

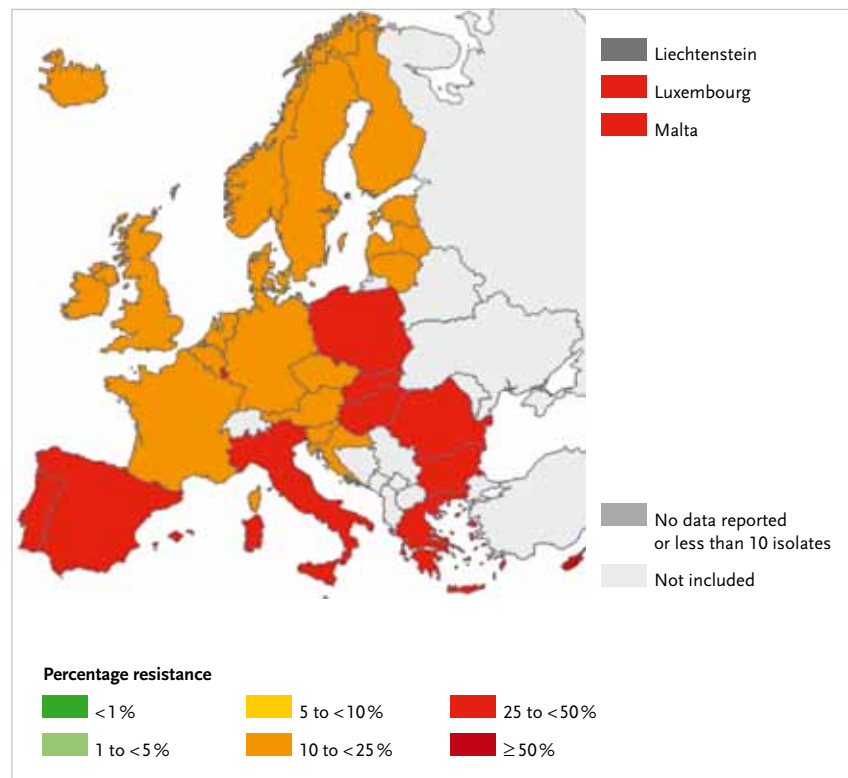
Therapie von Harnwegsinfekten „reloaded“

Harnwegsinfekte (HWI) gehören mit zu den häufigsten bakteriell verursachten Infekten und sind neben Atemwegsinfekten eine der häufigsten Ursachen, warum Erwachsene einen niedergelassenen Arzt aufsuchen und ein Antibiotikum bekommen. Frauen sind aufgrund ihrer Anatomie viel häufiger betroffen als Männer. Etwa 50% aller Frauen erleiden zumindest einmal in ihrem Leben einen HWI. Von diesen erleiden 20% einen weiteren HWI, wiederum ein Drittel von diesen bekommt weitere HWI. Eine von drei Frauen hat bereits bis zum 24. Lebensjahr den ersten HWI. Von rezidivierenden HWI spricht man bei zwei und mehr HWI in den letzten 6 Monaten oder drei und mehr in den letzten 12 Monaten. Insgesamt 2,4% aller Frauen leiden unter rezidivierenden HWI. Dabei handelt es sich meist nicht um Pyelonephritiden mit Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftem Nierenlager, CRP-Erhöhung und/oder Fieber, sondern um harmlose Zystitiden, die nicht zwangsläufig bei Nichtbehandlung zu einer Pyelonephritis führen.

Wie wichtig das Thema Antibiotikaeinsatz bei Zystitiden ist, machte die European Association for Urology (EAU) auf ihrem Jahreskongress im März 2015 deutlich. Im Plenary-Session-Programme fand sich ein State-of-the-Art-Vortrag des englischen Urologen Prof. Robert Pickard mit dem Titel „Management of recurrent UTI: Running out of antibiotics“.

Die Antibiotikaresistenzen sind ein weltweites Problem, das inzwischen auch die Politik beschäftigt. Nicht nur Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sind ein Problem, sondern alarmierend ist die Resistenzzunahme von Escherichia coli gegenüber Fluorchinolonen (s. Abb. 1) und Cephalosporinen der dritten Generation. Laut WHO starben 2009 in Europa 25.000 Menschen an Infektionen mit multiresistenten Keimen. Eine britische Expertenkommission schätzt, dass, wenn nichts passiert, es ab 2050 zu bis zu 10 Millionen Toten durch Infektionen weltweit

Abb.1: Resistenzraten von Escherichia coli in Europa im Jahre 2013



kommen könnte, besonders in ärmeren Ländern Asiens und Afrikas und auch in Europa die Zahl der Todesfälle durch Infektionen um das Zehnfache steigen wird. Im European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in Stockholm beobachten die Wissenschaftler, dass die Antibiotikaverordnungen trotz der bekannten Antibiotikaresistenzahlen nicht weniger werden (s. Abb. 2).

Dazu kommt, dass in naher Zukunft keine neuen Antibiotikawentwicklungen in Sicht sind. Die Europäische Union (EU) arbeitet aktuell an einer Richtlinie zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen. Der deutsche Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe hat im März 2015 einen 10-Punkte-Plan zur Bekämpfung multiresistenter Keime vorgelegt; am 13.05.2015 hat das Bundeskabinett die sogenannte Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020 (DART) beschlossen. Selbst die Wissen-

schaftsakademien der G7-Mitgliedsstaaten haben sich des Problems der Antibiotikaresistenzen angenommen. Unlängst stand das Thema auf der Agenda des diesjährigen G7-Gipfels im Juni in Elmau. Die Vertreter der Wissenschaftsakademien fordern unter anderem eine höhere Sensibilität für den verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in allen Berufs- und Bevölkerungsgruppen. Natürlich ist auch ein reduzierter Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung notwendig.

Was können wir Ärzte ändern?

Wir sollten uns an Leitlinien orientieren. Bereits 2010 empfahl die inzwischen abgelaufene AWMF-S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, unkompliziert bakteriell ambulant erworben: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management“ zur empirischen Kurzzeittherapie der unkompliziert



Fortsetzung von Seite 23

zierten Zystitis bei Frauen Fosfomycin oder Nitrofurantoin als Mittel der 1. Wahl wegen der niedrigen Resistenzrate gegenüber Escherichia coli, dem zweifelsohne häufigsten Erreger unkomplizierter HWI. Gyrasehemmer waren bereits damals als Mittel der 2. Wahl benannt und Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol sollten nur bei lokalen Resistenzraten gegenüber Escherichia coli von <20% zum Einsatz kommen. Dennoch gab und gibt es immer noch viele Vorbehalte gegen diese Empfehlungen:

Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – Antibiogrammnorm benennt für Nitrofurantoin Grenzwerte nur bei Escherichia coli, Enterokokken, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus aureus und Streptococcus agalactiae; für Fosfomycin gibt es nur Grenzwerte bei Escherichia coli, Proteus mirabilis und Staphylococcus aureus; die Wirksamkeit der Einmalgabe von Fosfomycin wird angezweifelt, was sicher auch an der anfänglichen Altersgrenze von 65 Jahren lag; bei Nitrofurantoin wird auf die Niereninsuffizienz als Kontraindikation verwiesen, wobei inzwischen selbst die Autoren der Priscusliste einräumen, dass bei einer GFR > 60 ml/min die Gefahr pulmonaler Nebenwirkungen zu vernachlässigen ist.

Als Rechtfertigung für den Einsatz von Trimethoprim und Cotrimoxazol trotz Resistenzraten > 20% für Sulfonamide laut ARS-Daten (Antibiotika Resistenz Surveillance) des Robert Koch-Instituts wird angeführt, dass diese Daten, in die Resistenzergebnisse bakterieller Erreger von 28 deutschen Laboren einfließen, überwiegend komplizierte und nicht die empirisch behandelten unkomplizierten HWI widerspiegeln. Das Robert Koch-Institut hat derzeit eine Studie in allgemeinmedizinischen, internistischen und gynäkologischen Praxen begonnen, in der entgegen der Leitlinienempfehlung eine Erreger- und Resistenzbestimmung bei Frauen mit unkomplizierten HWI erfolgt. Allerdings fanden Schmiemann et al. bereits 2011 in einer Beobach-

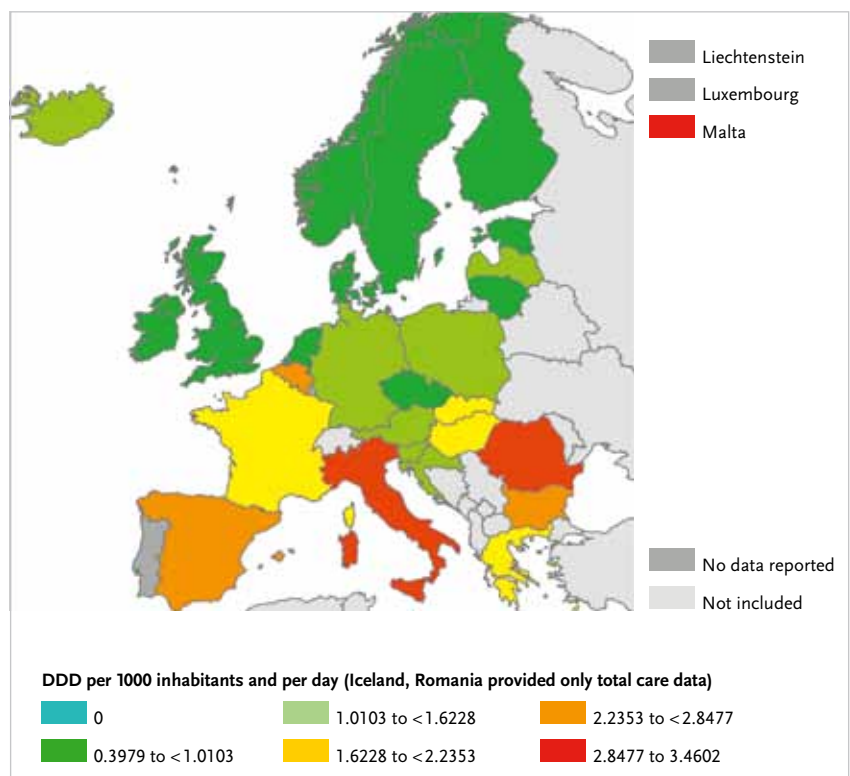
tungsuntersuchung in allgemeinmedizinischen Praxen eine Resistenzrate von 17,5% gegenüber Escherichia coli. Die aktuellen ARS-Daten verzeichnen für die Urologie im ambulanten Bereich im Jahr 2013 für Escherichia coli eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol von 28,3% und gegenüber Ciprofloxacin von 22,8%; hingegen liegen die Resistenzraten für Fosfomycin bei 1,0% und für Nitrofurantoin bei 3,1%, was allein schon als Argument für den Einsatz dieser beiden Substanzen ausreichen sollte. Außerdem gibt es im Gegensatz zu Trimethoprim (nicht im 1. Trimenon) und Cotrimoxazol (nicht im letzten Trimenon) keine Bedenken für den Einsatz dieser Substanzen bei Schwangeren.

Fosfomycin und Nitrofurantoin haben noch einen weiteren Vorteil: Im Gegensatz zu Breitbandantibiotika verursachen sie keine Störung der Mikrobiota

des Darms. Im Darm leben etwa 10¹⁴ Bakterienzellen, die u. a. auch einen immunsystemmodulierenden Einfluss haben. Alarmierend ist, dass selbst eine Kurzzeitantibiose mit einem Breitbandantibiotikum die Diversität der Darmbakterien über mehrere Monate, gelegentlich sogar über Jahre verändern kann (Tab. 2); der nächste HWI ist sozusagen vorprogrammiert. Um dies zu verhindern, sollte eine Breitbandantibiotika-Gabe, falls unvermeidbar, immer mit einer Probiotikagabe einhergehen, wie dies schon lange in Italien und Frankreich der Fall ist. Darüber hinaus erhöht sich besonders nach wiederholter Antibiotikagabe die Zahl an Resistenzgenen im Darm drastisch.

Da sich die nationale AWMF-Leitlinie in Überarbeitung befindet, kann aktuell nur die Leitlinie der European Association of Urology von 2015 herangezogen

Abb. 2: Gyrasehemmerverbrauch in Europa im ambulanten Bereich im Jahr 2013



werden, die sich allerdings auch bisher wenig von der deutschen Leitlinie unterscheiden. Für die empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen gibt es die in der Tabelle 1 genannten Empfehlungen.

Zur antibiotischen Langzeitprophylaxe rezidivierender HWI empfiehlt die EAU-Leitlinie nur noch Nitrofurantoin 50 mg oder 100 mg einmal täglich, Fosfomycin 3 g alle 10 Tage oder in der Schwangerschaft Cephalexin 125 mg, 250 mg

Antibiotika der 1. Wahl	Alternativen	Falls E.coli-Resistenz < 20 %
– Fosfomycintrometamol 3.000 mg 1 x	– Ciprofloxacin 250 mg 2 x täglich für 3 d	– Trimethoprim 200 mg 2 x täglich für 5 d
– Nitrofurantoin retard 100 mg 2 x täglich für 5 d	– Levofloxacin 250 mg 1 x täglich für 3 d	– Cotrimoxazol 160/800 mg 2 x täglich für 3 d
– Pivmecillinam nicht in D verfügbar	– Ofloxacin 200 mg 2 x täglich für 3 d	
	– Cephalosporin der 1. Generation (z. B. Cefadroxil) 500 mg 2 x täglich für 3 d	

Tabelle 1

Substanz	Veränderung der aeroben Darmflora	Veränderung der anaeroben Darmflora
Ampicillin	+++	+++
Amoxicillin	+	+
Co-Amoxiclav	+++	∅
Cefaclor	+	∅
Cefalexin	+	∅
Cefixim	+++	+++
Cefpodoxim	+++	+++
Cefuroxim	+	+
Ciprofloxacin	+++	+
Clindamycin	+	+++
Cotrimoxazol	+++	∅
Doxycyclin	+/∅	∅
Enoxacin	+++	∅
Erythromycin	+	+++
Levofloxacin	+++	+
Metronidazol	∅	+
Norfloxacin	+++	∅
Ofloxacin	+++	+
Tetrazykline	+++	+/∅

Tabelle 2

+++ starke Keimreduktion, ++ mäßige Keimreduktion, + geringe Keimreduktion, ∅ keine signifikante Keimreduktion

oder Cefaclor 250 mg einmal täglich; zur postkoitalen Gabe bei Frauen, die gehäuft nach dem Geschlechtsverkehr unter HWI leiden, eignet sich ebenfalls Nitrofurantoin. Trimethoprim allein oder Cotrimoxazol sollte, so die EAU-Leitlinie, aufgrund der aktuellen Resistenzsituation nicht mehr eingesetzt werden; dasselbe gilt für Fluorchinolone und Cephalosporine wegen der Kollateralschäden. Die französische Arzneimittelbehörde wies 2011 allerdings auf eine wenn auch seltene Gefahr von Lungen- und Leberschäden im Zusammenhang mit der Langzeiteinnahme von Nitrofurantoin hin. Nichtantibiotische Alternativen sind also umso gefragter. Frauen wollen ohnehin nicht immer gleich Antibiotika verordnet bekommen, so eine niederländische Untersuchung aus dem Jahr 2013. In zwei Studien (2010 und 2014) konnte gezeigt werden, dass eine dreitägige symptomatische Gabe von Ibuprofen einer konventionellen Antibiose nicht unterlegen war (3 × 400 mg versus Ciprofloxacin beziehungsweise 3 × 600 mg versus Mecillinam). Weitere Studien mit Ibuprofen und Diclofenac sind derzeit angelaufen. Eine Metaanalyse placebo-kontrollierter Studien zu nichtantibiotischen Prophylaxemaßnahmen bei HWI von 2013 ergab, dass dringend mehr Studien benötigt würden um klare Aussagen machen zu können.

Die EAU-Leitlinien empfehlen als Prophylaxe die vaginale Estriolgabe in der Postmenopause, eine Immunprophylaxe mit UroVaxom® oder StroVac® sowie Laktobazillen vaginal und/oder oral. Zu Cranberries als Prophylaxemaßnahme ist wegen der widersprüchlichen Datenlage, so die neueste Cochraneanalyse von 2012, keine Empfehlung dafür oder dagegen möglich. Abzuwarten bleiben für die Zukunft mehr Daten zu D-Mannose (gegen E.coli) und intravesikaler Hyaluronsäure- bzw. Hyaluronsäure-Chondroitinsulfatgabe.

Wenngleich die Wirkung von Heilpflanzen bei HWI in Monographien belegt ist, halten auch hier die Daten der



Fortsetzung von Seite 25

evidenzbasierten Leitlinienwelt nicht stand. Die wichtigsten Phytotherapeutika zur Behandlung und Prophylaxe von HWI sind: Kapuzinerkresse und Meerrettich, Bärentraubenblätter, Dreierkombination aus Rosmarinblättern, Liebstöckelwurzel und Tausendgüldenkrout, Goldrute, Hauhechelwurzel, Birkenblätter und Orthosiphonblätter.

Neuen Forschungsergebnissen aus Schweden zufolge scheinen Polymorphismen von Toll-like-Rezeptoren (TLR), besonders TLR 4 und 5, eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von HWI zu spielen. TLR haben eine zentrale Bedeutung für die angeborene Immunabwehr; sie sitzen in der Plasmamembran von Immunzellen, erkennen bakterielle Lipopolysaccharide und stimulieren die Bildung von Zytokinen. Die Mikrobiologische Therapie weiß schon seit vielen Jahrzehnten um den Effekt von Prä- und Probiotika auf das Immunsystem. So ist belegt, dass durch E.coli-haltige Probiotika oder AutoColivaccine der TLR 4 stimuliert wird.

Nachteil der nichtantibiotischen Therapien: Bis auf Estriol sind mit Ausnahme vereinzelter Krankenkassen, die Phytotherapeutika bis zu einem bestimmten Eurobetrag pro Jahr erstatten, keine GKV- und meist auch keine PKV-Leistung.

*Dr. med. Elke Heßdörfer
Fachärztin für Urologie
14052 Berlin*

*Quelle von Abb. 1 und Abb.2:
European Centre for Disease Prevention
and Control*