

Kurt G. Naber, München

Statement zum Thema

Neuere Aspekte zu Diagnostik und Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Einleitung

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören mit zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen. Sie stellen besonders für Frauen eine erhebliche soziale Bürde dar. So erleben etwa 40% aller Frauen zumindest eine HWI während ihres Lebens. Bei etwa 30% tritt eine solche Infektion bereits vor dem 26. Lebensjahr auf. Etwa ein Drittel der Frauen, die bereits einmal eine HWI hatten, leiden an rezidivierenden HWI (rHWI), d.h. mit drei oder mehr akuten Episoden pro Jahr bzw. mit zwei oder mehr Episoden pro Halbjahr. Bei etwa einem Drittel der Frauen mit rHWI korrelieren die akuten Episoden mit einem vorangegangenen Geschlechtsverkehr (1-3).

Diagnostik

Für die Diagnostik und Therapie ist es wichtig, zwischen unkomplizierten und komplizierten, sowie zwischen unteren und oberen HWI zu unterscheiden. Entsprechend der EAU und der deutschen S3-Leitlinie (4,5) wird eine HWI als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine HWI mit gravierenden Komplikationen begünstigen. Eine untere HWI (Zystitis) liegt vor, wenn sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, z.B. Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse (AV). Die akute unkomplizierte Zystitis (AUZ) ist die bei Frauen häufigste Form einer HWI. Eine obere HWI (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den Symptomen z.B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) finden. Symptome einer AUZ können dabei vorangehen oder gleichzeitig vorhanden sein. Differenzialdiagnostisch sind Entzündungen der Scheide, Harnröhreninfektionen, genitale Infektionen sowie die Salpingitis oder Adnexitis abzuklären.

Klinische Diagnose

Bei der klinischen Diagnose ist die richtige Einordnung der Symptome wichtig. Da die rein symptomorientierte Diagnose naturgemäß auf die subjektiven Patientenangaben gestützt wird, sollten hierfür möglichst zuverlässige Verfahren zur Anwendung kommen. Hierzu wurde der Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) in russischer und usbekischer Sprache entwickelt und jetzt auch in deutscher Sprache validiert (6-8). Er kann sowohl für die Diagnostik als auch für den Therapieverlauf verwendet

werden. Der ACSS besteht aus einem einfachen Bogen mit 18 Fragen, der von der Patientin selbst ausgefüllt werden kann. Die Fragen werden in vier Kategorien unterteilt: a) typischen Symptomen; b) Differentialdiagnose; c) Lebensqualität; d) Begleitumständen. Damit kann eine AUZ mit einer Sensitivität von 93,3% bei einer Spezifität von 85,7% klinisch diagnostiziert werden.

Asymptomatische Bakteriurie

Eine klinisch symptomatische HWI muss von einer asymptomatischen Bakteriurie (ABU) unterschieden werden. Deshalb sollte ein Begriff wie „asymptomatische HWI“ nicht mehr verwendet werden, da er missverständlich ist und nicht zwischen beiden Formen unterscheidet.

Bei der ABU wird in der Regel eine Kolonisation, nicht aber eine Infektion angenommen. Hier hat innerhalb der letzten Jahre ein deutlicher Paradigmenwechsel stattgefunden (7). Klinische Studien bei Frauen aller Altersstufen, auch bei Diabetikerinnen und Frauen in Altersheimen, konnten nicht zeigen, dass die Therapie der ABU für die Patienten vorteilhaft war. Dies ist unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Pyurie vorhanden ist oder nicht (7). Im Gegenteil, Untersuchungen von Cai et al (8) zeigten bei Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren mit rHWI, dass bei Therapie der ABU die symptomatischen Rezidive sogar häufiger auftreten als ohne Therapie. Dies wird mit der bakteriellen Interferenz erklärt, wobei eine Kolonisation mit wenig virulenten Bakterien eine aufsteigende Infektion mit virulenten Erregern sogar verhindern kann (11). Da in der Regel keine Therapie der ABU erforderlich ist, ist auch ein automatisches Screening, z.B. bei Vorsorgeuntersuchungen, nicht sinnvoll. Nach den meisten Leitlinien gibt es davon nur zwei Ausnahmen: die Therapie der ABU in der Schwangerschaft mit Screening im ersten Trimenon und vor traumatisierenden urologisch-endoskopischen Eingriffen.

Mikrobiologische Untersuchung

Zu wenig Beachtung fanden die Untersuchungen der Gruppe um Walter Stamm in Seattle (12), die das Konzept der „signifikanten Bakteriurie“ dadurch in Frage stellten, dass bereits kleine Keimzahlen von bis zu 100 Keimen pro ml uropathogener E. coli eine Zystitis auslösen können. Diese Keimzahlen werden aber in der Routine gar nicht erfasst und werden in der Regel als „kein Wachstum“ befundet. In einer kürzlich erschienenen Arbeit (13) wird der Fetisch „signifikante Keimzahl“ fast vollständig ad absurdum geführt und der/die relevanten Erreger werden in den Vordergrund gestellt. Die Untersuchung zeigt, dass beim Nachweis pathogener Erreger sowohl die Keimzahl als auch die Begleitflora unerheblich sind. Zumindest gilt dies für Escherichia coli, wobei auch eine geringe Zahl (10 KBE/ml) selbst im M-Urin pathognomonisch sein kann. Für andere Gram-negative Erreger und Staphylococcus saprophyticus ergibt sich zumindest auch ein ähnlicher Trend. Bei anderen Gram-positiven Bakterien, z.B. Enterokokken, Streptokokken der Gruppe B, sind Kontaminationen häufig. Sie sollten nur

bei Monoinfektionen mit hoher Keimzahl in die Wertung eingeschlossen werden.

Therapie

a) mit Antibiotika

Bei der akuten unkomplizierten Zystitis wurde bei den wenigen Placebo-kontrollierten Studien zwar eine hohe Spontanheilungsrate beobachtet (14,15); mit der allgemein empfohlenen Antibiotika-Kurzzeittherapie kann man aber innerhalb einer Woche etwa doppelt so hohe Heilungsraten erzielen, die bei 80%-90% liegen. Wegen der ansteigenden Resistenzraten gegen die sog. Standardantibiotika, wie Amoxicillin, orale Cephalosporine, Cotrimoxazol, aber z.T. auch Fluorchinolone, speziell von *E. coli*, dem Erreger, der für etwa 80% der unkomplizierten Zystitis verantwortlich ist, empfehlen sowohl die europäischen als auch deutschen Leitlinien, dafür nur die älteren oralen Antibiotika (Fosfomycin-Trometamol 3g Einmaldosis, Nitrofurantoin retard 100mg 2xtgl für 5 Tage, Pivmecillinam 400 mg 3xtgl für 3 Tage) bevorzugt zu verwenden, da gegenüber diesen Antibiotika die Empfindlichkeitsraten von *E. coli* noch über 90% betragen (4,5,16). Entsprechend einer kürzlich publizierten Metaanalyse (17) kommt dafür auch das seit über 50 Jahren bekannte Antibiotikum, Nitroxolin (250 mg 3xtgl für 5 Tage), in Frage, da es sich in kontrollierten Studien gegenüber den damaligen Standardsubstanzen, Cotrimoxazol und Norfloxacin, als gleichwertig erwiesen hatte.

b) ohne Antibiotika

Obwohl es für die Behandlung der AUZ in der medizinischen und Laienliteratur außer der Antibiotikatherapie viele traditionelle Empfehlungen gibt, sind die meisten davon nicht Evidenz-basiert. In der Zwischenzeit gibt es aber zumindest interessante alternative Ansätze. Im Prinzip geht es dabei in erster Linie nicht darum, die bakteriellen Erreger so rasch wie möglich zu eliminieren, sondern die inflammatorische (Über)Reaktion des Wirtes zu behandeln, die letztlich für das Auftreten der Symptome verantwortlich ist. Die Erreger werden dann entweder spontan eliminiert oder sie adaptieren sich an den Wirt im Sinne einer ABU, die bei dem Patienten keine Erkrankung hervorruft und deshalb auch keiner weiteren Behandlung bedarf. Eine solche Kolonisation könnte im Sinne der bakteriellen Interferenz sogar protektiv im Hinblick auf weitere Rezidive sein.

Die erste Phase 3 Studie dieser Art wurde von Gágyor et al (18) durchgeführt. Insgesamt 494 (analysiert 484) ansonsten gesunde Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit den typischen Symptomen einer AUZ wurden doppelblind entweder zu einer dreitägigen Therapie mit Ibuprofen 400 mg 3xtgl. oder eine Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol 3g randomisiert. In beiden Gruppen bildeten sich die Beschwerden der AUZ gut zurück, was allerdings in der Antibiotikagruppe etwas schneller ging. In der Ibuprofen-Gruppe entwickelten 4 Patientinnen und in der Fosfomycin-Gruppe eine Patientin eine akute Pyelonephritis. Damit war Ibuprofen wirksam, aber nicht gleich wirksam wie Fosfomycin. Ähnlich konzipierte

Phase 3 Studien laufen zurzeit: Ibuprofen im Vergleich zur Einmaldosierung von Fosfomycin-Trometamol und Diclofenac im Vergleich zu Norfloxacin (19,20).

Ein anderer Ansatz ist die Therapie mit dem Phytotherapeutikum CLR (Bionorica SE, Neumarkt) mit Tausendgüldenkraut, Liebstöckelwurzel und Rosmarinblättern als Wirkstoff. Ein Dragée enthält Herba Centaurii 18 mg, Rad. Levistici 18 mg, Fol. Rosmarini 18 mg. In präklinischen Untersuchungen ergaben sich Hinweise u.a. auch auf anti-inflammatorische und spasmolytische Eigenschaften (21-23). Dieses Phytotherapeutikum ist in Deutschland mit folgenden Indikationen zugelassen: Traditionell angewendet zur unterstützenden Behandlung und zur Ergänzung spezifischer Maßnahmen bei leichten Beschwerden im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege; zur Durchspülung zur Verminderung der Ablagerung von Nierengrieß (24).

In einer offenen, GCP-konformen, nicht randomisierten, multizentrischen Pilotstudie wurden insgesamt 125 Patientinnen mit den klinischen Symptomen einer AUZ mit CLR für 7 Tage behandelt (25). Die drei Hauptsymptome - Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang - wurden nach Schweregraden (0-4) an den Untersuchungstagen 0, 7 und 37 und mittels eines von der Patientin geführten Tagebuches erfasst. Bei Persistenz oder Verschlechterung der Symptomatik konnten die Patientinnen jederzeit mit einem Antibiotikum behandelt werden. Als primärer Endpunkt wurde die Verträglichkeit mittels Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen bestimmt. Als sekundäre Endpunkte wurde die Responderrate (klinische Heilung) an den Untersuchungstagen erfasst, d.h. keines der drei Hauptsymptome durfte einen Schweregrad von mehr als 1 (mild) haben. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Schwere und Dauer der Symptome an den Untersuchungstagen, die Anzahl der Patienten, die innerhalb der ersten Woche ein Antibiotikum benötigten und die Anzahl der Patienten, bei denen es innerhalb von 37 Tagen zu einem Rezidiv kam.

Insgesamt wurden 19 unerwünschte Nebenwirkungen erfasst, wobei keine als ernst oder als substanzbedingt erachtet wurde. Die Behandlung mit CLR führte zu einer Heilungsrate von 71,2% am Tag 7 und 85,6% am Tag 37 mit einer signifikanten Verbesserung aller Symptome an den Untersuchungstagen. Nur drei Patientinnen (2,4%) beanspruchten eine Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Woche und keine Patientin erlitt ein Rezidiv bis Tag 37, definiert als Wiederauftreten der Symptome mit signifikanter Bakteriurie (Keimzahl $\geq 10^4$ /ml). Zurzeit wird mit diesem Phytotherapeutikum eine Phase 3 Studie im Vergleich zur Einmaltherapie mit Fosfomycin- Trometamol 3g durchgeführt.

Der Vorteil einer solchen Phytotherapie wäre auch, dass damit im Vergleich mit einer Antibiotikatherapie keine Veränderungen im Mikrobiom nachweisbar ist (26).

Schlussfolgerungen

Da HWI mit zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen gehören, haben sie auch einen hohen Einsatz von Antibiotika zur Folge. Bei der Diagnostik einer HWI ist der mikrobiologische Befund jeweils nur im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen und ggf. den Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. So bedarf eine ABU in der Regel keiner antibiotischen Behandlung, mit der man dabei oft mehr Schaden als Nutzen ausrichtet. Neuere Therapieansätze, bei der Behandlung der AUZ nicht in erster Linie die Erregerelimination, sondern die Behandlung der inflammatorischen (Über)Reaktion des Wirtes anzustreben, könnten den Antibiotikaverbrauch merklich weiter senken. Um aber ihren Stellenwert gegenüber der Standardantibiotikatherapie richtig einschätzen zu können, müssen die Ergebnisse der geplanten bzw. laufenden prospektiv randomisierten Studien abgewartet werden.

Literatur

1. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis*. 1982 Nov;146(5):579-83.
2. Leibovici L, Alpert G, Laor A, Kalter-Leibovici O, Danon YL. Urinary tract infections and sexual activity in young women. *Arch Intern Med*. 1987 Feb;147(2):345-7.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*. 2003 Feb;49(2):53-70.
4. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. EAU Guidelines on urological infections. Part 19, pp 1-78. European Association of Urology 2015, Arnhem, The Netherlands, <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
5. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradie E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensiek W, Watermann D, Naber KG (Vorsitzender). Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (Langfassung). S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (aktualisierte Form 2016 in Vorbereitung)
6. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA et al. (2014) New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urologia internationalis* 92:230-236
- Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F. Deutsche Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. *Der Urologe* 2015 Sep;54(9):1269-76.
7. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FME. The Acute Cystitis Symptom Score for Patient-Reported Outcome Assessment. *Urologia Internationalis* 2016 DOI: 10.1159/000448591
8. Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F. Deutsche Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. *Der Urologe* 2015 Sep;54(9):1269-76.
9. Wagenlehner FME, Naber KG. Asymptomatic Bacteriuria—shift of paradigm. Editorial commentary. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(6):778–80
10. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643–54.
11. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; 55:771–7.
12. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.

13. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *New Engl J Med* 2013;369:1883-1891.
14. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *British Journal of General Practice*, 2002, 52, 729-734
15. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(4):296-301.
16. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European Urology* 54: 1164-1178 (2008)
17. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:628. doi:10.1186/s12879-014-0628-7
18. Gágyor 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 | doi: 10.1136/bmj.h6544
19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01488955. Immediate vs conditional use of antibiotics in uncomplicated urinary tract infections: ibuprofen vs. fosfomycin-trometamol. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01488955?term=fosfomycin&rank=13> (besucht 14. Nov. 2014)
20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01039545. Symptomatic therapy of uncomplicated lower urinary tract infections: diclofenac vs norfloxacin. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01039545?term=fosfomycin&rank=15> (besucht 14. Nov. 2014)
21. Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron® N on the contractility of isolated urinary bladder. Poster. 13th International Congress Ethnopharmacology, Graz, Österreich, 2. bis 6. September 2012.
22. Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. Poster. 28th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU), Mailand, Italien, 15. bis 19. März 2013
23. Künstle G, Brenneis C, Pergola C, Werz O, Haunschild J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. Poster. 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Dresden, 25. bis 28. September 2013a.
24. Bionorica SE, Fachinformation Canephron N (8583205/8583308) Stand April 2014. ROTE LISTE® Fachinfo-Service®, Frankfurt/Main, 2014
25. Ivanov D, Kostinenko T, Martynyuk L, Kolesnik N, Steindl H, Naber KG. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron N in the management of uncomplicated urinary tract infections (in preparation).
26. Gessner A (2016): "The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in Workshop "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". 31st Annual EAU Congress, Munich 2016

Dr.med. Dr.h.c. Kurt G. Naber
apl. Professor für Urologie, Technische Universität München
Privat: Karl-Bickleder-Str. 44c
D-94315 Straubing,
Tel.: 09421-33369
E-Mail: kurt@nabers.de