

23.Jahrestagung der PEG e.V.
Dresden, 13.10.2012



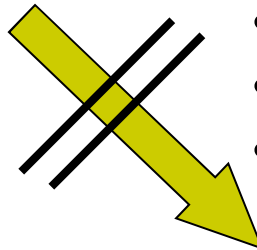
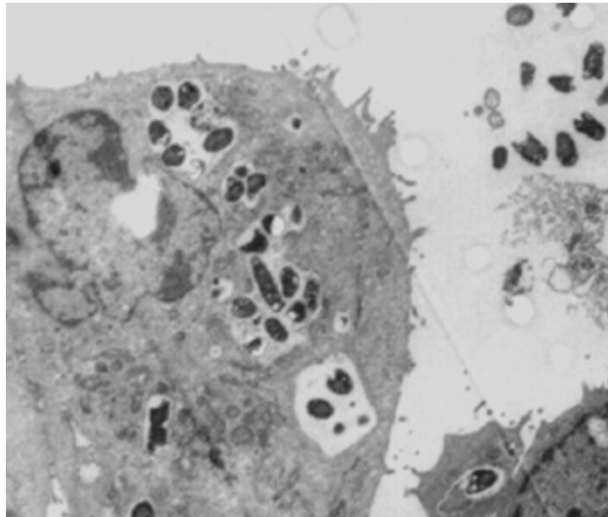
Therapie von Harnwegsinfektionen

Prof. Dr. Reinhard Fünfstück

Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
Klinik für Innere Medizin I
Henry-van-de-Velde-Straße 2
D-99425 Weimar

Ziele der Behandlung einer akuten Infektion

**Therapie-
strategien**



besondere Situationen:

- metabolische Situation
- funktionelle / strukturelle Störungen
- suppurative Komplikationen
- Grad der Nierenfunktionsstörung

**chronische Infektionsverläufe und
irreparable Organschäden**

L.E. Nicolle, 1997 and 2005; EAU Guidelines (K.G. Naber et al. 2001)
T.M. Hooton et al, 2004; P. Rega, 2008.S-3 LL :Harnwegsinfektion,2010

Folgen einer Harnwegsinfektion ?



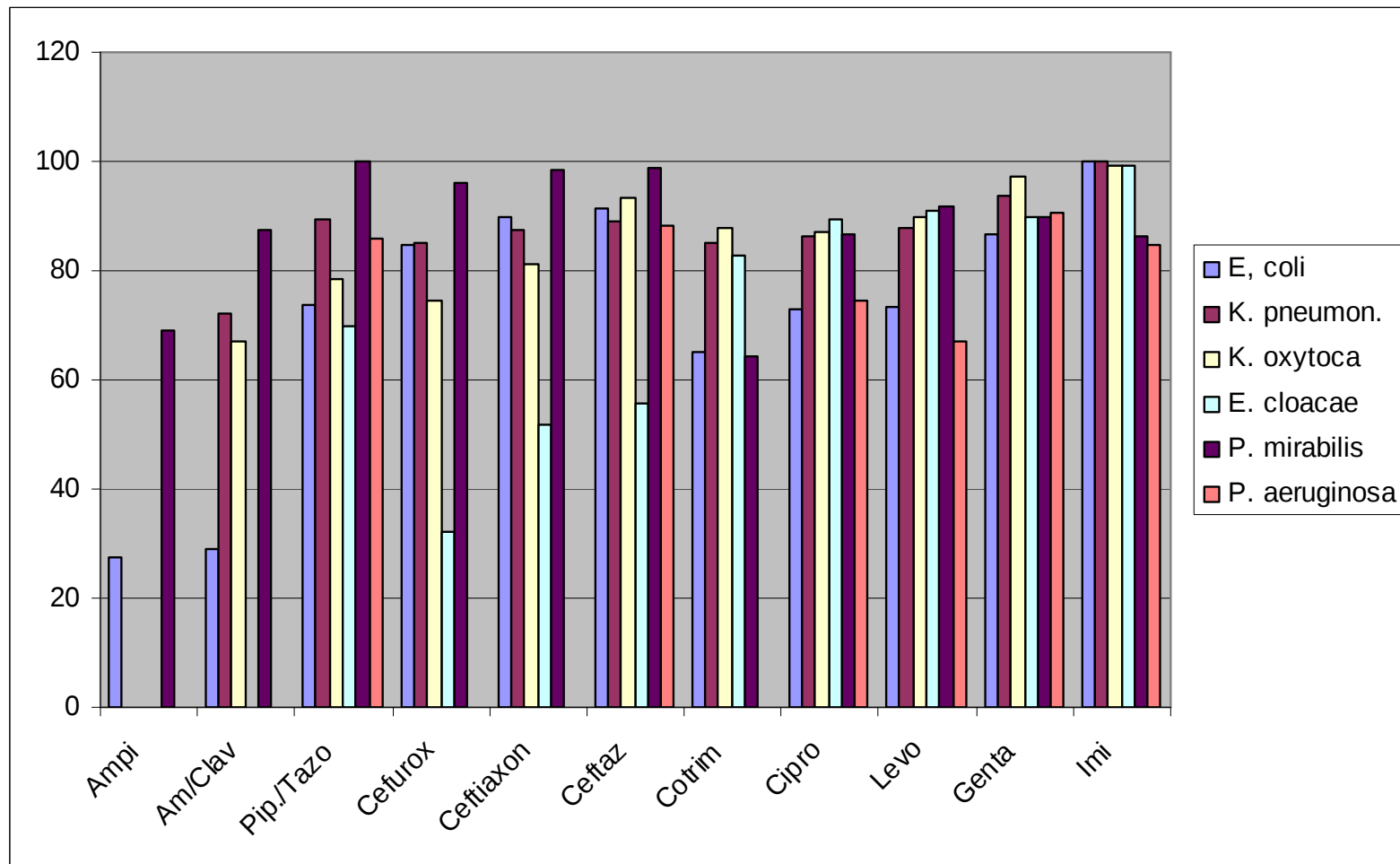
Übersicht der wichtigsten antibakteriellen Antiinfektiva

Gruppe	Wichtige Derivate	
Betalaktam-Antibiotika	Penicilline, Cefalosporine, Peneme	
Gyrase-Hemmer (Fluochinolone)	Norfloxacin Levofloxacin Ciprofloxacin	Moxifloxacin Gatifloxacin Garenoxacin
Tetracycline	Minocyclin	Doxycyclin
Aminoglycoside	Neomycin Gentamycin Tobramycin	Netilmicin Amikacin
Makrolide	Erythromycin Azithromycin Clarithromycin	Roxithromycin Telithromycin
Lincosamide	Clindamycin	
Glykopeptide	Vancomycin	Teicoplanin
Streptogramine	Quinupristin/Dalfopristin	
Oxazolidinone	Linezolid	
Polymyxine	Polymyxin B	Colistin
Sulfonamid-Diaminopyrimidin-Kombinationen	Co-trimoxazol	Co-tetroxacin
Nitrofurane	Nitrofurantoin	Nitrofurazon

Resistenzstudie der PEG

Ergebnisse der Analyse des Jahres 2010

% sensible Stämme



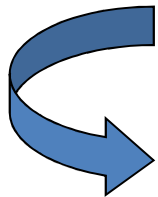
M. Kresken et al. ,2012

Resistenzsituation uropathogener E.coli

Ergebnisse der Aresc-Studie:

243 Patientinnen aus Deutschland

Empfindlichkeit von E. coli:	<i>Fosfomycin</i>	97,9 %
	<i>Ciprofloxacin</i>	95,4 %
	<i>Nitrofurantoin</i>	92,5 %
	<i>Cefuroxin</i>	91,3 %
	<i>Amoxicillin/Clavulansäure</i>	88,9 %
	<i>Cotrimoxazol</i>	74,0 %
	<i>Ampicillin</i>	59,2 %

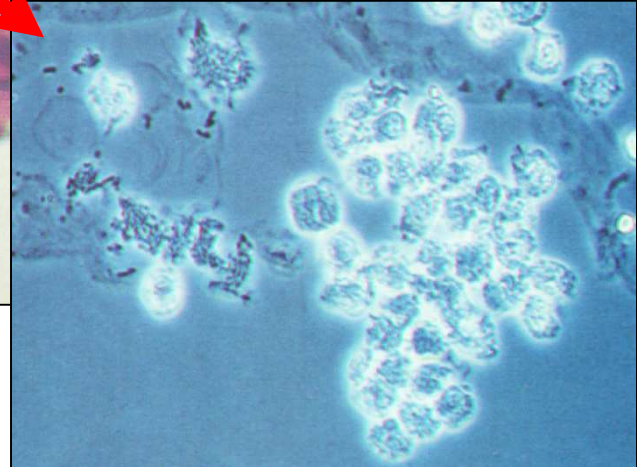
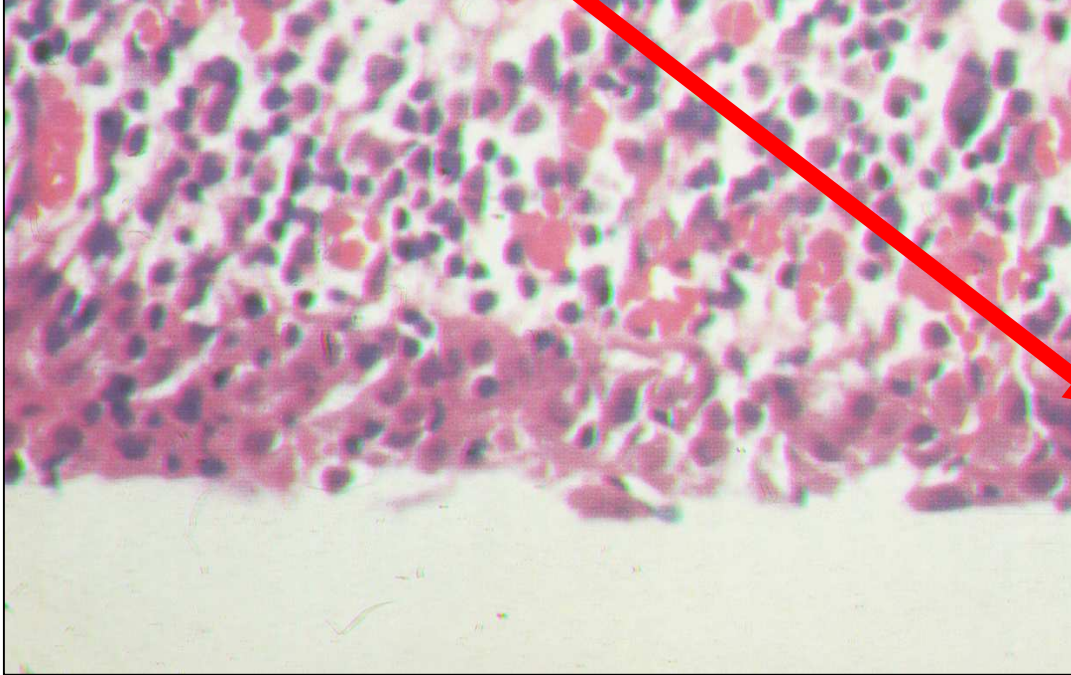
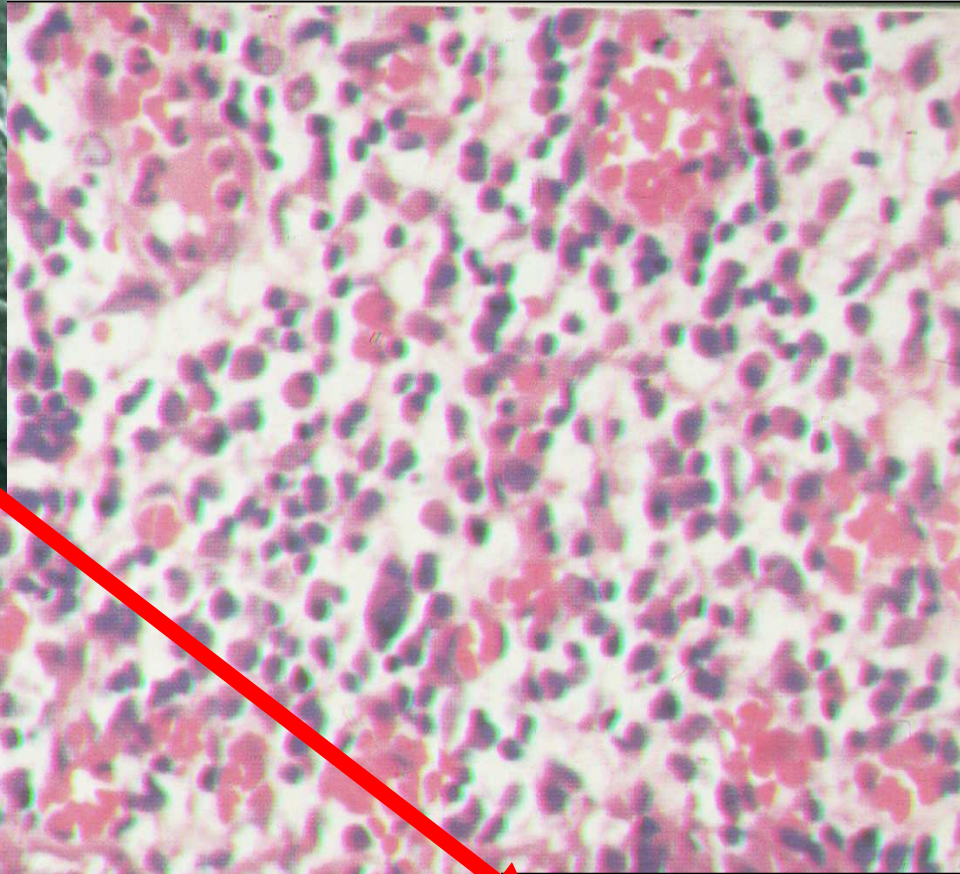
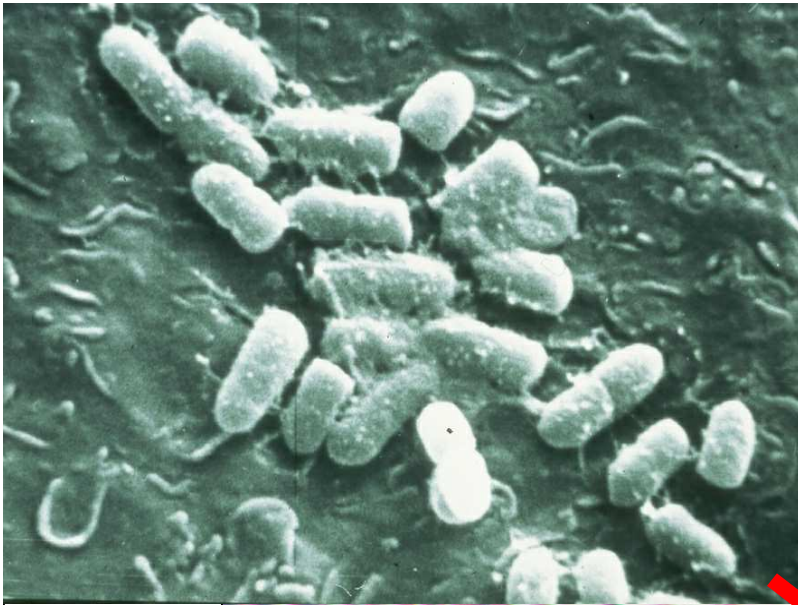


Für eine empirische Therapien sollte die Empfindlichkeit eines Antibiotikums von >(80)-90% vorausgesetzt werden.

Arbeitsgemeinschaft „Harnwegsinfektion“ der PEG

S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten

F.M.E. Wagenlehner, G. Schmiemann, U. Hoyme, R. Fünfstück,
E. Hummers-Pradier, M. Kaase, E. Kniehl, I. Selbach, U. Sester,
W. Vahlensieck, D. Watermann und K.G. Naber



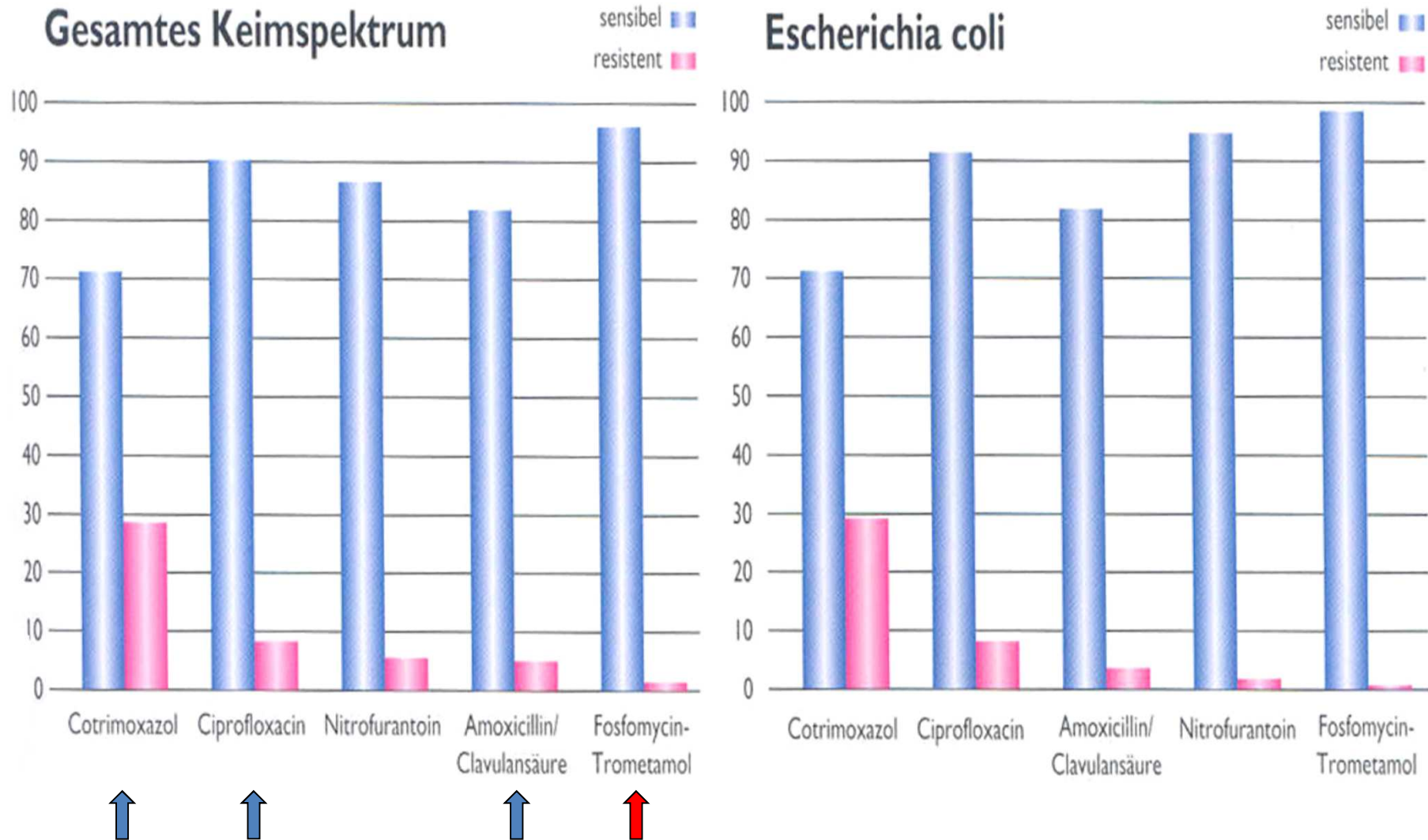
Untere Harnwegsinfektion

R. Fünfstück, 2012

Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren) in der Prämenopause.

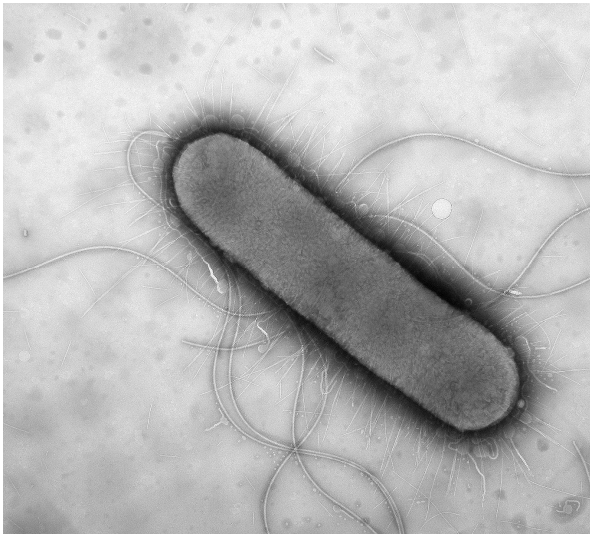
Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl		
Fosfomycin-Trometamol	3000mg 1 ×	1 Tag
Nitrofurantoin	50mg 4 × tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT	100mg 2 × tgl.	5 Tage
Pivmecillinam*	200mg 2 × tgl.	7 Tage
Pivmecillinam*	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Mittel der zweiten Wahl		
Ciprofloxacin	250mg 2 × tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500mg 1 x tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250mg 1 × tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200mg 2 × tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100mg 2 × tgl.	3 Tage
Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (Escherichia coli Resistenz < 20%)		
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl	3 Tage
Trimethoprim	200mg 2 × tgl.	5 Tage
RT= Retardform (= Makrokristalline Form) *nicht in Deutschland, aber in Österreich und Skandinavien gelistet		

Resistenzsituation uropathogener Mikroorganismen

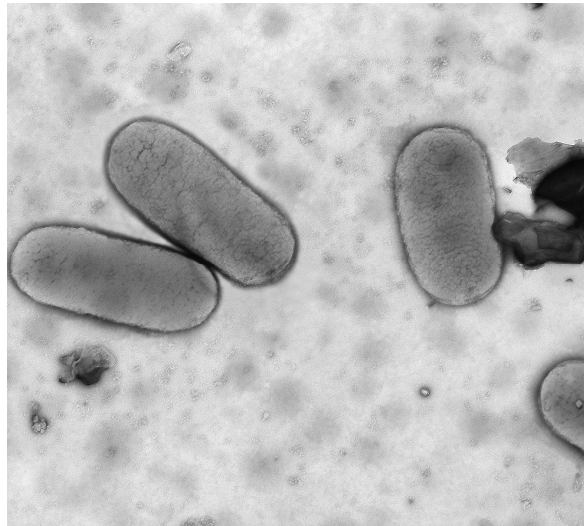


K.G.Naber et al. : Eur Urol 2008;54:1164-1178

Beeinflussung der Pili-/Fimbrienbildung durch Fosfomycin



E.coli mit Pili

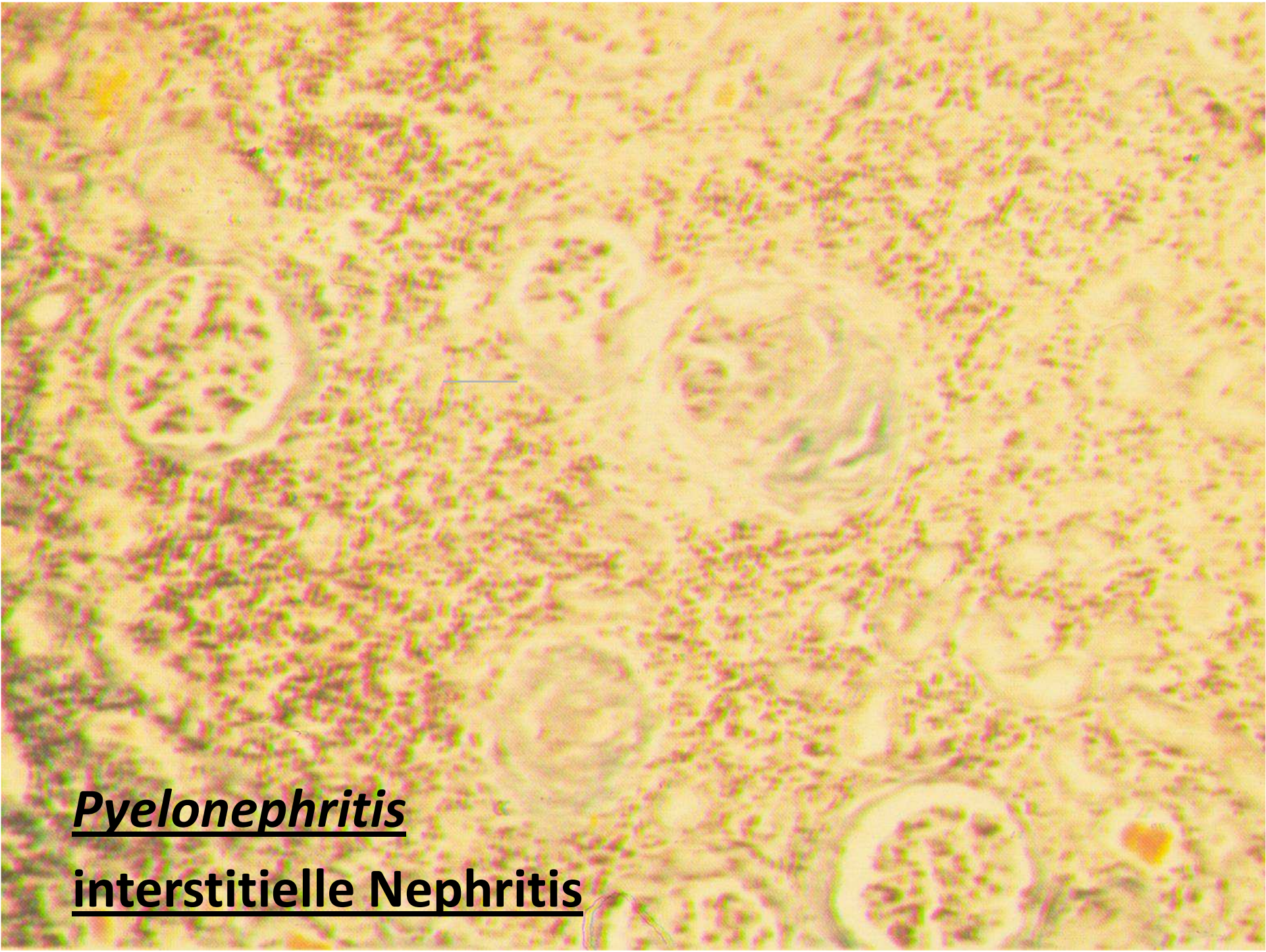


Einfluß einer subinhibitorischen Konzentration von Fosfomycin

0,25 x MIC; 0.50 ug/ml



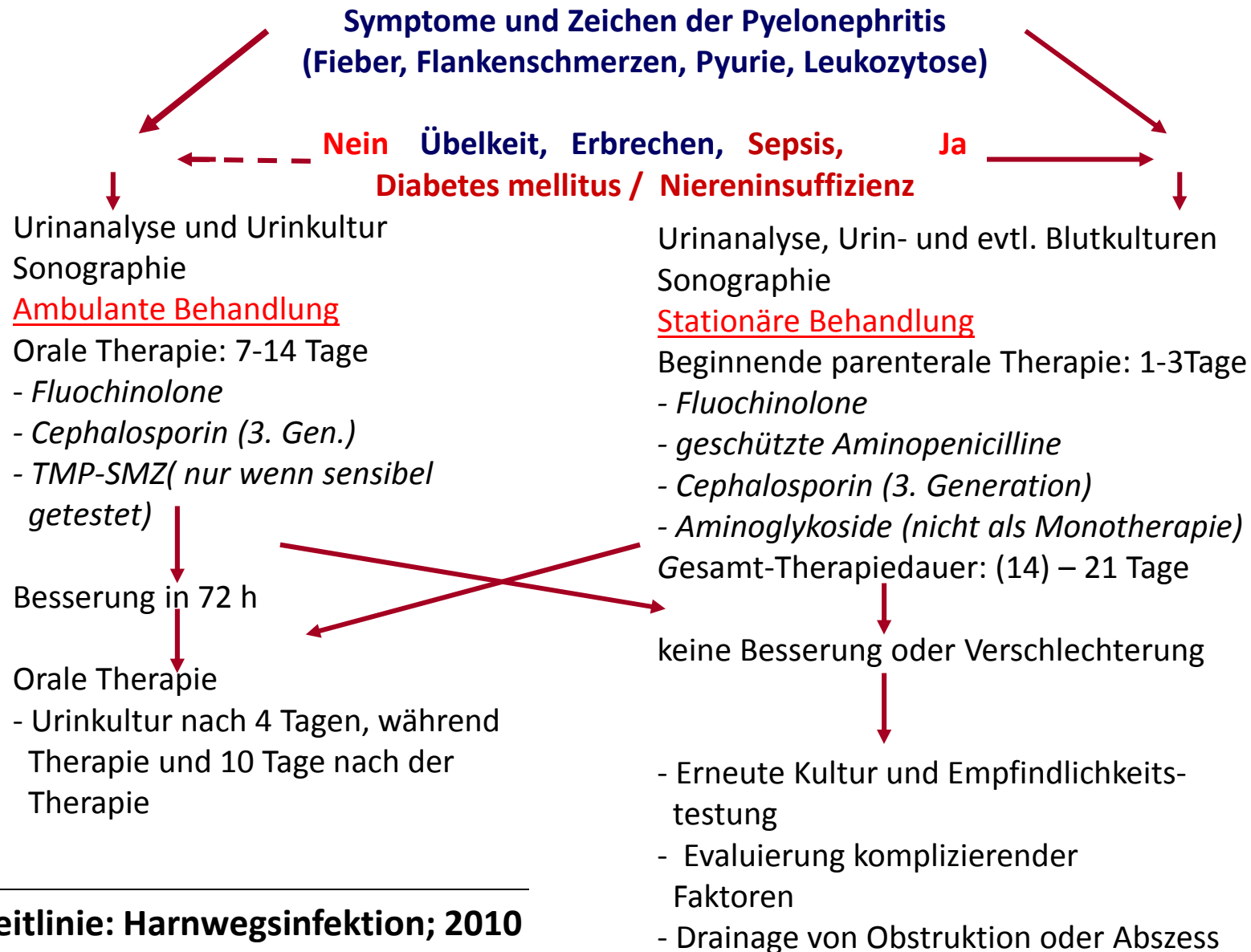
0,5 x MIC; 0,250 ug/ml

A light micrograph of a kidney section stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows several renal tubules. The tubules are lined by a simple cuboidal epithelium. The surrounding interstitial space is densely infiltrated with inflammatory cells, primarily lymphocytes and some plasma cells, which is characteristic of interstitial nephritis. Some tubules show signs of atrophy and distortion. The overall architecture of the renal cortex is disrupted by the inflammatory infiltrate.

Pyelonephritis

interstitielle Nephritis

Algorhytmus zur Therapie der akuten Pyelonephritis



Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren) in der Prämenopause (S 3-Leitlinie : Harnwegsinfektion ; 2010)

Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen		
Mittel der ersten Wahl	Tagesdosis	Dauer
Ciprofloxacin ¹	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage
Ciprofloxacin RT	1000mg 1 × tgl.	7-10 Tage
Levofloxacin ¹	(250-) 500mg 1 × tgl.	7-10 Tage
Levofloxacin	750mg 1 × tgl.	5 Tage
Mittel der zweiten Wahl (gleiche klinische Effektivität, mikrobiologisch nicht gleichwertig mit Fluorchinolonen)		
Cefpodoximproxetil	200 mg 2 × tgl.	10 Tage
Ceftibuten	400 mg 1 × tgl.	10 Tage
Bei bekannter Erregerempfindlichkeit (nicht zur empirischen Therapie)		
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl.	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure ^{2,3}	0,875/0,125 g 2 × tgl.	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure ^{2,3}	0,5/0,125 g 3 × tgl.	14 Tage
¹ Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen. ² Nicht bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht. ³ Vorzugsweise für Gram-positive Erreger.		
RT = Retardform		

Klassifikation und Bewertung einer Harnwegsinfektion bei einer Niereninsuffizienz

- ★ Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion (bis Stadium 3; GFR bis 30 ml/min) und regulären anatomischen Verhältnissen kann eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) als unkompliziert eingeschätzt werden. Eine Progression der Niereninsuffizienz ist nicht zu erwarten.
- ★ Eine akute Pyelonephritis muss aber, bes. bei einer Niereninsuffizienz (Stadium 3 bis 5) als komplizierte Erkrankung bewertet werden. Dadurch können sich eine Progression der Niereninsuffizienz und eine Urosepsis entwickeln.

Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Medikament	Dosierung	Dosisanpassung (GFR ml/min./1,73 m ²)		
		> 50	50 – 10	<10
Ciprofloxacin	400 mg i.v. 500 bis 750 mg oral, alle 12 Stunden	100 %	50 – 75 %	50 %
Levofloxacin	250 bis 750 mg alle 24 Stunden	100 %	500 bis 750 mg init. Dosierung, dann 250 bis 750 mg alle 24 Stunden	500 mg init. Dosierung, dann 250 bis 500 mg alle 48 Stunden
Gatifloxacin	400 mg alle 24 Stunden	100 %	400 mg als init. Dosierung, dann 200 mg täglich	400 mg als initiale Dosis, dann 200 mg
Amoxicillin	250 bis 500 alle 8 Stunden	alle 8 Stunden	alle 8 Stunden	alle 24 Stunden
Ampicillin/ Sulbactam	1 bis 2 g Ampicillin und 0,5 bis 1 g Sulbactam alle 6 bis 8 Stunden	100 % (GFR > 30)	alle 12 Stunden (GFR 15 bis 29)	alle 24 Stunden (GFR 5 bis 14)
Cefaclor	250 bis 500 mg alle 8 Stunden	100 %	50 bis 100 %	50 %
Cefmandole	0,5 bis 1 g alle 4 bis 8 Stunden	alle 6 Stunden	alle 6 bis 8 Stunden	alle 8 bis 12 Stunden
Cefazolidine	0,25 bis 2 g alle 6 Stunden	alle 8 Stunden	alle 12 Stunden	50 % alle 24 bis 48 Stunden
Cefotaxime	1 bis 2 g alle 6 bis 12 Stunden	alle 6 Stunden	alle 12 Stunden	alle 24 Stunden oder 50 %
Cefixime	200 mg alle 12 Stunden	100 %	75 %	50 %
Trimethoprim	100 mg alle 12 Stunden	alle 12 Stunden	alle 12 Stunden (GFR > 30%); alle 18 Stunden (GFR 10 to 30 %)	alle 24 Stunden

Harnwegsinfektionen bei Diabetes mellitus

- bei Diabetes mellitus werden vermehrt Infektionen im Urogenitaltrakt beobachtet
→ 3fach höhere Prävalenz für eine Infektion
- Zunahme von Infekten bei neurologischen Erkrankungen (Demenz, Blasendysfunktion, Inkontinenz, Resturin)
- eine asymptomatische Bakteriurie tritt bei Diabetes mellitus in etwa 25% aller Fälle auf

Harnwegsinfektionen bei Diabetes mellitus

Infektionen sind relativ unproblematisch bei Patienten mit einer stabilen Stoffwechselsituation :HbA1c < 8,0%,HbA1c-IDFF < 70mmol/mol, keine Neigung zu Hypo- und Hyperglykämien, bei diabetischer Nephropathie :bis Stadium 2-(3) der Niereninsuffizienz

Infektionen sind problematisch bei instabiler Stoffwechsellage. Patienten sollten stationär betreut werden,um metabolische und infektiologische Komplikationen zu vermeiden.

Jede Infektion steigert die Insulinresistenz !

Glukosurie fördert die Kolonisation der Harnwege durch Bakterien mit probelatischer Pathogenität und Virulenz

S 3- Leitlinie : Harnwegsinfektion ; 2010

Diabetic side effects of antimicrobial drugs

Antimicrobial substances	side effects
<u>chinolones</u>	
ciprofloxacin	↑
levofloxacin	↓
gatifloxacin	↑ ↓
norfloxacin	∅
<u>aminoglycosides</u>	
gentamycin	∅
tobramycin	∅
netilmicin	∅
<u>Cotrimoxazol</u>	↓
<u>nitrofurantoin</u>	∅
<u>nitroimidazole</u>	∅
<u>fungal drugs</u>	∅

Antimicrobial substances	side effects
<u>penicillines</u>	
ampicillin	↑
amoxicillin	↓
sulbactam/ampicillin	↑ ↓
ticarcillin	∅
<u>cephalosporines</u>	
cefazolin	∅
cefuroxime	∅
cefotaxime	∅
ceftazidime	↓
cefepime	∅
<u>carbapenems</u>	
imipenem	∅
meropenem	∅
ertapenem	∅

Therapieprobleme bei einer Asymptomatischen Bakteriurie (ASB)

Erkenntnisse aus klinischen Studien

1. Nur begrenzte Beeinflussung von symptomatischen Episoden und chronischer Infektionsverläufe durch eine Antibiotikatherapie möglich
2. Steigendes Risiko für Arzneimittelinteraktionen
3. Induktion bakterieller Resistenzmechanismen
4. Wachsendes Risiko für mikrobiologische Kollateralschäden

Asymptomatische Bakteriurie

- ★ Ältere Frauen und Männer
- ★ Dauerkatheter-Träger
- ★ Diabetes mellitus (stabile Stoffwechselsituation)
- ★ *Dialyse-Patienten*

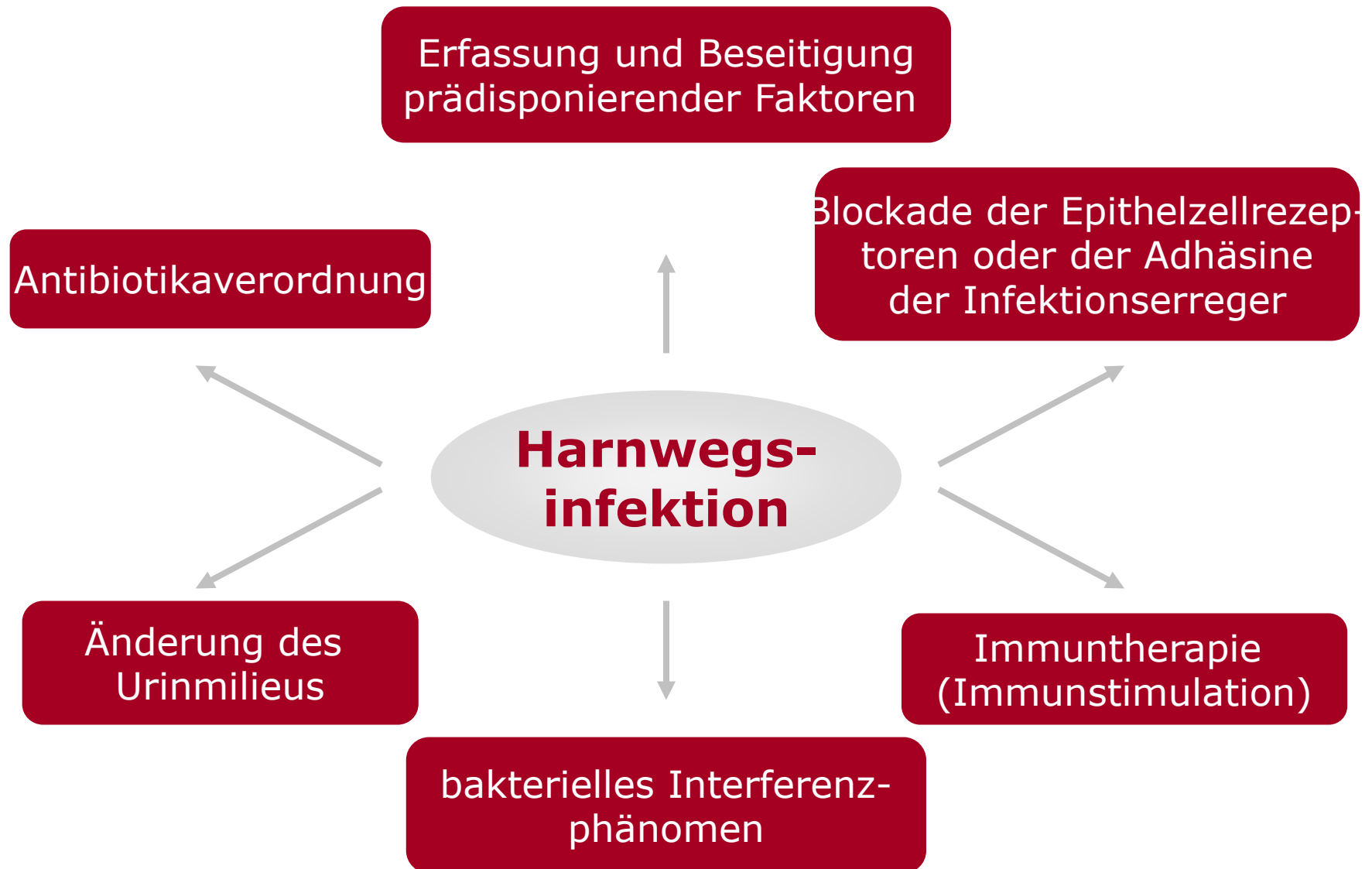
- Diabetes mellitus (nur bei Stoffwechselinstabilität)
- Zustand nach Organtransplantation
- progredienter Krankheitsverlauf bei deutlicher klinischer Beeinträchtigung
z.B. progrediente Niereninsuffizienz
- vor operativen Maßnahmen am Urogenitaltrakt
- Gravidität (Absprache mit Gynäkol.)

**klinisch manifeste
HARNWEGSINFEKTION**

Therapieindikation:

- ★ **NEIN**
- **JA**

Therapiestrategie bei chronischen Harnwegsinfektionen



Reinfektionsstrategie bei chronischen Harnwegsinfekten

> 3 Episoden /Jahr sollte eine Intervention erfolgen .

Dosierung bei Niereninsuffizienz ???

- (Nitrofurantoin) 50-100 mg/Tag)
- Trimethoprim ! 50-100 mg/Tag
- Cotrimoxazol ! 80/400 mg/Tag oder 3x/Woche
- Nitroxolin 1 Kaps. zur Nacht
- (Norfloxacin) 200 mg/Tag
- Ciprofloxacin 125 mg/Tag

Nitrofurantoin zur Reinfektionsprophylaxe

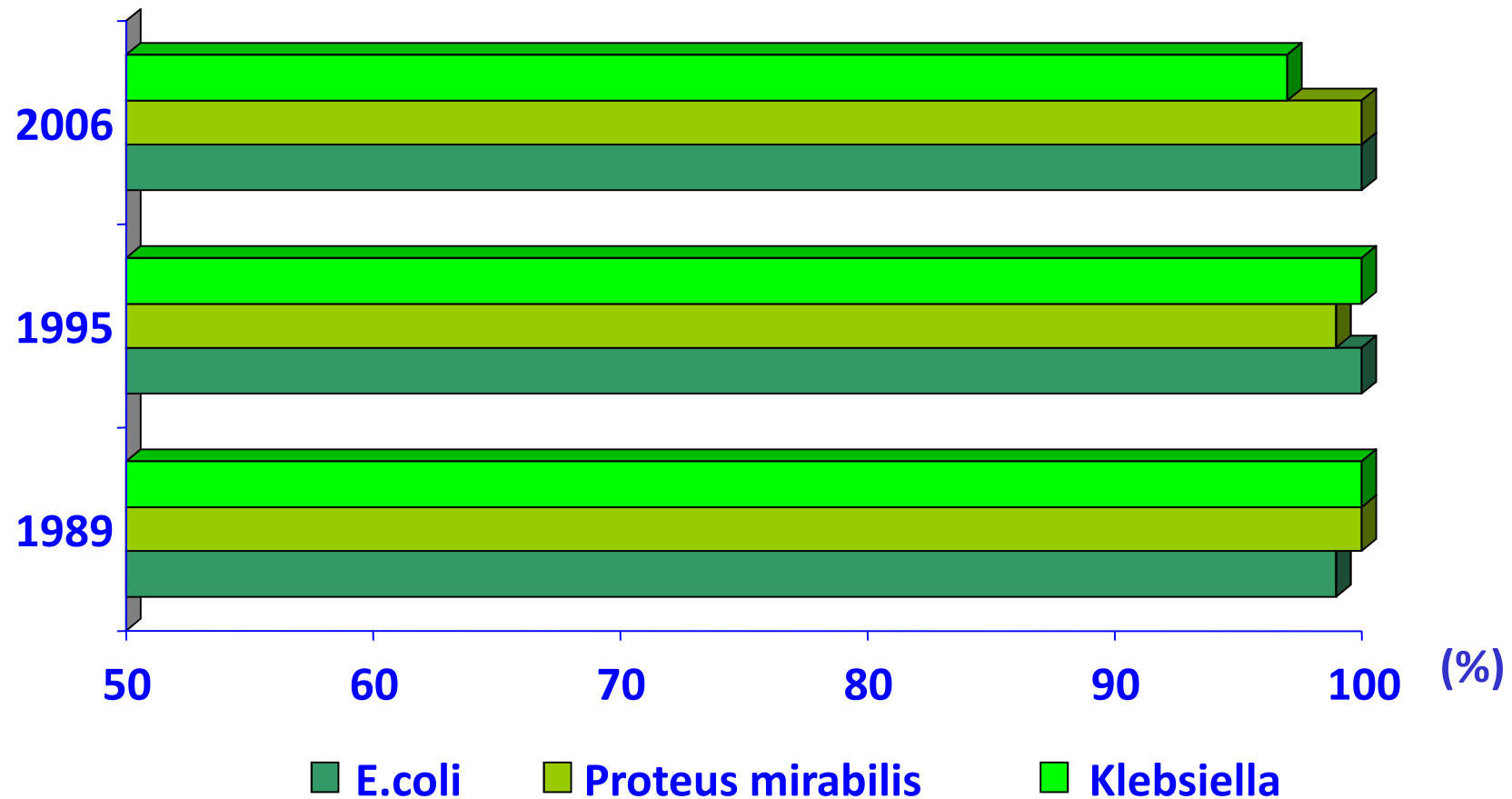
- Nitrofurantoin wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert
- keine bakteriziden Gewebsspiegel
Ausscheidung: nur 2% über Faeces
fast vollständig Elimination über Urin
- sensibel: fast alle gramneg und grampos. Bakterien
nicht aber: Acinetobacter, Pseudomonas, Proteus und Serratia
- **Nebenwirkungen:** bis zu 28% Therapieabbrüche wegen gastrointestinaler NW; NW im Bereich der Lunge (0,001% der Fälle); akute Lebertoxizität 0,0003%; Polyneuropathie (0,0007%; hämatologische NW (0,0004%)
Ein Teil der NW ist mit Vitamin B6-Mangel verbunden, deshalb wird Kombination von Nitrofurantoin mit diesem Vitamin eingesetzt.

Einsatz der Substanz bei Patienten mit Diabetes mellitus ist kritisch zu bewerten !

S 3-Leitlinie : Harnwegsinfektion , 2010

Nitroxolin

Anhaltend gute Sensitivität gegenüber



Quellen Bioscentia, Moers
Labor Dr. Enders, Stuttgart

“Immuntherapie” bei Harnwegsinfektionen (Immunstimulation)

Uro-Vaxom®

- 18 verschiedene E.coli in inaktivierter Form
- “globale Immunstimulation”
(per orale Applikation)

Uni-Vaccin®

- autogene Vaccine
- “individuelle Immunstimulation”
(im. Injektion)

Stro Vac ®

- 10 Stämme verschiedener Mikroorganismen
(im. Injektion)

Ziele

- Aktivierung der wirtspezifischen Immunität
- Stimulation der Sekretion von spezifischen Antikörpern gegen E. coli
- Verbesserung der humoralen und zellvermittelten Immunität

Publikationen

Therapie von Harnwegsinfektion

- **Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011;1:2-20**
- **Deutsches Ärzteblatt 2011; 24: 415-423**
- **Arzneimitteltherapie 2011; 29: 176-184**
- **AWMF-homepage: <http://www.awmf.org>**
- **Deutsche Medizinische Wochenschrift 2012;137: 198-201**