          | 35 (78%)          | 114 (74%)         | 197 (94%)  |

KZU=Keimzahl im Urin; LZU=Leukozyten im Urin (>28µl = erhöht); E<sub>number</sub>=therapierte Primärepisoden, E<sub>number</sub>=nicht therapierte Primärepisoden; Korrelation von CRP zu LZU: r=0,211, p<0,001

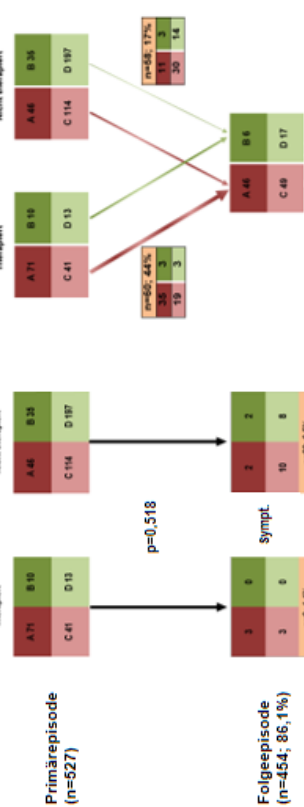


Abb. 1a: Symptomatische Folgeepisoden (FE<sub>sym</sub>; n=118) initialer Therapierte (n=135) vs. initialer nicht Therapierte (n=392) Episoden; FE<sub>asym</sub> aus Episoden: FE<sub>sym</sub> aus A-D 5%-10%; p=0,518

Abb. 1b: Therapierte Folgeepisoden (FE<sub>ther</sub>; n=118) initialer Therapierte (n=135) vs. initialer nicht Therapierte (n=392) Episoden; FE<sub>ther</sub> aus Episoden: FE<sub>ther</sub> aus A-D 5%-10%; p=0,001

Tab. 2a: Eigenschaften der Folgeepisoden in Bezug zur Eingruppierung und Therapie der Primärepisode (A-D)

|                     | A          | B         | C        | D          |           |
|---------------------|------------|-----------|----------|------------|-----------|
| N                   | 454        | 106       | 42       | 137        | 169       |
| KZU < 50.000 CFU/ml | 278 (61%)  | 50 (47%)  | 25 (60%) | 76 (55%)   | 127 (75%) |
| - Ether/number      | 71/207     | 34/16     | 6/19     | 25/51      | 6/121     |
| KZU > 50.000 CFU/ml | 115 (25%)  | 45 (42%)  | 13 (31%) | 40 (29%)   | 17 (10%)  |
| - Ether/number      | 41/74      | 28/17     | 1/12     | 11/29      | 1/16      |
| Mediane LZU [x/µl]  | 37         | 117       | 10       | 72         | 7         |
|                     | (0-13.088) | (0-8.084) | (0-414)  | (0-13.088) | (0-1.026) |

mit/ ohne Keimswitch (KS) 331/123 86/20 40/2 111/26 94/75  
 - KS bei Ether (n=135) 108 (80%)\* 57 (80%) 7 (70%) 35 (85%) 9 (69%)  
 - KS bei Ether (n=392) 223 (57%)\* 29 (63%) 33 (94%) 76 (67%) 85 (43%)\* p < 0,001

## Diskussion

Die Entscheidung für die antibiotische Therapie einer Episode unterschied sich vor allem in den Gruppen A und D hochsignifikant von den übrigen (p<0,001). Die CRP-Werte waren in A und C signifikant höher als in B und D und korrelierten mit der LZU (Tab. 1). Dies führt zu der Annahme, dass trotz fehlender Symptome eine teils erhebliche Entzündungsaktivität vorhanden war, welche sich möglicherweise anhand erhöhter LZU ebenfalls objektivieren lässt. Symptomatische Folgeepisoden traten gleich häufig sowohl nach therapierten als auch nicht therapierten Primärepisoden auf (Abb. 1a). Allerdings wurden Folgeepisoden der Gruppen A und C (rot) häufiger therapiert als aus B und D (grün; Abb. 1b). Ursächlich dafür könnten die KZU der Folgeepisoden sein, die in den Gruppen A, B und C häufiger >50.000 CFU/ml im Vergleich zu D aufwies (Tab. 2a). Es fällt auf, dass therapierte Primärepisoden in der Folgeperiode mehr KZU >50.000/ml (36% vs. 26%) zeigten, was offenbar zur erneuten Therapie veranlasste (Tab. 2b). Darüber hinaus kam es in den Folgeepisoden der initial bereits leukozytenreichen Gruppen A und C zu wesentlich höheren LZU als in B und D, unabhängig davon, ob die Primärepisode therapiert wurde, oder nicht (Tab. 2a). Es kam nach antibiotischen Therapien in 80% der Fälle zu einem Keimswitch in der Folgeperiode und damit signifikant häufiger, als ohne Therapie (57%) (Tab. 2a).

## Schlussfolgerung

Bei asymptomatischen Bakteriurien nach Transplantation sind Leukozyturien mit erhöhtem CRP signifikant assoziiert und scheinen unabhängig von der Urinkeimzahl von Bedeutung zu sein, weshalb Verlaufskontrollen erfolgen sollten. Die Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie beeinflusst nicht das Auftreten von Symptomen in der Folgeperiode, sie führte allerdings häufiger zu Keimswitch mit erneut hohen Keimzahlen, was antibiotische Therapien der Folgeepisoden begründet. Asymptomatische Bakteriurien sollten eher zurückhaltend antibiotisch therapiert werden.

Tab. 2b: KZU der Folgeepisoden (FE) < / > 50.000 CFU/ml in Bezug auf therapierte (E<sub>ther</sub>) nicht therapierte (E<sub>nicht-ther</sub>) Primärepisoden

|                         | FE KZU < 50.000 | FE KZU ≥ 50.000 | Gesamt |
|-------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Ether                   | 71 (26%)        | 41 (36%)        | 112    |
| E <sub>nicht-ther</sub> | 207 (74%)       | 74 (64%)        | 281    |
| Gesamt                  | 278 (71%)       | 115 (29%)       | 393    |

p = 0,05

#### 9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. M. Busch

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers



## 9.5 Lebenslauf

*Der Lebenslauf wurde zum Schutz persönlicher Daten entfernt.*

## 9.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die zuverlässige Betreuung und engagierte Begleitung bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Martin Busch bedanken. Zu jeder Zeit konnte ich auf seine Unterstützung zählen und stets war eine gute Kommunikation die Grundlage zum Gelingen dieser Arbeit.

Vielen Dank an meine Eltern Monika und Dr. med. Wolfram Ruhe, die mir meine Ausbildung, das Medizinstudium und damit auch diese Arbeit ermöglicht haben und mir die dafür notwendigen Voraussetzungen, Qualitäten und Fähigkeiten mitgaben.

Auch bei cand. med. Verena Schlüter möchte ich mich ausdrücklich bedanken. Durch den Austausch mit ihr konnten viele Ideen entwickelt werden, reifen und schließlich in dieser Arbeit umgesetzt werden.