

Rezidivierende Harnwegsinfekte

Neue Prophylaxestrategien jenseits der Antibiotikatherapie

Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten werden zur Prophylaxe häufig Antibiotika eingesetzt. Angesichts zunehmender Resistenzen von Uropathogenen rät die EAU jetzt zu neuen Präventionsstrategien wie der bakteriellen Interferenztherapie, der Einnahme von Cranberry-Produkten oder der Immunprophylaxe. Die Wirksamkeit der Immunprophylaxe ist derzeit am besten belegt.

EUROPEAN UROLOGICAL REVIEW

Harnwegsinfekte (HWI) sind bei Frauen eine häufige Erkrankung. Der akute unkomplizierte Harnwegsinfekt kann mit Antibiotika behandelt werden, bei etwa 20 bis 30 Prozent der Betroffenen kommt es jedoch innerhalb von 3 bis 4 Monaten zu einem Rezidiv. Bis anhin wurden Antibiotika auch zur Rezidivprophylaxe häufig angewendet, angesichts der Zunahme bakterieller Resistenzen sind jetzt jedoch alternative Strategien erforderlich, die im Rahmen eines Satelliten-symposiums am Kongress der European Association of Urology (EAU) diskutiert wurden.

Prof. Javier Garau von der Universität Barcelona (Spanien) schilderte zunächst die Entwicklung bakterieller Resistenzen in verschiedenen Ländern und die damit verbundenen Risiken bei der Behandlung und der Prävention von HWI. Er führte aus, dass die zunehmende Prävalenz von Antibiotikaresistenzen ein weltweites Problem darstellt. Infektionen mit multiresistenten Bakterien sind immer schwieriger zu behandeln, und bei einigen Spezies existieren sogar panresistente Stämme. Zu den Resistenzen entwickelnden Erregern gehören auch *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und Carbapenemase produzierende Enterobakterien, die allesamt häufige Verursacher von HWI sind. Infek-

tionen mit multiresistenten Erregern haben mittlerweile zu einer beträchtlichen Zunahme der Morbidität und Mortalität geführt. «Gelingt es nicht, diesen Trend umzukehren, wird es zu einer progressiven Zunahme potenziell nicht mehr behandelbarer bakterieller Infektionen kommen», warnte der Experte.

Antibiotikaprophylaxe nur bei Unwirksamkeit anderer Massnahmen

In den Richtlinien der EAU wird ein unkomplizierter HWI, der öfter als dreimal pro Jahr auftritt, als rezidivierend definiert. Prof. Kurt Naber von der Urologischen Klinik der TU München ging auf die Empfehlungen zur Behandlung und die bis anhin übliche Praxis der HWI-Prophylaxe mit Antibiotika ein.

Bei sexuell aktiven Frauen stehen etwa 75 bis 90 Prozent der akuten HWI im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr. Zudem besteht eine enge Verbindung mit der Häufigkeit des Verkehrs und der Anwendung von Diaphragmen oder Spermiziden. In 70 bis 90 Prozent der Fälle ist *Escherichia coli* der verursachende Pathogen, die verbleibenden Infektionen werden durch Bakterien wie *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella species* oder *Proteus mirabilis* verursacht. Zur Behandlung werden in den aktuellen Richtlinien der EAU Fosfomycin (Monuril®), Trometamol (als Einzelsubstanz nicht im AK der Schweiz), Pivmecillinam (nicht im AK der Schweiz) und Nitrofurantoin (Furadantin® und Generika) als First-line-Antibiotika empfohlen. Trimethoprim (nicht im AK der Schweiz) oder Fluorchinolone können ebenfalls angewendet werden, dabei müssen jedoch Resistenzen von *E. coli* und unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen berücksichtigt werden.

Bei rezidivierenden HWI reicht die Behandlung allein nicht aus, vielmehr muss hier die Wahrscheinlichkeit für erneute Rezidive vermindert werden. Zur Routineprophylaxe rezidivierender HWI gehörte bislang neben Verhaltensänderungen und der Modifizierung individueller Risikofaktoren die tägliche oder wöchentliche Einnahme niedriger Antibiotikadosen, die Einnahme von Antibiotika nach dem Koitus und die Kurzzeitselbstbehandlung. «In den aktuellen Richtlinien der EAU wird eine antimikrobielle Prophylaxe jetzt jedoch nur noch empfohlen, wenn Verhaltensmodifikationen oder andere nicht antimikrobielle Präventionsstrategien erfolglos geblieben sind», betonte Prof. Naber.

Alternative Strategien zur Zystitisprophylaxe

Prof. Björn Wullt von der Universitätsklinik Lund (Schweden) stellte die in den EAU-Richtlinien (2011) empfohlenen Strategien zur Prophylaxe der unkomplizierten Zystitis vor.

Merksätze

- ❖ Da zahlreiche Frauen unter rezidivierenden HWI leiden, besteht Bedarf für eine Prophylaxe, um die wiederholte Gabe von Antibiotika zur Behandlung zu vermeiden.
- ❖ Bei rezidivierenden HWI wird zur Antibiotikaprophylaxe nur noch geraten, wenn andere Massnahmen erfolglos sind.
- ❖ Als Alternativen stehen die Interferenztherapie, die Einnahme von Cranberry-Produkten und die Immunprophylaxe zur Verfügung.

Jahreskongress der European Association of Urology

Satellitensymposium: Recurrent uncomplicated urinary tract infections, 25. Februar 2012

Vorträge:

- ❖ Javier Garau: Bacterial resistance and safety issues in urinary tract infection management and prevention
- ❖ Kurt G. Naber: The European Association of Urology Guidelines offer more than anti-biotics prophylaxis to manage recurrent urinary tract infections
- ❖ Björn Wullt: Alternative strategies in the European Association of Urology Guidelines for the prophylaxis of uncomplicated cystitis – a rationale
- ❖ Kurt G. Naber: Immunotherapy with OM-89 reduces urinary tract infection recurrence and the need for antibiotics – clinical evidence and consequences in daily practice

Dabei handelt es sich um die bakterielle Interferenztherapie mithilfe lokaler Östrogene, die Unterdrückung der Bakterienanheftung mit Extrakten der Pflanze *Vaccinium macrocarpon* (grossfrüchtige Moosbeere, Cranberry) und die Immunprophylaxe.

Das Konzept der bakteriellen Interferenztherapie hat im Zusammenhang mit HWI bereits vielfältig Anwendung gefunden. So konnten in Studien mit einer intravaginalen Östriolapplikation – die eine Zunahme der *Lactobacillus*-Population zur Folge hatte – bei postmenopausalen Frauen rezidivierende HWI verhindert werden. In einer anderen Studie wurde mit der lokalen Applikation von *Lactobacillus crispatus* (Lactin V®, nicht im AK der Schweiz) bei 100 jungen Frauen im Vergleich zu Placebo eine Reduzierung der Rezidive um fast 50 Prozent erzielt.

«Pflanzenextrakte wie Cranberry-Saft gehören zu den beliebten Optionen zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten», konstatierte Prof. Wullt. In Cranberries ist das Tannin Proanthocyanidin (PAC) enthalten, welches die Adhäsion von *E. coli* mittels P-Fimbrien an den uroepithelialen Zellen der Blasenwand verhindert. In einem Cochrane-Review von 2004 kamen Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass Cranberry-Saft die Anzahl der HWI bei Frauen in einem Zeitraum von zwölf Monaten reduzieren kann. Daraufhin konstatierte die EAU in ihren Richtlinien, dass eine Evidenz zur Anwendung von Cranberry vorhanden ist, und empfahl eine Dosis von mindestens 36 mg PAC pro Tag. Prof. Wullt wies jedoch darauf hin, dass seit Veröffentlichung der Richtlinie im Jahr 2011 über widersprüchliche Ergebnisse mit Cranberry-Produkten berichtet wird.

Die Immunprophylaxe kann mit OM-89 (Uro-Vaxom®) vorgenommen werden, einem peroralen Vakzin, das einen Extrakt aus 18 uropathogenen *E.-coli*-Stämmen enthält. OM-89 stimuliert zum einen die angeborene Immunabwehr über eine Erhöhung der Neutrophilenzahl und eine Steigerung der Phagozytose durch die Makrophagen. Zum anderen regt OM-89 die spezifische Immunabwehr über eine Hochregulierung der dendritischen Zellen an, die mit einer Aktivierung der T-Zellen und der B-Zellen einhergeht. In Studien wurde unter OM-89 eine Reduzierung von HWI-Rezidiven um 30 bis 50 Prozent beobachtet. Zukünftig würden in den EAU-Richtlinien die bakterielle Interferenztherapie (lokales Östrogen, *L. crispatus* [Grad C]) und die Immunprophylaxe (OM-89 [Grad B]) zur Prävention von HWI empfohlen, sagte

Prof. Wullt. Ob weiterhin zur Einnahme von Cranberry-Produkten geraten wird, sei dagegen weniger sicher.

Beste Evidenz zur Immunprophylaxe

Im letzten Vortrag präsentierte Prof. Naber die Studienlage zur Immunprophylaxe mit OM-89 bei verschiedenen Patientengruppen. In fünf randomisierten kontrollierten Studien haben sich die Wirksamkeit und die Sicherheit des Vazkins bei ansonsten gesunden erwachsenen Personen über einen Zeitraum von sechs Monaten erwiesen.

In die Studie PIREUS (Prevention of Infection Recurrence by *E. coli* in the Urinary System) wurden 453 Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, bei denen im Jahr zuvor mehr als drei akute HWI mit Symptomen über mindestens 2 Tage und positiven Ergebnissen in der mikrobiellen Urinuntersuchung aufgetreten waren. Die Patientinnen erhielten zunächst 90 Tage lang entweder eine Kapsel OM-89 oder Placebo. Anschliessend erfolgte eine dreimonatige Behandlungspause. An den ersten zehn Tagen der Monate 7, 8 und 9 erhielten die Patientinnen eine Auffrischungsimpfung mit einer Kapsel pro Tag. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich insgesamt über zwölf Monate. Im Rahmen dieser Untersuchung reduzierte OM-89 die HWI-Inzidenz signifikant um 34 Prozent. Zudem hatten 55 Prozent der mit OM-89 behandelten Frauen kein Rezidiv erlitten, und die Einnahme von Antibiotika war im Vergleich zu Placebo um 13 Prozent reduziert.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von OM-89 wurde auch im Rahmen der Schwangerschaft untersucht. In einer offenen Pilotstudie erhielten 62 schwangere Frauen mit einer Bakteriurie ab dem Zeitpunkt der Infektion eine Kapsel OM-89 täglich. Anschliessend wurden die Patientinnen drei bis sechs Monate lang bis zur Geburt des Kindes überwacht. Bei den Schwangeren wurde eine signifikante Reduzierung der Dysurie erreicht. Alle Neugeborenen waren gesund und wiesen einen normalen Apgar-Score auf.

«Postmenopausale Frauen können ebenfalls von einer Immunprophylaxe mit OM-89 profitieren. Bei ihnen besteht ein hohes Risiko für Harnwegsinfekte, weil Uropathogene die urogenitale Mukosa aufgrund des Östrogenmangels leicht besiedeln können», erklärte Prof. Naber. In einer Beobachtungsstudie mit 55 postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von einem Jahr (6 Monate ohne Behandlung, 6 Monate mit OM-89) wurde während der sechsmonatigen Behandlungsphase eine Reduzierung der HWI-Rate um 65 Prozent beobachtet.

Nach Ansicht von Prof. Naber ist OM-89 derzeit das Präparat mit der besten klinischen Evidenz, und in den Richtlinien der EAU wurde eine Grad-B-Empfehlung gegeben. Zudem wird OM-89 auch in anderen Richtlinien zu urologischen Infektionen weltweit, zum Beispiel in Brasilien und Russland, empfohlen. ❖

Petra Stölting

Naber Kurt G, Garau Javier, Wullt Björn: Recurrent uncomplicated urinary tract infections – Summary of presentations given at a satellite symposium at the European Association of Urology, Paris, 25 February 2012. *European Urological Review* 2012; 7(1): 74–80.

Interessenkonflikte: Die Publikation der Vortragszusammenfassung wurde von OM Pharma finanziert. Die geäusserten Ansichten und Meinungen sind die der Autoren und nicht notwendigerweise die von OM Pharma.