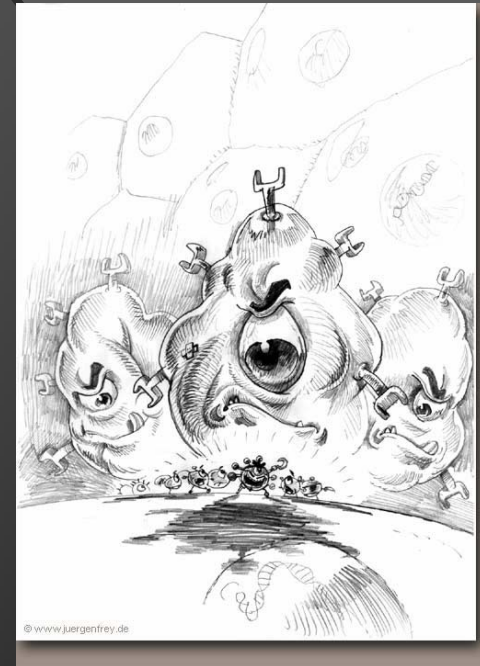


Harnwegsinfektionen aus der Sicht des Urologen – ein genereller Fall für die Antibiose?



S.H. Alloussi
Eberhard-Karls-Universität
Abteilung für Urologie
Infektionskolloquium des IZIT
am 18.01.2012



Harnwegsinfektionen

Einteilung

- Unkomplizierte Harnwegsinfektion des unteren Harntraktes (Zystitis)
- Unkomplizierte Harnwegsinfektion des oberen Harntraktes (Pyelonephritis)
- Komplizierte Harnwegsinfektion mit/ohne Pyelonephritis
- Urosepsis
- Spezielle Formen:
 - Urethritis
 - Prostatitis
 - Epididymitis
 - Orchitis

Harnwegsinfektionen

Definition

- Zystitis
 - Akute Symptome begrenzt nur auf den unteren Harntrakt, z.B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.
- Pyelonephritis
 - Akute Symptome in Assoziation mit Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$)

Harnwegsinfektionen

Definition

- Unkompliziert:
 - Eine Harnwegsinfektion wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt **keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien**, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen.
- Rezidivierend:
 - Eine rezidivierende Harnwegsinfektion wird angenommen, wenn eine Rezidivrate von **≥2 symptomatischen Episoden** pro Halbjahr oder **≥3 symptomatische Episoden** pro Jahr vorliegen.

Harnwegsinfektionen

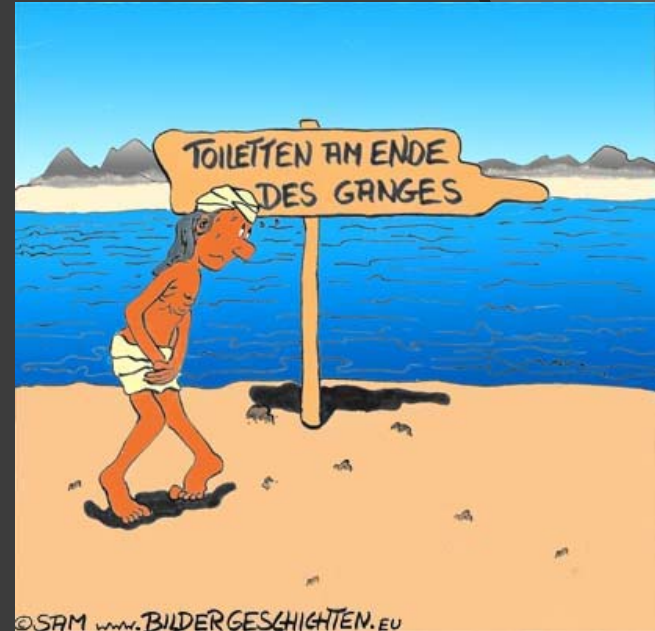
Symptome, Kind

- Man muss dran denken (5-Punkte)
 - < 12 Monate
 - Kaukasier
 - Keine andere Fieberquelle
 - Fieber > 39°
 - Fieber für mind. 2 Tage
- Symptomäusserung manchmal nicht einfach (Bauchweh)

Harnwegsinfektionen

Symptome, Erwachsener

- Brennen beim Wasserlassen (Dysurie)
- erhöhte Miktionsfrequenz (Pollakisurie)
- Ausgeprägter Harndrang (Urgency)
- Dranginkontinenz (Urge-Inkontinenz)
- Suprapubische Abwehrspannung
- Abgeschwächter Harnstrahl
- 40% mit Hämaturie (Blut im Urin)



Blasentleerungsstörung

Mechanisch

Neurogen

**-Pollakisurie
-Nykturie
-Urgency
-Urge Inkontinenz
-Harnstrahl-
Abschwächung**

Myogen



Diagnostik

BEI DEM ZITTERN KANN ES SICH HIER
NUR UM KREUZFELD-JACOB HANDELN !

© ROGER WWW.KARIKATUR-CARTOON.DE



© Saladin Alloussi

Harnwegsinfektionen

Nachweis

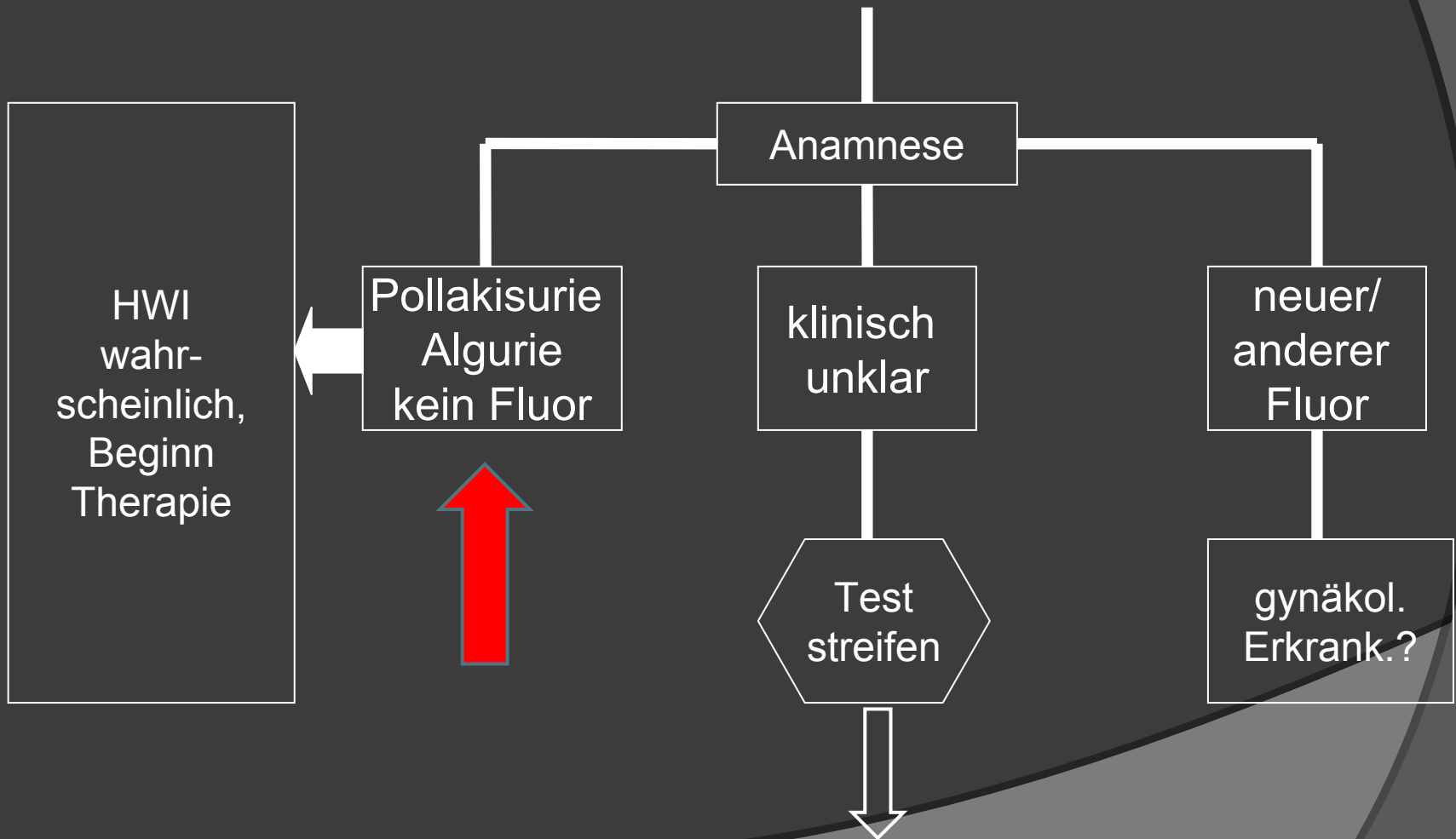
- Mikrobiologische Diagnose einer Harnwegsinfektion
 - Aus Mittelstrahlurin:
 - Nachweis einer Erregerzahl von $>10^5$ KBE/ml von typischen Uropathogenen.
 - Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bereits klinisch relevant sein, vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen typischer Uropathogene.
 - Für Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten gilt jede Erregerzahl mit Uropathogenen als klinisch signifikant

Harnwegsinfektionen

- Relevante Diagnose
- Pyelonephritis stellt eine der häufigsten stationären Einweisungsdiagnosen dar
- 40% aller nosokomialen Infektionen sind Infektionen des unteren Harntraktes
- Hauptsächlich hervorgerufen durch Katheter

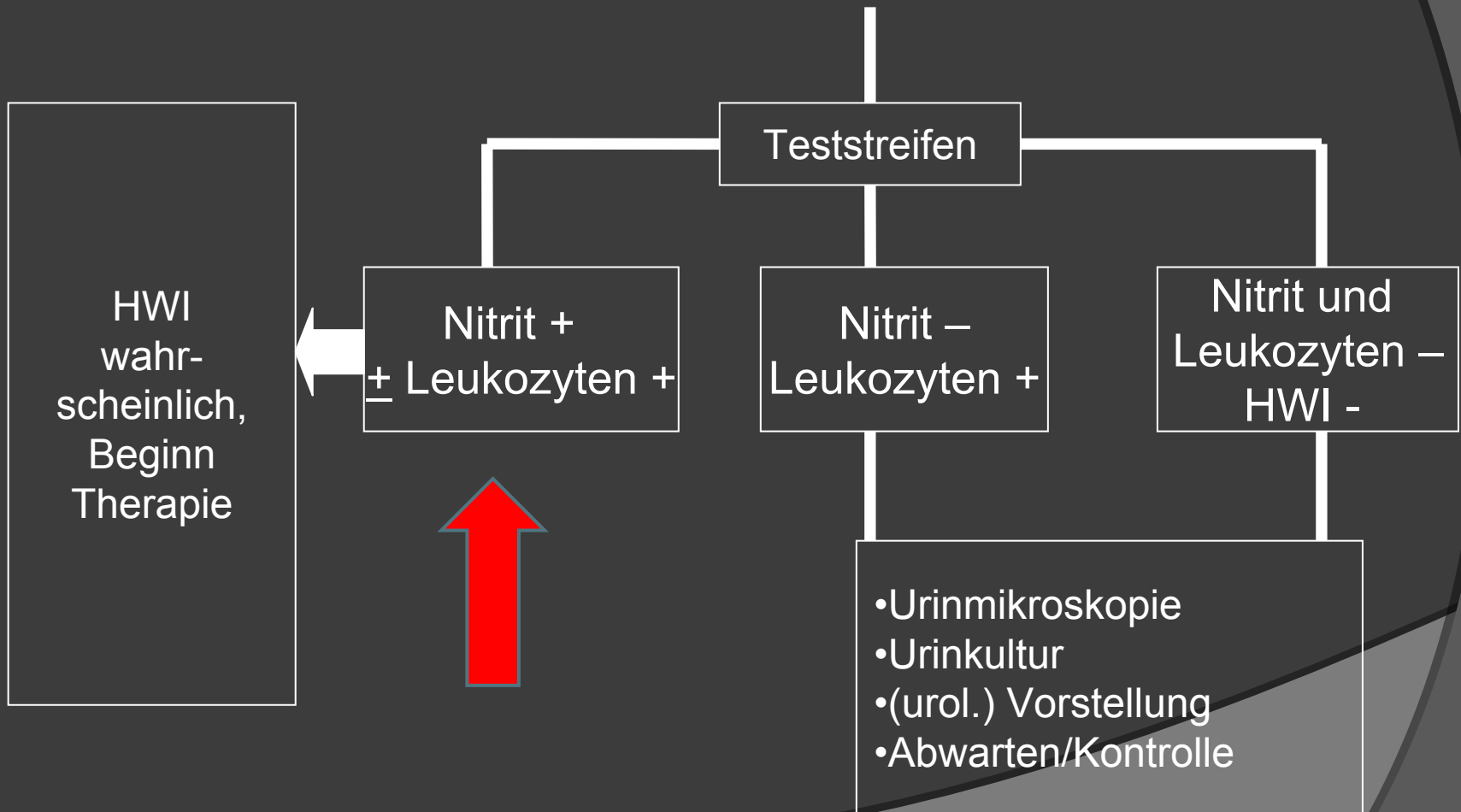
Harnwegsinfektionen

Diagnostischer Algorithmus (I)



Harnwegsinfektionen

Diagnostischer Algorithmus (II)



Harnwegsinfektionen

Spektrum

- 70-95% Escherichia coli
- 5-10% Staphylococcus saprophyticus
- Manchmal Nachweis von Klebsiellen und Proteus mirabilis
- Pilze nicht vergessen (bei therapieresistenten Infektionen)

Harnwegsinfektionen

Ausbreitung

- Aszendierend (häufigste Ursache)
 - Kurze weibliche Urethra
 - Besiedlung von Perineum und Vulva durch Darmbakterien
 - Dauerkatheter
- Hämatogen
 - selten (v.a. Tuberkulose)
 - perinephritischer Abszess
- Lymphogen
 - selten
- Ausbreitung per continuitatem
 - durch intraperitoneale Abszesse
 - Fistelbildung (M. Crohn, Sigmadivertikulitis, Karzinome)

Harnwegsinfektionen

Risikofaktoren

- Geschlechtsverkehr (IIb)
- Diaphragma und Spermizide (IIb)
- früher asymptomatische Bakteriurie (IIb)
- HWI in der Anamnese (IIb)
- HWI in der Familienanamnese (IIb)
- vaginaler Fluor (negativer Faktor)

Harnwegsinfektionen

Risikofaktoren

- Alter: Infektionen bei ganz jung oder ganz alt (IIb)
- Ethnische Zugehörigkeit:
 - Afroamerikanisch Kinder mit tendenziell weniger Infektionen vs. Hispanics vs. Kaukasier
- Periurethrale Kolonialisierung
 - Physiologisch mit E.coli, Enterococcen, Staphylokokken postpartal, reduziert sich im Wachstum

Harnwegsinfektionen

Risikofaktoren

- Vorhaut
 - Beschnitten vs. nicht beschnitten: Risiko 1 : 10
- Stuhlgang und Stuhlkolonialisierung
 - z.B. nach Antibiotikaeinnahme, Nachweis erhöhter periurethrale Kolonialisierung mit uropathogenen Keimen
- Anatomische Anomalien
 - Vesikoureteraler Reflux
- (Neurogene) Blasenentleerungsstörung

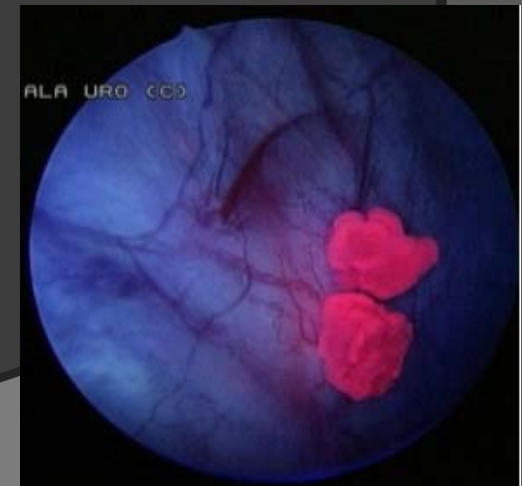
Harnwegsinfektionen

Risikofaktoren

- Tumoren, Steine, Fremdkörper
- Diabetes mellitus
- Immunsuppression
- Postmenopausaler Östrogenmangel
- Subvesikale Obstruktion
 - Prostatahyperplasie
 - Harnröhrenstriktur



Blasentumor



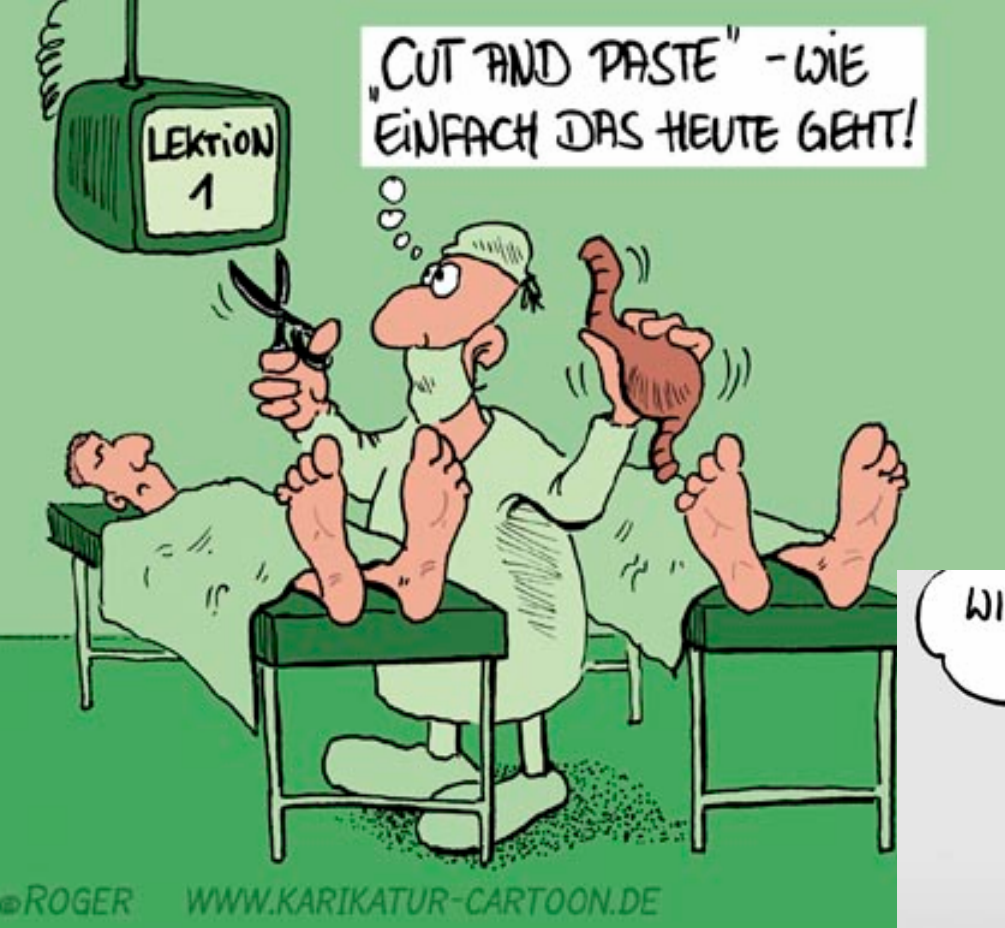
Photodynamische Diagnostik
© Saladin Alloussi

Harnwegsinfektionen

Differentialdiagnosen

- Bei fehlendem Bakteriennachweis
 - Seltene Erreger (z.B. Protozoen, Virus, Tuberkulose)
 - Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (z.B. Blasenentleerungsstörung)
 - Obstruktion (z.B. Prostatahyperplasie)
 - Harnsteine
 - Tumore
 - Seltener:
 - gynäkologisch
 - Magen-Darm-Beschwerden
 - Orthopädisch
 - Psychisch





©ROGER WWW.KARIKATUR-CARTOON.DE

Therapie



© Saladin Alloussi
www.KUNSTSAM.de

Harnwegsinfektionen (unterer) Therapie, Erwachsener

- Schonung, Trinken, Wärme, sexuelle Karez
- Trinken
- Kurztherapie mit Antibiotika ist auch sehr effektiv:
 - Bessere Compliance
 - **Fosfomycin** 1x 3g
 - **Nitrofurantoin** 100 mg 1-1-1 für 3–7 Tage
 - Bei E. coli Resistenz < 20%
 - **Cotrimoxazol 160/800** 1-0-1 für 3 Tage möglich

Harnwegsinfektionen (unterer) Therapie, Erwachsener

- Bei rezidivierenden Infekten:
 - Diagnose erneut sichern !!!!
 - Ausschluss organischer Ursachen
- Therapie:
 - Langzeitantibiose mit Cotrimoxazol oder Nitrofurantoin

Rezidivierende Harnwegsinfektionen

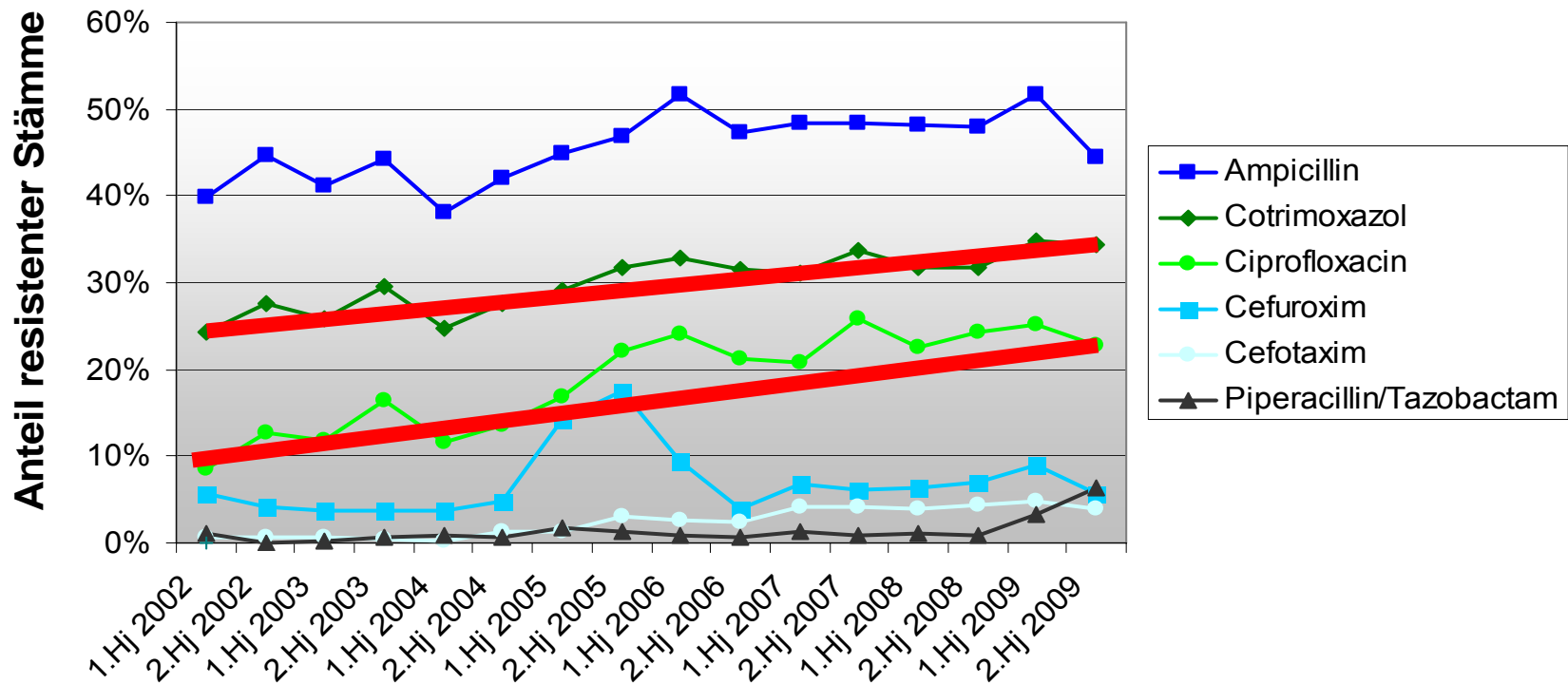
Alternativtherapie

- kalkulierte Kurzzeitbehandlung bei Symptomen (Telefonkonsultation)
- postkoitale Einmalprophylaxe
- kalkulierte Selbstbehandlung bei Symptomen oder positivem Teststreifen
- Prophylaxe:
 - 3wöchige Prophylaxe mit Therapiedosis (Antibiotika) ?
 - Phytotherapie
 -
- Kombinationen

Bakterielle Empfindlichkeit (E.coli) UKT 2002-2009

Resistenzentwicklung bei E.coli 2002-2009

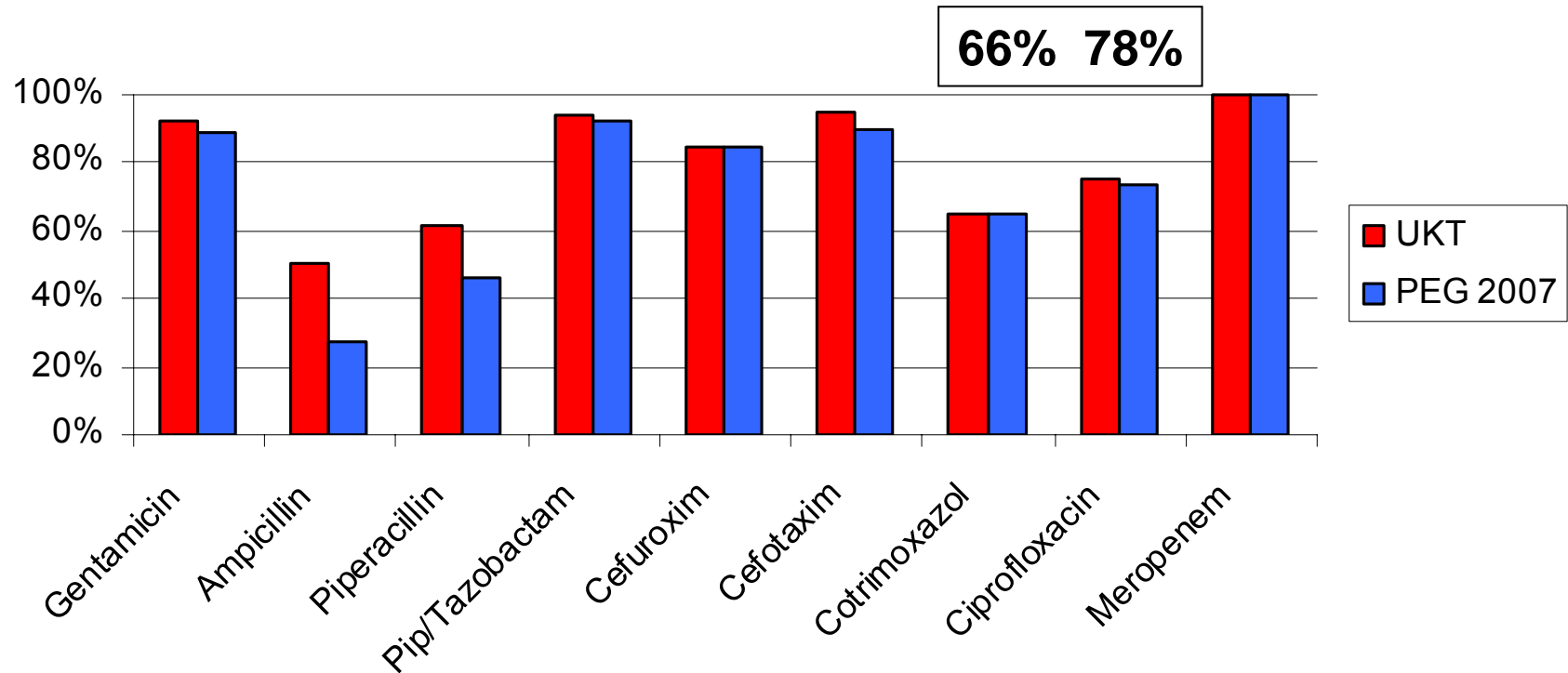
nur Urinisolate, n=441-825/Halbjahr



Bakterielle Empfindlichkeit (E.coli) UKT 2009

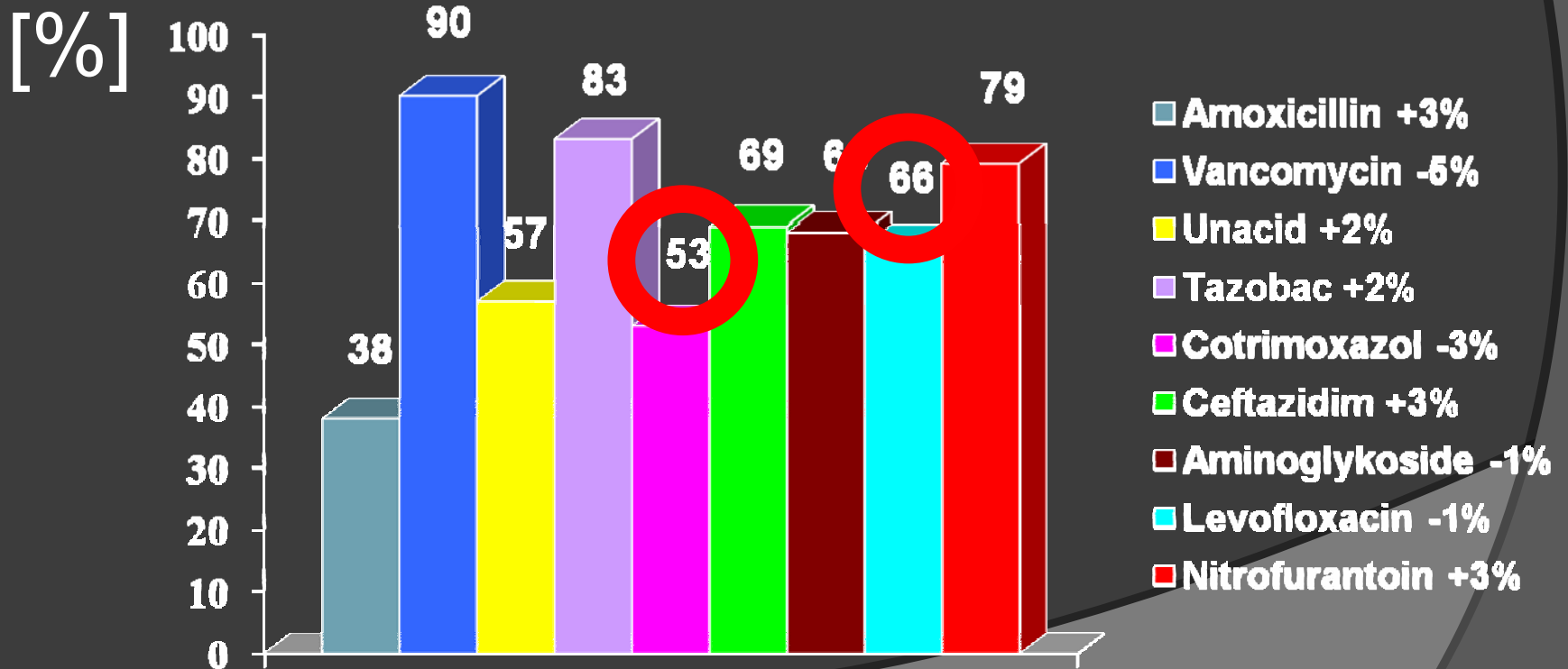
E.coli: Anteil sensibler Stämme 2009

UKT: nur Urinisolate, n=1558



Bakterielle Empfindlichkeit (E.coli)

Klinik Wildetal 2/2009 (n=382)



Harnwegsinfektionen (oberer) Symptome, Erwachsener

- Flankenschmerz
- Übelkeit, Schwindel
- Erbrechen
- Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$

Harnwegsinfektionen (oberer) Symptome, Erwachsener

- in milden Fällen:
 - Fluorochinolone wie z.B. Ciprofloxacin 500 1-0-1 für 7 Tage
 - Kontrolle im Verlauf !!!
- in schweren Fällen:
 - Hospitalisation und i.v.-Antibiose mit z.B. Cephalosporine
 - Bei Verbesserung → Oralisieren
 - Zusätzlich Dauerableitung mit ggfs. Schieneneinlage und Kathetereinlage

Komplizierte Harnwegsinfektionen



Komplizierte Harnwegsinfektionen

Definition

Eine Infektion, die assoziiert ist mit einer zugrundeliegenden Erkrankung mit strukturellen oder funktionellen Veränderungen des unteren Harntraktes

oder

Eine zugrundeliegende Erkrankung, die das Risiko einer Harnwegsinfektion erhöht oder nach Versagen einer Therapie

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Indikationen zur Langzeitprophylaxe

- rezidivierende Zystitis/Pyelonephritis: Ia, A
- vesikorenalere Reflux I-II (III?) (Kinder) IIa
- Bis 6 Monate nach Nierentransplantation unter laufender Immunsuppression Ib, A
- Diabetes mellitus + Papillennekrose C
- Fraglich:
 - neurogene Harnblasenentleerungsstörung
 - Suppressionstherapie (bei Steinen oder Prostatitis)
 - nach plastischen Eingriffen am Harntrakt

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Langzeitprophylaxe

- **Antibiose:**

- Nitrofurantoin 50 mg
- Cotrimoxazol 240 mg
- Norfloxacin 200 mg
- Ciprofloxacin 100 mg
- Cephalosporine

- Milieu

- Methenaminhippurat 2g
- L-Methionin
- Estriol

- Vakzine

- Strovac
- Urovaxom

- Probiotika

- Phytotherapie

- Aquaretika
- Desinfizienzen

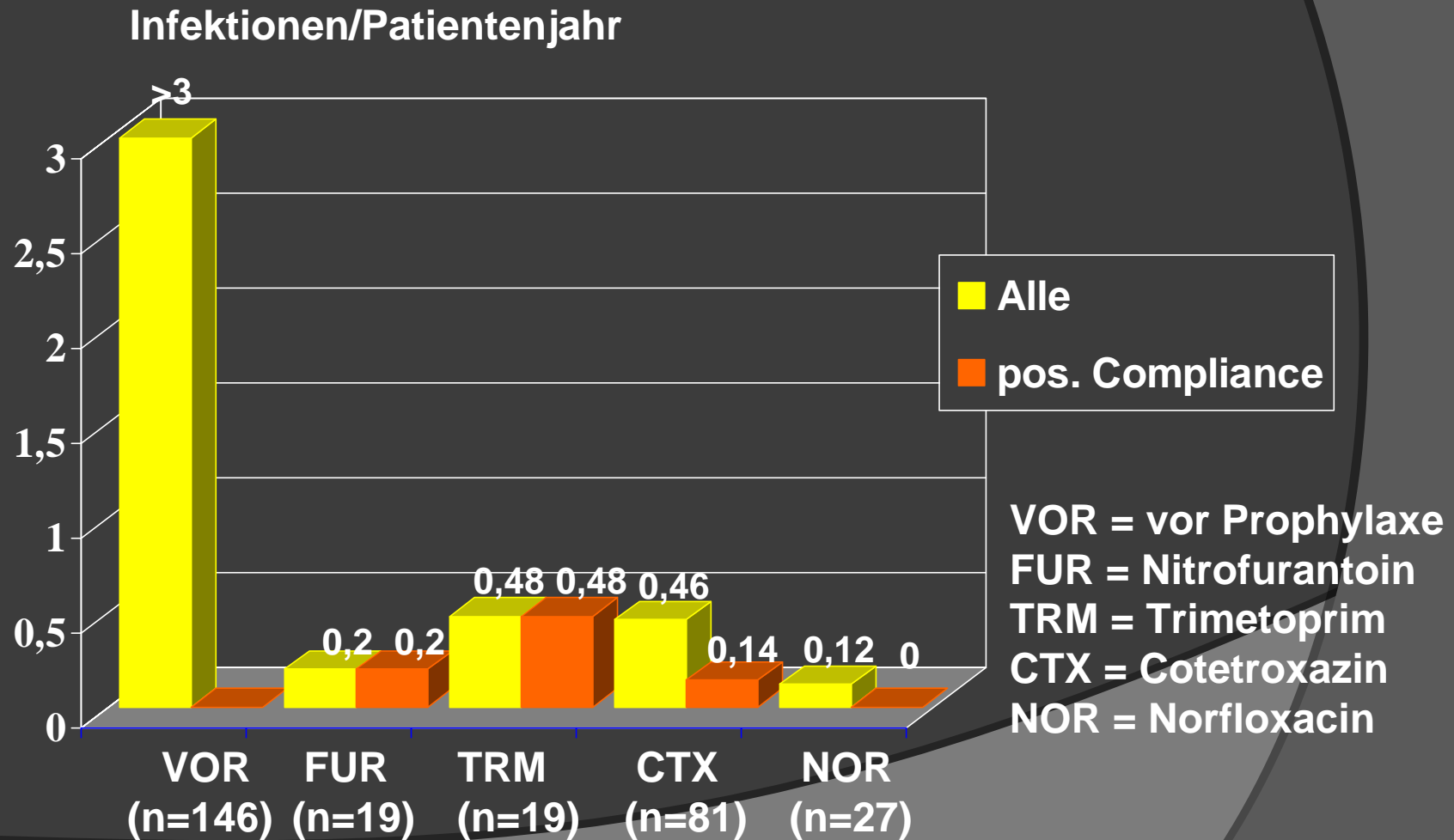
Grabe M et al., EAU Guidelines on urological infections 2011

Ludwig M et al. Urologe, 2006

Vahlensieck W et al., Urologe, 2006

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Effektivität der Langzeitantibiose



Komplizierte Harnwegsinfektionen

Wirklich Langzeitantibiose? (I)

- Schwere der Symptome
- Kosten
- Resistenzentstehung
- Nebenwirkungen (1/14)
- Effektivität (number needed to treat: 2,2)

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Wirklich Langzeitantibiose? (III)

- Trimethoprim und Cotrimoxazol → fragliche Selektion resistenter Darmbakterien?
- Entstehung von Kandidosen
- Nitrofurantoin
 - Effektivität: Reinfektrate während Therapie: 4-5%
 - Nebenwirkungsrate: 27 - 48 % NW (1-28% Abbruch)
- Trimethoprim
 - Effektivität: Reinfektrate während Therapie: bis 33%
 - Nebenwirkungsrate: 4 - 40% NW (0-25% Abbruch)
- 3 - 4 Monate nach Abschluss haben 60 – 100 % der Frauen ihre alte HWI-Frequenz

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Prophylaxe

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

Strovac[®] - Impfung

- Impfstoff gegen verschiedene uropathogene Keime (u.a. E.coli, E. faecalis usw.)
- Vakzinierung führt zu Anstieg des sekretorischen Immunglobulins A, einem Antikörper, der Viren und Toxine neutralisiert bzw. Bakterien agglutiniert
- Dadurch sinkt die Adhäsionsfähigkeit der Pili an das Urothel
- Endotoxine der Bakterien stimulieren darüber hinaus allgemeine immunologische Reaktionen
- Nutzen bisher nur schlecht dokumentiert

Rezidivraten

- 3-4 Monate nach Langzeitantibiose:
 - 40-70 % mit prätherapeutischer HWI-Frequenz
 - 30-60% mit prolongierter Effektivität

(Nicolle 1992, Stapleton 1997, Zorbas et al. 1994)

- 12 Monate nach Strovac[®]:
 - 11-40 % mit Rezidivinfektionen
 - 60-90% mit prolongierter Effektivität
 - Generell eingeschränkt in Aussagekraft wegen Studiendesign

(Grischke 1987, Litschgi 1987, Nayir 1995)

UroVaxom[®]

- Zellwände 18 uropathogener E.-coli-Stämme
- Metaanalyse von 5 doppelblinden placebokontrollierten Studien:
 - Reduktion der Rezidivrate (6 Mon.) um 20% - 50% gegenüber Placebo
- UroVaxom[®] und Nitrofurantoin äquieffektiv

Vaginale Immunisierung bei rHWI

- Immunisierung gegen Nicht-Milchsäureproduzierende Lactobacillen der Vagina
- 3 Supp., 1 x pro Woche
 - Rezidivraten nach 8 Wochen post-Therapie mit signifikant weniger Infektionen (2,2 vs 3,0)
 - Dauer bis Rezidivinfekt: 13 Wochen
 - Dauer bis Rezidivinfekt bei Placebo: 8,7 Wochen

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Prophylaxe

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Acimethin

- Dosisempfehlung:
 - 3 x 500 – 1000 mg/d
- Effektivität:
 - Statistisch signifikant weniger Infektsteine
Bach et al. Fortschr Med 1987
 - 23 Frauen mit rHWI über 26 Monate
 - keine Rezidivharnwegsinfekt
 - signifikante Abnahme der bakteriellen Adhärenz
Fünfstück et al. Med Klinik 1997

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Cranberry-Saft

- **Effektivität:**
 - 50% weniger Infektionen im Vergleich zu Placebo
Avorn J et al., JAMA 1994
 - 60% weniger Infektionen im Vergleich zu Placebo
Kontiokari T et al., Brit Med J 2001
- **Cochrane Metaanalyse:**
 - Signifikante Reduktion der Anzahl an symptomatischen HWI/Jahr, insbesondere bei Frauen mit rHWI
 - Ansonsten keine Empfehlung bzgl. Dosierung, Applikationsweg u.ä.
Jepson RG et al. Cochrane Database Syst Rev 2008

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Prophylaxe

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Östrogene

- Dosisempfehlung:
 - Lokale Applikation
 - 1 x 0,5 mg/d für 2 Wochen
 - 1 x 0,5 mg/d 2x/Woche für 8 Monate als Erhaltungsdosis
- Effektivität:
 - Reduktion der Infektionen um bis zu 90% /Jahr
 - Lokale Anwendung signifikant effektiver als Placebo
 - Systemische Hormontherapie nicht empfohlen

Raz et al., New Engl J Med 1993

Pingerra et al., J. Urol 169/4 Suppl: 10, 2003

Perrotta et al., Cochrane Database Syst Rev 2008



Alternativtherapien



Komplizierte Harnwegsinfektionen

Probiotika



- Einsatz von z.B. Lactobacillus als Nahrungsergänzung oder lokal
- Wirkung über:
 - Antimikrobiologische Faktoren, z.B. Laktat, Bakteriozine, Hydrogenperoxid
 - Biosurfactant oder ähnliches zur Beeinflussung der Kolonialisierung und des Biofilms
 - Eingriff in Signalkaskaden der bakteriellen Expression
 - Eingriff in Signalkaskaden der Immunabwehr
 - Korrektur des Darm- und periurethralen Mediums
 - Nachgewiesene Wirkung für L. reuteri RC-14 und L. rhamnosus GR-1

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Phytotherapie

- Erhöhung der Ausscheidungsmenge durch Aquaretika
 - Wirkung eines Diuretikums nicht unähnlich
 - Beispiel:
 - Wacholder
 - Brennessel
- Antiseptische Wirkung durch Desinfizienzien
 - Z.B. Blockierung von Entzündungsenzymen
 - Beispiel:
 - Brunnenkresse
 - Kapuzinerkresse
- Keine wissenschaftlich fundierten Studien
- Wirkung basiert auf Erfahrung und Überlieferungen

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Aquaretika

- Aquaretika werden auch Durchspülungstherapeutika genannt
- Empfehlung von
 - Brennnesselkraut/ -blätter: Frischpflanzenpresssaft, da höchster Gehalt an osmotisch wirksamen Mineralstoffen
 - Hauhechelwurzel: Nicht nur aquaretisch, sondern auch antiinflammatorisch wirksam
 - Johannisbeerblätter: Einsatz durch den hohen Flavonoidgehalt plausibel
 - Liebstöckelwurzel: Blasen- und Nierentee, jedoch kontraindiziert bei akuten entzündlichen und funktionellen Erkrankungen der Niere.
 - Queckenwurzelstock: Blasen- und Nierentee, Wirksamkeit aus der Erfahrungsheilkunde bekannt.
 - Wacholderbeeren: First-Line in der Volksmedizin, kontraindiziert bei entzündlichen Nierenerkrankungen

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Desinfizienzien

- Bärentraubenblätter: Eine Droge mit mind. 7 % Arbutin ist für eine ausreichende desinfizierende Wirksamkeit notwendig.
- Bergenienblätter: Wirkung ist aufgrund des hohen Arbutingehalts von 12-20 % plausibel.
- Brunnenkressekraut: Wirkung ist aufgrund der enthaltenen Senfölglykoside plausibel und aus der Erfahrungsheilkunde bekannt.
- Kapuzinerkressekraut: Experimentell nachgewiesene keimhemmende Wirkung
- Meerrettichwurzel: Therapeutisch wenig genutzt, aber aufgrund der Glucosinolate ist eine deutliche antibakterielle Wirksamkeit möglich.

- Gesamtempfehlung von Kreuzblütler (z.B. Meerrettich) und Liliengewächsen (z.B. Knoblauch, Aloe vera), die stark antibiotisch wirksame Stoffe beinhalten

Komplizierte Harnwegsinfektionen Katheterassoziiert

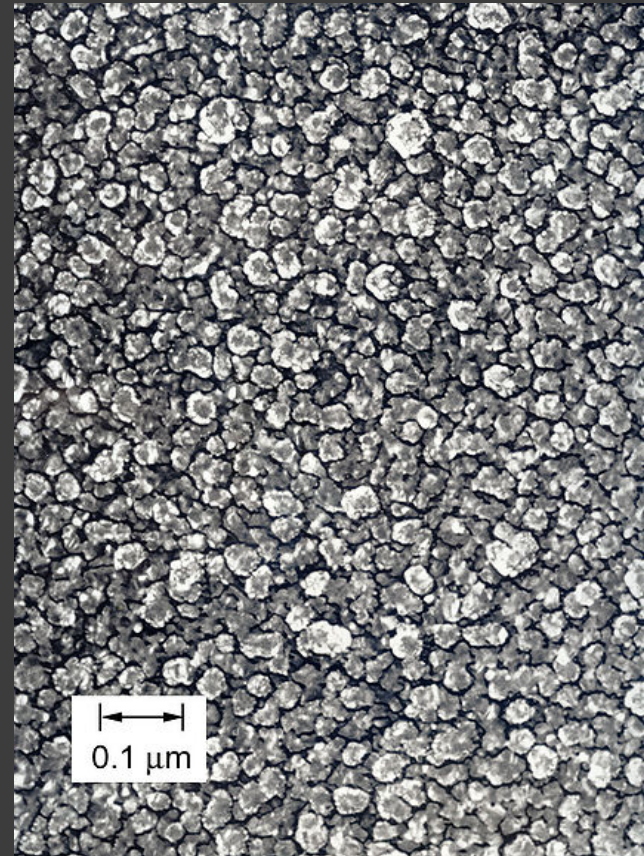
- Stellt die häufigste nosokomiale Infektion dar
- Hauptsächlich verursacht aszendierend durch die körpereigene Darmflora

Komplizierte Harnwegsinfektionen Katheterassoziiert

- Die meisten katheterassoziierte Infekte sind asymptomatisch und nur durch einen einzigen Keim verursacht.
- Das Kathetersystem sollte bei Risikopatienten permanent auf Ablauf sein
- Katheterisierungszeit sollte minimal sein
- Bei Dauerversorgten sollte das Infektrisiko minimal gehalten werden

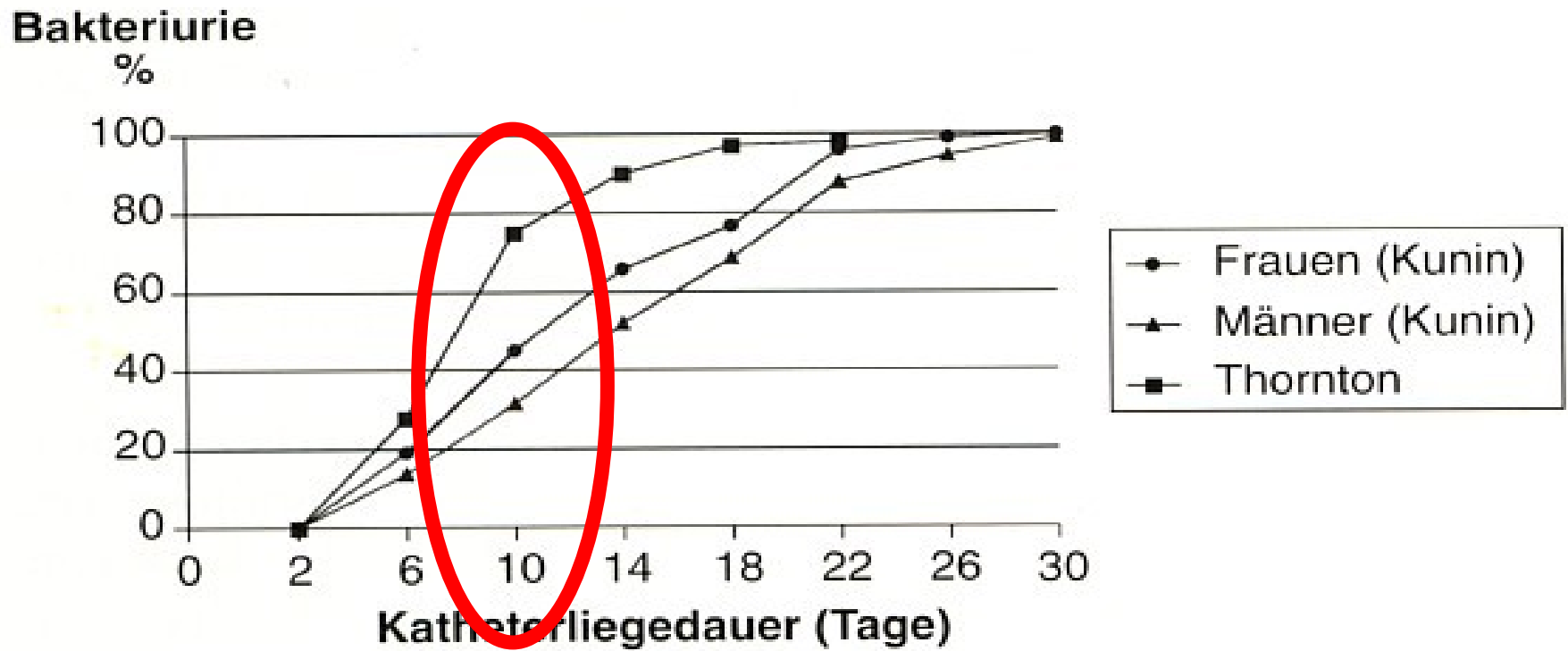
Katheter Beschichtungen

- Silikon, Latex
- Polyurethanhydrogel
- Polyvinylpyrrolidon (PVP)
- Silber
- silikonisiertes Latex
- Antibiotika
- Teflon
- Gleichstrom
- Heparin



REM, Wikipedia

Katheter Bakteriurie



Katheter

Beschichtungen und Infektionen

- **Silber:**
 - verringert signifikant die Entwicklung einer Bakteriurie (OR 0,54 bzw. 0,64)
- **Antibiotika:**
 - verringern ≤ 7 Tage eine Bakteriurie, sonst **kein** Effekt
- **Standardkatheter:**
 - kein Unterschied (Latex vs Silikon), Silikon verträglicher
- Silber vielleicht, Antibiotika nein, Silikon ?

Katheter Empfehlung

- **Latex:** für ≤ 3 Tage unproblematisch
- **Silikon:** Medium der Wahl
- **Hydrogel:** bakteriologisch nicht besser, verträglicher als Silikon
- **Silberbeschichtung:**
 ≤ 14 d vielleicht sinnvoll, Kosten/Nutzen unklar
- **silikonisiertes Latex:**
Biofilmentwicklung deutlich ausgeprägter als Silikon
- **Zukunft?**
 - Bakterien, Diamant, Piezowellen, Nano

Katheter assoziierte Infekte

Bei Dauerkatheterträgern ist eine systemische Antibiose bei Symptombfreiheit NICHT notwendig.

Katheter assoziierte Infekte

■ **Ausnahmen**

- Bei Sepsis-gefährdeten Patienten
- Vor urologischen Eingriffen
- Vor Prothesenimplantation
- Bei Patienten mit Bakteriämie
- Bei spezifisch-symptomatischen Infektionen (z.B. Pyelonephritis, Epididymitis, Prostatitis)
- Bei unklarem Fieber und unbekanntem Herd

Schlussfolgerung

- Therapie von Harnwegsinfekten ist aufgebaut auf 3 Säulen:
 - 1. Diagnostik
 - 2. Therapie
 - 3. Prophylaxe
- Bei komplizierten Harnwegsinfekten sollte die Diagnose nochmals gesichert werden
- Interdisziplinäres Wissen bzgl. des Urogenitaltraktes (Funktion, Anatomie), sowie des Darmes sind Grundlagen

Vielen Dank