



Wir empfehlen die richtigen Antibiotika für die Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis

Florian M.E. Wagenlehner

**Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Standort Gießen -
Justus-Liebig-Universität Gießen**

Conflicts of interest

Achaogen, Astellas, AstraZeneca, Bionorica, Calixa, Cerexa, DFG, EAU, Galenus, Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Janssen, Leo-Pharma, Merlion, MSD, Pfizer, Rempex, Rosen Pharma, Shionogi, Vifor-Pharma

Interdisziplinäre S3 Leitlinie

**Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und
Management unkomplizierter bakterieller ambulant
erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen
Patienten (Update 2017)**



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
www.p-e-g.org

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



Bundesverband Deutscher
Krankenhauspapotheken e.V.

Metaanalyse – Antibiotika vs. Plazebo in der Therapie der unkomplizierten Zystitis

	Antibiotika vs. Plazebo (OR)	Patienten (n)
Klinischer Erfolg	4,81	1062
Heilung gesamt	4,67	1062
Mikrobiologische Eradikation Behandlungsende	10,67	967
Mikrobiologische Eradikation nach Behandlungsende	5,38	738
Mikrobiologische Reinfektion	0,27	843
Nebenwirkungen	1,643	1068

Nr.6.3.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden: - individuelles Risiko des Patienten - Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit - Effektivität der antimikrobiellen Substanz - unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden) und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen)	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [194,244,335,494]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.3.2	Statement	2017
	Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion prinzipiell geeigneten oralen Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen - Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol - ist die Gefahr für mikrobiologische Kollateralschäden in Form von Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhten Risiko für eine <i>Clostridium difficile</i> assoziierte Colitis bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen am höchsten.	
Evidenzgrad	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

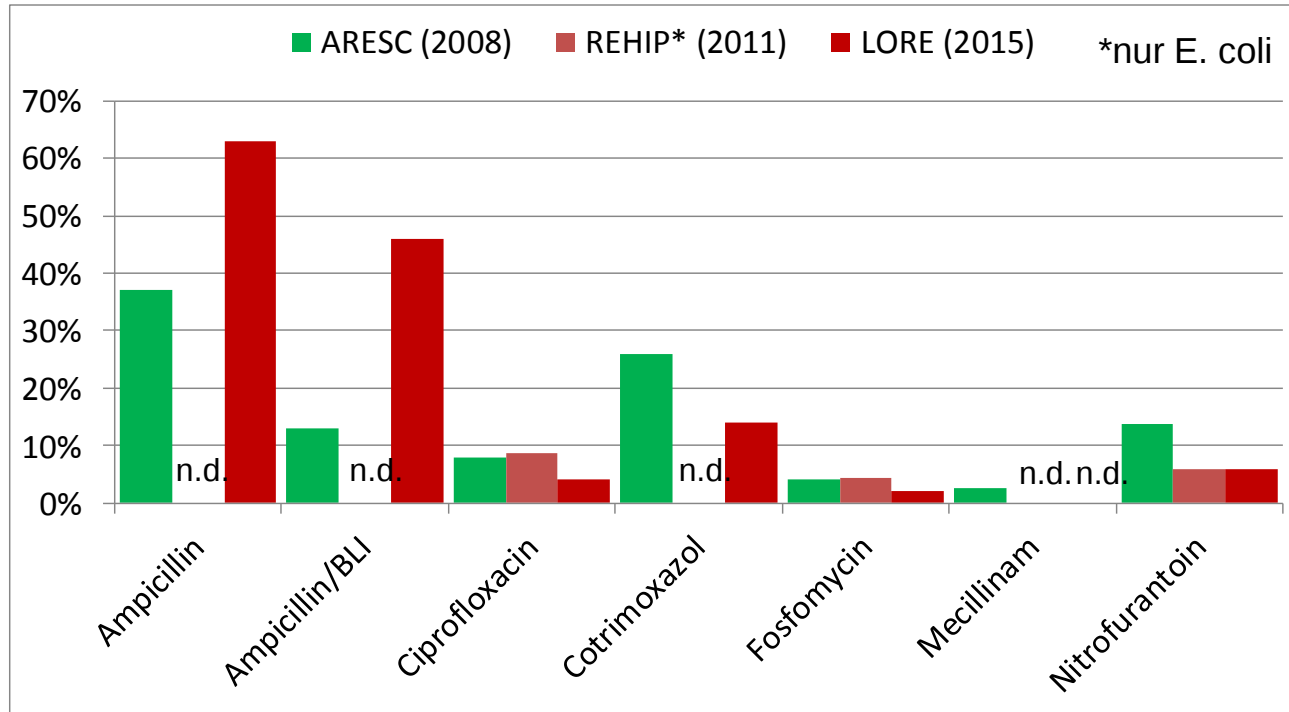
S3 – Leitlinie HWI

antibiotische Therapie der unkomplizierten Zystitis

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Geringe Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:						
Fosfomycintrometamol	3000mg 1 ×	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	50mg 4 × tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT	100mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin	250mg 3 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam	400mg 2-3 × tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt:						
Trimethoprim	200mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	++(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:						
Cefpodoximproxetil	100mg 2 × tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin	250mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin	250mg 1 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin	400mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
RT= Retardform (= Makrokristalline Form)						

Resistenz

Antibiotikaresistenz (i/r) bei unkomplizierter Zystitis in Deutschland



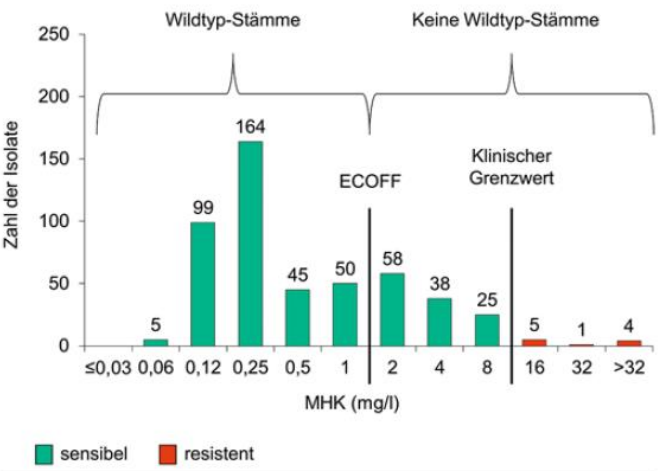
Antibiotikaresistenz *E. coli* bei ambulanten HWI in Europa

Organism (n)/Antimicrobial agent	Percent of isolates susceptible and resistant by country						Significant differences in rates between countries (p values)					
	BE (n = 178)		DE (n = 179)		ES (n = 181)		BE versus DE		BE versus ES		DE versus ES	
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
<i>E. coli</i> (total n = 538)												
Amoxicillin–clavulanic acid	77.0	23.0	81.6	18.4	57.5	42.5	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Cefuroxime	94.4	5.6	87.2	12.8	83.4	16.6	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	n.s.	n.s.
Cefixime	96.1	3.9	89.9	10.1	86.7	13.3	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	n.s.	n.s.
Cefpodoxime	95.5	4.5	89.9	10.1	86.2	13.8	<0.05	<0.05	<0.001	<0.001	n.s.	n.s.
Ceftibuten	97.8	2.2	91.1	8.9	92.3	7.7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	n.s.	n.s.
Ceftriaxone	96.6	3.4	90.5	9.5	89.5	10.5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	n.s.	n.s.
Ciprofloxacin	87.1	12.9	82.7	17.3	59.7	39.8	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Norfloxacin	84.8	12.9	77.1	19.0	53.6	42.0	<0.05	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fosfomycin	98.9	1.1	100	0	97.2	2.8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0.05	<0.05
Nitrofurantoin	99.4	0.6	99.4	0.6	100	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Trimethoprim–sulfamethoxazole	85.4	14.6	80.4	18.4	68.5	30.9	n.s.	n.s.	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Antibiotikaresistenz Mecillinam *E. coli* bei ambulanten HWI in Deutschland

► **Tab. 1** MHK_{50/90}-Werte von Mecillinam (mg/l)

Gruppe (n)	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Alle Isolate (494)	0,25	4
Isolate mit dem ESBL-Phänotyp (23)	1	4
Übrige Isolate (471)	0,25	4



► **Abb. 1** Verteilung der *E. coli*-Isolate nach den MHK-Werten von Mecillinam

Antibiotikaresistenz Nitroxolin *E. coli* bei ambulanten HWI in Deutschland

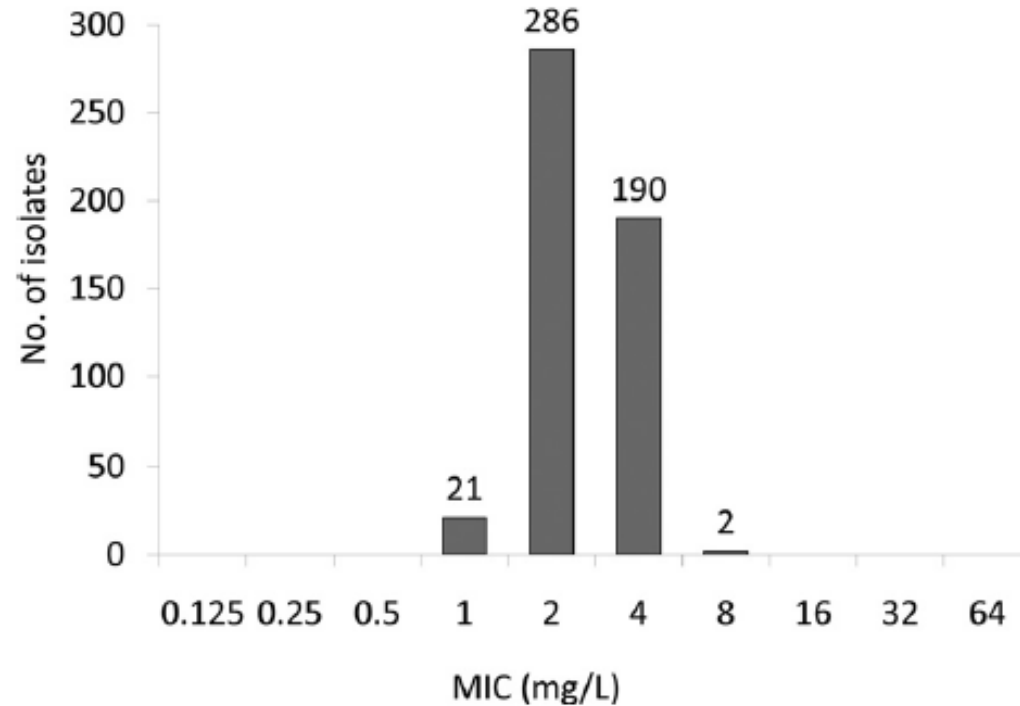


FIG 2 Susceptibilities of 499 *E. coli* isolates to nitroxoline.

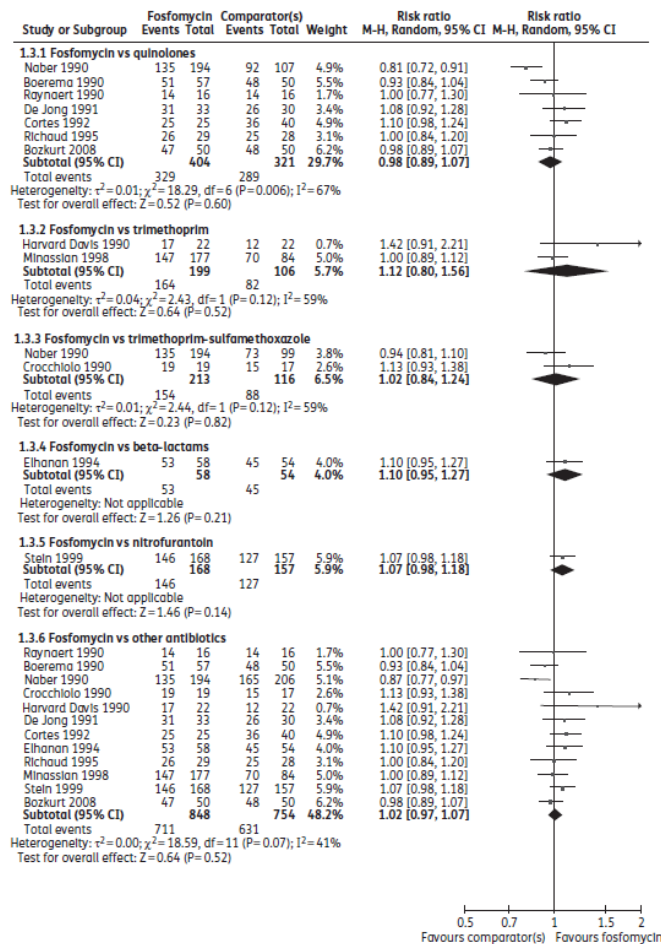
Antibiotikaresistenz *E. coli* bei unkomplizierter Zystitis in München

Table 2 Percentage susceptibility of *E. coli* isolated from women with AUC

Antibiotic	Susceptibility of the antibiotic to <i>E. coli</i> [in %]
Ampicillin	60.3
Ampicillin/sulbactam	65.5
Amoxicillin	69.6
Amoxicillin/clavulanic acid	74.8
Piperacillin	69.6
Piperacillin/tazobactam	91.8
Cefuroxime	90.7
Cefpodoxime	92.9
Cefotaxime	95.6
Ceftazidime	95.3
Imipenem	100
Meropenem	100
Ciprofloxacin	84.9
Levofloxacin	86.3
Moxifloxacin	86.0
Gentamycin	94.0
Tetracycline	74.8
Nitrofurantoin	98.1
Trimethoprim/sulfamethoxazole	74.8
Fosfomycin-trometamol	99.2

Studien

Fosfomycin Metaanalyse (mikrobiologischer Erfolg)



Fosfomycin (3 g einmalig) PK/PD

Table 1

Fosfomycin and comparator agent MICs for ESBL- and carbapenemase-producing *E. coli*

Strain	MIC, µg/mL				
	Fosfomycin	Ciprofloxacin	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Gentamicin	Ertapenem
79,768	1	0.06	0.12	1	0.03
80,083	2	>16	>8	32	0.25
80,960	4	>16	>8	0.5	1
85,332	2	>16	0.12	>32	0.12
88,273	2	>16	0.12	0.5	0.5
89,439	1	>16	>8	>32	1
90,087	2	>16	>8	0.5	0.5
90,789	2	>16	>8	32	2
92,969	4	>16	4	32	2
95,882	2	>16	>8	2	4
N-10-1631	4	>16	>8	0.5	>32
ECMH01	1	>16	>8	>32	>32

Table 2

Fosfomycin pharmacodynamic parameters achieved.

Strain	<i>E. coli</i> Genotype	Fosfomycin MIC (µg/mL)	Fosfomycin $fT_{>MIC}$ h [%]	Fosfomycin $fAUC_{0-24}/MIC$
79,768	wild type	1	24 [100]	29,000
80,083	CTX-M-15,OXA-1	2	24 [100]	14,500
80,960	CTX-M-15,TEM-1	4	24 [100]	7250
85,332	CTX-M-14,TEM-1	2	24 [100]	14,500
88,273	NDM-1	2	24 [100]	14,500
89,439	CTX-M-15,TEM-1,OXA-1	1	24 [100]	29,000
90,087	CTX-M-15,OXA-1	2	24 [100]	14,500
90,789	CTX-M-15,OXA-1	2	24 [100]	14,500
92,969	KPC-3,TEM-1	4	24 [100]	7250
95,882	CTX-M-15,OXA-1	2	24 [100]	14,500
N-10-1631	KPC-3,TEM-1	4	24 [100]	7250
ECMH01	CTX-M-15,OXA-1	1	24 [100]	29,000

Table 3

Fosfomycin reductions in log₁₀ CFU relative to baseline of *E. coli* when simulating urinary concentrations after a single 3-g oral dose^a.

Log ₁₀ killing at:						
Strain (Fosfomycin MIC, µg/mL)	1 h	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
79,768 (1)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
80,083 (2)	3.2	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
80,960 (4)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
85,332 (2)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
89,439 (1)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
90,087 (2)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
90,789 (2)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
92,969 (4)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
95,882 (2)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
N-10-1631 (4)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0
ECMH01 (1)	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0	≥4.0

^a Growth reduction relative to initial inoculum.

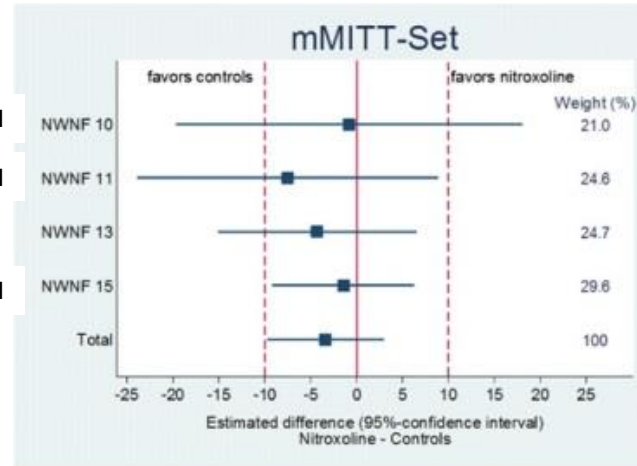
Nitroxolin 3x250mg vs. Cotrimoxazol 2x960mg oder Norfloxacin 2x400mg: eine Individualpatientendaten Metaanalyse

Cotrimoxazol

Cotrimoxazol

Norfloxacin

Cotrimoxazol

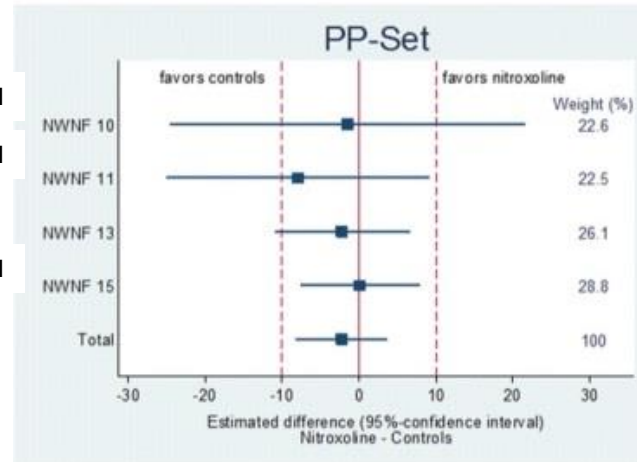


Cotrimoxazol

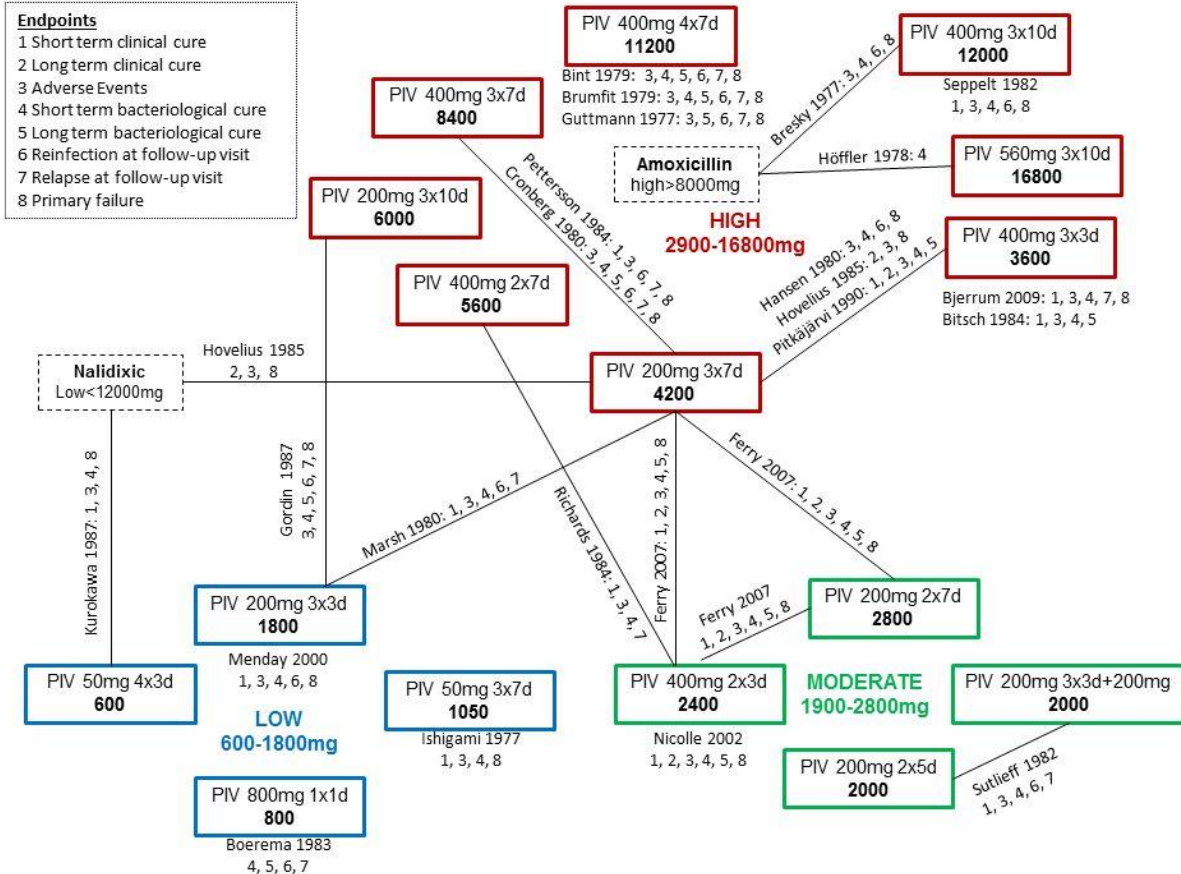
Cotrimoxazol

Norfloxacin

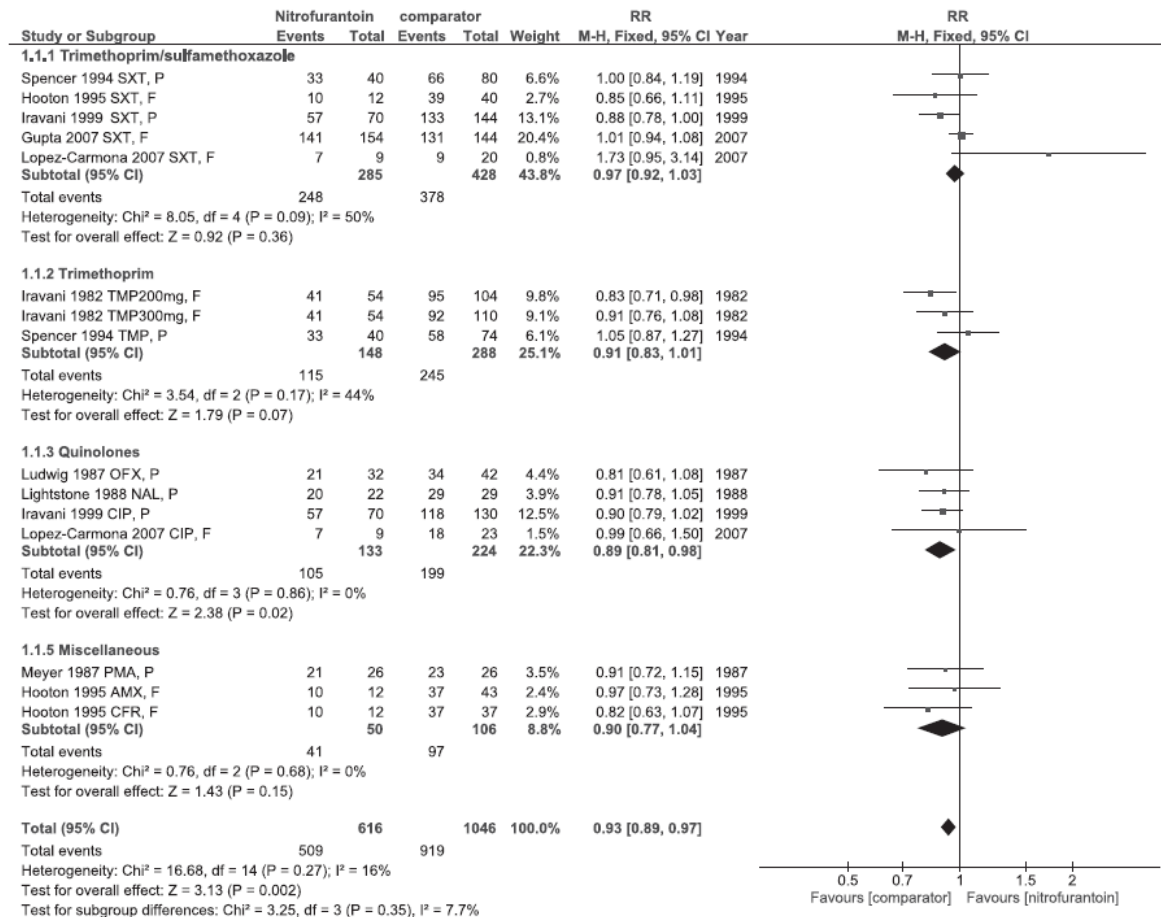
Cotrimoxazol



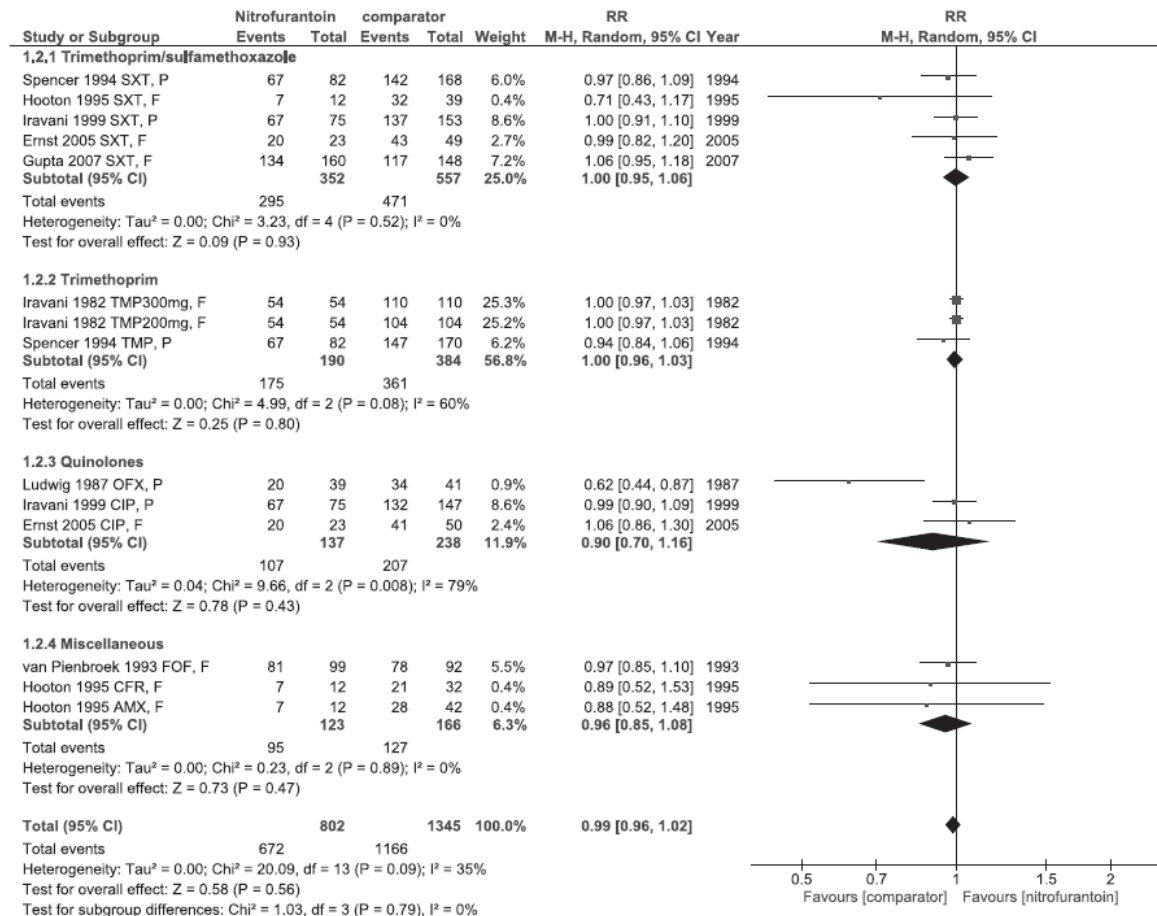
Pivmecillinam Netzwerkmetaanalyse



Nitrofurantoin Metaanalyse (mikrobiologischer Erfolg)



Nitrofurantoin Metaanalyse (klinischer Erfolg)



Nitrofurantoin 5 Tage vs. Fosfomycin SD bei akuter unkomplizierter Zystitis

	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI)	P Value ^a
Clinical and Bacteriologic Outcome	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)		
Primary Outcome				
Clinical response at 28 d ^b				
Clinical resolution	171/244 (70)	139/241 (58)	12 (4-21)	.004
Clinical failure	66/244 (27)	94/241 (39)		
Indeterminate	7/244 (3)	8/241 (3)		
Missing ^c	11 (4)	17 (7)		
Secondary Outcomes				
Clinical response at 14 d				
Clinical resolution	184/247 (75)	162/247 (66)	9 (1-17)	.03
Clinical failure	56/247 (23)	75/247 (30)		
Indeterminate	7/247 (3)	10/247 (4)		
Missing ^c	8 (3)	11 (4)		
Microbiologic response at 28 d ^b				
Culture obtained/baseline culture positive	175/194 (90)	163/183 (89)		
Bacteriologic success through 28 d	129/175 (74)	103/163 (63)	11 (1-20)	.04
Bacteriologic success failure by 28 d	46/175 (26)	60/163 (37)		
Microbiologic response at 14 d				
Culture obtained/baseline culture positive	177/194 (91)	165/183 (90)		
Bacteriologic success through 14 d	146/177 (82)	121/165 (73)	9 (0.4-18)	.04
Bacteriologic success failure by 14 d	31/177 (18)	44/165 (27)		

^a Calculated using χ^2 test.

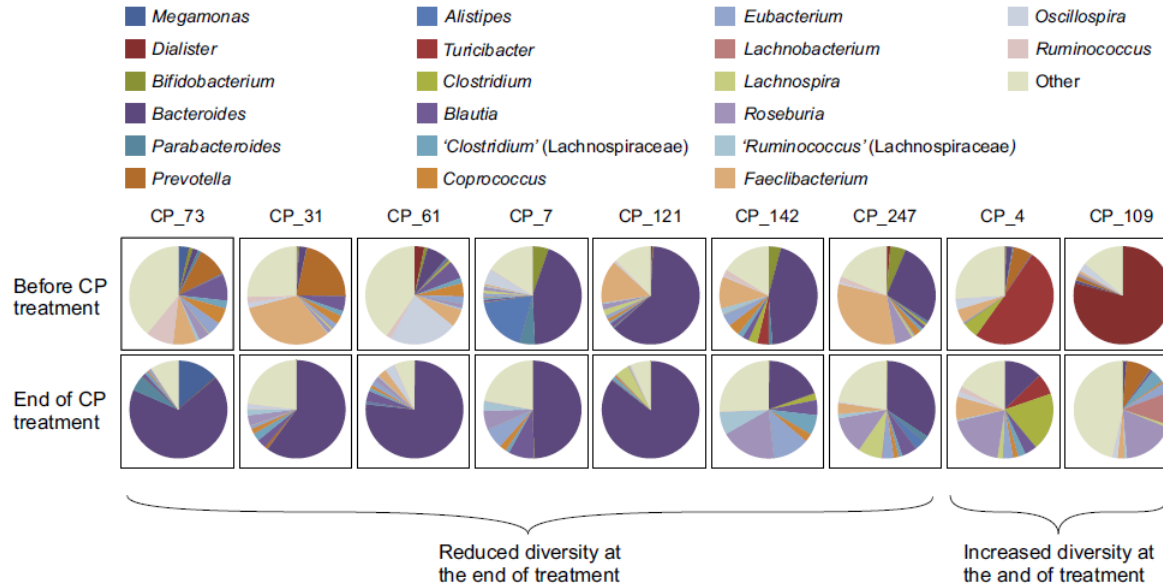
^b Clinical response was defined as clinical resolution (complete resolution of symptoms and signs of urinary tract infection without prior failure), failure (need for additional or change in, antibiotic treatment due to a urinary tract infection, or discontinuation due to lack of efficacy), or indeterminate (either persistence of symptoms without objective evidence of infection or any extenuating circumstances precluding a classification of clinical resolution/failure). Microbiologic response was defined as resolution (eradication of the infecting strain with no recurrence of bacteriuria [$<10^3$ colony-forming units/mL] during follow-up) or failure (bacteriuria $\geq 10^3$ colony-forming units/mL with the infecting strain).

^c Number of patients with missing data on this outcome measure and thus not included in this analysis (see eTables 2 and 3 in Supplement 3 for multiple imputation and sensitivity analyses for missing data).

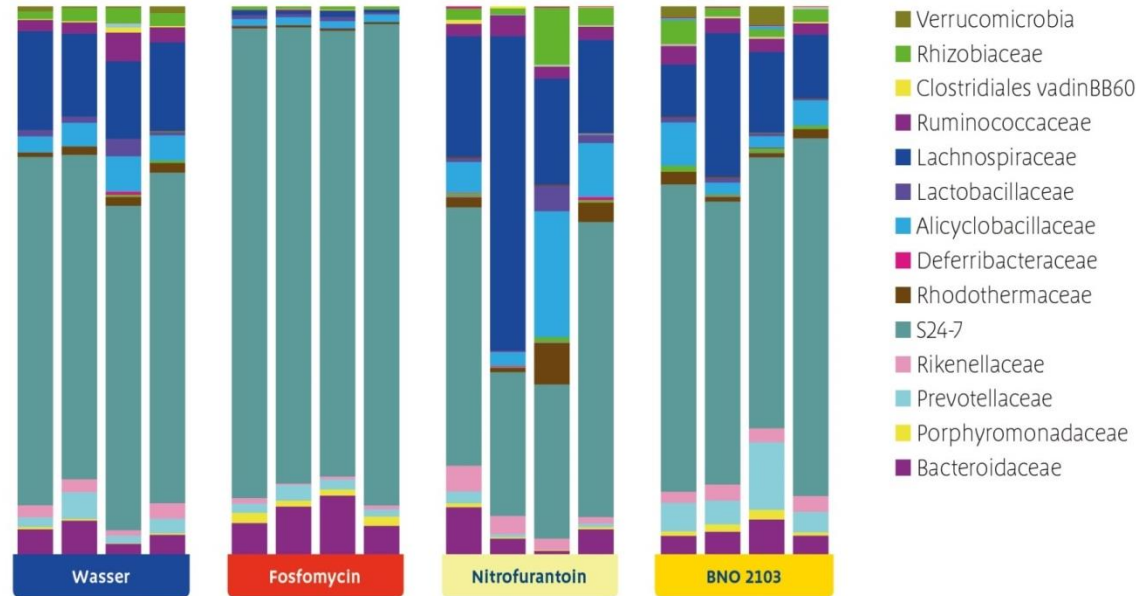
A dramatic, apocalyptic scene featuring a massive nuclear mushroom cloud rising from a city at night. The city is illuminated by a bright, glowing orange line that stretches across the horizon, suggesting a massive fire or explosion. The sky is dark and cloudy, with some smaller smoke plumes visible in the distance. The overall tone is one of destruction and environmental catastrophe.

Kollateralschaden Mikrobiom

Starke Mikrobiomverschiebungen durch Ciprofloxacin-Therapie



Einfluss auf das Mikrobiom von Fosfomycin- und Nitrofurantoin im Vergleich zu Phytotherapie



Gessner A (2016): "The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". 31st Annual EAU Congress, Munich 2016. | Naber, KG et al. (2017). How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. Clinical Phytoscience 3:8.

epidemiologische Auswirkungen von Antibiotika

Substanzgruppe	Effekte auf kollaterale Flora	Kompartiment
Aminoglykoside	ESBL ↑	-
Carbapeneme	MRSA ↑↑↑ VRE ↑↑↑ <i>P. aeruginosa</i> ↑↑↑ <i>S. maltophilia</i> ↑↑	Stuhlflora
Cephalosporine	ESBL ↑↑↑ <i>C. difficile</i> ↑↑	Stuhlflora
Fluorchinolone	ESBL ↑↑ MRSA ↑↑ <i>C. difficile</i> ↑↑	Stuhlflora Hautflora
Fosfomycin	-	-
Nitrofurantoin	-	-
Nitroxolin	-	-
Penicilline	ESBL ↑	Stuhlflora
Pivmecillinam	-	-
Sulfonamide	ESBL ↑	Stuhlflora

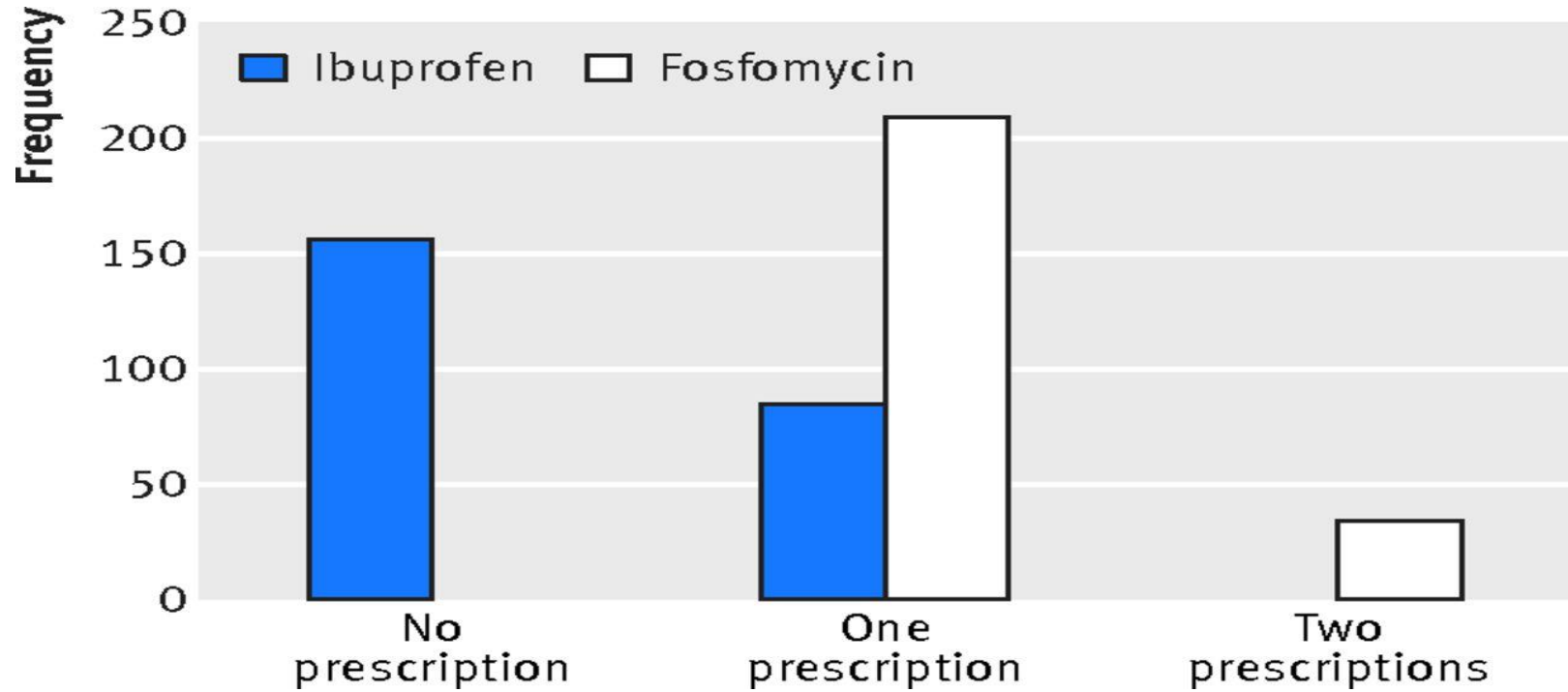
Antibiotikverschreibungen Zystitis

Antibiotikaverbrauch bei Diagnosen N10, N30.0, N30.9, N39.0 für weibliche Versicherte ohne Krankenhausaufenthalte in den letzten vier Wochen vor Verordnung (Wiss. Institut der AOK)

Antibiotikum	IV/ 2010	IV/ 2015
Trimethoprim (TMP)	18.979	20.626
Sulfamethoxazol/TMP	230.824	142.290
Ciprofloxacin	225.643	241.016
Norfloxacin	49.620	30.116
Levofloxacin	43.184	35.597
Nitrofurantoin	33.959	44.471
Fosfomycin	41.206	185.309
Nitroxolin	9.278	6.722

Nicht antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

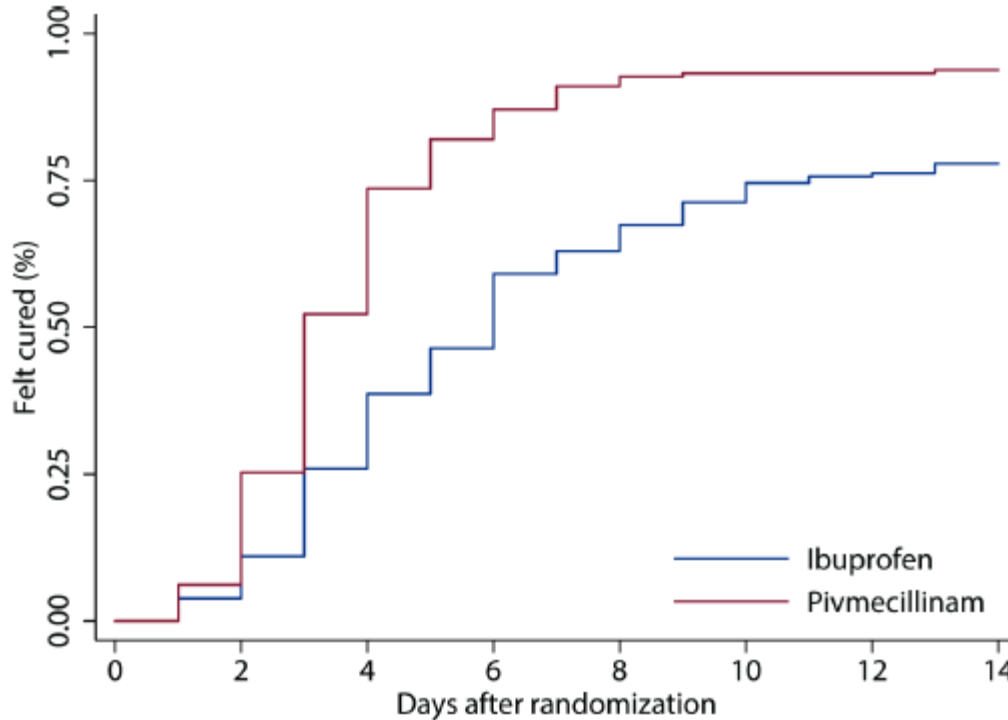
Ibuprofen (400mg 3x/ Tag/ 3 Tage) vs. Fosfomycin (3g einmalig)



Ibuprofen (400mg 3x/ Tag/ 3 Tage) vs. Fosfomycin (3g einmalig) – 6 Monate follow up

	Ibuprofen (n=241)	Fosfomycin (n=243)	p-value
Pyelonephritis, n (%)	5 (2.1)	1 (0.4)	0.122
Early relapse symptoms (at day 8–14), n (%)	13 (5.4)	7 (2.9)	0.179
Recurrent UTI (beyond day 14), n (%)	14 (5.8)	27 (11.1)	0.049

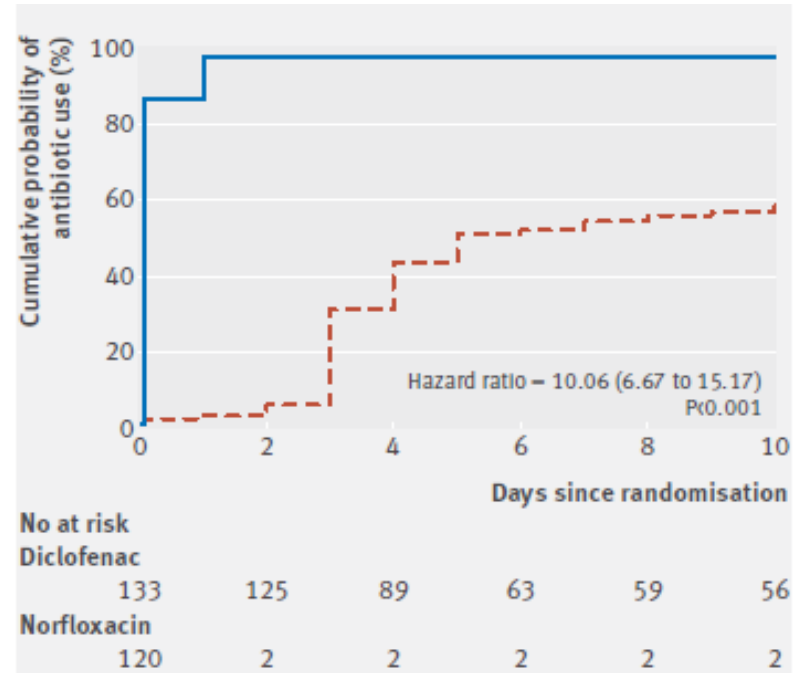
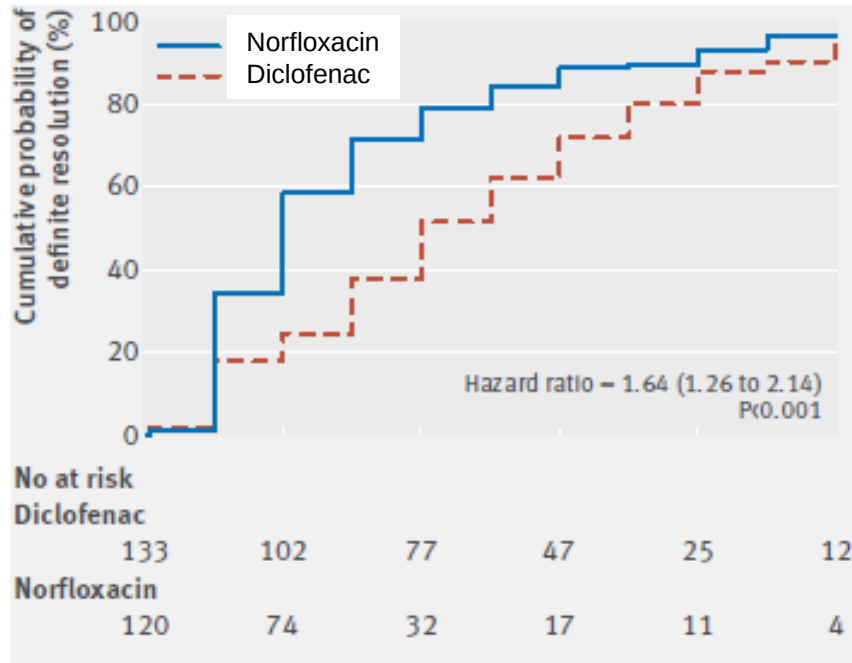
Ibuprofen (600mg 3x/ Tag/ 3 Tage) vs. Pivmecillinam (200mg 3x/ Tag/ 3 Tage)



Number at risk

Ibuprofen	181	174	134	97	67	52	44	40
Pivmecillinam	178	167	85	32	16	12	12	11

Diclofenac (75mg 2x/ Tag/ 3 Tage) vs. Norfloxacin (400mg 2x/ Tag/ 3 Tage)



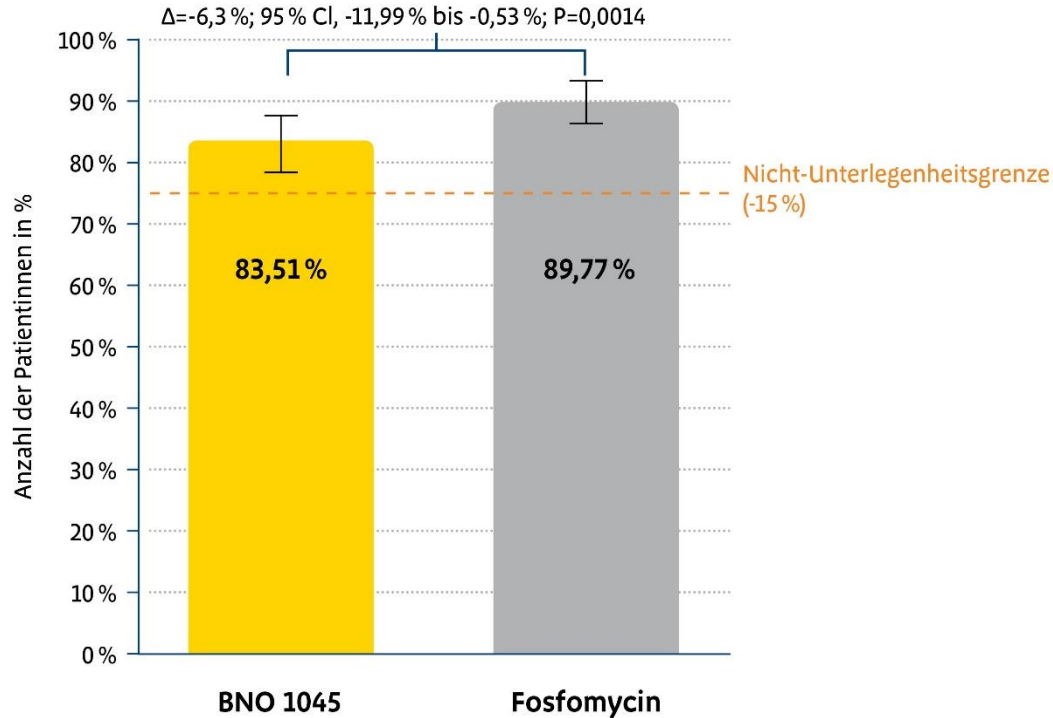
Was sagt die S3-Leitlinie

Nr.6.1.3	Statement	2017
Evidenzgrad V	Bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen. Expertenkonsens basierend auf: [72,149] Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

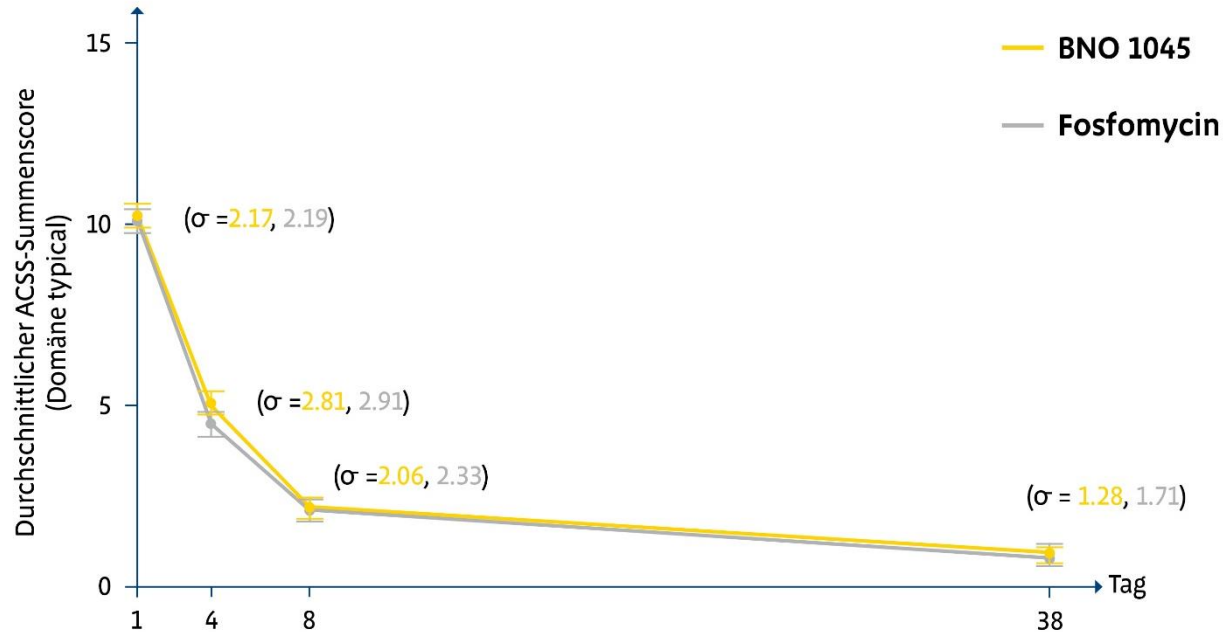
Nr.6.1.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden kann die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [49,72,143,462]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

**Ist Phytotherapie
eine Alternative
bei der
Behandlung der
akuten, unkomplizierten
Zystitis?**

BNO 1045 (3x2/ Tag/ 7 Tage) vs. Fosfomycin (3g einmalig)



BNO 1045 (3x2/ Tag/ 7 Tage) vs. Fosfomycin (3g einmalig)



*Gemessen mit dem ACSS Fragebogen, Domäne „typische Symptome“

Auftreten von Pyelonephritiden bei nicht antibiotischer Therapie

- Bei 0,3% in der Fosfomycin-Gruppe und
- Bei 1,5% in der BNO 1045-Gruppe kam es zu einer Pyelonephritis (bei 3 der 5 Fälle jeweils bereits am ersten/ zweiten Behandlungstag)

Studie	Inzidenz einer Pyelonephritis (n)
CanUTI-7 BNO 1045 vs. Fosfomycin	5 [1,5%](BNO 1045), 1 [0,3%] (Fosfomycin)
Bleidorn et al. (2010) Ibuprofen vs. Ciprofloxacin	Nicht spezifiziert
Gagyor et al. (2015) Ibuprofen vs. Fosfomycin	5 [2%] (Ibuprofen), 1 [0,4%] (Fosfomycin)
Kronenberg et al. (2017) Diclofenac vs. Norfloxacin	6 [5%] (Diclofenac), 0 [0%] (Norfloxacin)

Therapie der akuten, unkomplizierten Zystitis

- **Akute unkomplizierte Zystitis häufige Infektion mit häufigen Antibiotikaverschreibungen**
- **Nischen-Antibiotika bei Zystitis**
- **Gute Empfindlichkeit**
- **Gute Datenlage**
- **Antibiotika mit wenig Kollateralschaden**
- **Antibiotika-Verordnungen reduzieren**
- **Evidenzbasierte, nicht antibiotische Therapieoptionen als Primärtherapie der akuten, unkomplizierten Zystitis**