

# PEG- VORTRAG 2016

Rostock

25. Jahrestagung der PEG

Infektiologie Update 2016

*Infektionen in der Primärversorgung*

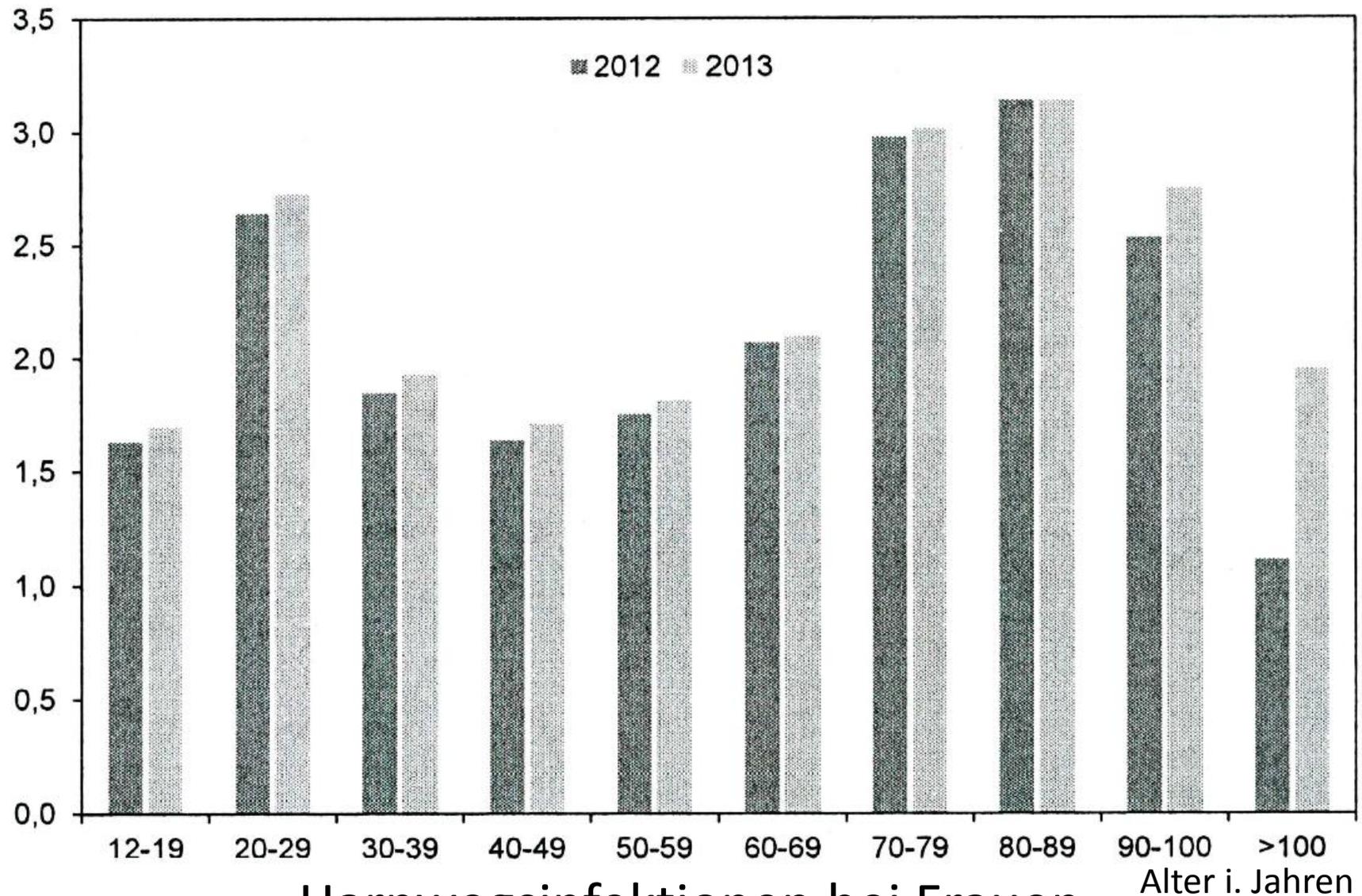
Rostock, 8. Oktober 2016

# Therapie von Harnwegsinfektionen

**Prof. Dr. Reinhard Fünfstück**

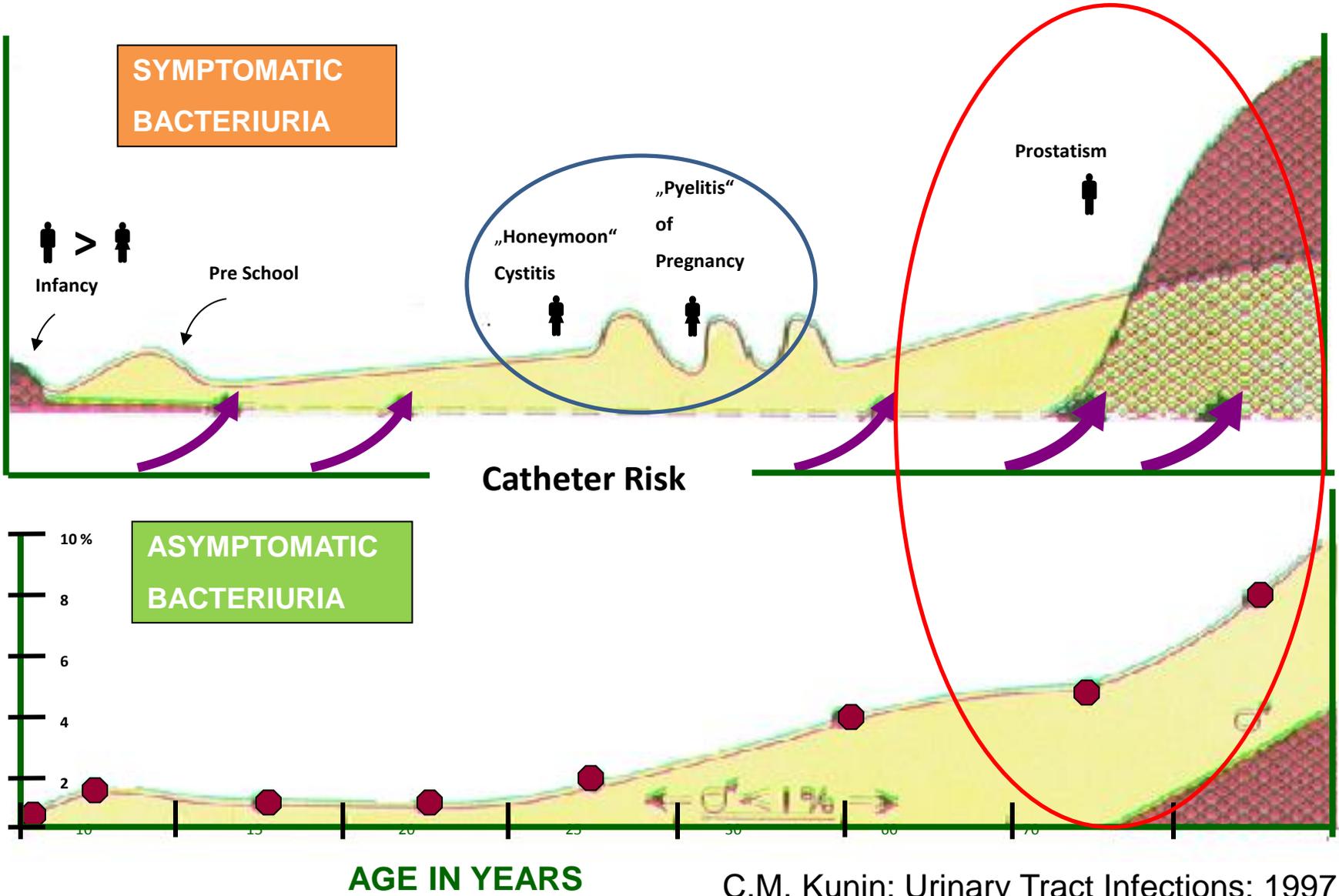
Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar  
Henry-van-de-Velde-Straße 2  
D-99425 Weimar

# Häufigkeit einer akuten unteren Harnwegsinfektion

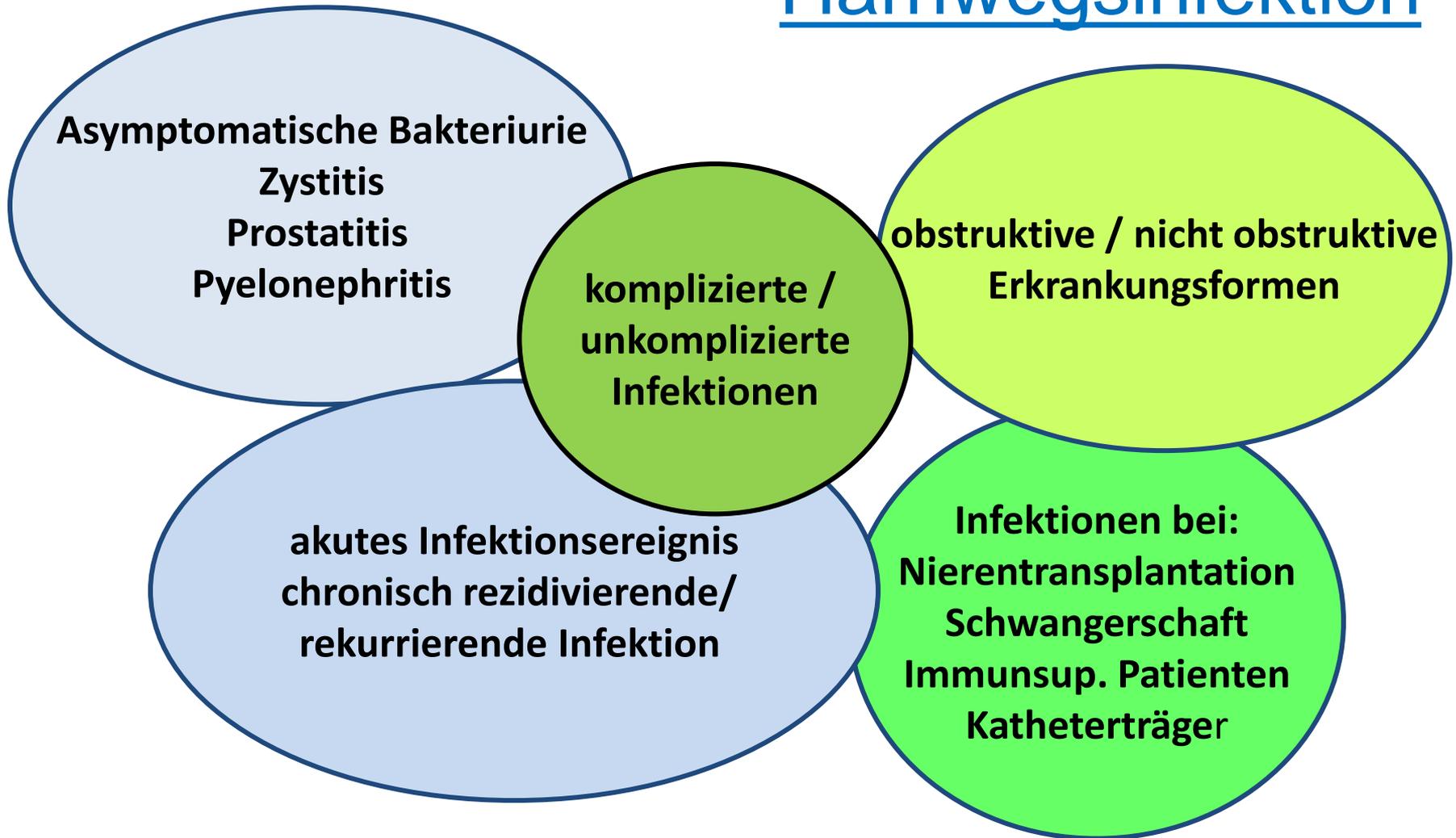


## Harnwegsinfektionen bei Frauen

# Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in Abhängigkeit des Lebensalters und des Geschlechtes



# Harnwegsinfektion



# Harnwegsinfektionen - Update 2016

Pathogenetische Aspekte

Therapeutische Gesichtspunkte

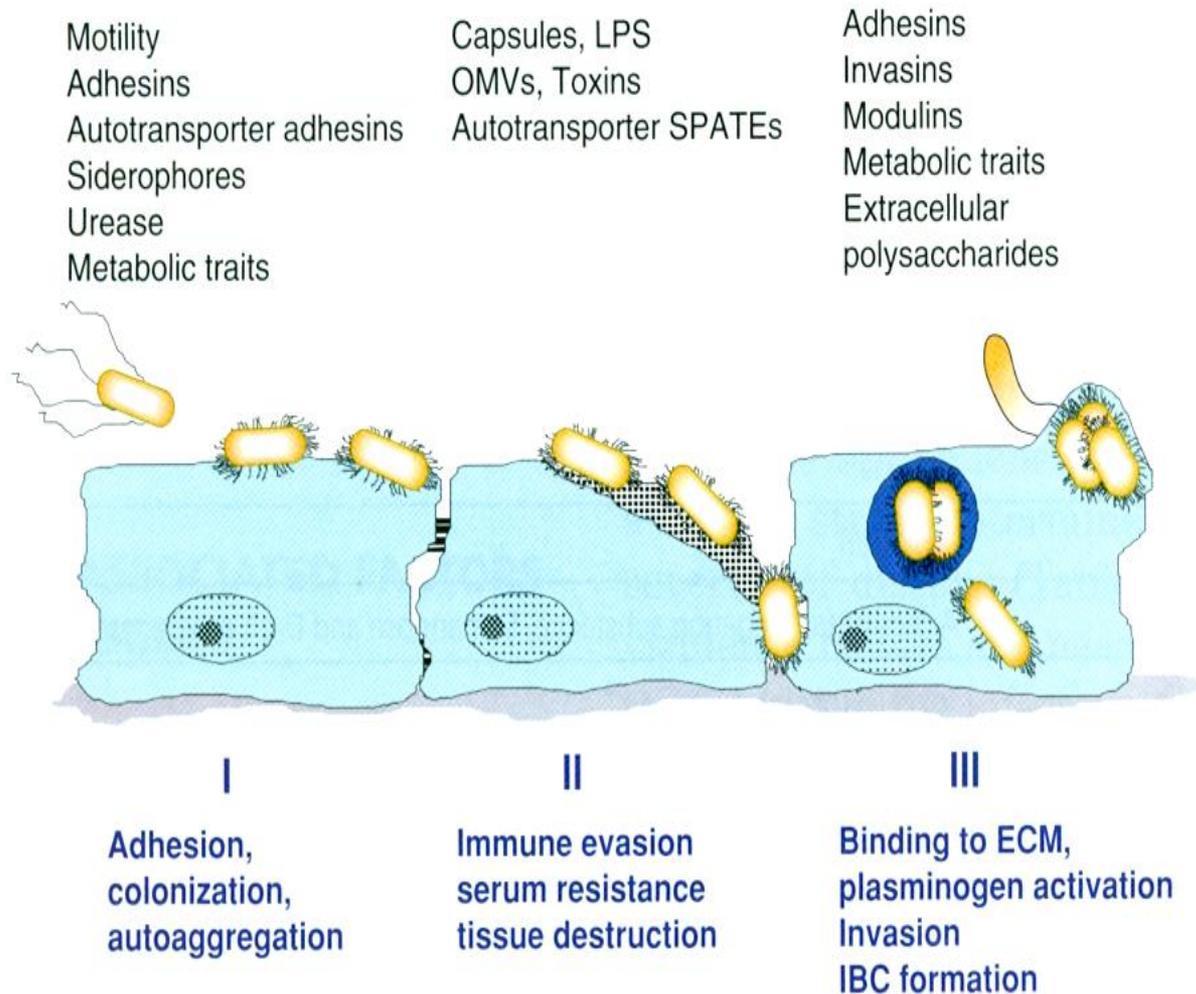
Rationale Therapie bei steigender Resistenz gegen Antibiotika ?

Therapiekonzeptionen bei : Pyelonephritis  
Zystitis  
chronischen Verläufen

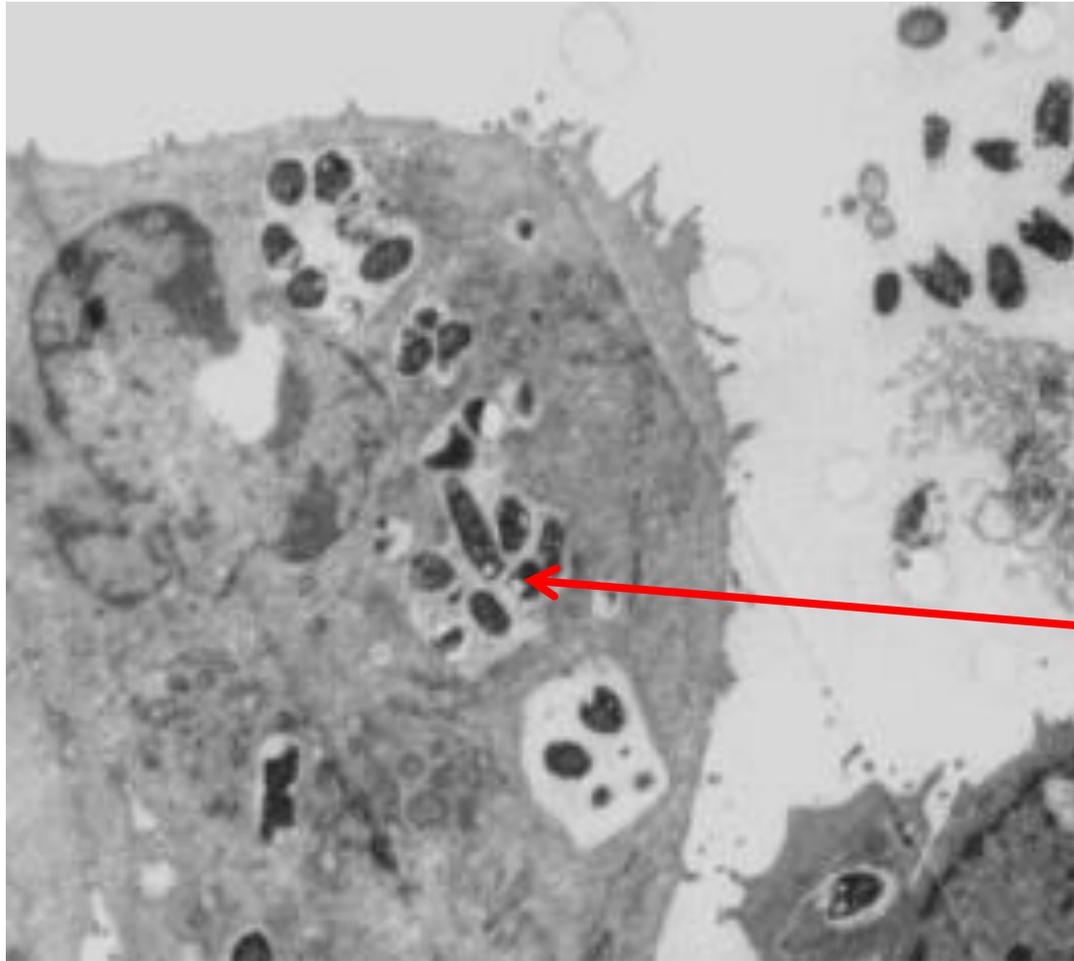
Reinfektionsprophylaxeempfehlungen

# Pathogenesis of urinary tract infections

## Host-pathogen interaction



# Internalisation uropathogener E.coli in einer humanen Harnblasenepithelzelle



Harnblasenepithel:  
Zelllinie T24

- meist befinden sich mehrere Bakterien in einem Endosom

# Abwehrfaktoren des Wirtsorganismus

Tamm-Horsefall-Protein, TLR,  
Defensin, sIgA, Betain, Protein,  
Glutamin, Trehalose  
Störungen der physiologischen  
Flora, **Lactobazillen**  
**Lokale Östrogenkonzentration**  
Blutgruppenstatus/P-Antigenpräsenz

**Mikroangiopathie,**  
**Störung der Mikrozirkulation,**  
**Neuropathie,**  
**Blasenentleerungsstörung,**  
**Restharn,**  
anatomische Abnormitäten

**Störungen einzelner  
Faktoren begünstigen eine  
Harnwegsinfektion**

**Beeinträchtigung systemischer immuno-  
logischer und nichtimmunologischer  
Abwehrmechanismen, Diabetes mellitus,**  
Niereninsuffizienz, Gynäkologische  
Erkrankungen, Nephro-/Urolithiasis,  
vorbestehende antimikrobielle Therapie-  
intervention, Granulozytenfunktion

**Glukose im Urin als Nährboden  
für Bakterien**  
Störung der Ausscheidung von  
Harnstoff, Kreatinin, Natrium,  
Kalium  
Azidotische Stoffwechsellage

# Teststreifenanalytik

Nachweis durch Urineststreifen :



**Glukose**

**Protein**

**Keton**

**pH**

**Nitrit (Mikroorganismen)**

**Leukozyten**

**Erythrozyten**

# Erregernachweis durch gezielte mikrobiologisch Diagnostik

Keimidentifikation  
Keimzahlbestimmung  
Sensibilitätsanalyse

- *Escherichia coli* →



- *Proteus mirabilis* →



- *Klebsiella spp.* →



- *Staphylococcus saprophyticus* →



# Therapie der akuten Pyelonephritis



Eine Infektion kann zu einer tubulointerstitiellen Schädigung mit Störungen der Nierenfunktion, zur Abszessbildung, Urosepsis und Chronizität der Erkrankung führen.

Behandlung so früh, wie möglich beginnen.

Vor Therapiebeginn muß eine Urinkultur angelegt werden!

Therapieentscheidung in Kenntnis der lokalen Resistenzsituation treffen. Entsprechend des mikrobiologischen Befundes Therapie anzupassen oder Entscheidung revidieren.

→ Fluorchinolone, Cephalosporine, Aminopenicilline

# Therapiestrategie bei einer akuten Pyelonephritis

Urinanalyse und Urinkultur  
Sonographie

## Ambulante Behandlung

Orale Therapie: 7-14 Tage

- **Fluochinolone**
- **Cephalosporin (3. Gen.)**
- **TMP-SMZ** (nur wenn sensibel getestet)

Besserung in 72 h zu erwarten

Bei oraler Therapie

- **Urinkultur** nach 4 Tagen, während Therapie und **10 Tage nach der Therapie** bei einer Risikokonstellation überprüfen

Urinanalyse, Urin- und evtl. Blutkulturen  
Sonographie

## Stationäre Behandlung

Beginnende parenterale Therapie:

- **Fluochinolone**
- *geschützte Aminopenicilline*
- **Cephalosporin (3. Generation)**
- **Aminoglykoside** (nicht als Monotherapie)

➤ **Gesamt-Therapiedauer: (14) – 21 Tage**

keine Besserung nach 48-72 h oder sogar Verschlechterung

- **Erneute Kultur und Empfindlichkeitstestung**
- **Evaluierung komplizierender Faktoren**
- **Drainage von Obstruktion oder Abszess**

# Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes ( nach PEG Konsensus-Empfehlungen 2016)

Diagnose	Häufigste Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EvG	EG
<b>Akute unkomplizierte Pyelonephritis</b>	<b>E. coli</b> <b>Proteus mirabilis</b> <b>Klebsiella pneumoniae</b> <b>Enterobacteriaceae</b> <b>S. saprophyticus (selten)</b>	Ciprofloxacin	2 x 0,4g	5 bis 7 bis 10 Tage <sup>4</sup>	1b	A
		Levofloxacin	1 x 0,75g		1b	A
		Cefotaxim	3 x 2g		4	A
		Ceftriaxon <sup>1,3</sup>	1 x 1-2g		1b	A
		Ceftazidim <sup>2</sup>	3 x 2g		1b	A
		Cefepim <sup>1,3</sup>	2 x 1-2g		3	B
		Ceftolozan/ Tazobactam	3 x 1,5g		1b	A
		Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 1,5g		4	C
		Piperacillin/ Tazobactam <sup>1,3</sup>	3 x 2,5-4,5g		1b	A
		Gentamicin	1 x 5mg/kg		3	B
<b>Infektionen</b> – <b>Kompliziert</b> – <b>Nosokomial</b> – <b>Kathet.-assoziiert</b>	<b>E. coli</b> <b>Klebsiella spp.</b> <b>Proteus spp.</b> <b>Enterobacter spp.</b> <b>Andere Enterobacteriaceae</b> <b>P. aeruginosa</b> <b>Enterokokken</b> <b>Staphylokokken</b>	Ciprofloxacin <sup>1</sup>	2 x 0,4g	Bis 3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	1b	A
		Levofloxacin	1 x 0,75g		1b	A
		Cefotaxim	3 x 2g		4	A
		Ceftriaxon <sup>1,3</sup>	1 x 1-2g		1b	A
		Ceftazidim <sup>2</sup>	3 x 2g		1b	A
		Cefepim <sup>1,3</sup>	2 x 1-2g		3	B
		Ceftolozan/ Tazobactam	3 x 1,5g		1b	A
		Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 1,5g		4	C
		Piperacillin/ Tazobactam <sup>1,3</sup>	3 x 2,5-4,5g		1b	A
		Ertapenem	1 x 1g		1b	A
		Imipenem/ Cilastatin <sup>1</sup>	3-4 x 1g		1b	A
		Meropenem <sup>1</sup>	3 x 1-2g		1b	A

# Akute unkomplizierte untere Harnwegsinfektion (Zystitis)



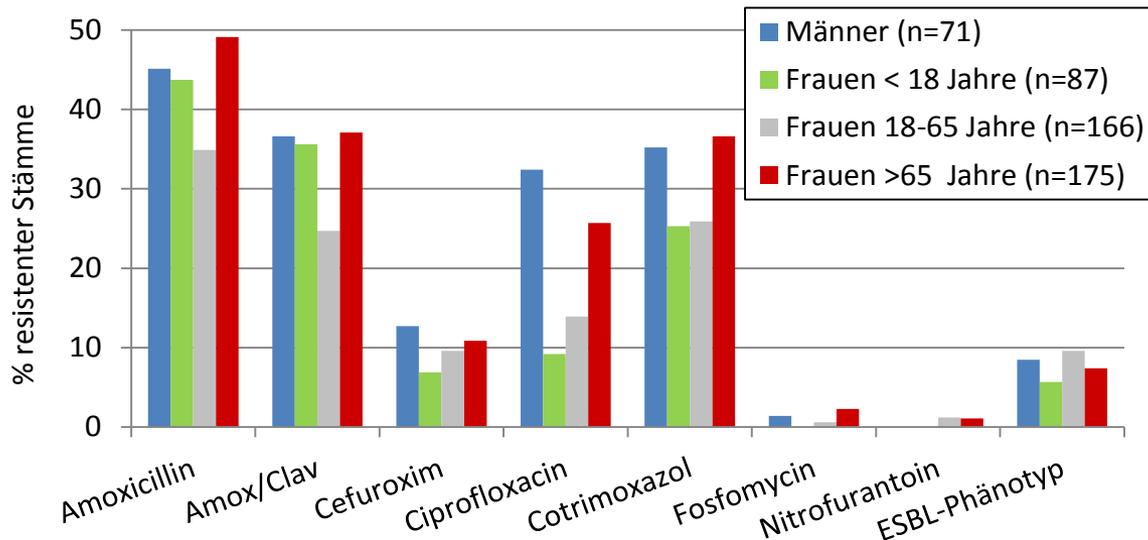
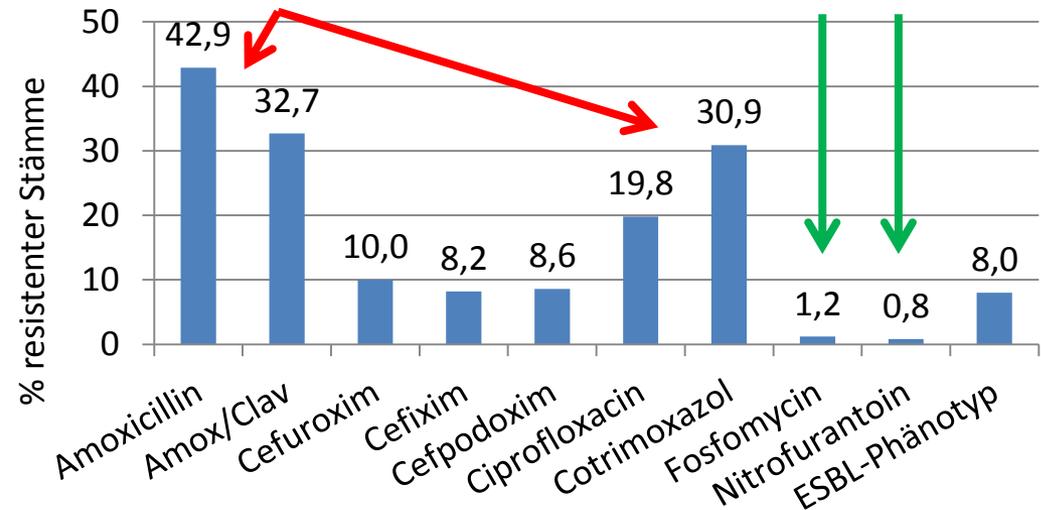
Typische klinische Symptomatik:

Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang

Mikrobiologische Untersuchung ist bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen nicht erforderlich. Urinkultur ist aber unentbehrlich bei komplizierten und chronischen Verläufen

# E.coli-Resistenzstudie : Urine ambulanter Patienten

Parameter	
Anzahl der Stämme	499
Alter der Patienten (Jahre) Median (Q1; Q3)	59 (26; 74)
% weibliche Patienten	85,8
< 18 Jahre (%)	17,4
18-65 Jahre (%)	33,3
> 65 Jahre (%)	35,1
% männlich Patienten	14,2



Phenotype	n	%
Isolates susceptible to AMX, SXT, CIP, CXM	254	50,9
Isolates resistant to AMX, SXT, CIP, CXM	29	5,8

AMX, Amoxicillin; SXT, Cotrimoxazol;  
CIP, Ciprofloxacin; CXM, Cefuroxim

# Empfehlung zur empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis

bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren)

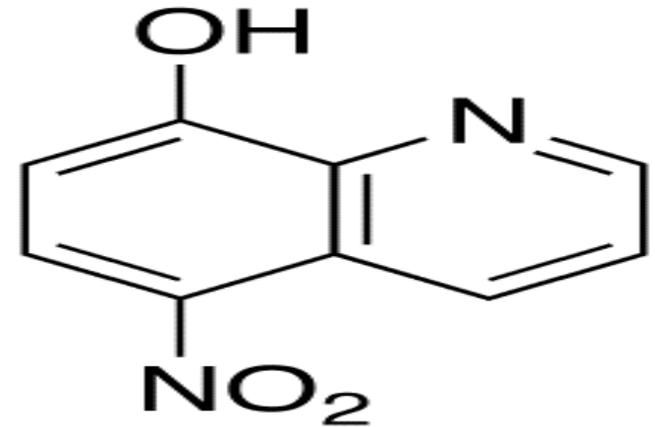
<b>Substanz</b>	<b>Tagesdosierung</b>	<b>Dauer</b>
<b>Mittel der ersten Wahl</b>		
<u>Fosfomycin-Trometamol</u>	3000mg 1 ×	1 Tag
<u>Nitrofurantoin</u>	50mg 4 × tgl.	5-7 Tage
<u>Nitrofurantoin RT</u>	100mg 2 × tgl.	5 Tage
<u>Nitroxolin</u>	250mg 2x tgl	5-7 Tage
<u>Pivmecillinam</u>	200mg 2 × tgl 400mg 2 x tgl	7 Tage 3 Tage
<u>RT= Retardform (= Makrokristalline Form)</u>		

# Stellungnahme zum Einsatz von Nitrofurantoin

( Diskussion in LL-Gruppe, 2016)

- Nitrofurantoin ist eine therapeutische Option für die Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen  
Bei Kurzzeittherapie ist Anwendung „eher“ unproblematisch ;  
Kurzzeittherapie : 3-7 Tagen, 2-3 mal täglich 100 mg  
Einsatz erscheint vertretbar → Einschätzung des BfArM  
(zitiert aus AMB 2012; 46,c)
- Bei Langzeitanwendungen ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis problematisch → Polyneuropathie, Pneumonitis, Hepatitis,  
Bei Niereninsuffizienz ist Einsatz kontaindiziert !

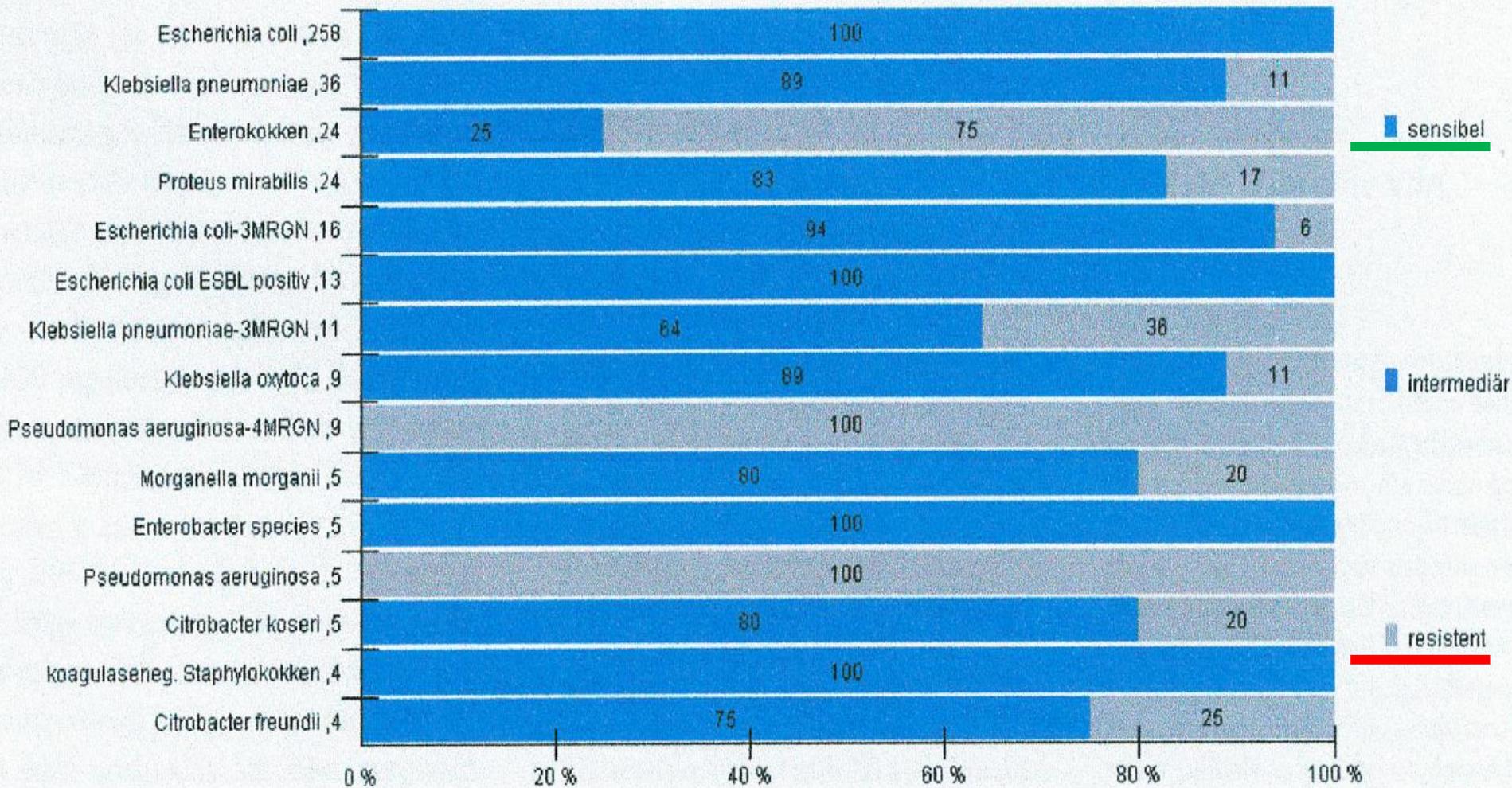
# Nitroxolin (5-nitro-8-hydroxy-quinoline)



Es wirkt gegen die meisten gramnegativen und grampositiven uropathogenen Bakterien, gegen Mykoplasmen und *Pseudomonas* spp. sind gewöhnlich resistent.

Die antimikrobielle Wirkung beruht auf der Fähigkeit mit verschiedenen bivalenten metallischen Kationen Chelate zu bilden. Die Aktivität wird bei Anwesenheit von  $Mn^{++}$  and  $Mg^{++}$  gesenkt, aber nicht durch  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$  und  $K^+$

# Empfindlichkeit der Erreger von Harnwegsinfektionen gegenüber von Nitroxolin



# Therapieempfehlung für Patienten mit Blasenverweilkathetern

## Wechsel des Blasenkatheters

(möglichst unter aseptischen Bedingungen) , im 2 wöchigen Rhythmus bzw. in Abhängigkeit des Lokalbefundes ( individuelle Inkrustationsneigung / „Blocker“ )

## Begrenzung der Biofilmbildung

Nitroxolin      täglich 1 (-2) Tabl. am Abend ( 750 mg)

L-Methionin    täglich 1 -2 Tabl. ( 500mg)

—————> zur Entscheidung der Dosierung und Therapiedauer gibt es keine durch Studien belegte Erkenntnisse

# Strategien bei chronischen Harnwegsinfektionen

## Therapieoptionen nach Beseitigung evtl. Obstruktionen:

- Einsatz antimikrobieller Chemotherapeutika : *Nitroxolin* u.a.
- Änderung des Urinmilieus : *L-Methionin* , *Ascorbinsäure*
- Stabilisierung der lokalen physiologischen Flora :  
*Ausgleich des Östrogenmangels und der Lactobacillenflora*
- Blockade der Epithelzellrezeptoren : *Mannoseextrakte* ,  
*Instillation apathogener E.coli-Stämme, GAG-Layerblockade*
- Aktivierung von Immunmechanismen zur Stabilisierung der  
lokalen Abwehr : *Impftherapie* : *Uro-Vaxom, StroVac*

# Stärkung der lokale Abwehrfähigkeit

## Hormonsubstitution

Lokale Applikation      Estriol 0,5 mg/ Tag  
vaginale Östrogensubstitution ist wegen der geringen Resorption sinnvoll. bezüglich Dosierung und Behandlungsdauer fehlen prospektive, kontrollierte Studien.

## Lactobacillensubstitution

Ein-bis zweimal wöchentliche lokale Applikation  
Döderleinsche Stäbchen, Vagiflor, Gynoflor(Kombination mit Estriol), Gynolac, Symbio vac.

→ keine klinischen Studien zur Therapiedauer

# Cochrane Review 2012

## Cranberry Products: Conclusion

- Current evidence does not support the cystitis-preventing potential of cranberry juice, so it may be unacceptable to consume it in the long term (side effects)
- Given that the majority of studies indicate that the benefit is likely to be small at best, with adherence poor, further studies of cranberry juice are only likely to support this conclusion, and should not be undertaken without strong justification

Jepson RG et al. Cranberries for preventing urinary tract infections (Review) .  
The Cochrane Collaboration, Issue 10, 2012. Published by John Wiley & Sons, Ltd

# Problem: unkomplizierte Harnwegsinfektion

In ambulanten Praxis Harnwegsinfekte sehr häufig ein Grund für Antibiotikaverschreibungen

T.M.Hooton (N. Engl.J. Med. 2012;366;1028- 1034) :  
25 % aller Antibiotikaverordnungen erfolgen wegen einer Harnwegsinfektion (Rationalität ?)



Da viele Infektionen selbstlimitierend sind, könnten doch Antibiotika eingespart werden !

Einfluß auf: Resistenzentwicklung (ESBL, MRGN, MRSA)  
Reduktion von Kollateralschäden  
Begrenzung der Kosten  
Verbesserung der Compliance



# Einsatz von Ibuprofen zur Behandlung einer unkomplizierter Harnwegsinfektion

Gagyor I. et al. BMJ 2015; 351:h6544

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie

241 Patientinnen: 3 mal 400 mg Ibuprofen /d für 3 Tage

241 Patientinnen: 3 mal Plazebo-Tablette / d und

einmalig 3 g Fosfomycin-Granulat

in beiden Gruppen konnte ein weiteres Antibiotikum bei persistierenden Symptomen oder bei einem Rezidiv verordnet werden.

**Ergebnisse:** in der Ibuprofengruppe wurden signifikant weniger  
Antibiotika verbraucht;

Beschwerdefreiheit nach einer Woche:

Ibuprofengruppe: 70 %

Fosfomycingruppe: 82 %

# Reinfektionsstrategie bei chronischen Harnwegsinfekten

> 3 Episoden /Jahr kann eine Antibiotikaverordnung erfolgen .  
Dosierung bei Niereninsuffizienz ???

★ Nitrofurantoin	50-100 mg/Tag
(Trimethoprim !)	50-100 mg/Tag
( Cotrimoxazol !)	80/400 mg/Tag oder 3x/ Woche
Fosfomycin	ein- bis zweimal : 3g
★ Nitroxolin	1 Kaps. zur Nacht (750 mg)
(Norfloxacin)	200 mg/ Tag
(Ciprofloxacin)	125 mg/ Tag



*Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit*