

24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. - Infektiologie Update 2014



Weimar, 16.10.2014

Therapiestrategien bei chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen

Priv. Doz. Dr. W. Vahlensieck
Chefarzt der Fachklinik Urologie
Kurpark-Klinik, Bad Nauheim



Epidemiologie von Harnwegsinfektionen

3 %	beim Hausarzt
20 %	beim Urologen
4 - 6,5 %	Inzidenz
10 - 50 %	Prävalenz
25 % / ≤ 53 %	Rezidive: un- / kompliziert
90 - 96 % / 50%	Reinfektionen: un- / kompliziert
23 : 77 %	Männer: Frauen
(10 : 90 %	Männer: Frauen, Rezidive)
1 – 2,6 %	Konversion Zystitis → PN

Indikationen zur Langzeitprophylaxe von Harnwegsinfektionen

- rezidivierende Zystitis / Pyelonephritis, 1a, A
- vesikorenalere Reflux I-II (III?) (Kinder), 2a
- 6 Monate NTpx, 1b, A; APCKD, B;
DM + Papillennekrose, C, Niereninsuffizienz, C
- neurogene Harnblasenentleerungsstörung?
- Suppressionstherapie?
(bei Steinen oder Prostatitis)
- nach plastischen Eingriffen am Harntrakt?

Grabe M et al. EAU Guidelines on urological infections (2014)
Pfau A in Prostatitis (1994)

Durchbruchinfektionen während Langzeitprophylaxe von rHWI

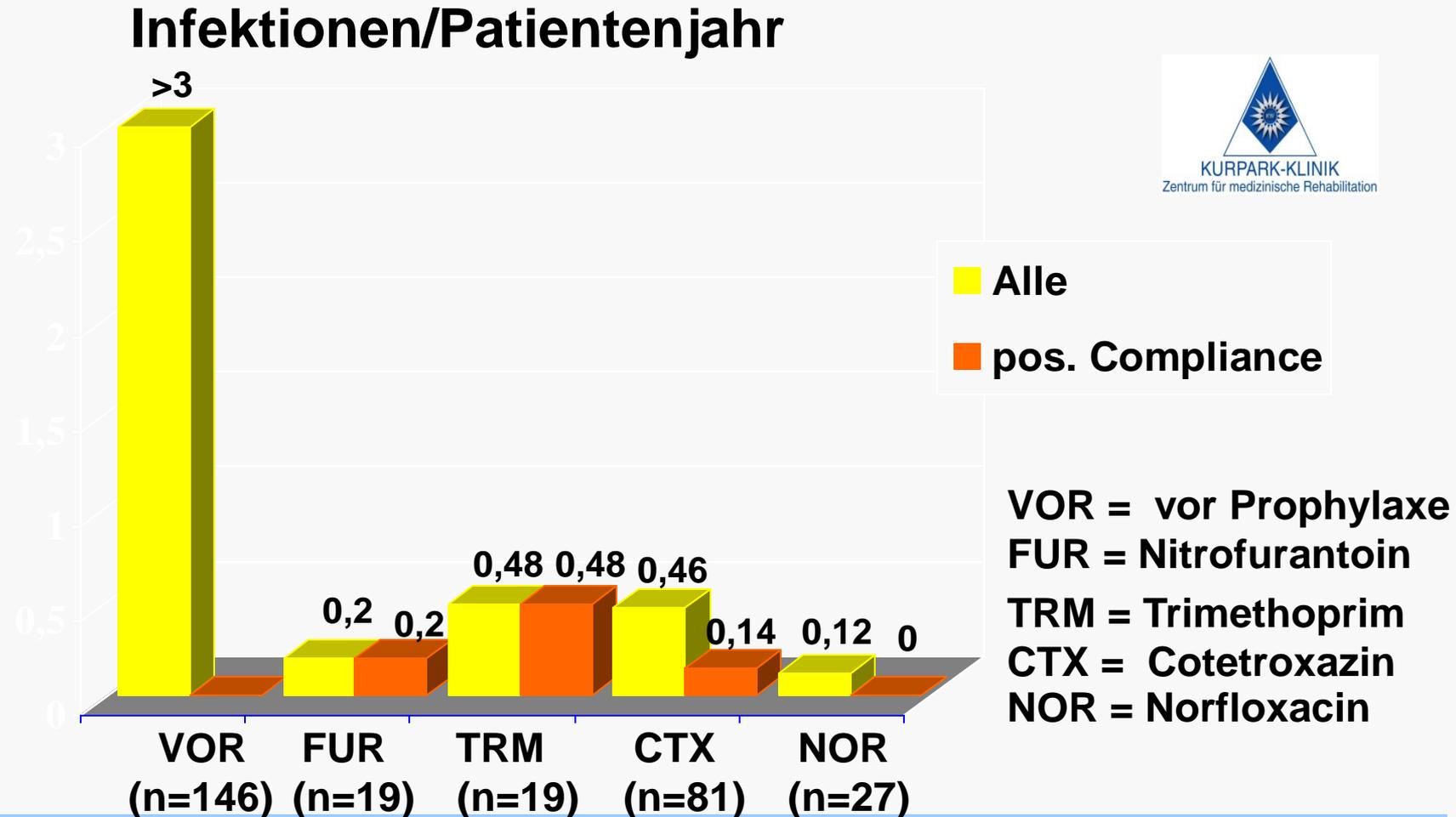
Medikation(mg)	Dauer	Infektrate
Placebo	6 Monate	71 %
Trimethopr. 50	3 - 6 Monate	16 - 24 %
Trimethopr. 100	3 - 6 Monate	0 - 33 %
Cotetro. 50/125	6 Monate	16 %
Cotrimo. 40/200	3 - 6 Monate	24 - 33 %
Nitrofurantoin 50	4 - 6 Monate	4 - 5 %
Nitrofurantoin 100	4 - 6 Monate	8 - 15 %
Norfloxacin 200	6 Monate	4 %

Substanzen zur LP bei rHWI

Substanzen	Dosierungen	HWI/Patientenj.
Cotrimoxazol	240 mg/d - 3x/W	0,0 - 0,2
Trimethoprim	50 - 100 mg/d	0,0 - 1,5
Nitrofurantoin	50 - 100 mg/d	0,0 - 0,7
Fosfomycin	3 g alle 10 d	0,14
Oralcephalosp.	125 - 250 mg	0,0 - 0,2
Norfloxacin	200 mg/d	0,0
Ciprofloxacin	125 mg/d	0,0

Grabe M et al. EAU Guidelines on Urological Infections (2014)
Vahlensieck W Prophylaxe rHWI (1999)

Effektivität der antibiotischen Langzeitprophylaxe



Alternativen der Langzeitprophylaxe bei rHWI

- postkoitale Einmalprophylaxe = LP, 1a, A
- kalkulierte Selbstbehandlung bei Symptomen oder positivem Teststreifen, 2b, A
- Prophylaxe 1x / alle 10 Tage oder 1x / Mon. (?)
- kalkulierte Kurzzeitbehandlung bei Symptomen (Telefonkonsultation)?
- 2 (- 6) wöchige Prophylaxe mit Therapiedosis?

Grabe M et al. EAU Guidelines on urological infections (2014);

Ludwig M et al. Urologe 45 (2006) 436

Schooff M et al. Amer Famil Physician 71 (2005) 1301

Andere Ansätze der Langzeitprophylaxe bei rHWI

- Immunologisch (unspezifisch - sIgA, ~~spezifisch~~)
(systemisch: parenteral, kutan, intestinal,
~~vaginal; lokal~~)
- Harnmilieu (pH, Desinfektion, Blockade
der Adhäsion mit Lektinen)
- Vorfeldbesiedelung (Vestibulum vaginae,
Modifikation der intestinalen Flora)

Parenteraler Impfstoff StroVac[®] bei rHWI

- Stoffgruppe: Impfstoff
- Indikation: Therapie und Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft
- Anwendung: 3 Spritzen zur Grundimmunisierung, i.m. OA eine Auffrischung nach ca. 1 Jahr
- Inhaltsstoffe: 10⁹ inaktivierte Keime:

Escherichia coli	7,5 x 10 ⁸ Keime
Morganella morganii	3,75 x 10 ⁷
Proteus mirabilis	3,75 x 10 ⁷
Klebsiella pneumoniae	1,5 x 10 ⁸
Enterococcus faecalis	2,5 x 10 ⁷

StroVac[®] bei rHWI - Wirksamkeitsdaten I

Patienten mit Rezidiven am Studienende [%]

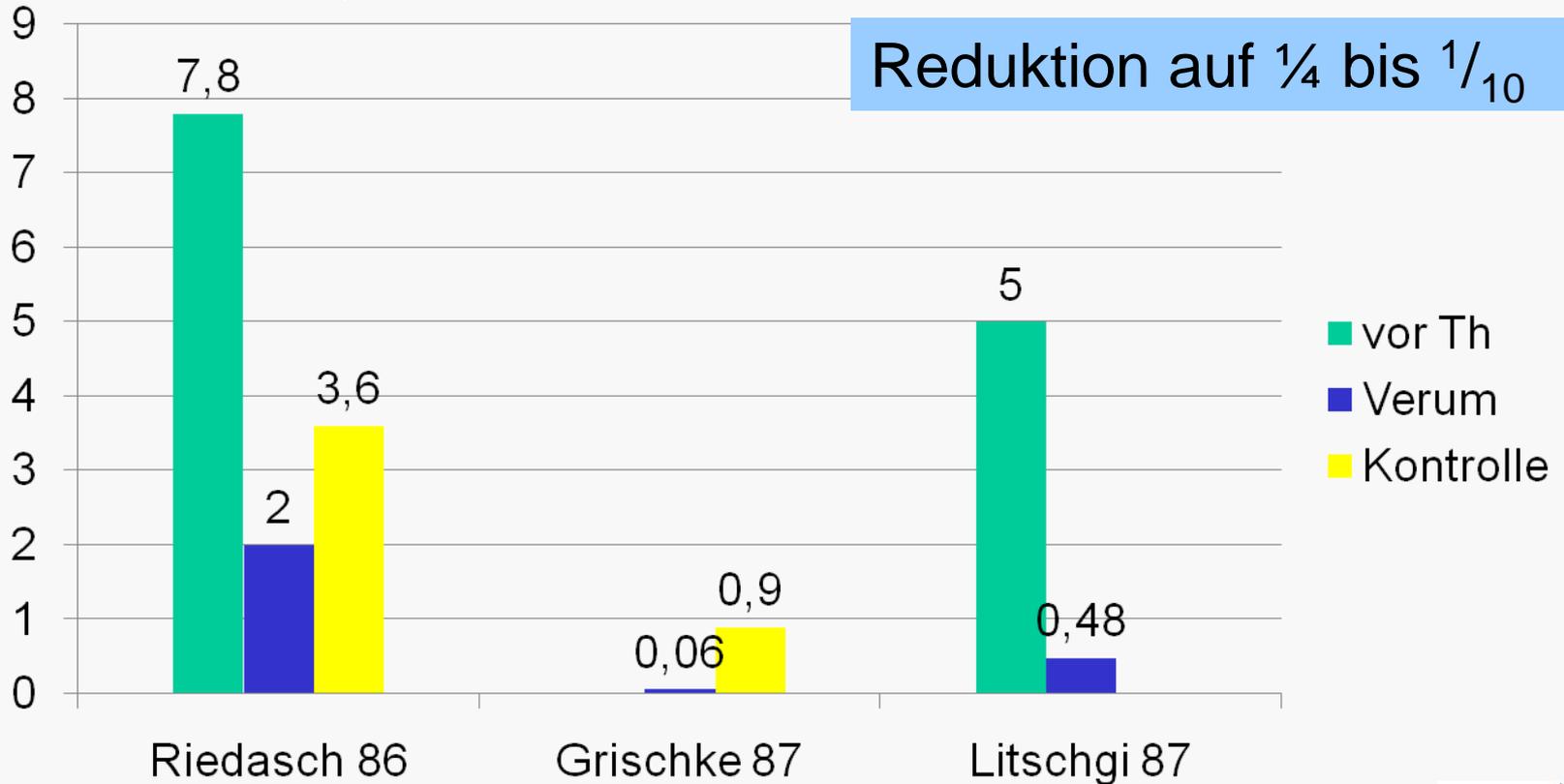
Autor, St.-Dauer	Verum	Kontrolle	Verhältnis
Bonilla-M., 12 M.	13	52	1 : 4
Grischke*, 12 Mo.	11	24	gesamt 1 : 2
	5	47	nur rHWI 1 : 9
Riedasch*, 6 M.	42	> 70	
Lischgi, 12 M.	20		
Rüttgers, 7 Tage	14	28	1 : 2
Nayir, 12 M.	40	100	2 : 5



*0,06 / 2,0 vs. 0,9 / 3,6 bei Beobacht.

StroVac® bei rHWI - Wirksamkeitsdaten II

HWI / Patientenjahr



Rezidivraten nach antibiotischer LP oder intramuskulärer Impfung

- 3 - 4 Monate nach LP
50 - 70 % Rezidivinfektionen
→ 30 – 50 % prolongierter Effekt (Cluster?)
(Nicolle 1992, Stapleton 1997, Zorbas et al. 1994)
- 12 Monate nach letzter Impfung
11 - 40 % Rezidivinfektionen
→ 60 – 90 % prolongierter Effekt
(Grischke 1987, Litschgi 1987, Nayir 1995)
- LE 1a, Gr C (Grabe M et al., EAU-Guidelines 2014)

orale Immunstimulation bei rHWI Uro-Vaxom[®] OM-89

- Zellwände 18 uropathogener E.-coli-Stämme
- Metaanalyse von 5 doppelblinden placebokontrollierten Studien:
Reduktion der Rezidivrate über 6 - 12 Mon.
um 22 - 65 % (Ø 39 %) gegenüber Placebo*
- OM-89 und Nitrofurantoin äquieffektiv⁺
- LE 1a, GR B

* Bauer HW et al. Int J Antimicrob Agents 19 (2002) 451

+ Lettgen B Current Therapeutic Research 57/6 (1996) 463

○ Grabe M EAU Guidelines (2014)

Vergleich ambulante / stationäre Reha

- Durch ambulante Beratung / Placebo
→ 29 % (14 – 40 %) rezidivfrei über 6 Monate

Vahlensieck W Prophylaxe rHWI (1999)

- Durch stationäre Reha mit Trinkkur, CO₂-Bäder, Fango, Bewegungstherapie
→ 47 % rezidivfrei über 12 Monate
Rückgang des Medians von 3 auf 1 / anno
signifikante Zunahme der Helferzellen

Kramer A et al. Z Phys Med Baln Med Klim 19 (1990) 314

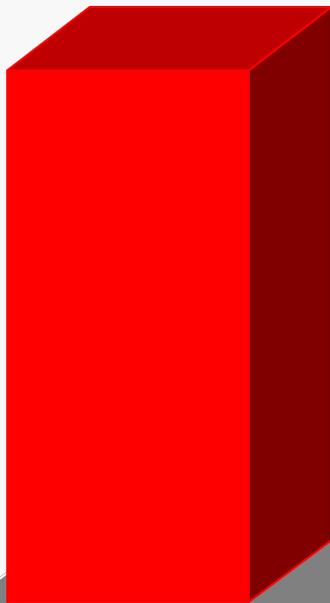
Andere Ansätze der Langzeitprophylaxe bei rHWI

- Immunologisch (unspezifisch - sIgA, spezifisch)
(systemisch: parenteral, kutan, intestinal,
vaginal; lokal)
- Harnmilieu (~~pH, Desinfektion~~, Blockade
der Adhäsion mit Lektinen)
- Vorfeldbesiedelung (Vestibulum vaginae,
Modifikation der intestinalen Flora)

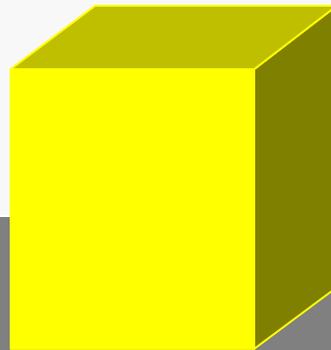
Antibiotikagebrauch bei Prophylaxe mit 300 ml Cranberrysaft / d

Infektionen/Patientenjahr

0,38



0,2

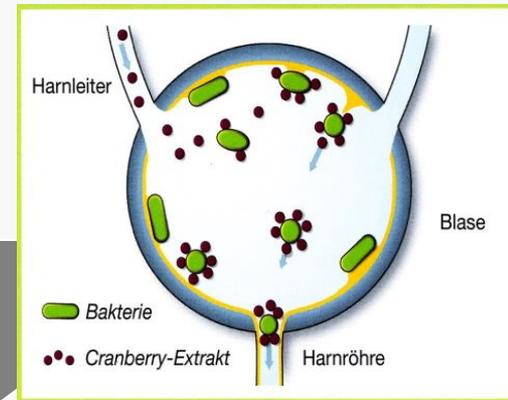


Placebo (n=81)

Verum (n=72)



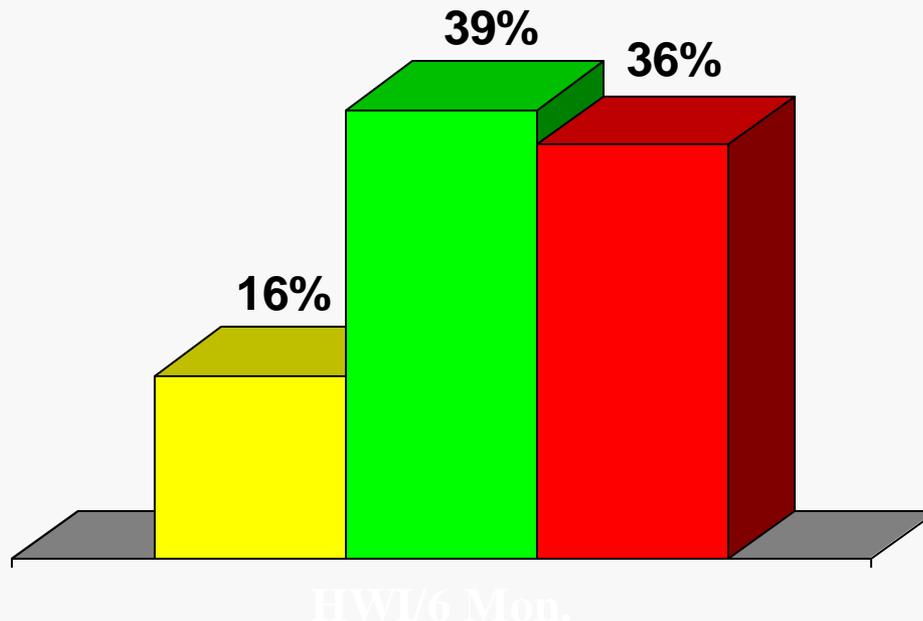
Vaccinium macrocarpon



Avorn J et al. JAMA 271 (1994) 781

HWI-Prophylaxe mit Preisel- und Moosbeersaft

Infektionen während 6 Mon. Therapie



Preiselbeere
(*Vaccinium vitis-idaea*)



Moosbeere
(*Vaccinium oxycoccus*)

■ Preiselbeeren (n=50) ■ Lactobacillus (n=49) ■ Kontrollen (n=50)

Kontiokari T et al. Brit Med J 322 (2001) 1571

HWI-Prophylaxe mit Vaccinium

- Proanthocyanidin A behindert Adhäsion → > 36 mg / d
- 30 - 1050 ml / d Moosbeersaft oder –tabletten
- Reduktion HWI-Rate um 12 – 35 %, Abbruch < 55 %
- rHWI bei NBE nicht geeignet?, Postkoital?, Prostatitis?
- unklar: Saft, Tabletten, konservierte Beeren –
Dosis, Dauer, Behandlungsintervalle
- Cranberry = Trimethoprim⁺, Cranberry < Cotrimoxazol[#]
- LE: 1b, GR: C

[#]Beerepoot MAJ et al. Arch Int Med 17 (2011) 1270

Grabe M et al. EAU-Guidelines (2012)

Jepson et al. Cochrane Database Syst Rev (2008)

⁺McMurdo MCT et al. J Antimicrob Chemo 63 (2009) 389

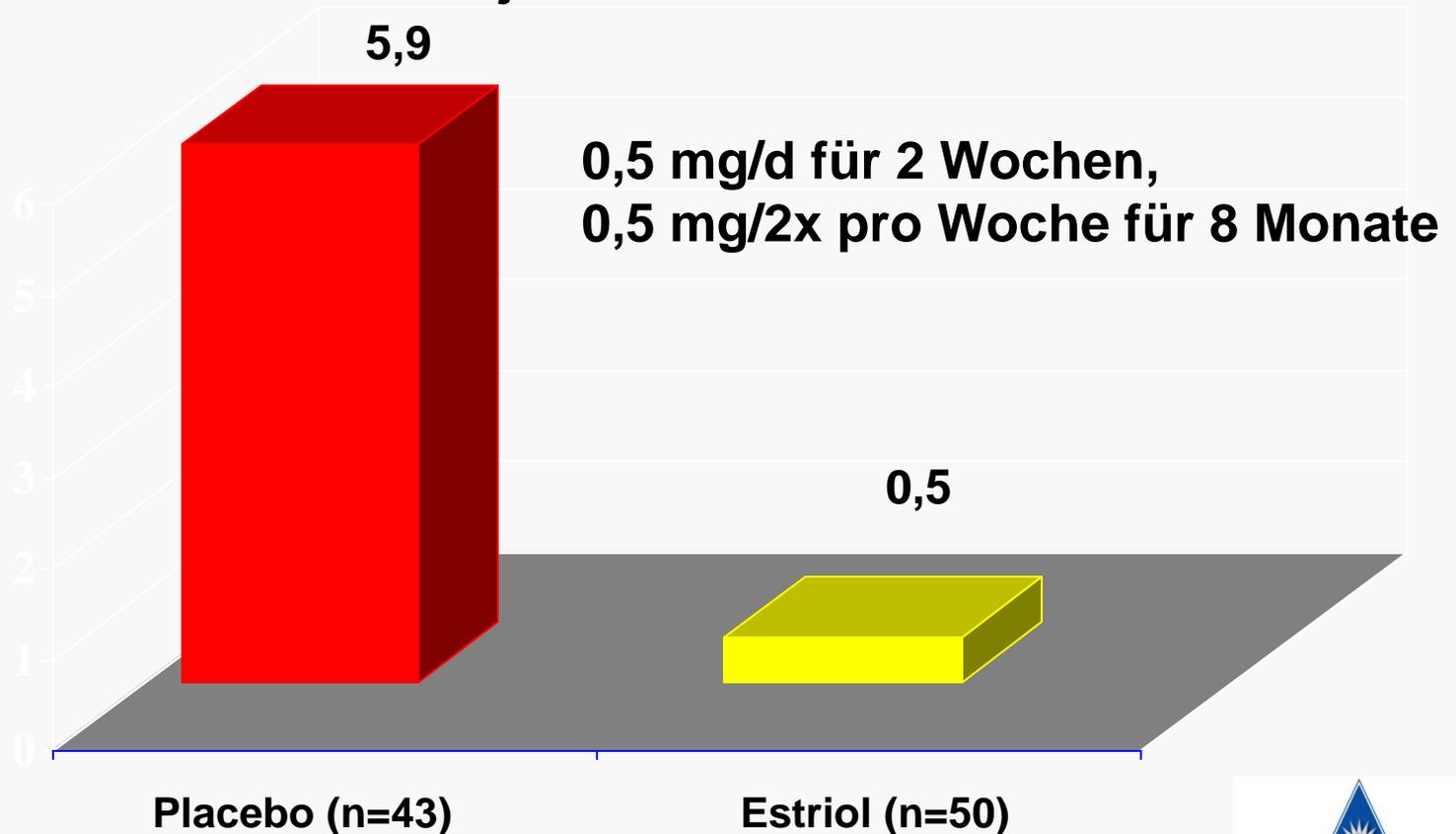
Vahlensieck W Bauer HW Med Welt 63 (2012) 185

Andere Ansätze der Langzeitprophylaxe bei rHWI

- Immunologisch (unspezifisch - sIgA, spezifisch)
(systemisch: parenteral, kutan, intestinal,
vaginal; lokal)
- Harnmilieu (pH, Desinfektion, Blockade
der Adhäsion mit Lektinen)
- Vorfeldbesiedelung (Vestibulum
vaginae, ~~Modifikation der intestinalen Flora~~)

Estriolsalbe zur Prophylaxe postmenopausaler HWI

Infektionen/Patientenjahr



Raz R Stamm WE New Engl J Med 329 (1993) 753

Hormonsubstitution bei rHWI der postmenopausalen Frau

- 9 Studien: 4 oral vs. Placebo – kein Effekt, 3 vaginal vs. Placebo → 0,25 – 0,64, 3 vaginal vs. AB – 2 AB besser
- vaginal am besten, Estriol am besten
- geringe Dosis (0,5 mg) → kein Progesteron nötig
- beschränkte Dauer → kein Risiko? (Tumoren)
- bei Vaginalatrophie zugelassen, Gyn.-Befund!
- prämenopausal unklar * (n = 33, 88 % infektfrei / a)

Perrotta C et al. Cochrane Dat Syst Rev 2 (2008); Pinggera GM et al. J Urol 169 / 4Suppl (2003) 10; Raz R et al. CID 35 (2003) 1362, Robinson D Neuro urol & Urodyn 30 (2011) 754; Wenderlein M Dtsch Ärztebl 107 (2012) 841; Xu R et al. Chin J Obstet Gynecol 36 (2001) 531

Rezidivierende Harnwegsinfektionen:

Relaps ≥ 2 Wochen \rightarrow 2 (- 6) Wochen Therapie
Verhaltensempfehlungen | Sanierung Risikofaktoren

häufige Rezidive
(≥ 2 /Halbj., ≥ 3 /a)

sporadische Rezidive:
Akuttherapie (selbst, Arzt)

geringes Risiko:
Immunprophylaxe

Vahlensieck, Bauer
Med Welt 63 (2012)
185

hohes Risiko

Mißerfolg Postmenopause:
Estriol, Phytotherapie

Mißerfolg Prämenopause:
Cranberry, Phytotherapie

Misserfolg

antibiotische Langzeitprophylaxe: kontinuierlich, post GV

Cochrane-Review Cranberry 2012

- 24 Studien, n = 4.473, 13 x Saft, 9 x Tbl. / Kps., 1 Saft vs Tbl., 1 Kps. vs Tbl.
- Vergleich: Placebo, Ø Therapie, Wasser, Methenaminhip., AB (3x), Lactobacillus
- Cranberry nicht besser (RR 0,86, 95 % CI 0,71 - 1,04) als Vergleichsstrategien
- Cranberry versus AB-LP → widersprüchlich
→ Saft eher nicht, Kps. / Tbl.; Standard?

Probiotika zur Prophylaxe rHWI

- Lactobacillus reuteri RC-14
- Lactobacillus rhamnosus GR-1
- 1 – 2 mal pro Woche
- oral: LE – 1b, GR – C
- intravaginal: LE – 4, GR – C
- 5 ml L. reuteri RC -14 5 Tropfen/Tag

Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections.
EAU Guidelines (2014)

Neue Ansätze

- **Verhaltensempfehlungen:** Optimieren
- **Immun:** Akupunktur, Fimbrien-Impfstoff, Phyto
- **Harnmilieu:** Bärentraube, Merrettich / Kresse^o, Tausengüldenkraut / Liebstöckel / Rosmarin[#], Nitroxolin, Hyaluronsäure / Chondroitinsulfat . Mannose[&]
- **Vorfeld:** Defensine (Hautpeptide)?⁺, (Lactulose, B. subtilis)*?

^o Albrecht U et al. Curr Med Res Opin 23/10 (2007) 2415

* Borchert D et al. Indian J Urol 24 (2008) 139

+ Kübler I et al. Dtsch med Wochr 131 (2006) 1960

Perepanova TS, Khazan PL Vrachebnoe Soslovie 4-5 (2005)

& Bojana Kranjcec (2013)

Rezidivierende Harnwegsinfektionen:

Relaps ≤ 2 Wochen \rightarrow 2(-6) Wochen Therapie
Verhaltensempfehlungen | Sanierung Risikofaktoren

häufige Rezidive
(≥ 2 /Halbjahr, ≥ 3 /Jahr)

sporadische Rezidive:
Akuttherapie (selbst, Arzt)

geringes Risiko:
Immunprophylaxe, Menopause: Estriol

hohes Risiko

Mißerfolg: Akupunktur?, Cranberry?, D-Mannose?,
Laktobazillen?, Phytodesinfizientien?, Rehabilitation?,
Harn Ansäuern? GAG-Layer-Substituenten?

Misserfolg

antibiotische Langzeitprophylaxe: kontinuierlich, post GV

Schlussfolgerungen

- ab 3. HWI-Rezidiv und komplizierte HWI
→ zum Urologen
- Verhaltensempfehlungen:
www.urologenportal.de
- AB-Auswahl und -Dauer je nach Entität
- LP mit Nitrofurantoin, Trimethoprim
- Hormone, Impfen: i.m., oral
- Probiotika, Phytodesinfizientien,
GAG-Substitution, Ansäuern, Vaccinium

Grüsse aus der ELVISSM-Stadt



Bad Nauheim

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit

Kontakt

PD Dr. Winfried Vahlensieck

Chefarzt der Fachklinik Urologie

Kurpark-Klinik

Kurstr. 41 - 45, 61231 Bad Nauheim

Tel.: 060 32 / 94 46 41

Fax: 060 32 / 94 44 44

Winfried.Vahlensieck@t-online.de