
Gewußt wie

-

Rationale Antibiotika-Therapie von Harnwegs-Infektionen

Arne Appunn
(Praxis Dilltal)

Inhalt

- 1. Asymptomatische Bakteriurie (ABU)**
- 2. Unkomplizierte akute Harnwegsinfektion (HWI)**
- 3. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen**
- 4. Harnwegsinfektion bei Dauerkatheter**

Asymptomatische Bakteriurie (ABU)

= Keimbesiedlung ohne klinische Symptome

Keine Therapie bei:

- nicht schwangere Frauen in der Prämenopause
- Frauen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage
- ältere Personen, die zu Hause oder in Heimen leben
- Patienten nach Rückenmarksverletzungen
- Patienten mit Dauerkatheter in situ
- Patienten vor orthopädischen Eingriffen

Therapie bei:

- Schwangerschaft
- vor urologischen Operationen (= erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt)

Klassifikation nach DEGAM-Leitlinie

Untere Harnwegsinfektion = Zystitis

- Algurie
- Imperativer Harndrang
- Pollakisurie
- Schmerzen oberhalb der Symphyse

unkomplizierte Harnwegsinfektion

- Keine relevanten funktionellen/anatomischen Anomalien des Harntrakts
- Keine relevanten Nierenfunktionsstörungen (bis einschl. IIIa)
- Keine relevanten Begleiterkrankungen/Differentialdiagnosen

obere Harnwegsinfektion = Pyelonephritis

- Zusätzlich zu den o.g. Symptomen:
- Flankenschmerz
- Nierenlager-Klopfschmerz
- Und/oder Fieber $>38^{\circ}\text{C}$

komplizierte Harnwegsinfektion

- Immunsuppression
- Kinder, Männer, Schwangere
- Urologische Erkrankungen, Nierensteine
- Innerhalb der letzten 2 Wochen:
 - Urinkatheter
 - Entl. Aus Krankenhaus/Pflegeheim
 - Antibiotikatherapie in den letzten 2 Wochen

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Dazu zählen:

- nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)
- Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
- Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
- Junge Männer ohne Hinweis auf Prostatitis/Urethritis (erst nach Ausschluss komplizierender Faktoren möglich)
- **→ 10-20% aller Infektionen im ambulanten Bereich !**

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Erregerspektrum im hausärztlichen Versorgungsbereich (ohne Pflegeheim) bei unkompliziertem HWI:

Erreger	Vorkommen in %
E. coli	73-80 %
Enterokokken	3-13 %
Staphylokokken	5-8 %
Klebsiella pneumoniae	7 %
Proteus spp.	ca. 5 %

Quelle: DEGAM Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Resistenzen

→ Robert Koch Institut – Antibiotika Resistenz Surveillance

Erreger: E. coli / Region: Südwest / Materialgruppen: Alle / Versorgungsbereich: ambulant /
Fachrichtung: Innere/Allgemeinmedizin / Zeitraum: 2018 / Datenstand: 23.08.2019 (<https://ars.rki.de>)

Antibiotikum	R	I	S
Fosfomycin	1,0%	0,1%	98,9%
Trimethoprim	24,0%	0,1%	75,9%
Nitrofurantoin	0,8%	0,7%	98,5%

→ leider keine Daten zu Pivmecillinam und Nitroxolin

Unkomplizierte Harnwegsinfektion

Diagnostik

- Anamnese, KU, ggf. U-Stix (Spontanurin möglich)
- Keine Anlage einer Kultur bei unkomplizierten HWI empfohlen
- Ausnahme:
 - Schwangere
 - Rezidierende HWI
 - Männer
- → Mittelstrahlurin

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Therapie – Basismaßnahmen

Für nichtmedikamentöse Maßnahmen liegt kaum eine hochwertige Evidenz vor, es handelt sich daher zumeist um Expertenempfehlungen:

- Ausreichende Trinkmenge: mind. 2 Liter/d (Kontraindikationen beachten, z. B. Herzinsuffizienz)
 - Ggf. Behandlung einer Obstipation
 - Wärmeapplikation bei Schmerzen
- akuter unkomplizierter HWI hat eine Spontanheilungsrate von 30-50% nach einer Woche

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Nicht antibiotische Therapie:

- **Studie von Gagyor et al., 2015:**
- primär symptomatischen Behandlung mit Ibuprofen 3x400mg/d für 3 Tage vs 1x Fosfomycin-Trometamol
- Unter symptomatischer Behandlung sind nach einer Woche 70 % der eingeschlossenen Patientinnen beschwerdefrei
- 80 % bei antibiotischer Behandlung
- Aber: mehr Pyelonephritiden bei Ibuprofen (5) bis Fosfomycin (1)
- **DEGAM:** „Bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden kann die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden“
- Partizipative Entscheidung: Präferenz der Patientinnen muss berücksichtigt werden

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Nicht antibiotische Therapie:

randomisierte, Doppel-Blind Studie von Wagenlehner et al., 2018:

Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women.

BNO 1045 = Pflanzliches Arzneimittel aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter, Tausendgüldenkraut (Canephron® N)

Eigenschaften:

- Anti-Inflammatorisch, Spasmolytisch, **Anti-Adhäsive**, analgetisch, diuretisch, keine Schädigung des Mikrobioms
- Kann während Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden
- Studie: 2 Gruppen
 - Gruppe A erhält Fosfomycin Trometamol als Einmalgabe
 - Gruppe B erhält BNO 1045 2-2-2 für 7 Tage

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Nicht antibiotische Therapie:

Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women.

→ Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten, die zwischen Tag 1 und Tag 38 kein zusätzliches Antibiotikum für die Behandlung eines unkomp. HWI benötigen

Ergebnisse:

	BNO 1045	Fosfomycin-Tro.
Keine erneute AB-Therapie notwendig	83,5%	89,8%
NW	Kaum	Durchfall
Komplizierter Verlauf	5 Pyelonphritiden	1 Pyelonephritis

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen innerhalb der Nichtunterlegenheitsspanne von 15% → nicht Unterlegenheit bewiesen

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

- Grundsätzlich: Kurzzeittherapie anstreben → 1-3 Tage
- Empfohlene Substanzen nach DEGAM-Leitlinie:

Substanz	Tages-dosierung	Dauer	Wenig Kollateral-schäden	Sicherheit/wenig NW
Fosfomycin-Trometamol	1x 3000mg	1 Tag	+++	+++
Pivmecillinam	2-3x 400mg	3 Tage	+++	+++
Trimethoprim*	2x 200mg	3 Tage	++	++(+)
Nitrofurantoin Retard	2x 100mg	5 Tage	+++	++
Nitroxolin	3x 250mg	5 Tage	+++	+++

* Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli > 20 % liegt.

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

Fosfomycin-Trometamol

- Resistenzraten: sind bei E. coli über längeren Zeitraum konstant geblieben **in Deutschland**
- Mikrobiologische Kollateralschäden: eher gering
- Nierenfunktion: bei GFR <20ml/min kontraindiziert
- Leberfunktion: keine Information
- Schwangerschaft: „kann wenn nötig, während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden“ (Fachinformation)
- Stillzeit: orale Gabe einer Einzeldosis während der Stillzeit ist möglich
- Gabe bei Beta-Laktam-Allergie: Ja

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Muss die Einmalgabe Fosfomycin kritisch gesehen werden?

Kritikpunkte:

- 5 Tage Nitrofurantion wirken besser (Huttner et al., 2018)
 - 28. Tag nach Therapieende: Nitrofurantoin-Behandlung: 70% symptomfrei vs 58% unter Fosfomycin
 - Bakterienkultur bestätigte diese Beobachtung: Bei 74 Prozent der mit Nitrofurantoin therapierten Frauen ließen sich nach 28 Tagen keine Bakterien mehr nachweisen, unter Fosfomycinbehandlung nur bei 63 Prozent der Frauen
- Fosfomycin i.v. wird auch als Reserveantibiotikum eingesetzt, aber durch die häufige Verwendung steigen Resistenzen an
 - So erhöhte sich zwischen 1997 und 2009 das Nichtansprechen auf Fosfomycin in Spanien von 4 Prozent auf 11 Prozent, der Einsatz von Fosfomycin wuchs in diesem Zeitraum um 340 Prozent (Oteo et al., 2019)
 - 14.12.2018: Europäische Arzneimittel-Agentur hat neues Risikobewertungsverfahren gestartet in Hinblick auf zunehmende Resistenzen

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

Nitrofurantoin

- Resistenzrate: gering (Intrinsische Resistenz bei Proteus mirabilis u. P. Aeruginosa)
- Mikrobiologische Kollateralschäden: eher gering
- Nierenfunktion: **kontraindiziert bei jeder Art von Niereninsuffizienz**
- Leberfunktion: bei anamnestisch bekannten Lebererkrankungen muss eine Kontrolle der Transaminasen erfolgen
- Schwangerschaft: keine Gabe im letzten Trimenon (hämolytische Anämie beim Neugeborenen), 1. u. 2. Trimenon: nur wenn eindeutig erforderlich
- Stillzeit: Anwendung nur wenn eindeutig erforderlich
- Gabe bei Beta-Laktam-Allergie: Ja
- UAW: Lungenfibrose → i.d.R. erst nach längerer Gabe (>6 Monate!)

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

Trimethoprim

- Resistenzrate: im hausärztlichen Bereich <20%
→ RKI ARS-Daten für Region Südwest: 24,0% Resistenz bei E. coli!
- Mikrobiologische Kollateralschäden: eher gering
- Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance 15-10 ml/min/1,73 m² → 2-mal täglich 100 mg
- Leberfunktion: Kontrolle der Transaminasen bei Langzeittherapie
- Schwangerschaft: nicht empfohlen
- Stillzeit: in der Regel keine Gefährdung für den Säugling
- Gabe bei Beta-Laktam-Allergie: Ja
- UAW: Geringgradige u.reversible Blutbild-veränderungen (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie)

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

Pivmecillinam

- Resistenzrate: gering
 - Primär Resistent sind: **Enterococcus spp.** , **Staphylococcus spp.**, Streptococcus spp., Pseudomonas spp.
- Mikrobiologische Kollateralschäden: gering
- Nierenfunktion: keine Anpassung der normalen Dosis notwendig
- Leberfunktion: keine Anpassung der normalen Dosis notwendig
- Schwangerschaft: keine Hinweise fetale/neonatale Toxizität/Fehlbildungen
- Stillzeit: Anwendung erlaubt
- Gabe bei Beta-Laktam-Allergie: **Nein (Kreuzallergie möglich)**
- UAW: **Clostridium difficile Infektion**

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie

Nitroxolin

- Resistenzrate: gering
 - Möglich: erworbene Resistenz bei Enterokokken, primäre Resistenz von Pseudomonas spp.
- Mikrobiologische Kollateralschäden: gering
- Nierenfunktion: nicht angezeigt bei schwerer Insuffizienz
- Leberfunktion: nicht angezeigt bei schwerer Einschränkung
- Schwangerschaft: **keine Daten, nur bei zwingender Indikation**
- Stillzeit: **keine Daten, nicht anwenden**
- Gabe bei Beta-Laktam-Allergie: Ja
- UAW: gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)

unkomplizierte Harnwegsinfektion

Antimikrobielle Therapie bei besonderen Gruppen:

Schwangere

- immer Urinkultur vor Therapie und auch nach Therapie (Erfolgskontrolle)
- primär Penicillinderivate z.B. Cephalosporine für 7 Tage oder Fosfomycin-Trometamol

Männer

- Grundsätzlich als kompliziert zu erachten → Ätiologie muss geklärt werden
- Für die empirische orale Therapie sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin eingesetzt werden (für 5-10 Tage)
- Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Prävalenz: 3%

Def.: ≥ 2 symp. Episoden innerhalb von 6 Monaten / ≥ 3 symp. Episoden innerhalb von 12 Monaten

Unterscheidung in:

Rückfall (10%)

- Initialer klinischer Therapieerfolg
- Aber: Erregerpersistenz
- Innerhalb von 14 Tagen erneute Symptome
- **Anlage einer Kultur**
- Therapie: anderes Antibiotikum der 1. Wahl

Neuinfektion (90%)

- Treten 14 Tage nach erster Infektion auf
- Erneute Kurzzeittherapie

Ab 3 Episoden pro Jahr sollte eine urologische Untersuchung mit der Suche nach komplizierenden Faktoren erfolgen

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Allgemeine Maßnahmen

- Bei Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr → post-koitale Miktion empfehlen
- Wechsel der Verhütungsmethode
- Benutzung von Diahpragma, Spermiziden und Kondomen erhöht die Wahrscheinlichkeit von HWI

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Nicht antibiotische Therapie

Orale Immunstimulation: Kapseln mit Zellwandfraktionen von uropathogenen E. coli Stämmen) (Uro-Vaxom®)

- 5 Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien:
- → Reduktion der Rezidivrate innerhalb von 6-12 Monaten um durchschnittlich 39% gegenüber Placebo (Naber et al, 2009)
- Behandlungsdauer bei Durchbruchinfektionen verkürzt
- leichte NW wie Schwindel und Hautreaktionen selten
- Therapiedauer: 1-0-0 für 3 Monate
- Keine Kassenleistung → Kosten für 3 Monate: ca. 90 €

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Nicht antibiotische Therapie

Immunprophylaktikum StroVac®

- Vakzin mit inaktiven Keimen (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Klebsiella pneumoniae und Enterococcus faecalis)
- Insgesamt etwas schlechter wirksam als Urovaxom
- Grundimmunisierung: 3 Injektionen im Abstand von ein bis zwei Wochen innerhalb eines Monats
- Rezidivschutz dann ca. 12 Monate
- Auffrischung nach einem Jahr notwendig
- Patientinnen müssen für die Spritzen in Vorleistung gehen
- kontrollierten Studien: Harnwegsinfektionsrate sank gegenüber Placebo um 26–93% (Vahlensieck, 1999)

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Nicht antibiotische Therapie

D-Mannose

- Wirkmechanismus: Adhäsion ans Urothel verhindern
- Studie von Kranjčec et al., 2014
- 3 Gruppen von Frauen mit rez. unkomp. HWI
 - Gruppe 1: 2g D-Mannose
 - Gruppe 2: 50mg Nitrofurantoin
 - Gruppe 3: keine Intervention } für 6 Monate
- Ergebnis:
 - D-Mannose und Nitrofurantoin reduzieren HWI signifikant
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen Mannose und Nitrofurantoin
 - weniger Nebenwirkungen in der D-Mannose Gruppe
- Schlussfolgerung der Autoren und anderer Studien: weitere randomisierte Untersuchungen sind notwendig (in Leitlinie aber bereits empfohlen)

Rezidivierender unkomplizierter HWI

Antibiotische Therapie:

- Falls andere Maßnahmen unzureichend sind z.B.:
 - Trimethoprim 100mg einmalig postkoital
 - Trimethoprim 100mg für 6 Monate als Langzeitprophylaxe
 - Nitrofurantoin 100mg für 6 Monate als Langzeitprophylaxe
 - Verschreibung von stand-by Medikation

Harnwegsinfektion bei Dauerkatheter

„Die beste Prävention ist die restriktive Indikationsstellung zur Anlage eines Harnblasenkatheters und die kontinuierliche Überprüfung der Indikationsstellung bei liegendem Harnblasenkatheter“ (DEGAM-LL)

Beispiele für **medizinisch begründete** Anwendungen eines Katheters

- akuter Harnverhalt
- Notwendigkeit der Bilanzierung bei schwer kranken Patienten
- Kurzfristiger Einsatz im Zusammenhang mit bestimmten operativen Eingriffen
- Patienten mit urologischen Operationen
- Förderung der Wundheilung im Bereich des äußeren Genitale bei Harninkontinenz
- Verbesserung der Lebensqualität bei im Sterben liegenden Patienten

Beispiele für **unnötige** Anwendungen eines Katheters

- **die Verordnung in Pflegeeinrichtungen nur aufgrund einer Harninkontinenz des Patienten**
- unnötige Verlängerung der Katheterliegedauer, z. B. bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen oder nach Abschluss der intensivmedizinischen Überwachung/Bilanzierung

AWMF - Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis : Die Harndrainage (2015)

Harnwegsinfektion bei Dauerkatheter

Antimikrobielle Therapie

- Nur bei Symptomatik
- Über 7 Tage
- Vorher Urinkulturen über neu gelegten Katheter
 - Das Risiko für einen Harnwegsinfekt mit 3MRGN- oder MRSA-Keimen war bei Katheterträgern und Heimbewohnern signifikant erhöht. (Ubrig et al., 2017)
- Nitroxolin wirkte in einer Untersuchung von Ubrig et al. am besten

Zusammenfassung

- Keine Therapie bei ABU (Ausnahme: Schwanger, urolog. Eingriff)
- bei unkompliziertem HWI nicht antibiotische Alternative bedenken:
 - Aufklärung und in Einverständnis mit Patient
 - z.B. Ibuprofen oder Canephron
- Resistenzrate von E. coli spricht gegen die Verwendung Trimethoprim in unserer Region (ARS-Daten von RKI)
- evtl. Fosfomycin nicht als Therapie der 1. Wahl, da auch Reserve-Antibiotikum
- bei rez. unkomplizierten HWI sollten vor einer Antibiotika-Prophylaxe alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft werden. (z.B. Urovaxom, Mannose)
- Indikation für Blasenkatheter kritisch stellen u. regelmäßig reevaluieren
 - Vor Therapie Abnahme einer Urinkultur aus neu gelegten Katheter

Viel Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Fragen?

Quellen

Aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein und Familienmedizin e.V.; Brennen beim Wasserlassen (2018)

Aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (2017)

Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women A Randomized Clinical Trial; Angela Huttner, MD^{1,2}; Anna Kowalczyk, MS³; Adi Turjeman, MSc⁴; et al

Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *Bmj*. 2015; 351: h6544.

Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ: Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111–9.

Quellen

Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial

Kranjčec B, Papeš D, Altarac S (2014) d-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 32:79–84

Oteo J, Bautista V, Lara N, et al; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2459-2463.

Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K et al (2016) Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:1363–1369

Ubrig B, M. Böhme, A. Merklingshaus, F. Wagenlehner (2017) Ambulant erworbene Harnwegsinfektionen – Assoziation zu Risikofaktoren, *Der Urologe*, Ausgabe 6/2017

Vahlensieck W. Prophylaxemaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen. In: Hofstetter A. (Hrsg.) *Urogenitale Infektionen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999: 215-239