

# Prophylaxe und Therapie von Harnwegsinfektionen bei neurogener Blasenfunktionsstörung

**Personen mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung (NBFS) leiden gehäuft unter Harnwegsinfekten (HWI). Da diese mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einer verschlechterten Lebensqualität einhergehen, stellen die Therapie und Prophylaxe von HWI eine der grössten Herausforderungen in der Behandlung von Menschen mit einer NBFS dar.**

Foto: zlg



Jürgen Pannek

von Jürgen Pannek<sup>1,2</sup>

Die Speicherung und Entleerung des Urins werden durch komplexe nervale Steuerungsprozesse auf spinaler und zentraler Ebene geregelt. Die Integrität des Nervensystems ist Voraussetzung für eine ungestörte Urinspeicherung und Blasenentleerung. Neurologische Systemerkrankungen oder Nervenläsionen (z. B. Rückenmarkverletzungen, Multiple Sklerose, M. Parkinson, Spina bifida, zerebrovaskuläre Insulte) führen in aller Regel zu einer neurogenen Blasenfunktionsstörung (NBFS), deren Ausprägung von der Lokalisation und dem Ausmass der zugrundeliegenden Störung abhängig sind.

Bis heute ist die Mehrzahl der neurologischen Ursachen für eine NBFS nicht kurativ behandelbar; somit ist eine Restitutio ad integrum in den meisten Fällen nicht zu erreichen. Daher liegt der Behandlungsfokus meist auf der Vermeidung von Sekundärkomplikationen und auf dem bestmöglichen Erhalt der Lebensqualität (QoL). Harnwegsinfekte (HWI) gehören zu den häufigsten Komplikationen einer NBFS; so treten bei etwa einem Fünftel der Betroffenen rezidivierende HWI auf. Diese sind mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einer verschlechterten QoL assoziiert (1, 2). Bei Patienten mit Verletzungen des Rückenmarks sind HWI die häufigste Ursache von Septikämien und mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (3). Die zunehmende Resistenzbildung der Bakterien bei rezidivierenden HWI ist ein weiteres klinisch relevantes Problem in der Behandlung dieser Patienten (4).

Die Ursachen für die häufig rezidivierenden Infekte sind vielfältig. Neben den weiter unten aufgeführten urologischen Risikofaktoren ist nach Querschnittslähmung eine veränderte Immunantwort mit prädisponierendem Effekt für Infektionen beschrieben. Das sogenannte Querschnitts-Immundefizienz-Syndrom scheint insbesondere bei hoher, kompletter Rückenmarkverletzung zu einer Atrophie der Milz zu führen (5, 6).

Neuro-Urologie, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil, Schweiz<sup>1</sup>, Urologische Klinik, Inselspital, Bern, Universitätsspital, Universität Bern, Schweiz<sup>2</sup>

## Definition und Diagnostik

### Definition

Bei Patienten mit NBFS sind asymptomatische Bakteriurien bei bis zu 75% der Betroffenen beschrieben. Eine Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie ist jedoch nicht indiziert, da sie ohne Benefit für die Betroffenen zu einer Zunahme an multiresistenten Erregern führt (4, 7). Daher sollten nur HWI, jedoch keine asymptomatische Bakteriurie behandelt werden. Somit ist die Definition eines HWI als das Vorhandensein von Symptomen mit Nachweis von Leukozyturie, Bakteriurie in der Urinuntersuchung und/oder einer positiven Urinkultur (7, 8) von hoher Relevanz.

### Diagnostik

Zum Nachweis von Bakteriurie und Leukozyturie ist die Bestimmung mittels Urinstix allein nicht ausreichend (9). Es sollte eine Urinanalyse einschliesslich Urinkultur durchgeführt werden, da bei Personen mit NBFS das Spektrum der pathogenen Keime und deren Resistenzen von jener der Normalbevölkerung abweichen (7). Ein evidenzbasierter Cut-off-Wert für die Anzahl koloniebildender Einheiten (colony forming units [CFU]) in der Urinkultur zum Nachweis einer relevanten Bakteriurie existiert dabei nicht. Es besteht jedoch ein Konsens, dass bei Patienten, die den intermittierenden Selbstkatheterismus durchführen,  $10^2$  CFU/ml, bei Spontanurin  $10^4$  CFU/ml und jeglicher Keimnachweis bei suprapubischem Punktionsurin als signifikante Bakteriurie gewertet wird (7).

Die HWI-Symptomatik kann bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen untypisch sein. Häufige Symptome sind eine neu aufgetretene oder zunehmende Urininkontinenz, eine verringerte Blasenkapazität, eine Zunahme einer autonomen Dysreflexie, vermehrte Spastik, Fieber, Unwohlsein sowie Müdigkeit (8). Weiter können Schmerzen oder Beschwerden im Bereich der Nieren und Blase sowie eine Dysurie auftreten. Trüber oder übelriechender Urin ist kein klassisches Symptom, ist jedoch für viele Patienten derart belastend, dass sie eine Therapie wünschen (Kasten).

Da asymptomatische Bakteriurien auch bei NBFS nicht behandelt werden sollten, ist ein Screening bezüglich asymptomatischer Bakteriurien nicht indiziert.

### Atypische Symptome für HWI bei NBFS

- **Aufgetretene oder zunehmende Urinkontinenz**
- **Verringerte Blasenkapazität**
- **Zunahme einer autonomen Dysreflexie**
- **Vermehrte Spastik**
- **Fieber**
- **Unwohlsein, Müdigkeit, reduzierter Allgemeinzustand**
- **Dysurie, Hämaturie**
- **Unterbauch- oder Flankenschmerzen**

### Behandlung

HWI bei Patienten mit einer Querschnittslähmung sollten wenn möglich resistenzgerecht mit einem oralen Antibiotikum für 7 bis 10 Tage, bei Fieber 14 Tage lang behandelt werden (10). Bei einer Mitbeteiligung parenchymatöser Organe verlängert sich die Behandlungsdauer: bei Pyelonephritis und Epididymoorchitis 14 Tage, bei Prostatitis mindestens 3 Wochen (11). Aufgrund des diversifizierten Keimspektrums und den gehäuft vorkommenden multiresistenten Keimen sollten bei afebrilen Patienten vor Therapiebeginn die mikrobiologischen Resultate abgewartet werden, falls die Beschwerden dies zulassen. Ist eine sofortige antibiotische Therapie erforderlich, sollte bei der Wahl des Antibiotikums die lokale und individuelle Resistenzlage berücksichtigt werden. Obwohl es sich bei HWI bei Personen mit einer NBFS per definitionem um eine komplizierte HWI handelt, kann bei afebrilen Patienten initial auch eine nicht antibiotische Therapie gerechtfertigt sein, z. B. mit D-Mannose, Phytotherapeutika (12).

### Rezidivierende Harnwegsinfekte

Rezidivierende HWI sind als > 3 HWI/Jahr oder > 2 HWI/6 Monaten definiert. Rezidivierende HWI treten bei Personen mit einer NBFS häufig auf. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Eine unphysiologische Miktion mit fehlendem Auswascheffekt, Restharn und/oder unphysiologisch hohen Entleerungsdrücken, die Verwendung von Kathetern zur Blasenentleerung, Inkontinenz, eine Detrusorüberaktivität (13), Blasensteine, intravesikale Fremdkörper und eine bei den meisten Betroffenen ebenfalls bestehende Darmfunktionsstörung sind Risikofaktoren für rezidivierende HWI. Besonders transurethrale Dauerkatheter können die Wahrscheinlichkeit für eine rezidivierenden HWI 10-fach erhöhen im Vergleich zu Patienten, welche die Blase mittels Spontanmiktion entleeren (14). Zudem besteht bei Personen mit Querschnittslähmung meist eine Dysfunktion des Immunsystems. Darüber hinaus erhalten die Betroffenen häufiger antibiotische Behandlungen aus anderen Gründen (z. B. Pneumonie, Dekubitalulzera) als Personen ohne Querschnittslähmung, was durch eine Schädigung des Mikrobioms ebenfalls rezidivierende HWI begünstigen kann.

### Prophylaxe von Harnwegsinfekten

Primär sollte eine Überprüfung des Blasenmanagements mit Optimierung der Entleerung, des Restharns

und der Detrusorüberaktivität erfolgen. Darüber hinaus sollten morphologische Ursachen wie Blasensteine behandelt und der Einsatz von Dauerkathetern minimiert werden. Bei Personen, die den intermittierenden Selbstkatheterismus durchführen, sollten die Technik und das Material kontrolliert werden. Durch die Verwendung von hydrophilen Kathetern konnte eine Reduktion der HWI-Rate gezeigt werden (15).

Findet sich keine korrigierbare Ursache, kann eine individualisierte medikamentöse HWI-Prophylaxe notwendig werden. Bisher kann aufgrund der Datenlage keine Methode ohne Einschränkungen empfohlen werden (7).

### Nicht-antibiotische Prophylaxe

#### Darmmanagement

Eine Optimierung der Stuhlentleerung, z. B. durch Anwendung einer Irrigation zur Darmentleerung, führt zu einer Reduktion der HWI-Frequenz (16).

#### Phytotherapie

Cranberryprodukte werden oft zur Prophylaxe von HWI empfohlen, die Datenlage ist jedoch uneinheitlich. Hinsichtlich des Wirkmechanismus wird postuliert, dass Proanthozyanidine an die P-Fimbrien der uropathogenen *E. coli* binden und somit deren Adhäsion verhindern. In der bisher grössten plazebokontrollierten prospektiven Studie konnte kein signifikanter Effekt einer Prophylaxe mit Cranberries bei Personen mit NBFS nachgewiesen werden (17), auch wenn kleinere, nicht randomisierte Studien positive Resultate erbrachten. Möglicherweise ist aufgrund des Wirkmechanismus die Prophylaxe bei *E.-coli*-Keimen wirksamer als bei anderen Erregern; diesbezügliche Studien stehen jedoch noch aus.

Andere Phytotherapeutika, wie z. B. die Kombination von Kapuzinerkresse und Meerrettich oder Bärentraubenblätterextrakte, haben bei PatientInnen mit unkomplizierten HWI vielversprechende Resultate erbracht, ihre Effektivität bei NBFS ist jedoch bisher nicht systematisch geprüft worden.

#### Urinansäuerung

Die Studienlage für eine Harnansäuerung ist unzureichend. Es existiert nur eine Studie zur HWI-Prophylaxe bei Personen mit NBFS durch eine Harnansäuerung mit L-Methionin (18). Dieser Wirkstoff kann erhöhte Homozysteinserumspiegel bedingen (19), was einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (20). Eine Alternative stellt Apfelessig dar.

#### Blasenspülung

Blasenspülungen werden bei Personen mit NBFS zur Reduktion der Bakteriurie und symptomatischer Harnwegsinfekte nicht generell empfohlen (7), können jedoch bei Personen mit Dauerkathetern zu einer Reduktion der Okklusionen und der intravesikalen Ablagerungen führen. Gentamicininstillationen zeigten in kleinen Studien eine Reduktion der HWI-Frequenz (21). Eine erhöhte Gentamicinresistenzbildung trat nicht auf.

#### Reparation der Glycosaminoglykan-(GAG-) Schicht

Die GAG-Schicht trägt zum Schutz vor HWI bei (22). Blaseninstillationen mit Hyaluronsäure und Chondroitinsul-

fat zeigten positive Resultate bei unkomplizierten HWI (23). Studien mit ausreichender Fallzahl bei Personen mit NBFS sind jedoch bisher nicht publiziert worden.

**Immunstimulation**

Durch die orale Immunstimulation mit O-89S (Uro-Vaxom®), Bakterienlysate von E.-coli-Stämmen, konnte bei Patienten mit NBFS eine signifikante Reduktion von HWI nachgewiesen werden (24).

Erste Studien erbrachten Hinweise darauf, dass ein tetra-valenter E.-coli-Biokonjugatimpfstoff zur intramuskulären Injektion mit weniger unkomplizierten HWI assoziiert sein könnte (25). Daten bei Personen mit NBFS stehen jedoch noch aus.

Eine potenzielle zukünftige Therapieoption zur Reduktion der HWI-Rate bei Personen mit NBFS könnte die Blaseninstillation von apathogenen E.-coli-Stämmen darstellen (26). Für eine Therapieempfehlung ist die Datenlage bisher nicht ausreichend.

**Komplementärmedizin**

Da aktuell für keine Prophylaxemassnahme ein evidenzbasierter Nachweis einer Wirksamkeit und Verträglichkeit existiert, verwenden die Betroffenen aufgrund des hohen Leidensdrucks häufig komplementärmedizinische Massnahmen. Die bei HWI am häufigsten verwendete Strategie ist die Homöopathie (27).

**Homöopathie**

Auch wenn der Wirkmechanismus der Homöopathie bis heute unklar ist, scheinen autoregulatorische Prozesse eine Rolle zu spielen (28). In einer prospektiven Studie entwickelten Probanden mit einer additiven homöopathischen Behandlung innerhalb eines Jahres signifikant weniger HWI als die Personen einer Vergleichsgruppe (29). Wenn sich diese Resultate in einem grösseren Kollektiv bestätigen lassen, könnte die Homöopathie eine zusätzliche Massnahme bei der Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte darstellen.

**Akupunktur – Traditionelle Chinesische Medizin**

Vereinzelt konnten Studien eine Reduktion von unkomplizierten HWI unter Akupunktur zeigen (30). Studien bei Personen mit NBFS liessen sich jedoch nicht finden.

**Bakteriophagen**

Phagen sind Viren, die sich in Bakterien replizieren. Dadurch werden die Bakterien lysiert, die hierbei freigesetzten Phagen können weitere Bakterien infizieren. Sind keine bakteriellen Wirtszellen mehr vorhanden, werden die Phagen aus dem menschlichen Körper eliminiert (31). Bakteriophagen sind spezifisch gegen bestimmte Bakterien gerichtet, sodass in der Therapie sogenannte Phagencocktails bzw. Zubereitungen mit verschiedenen Phagen eingesetzt werden (32).

Hinsichtlich der Therapie von HWI existieren erste Fallserien und eine erste randomisierte Studie bei Patienten mit HWI vor transurethraler Prostataresektion. Hierbei zeigte sich die Phagenbehandlung im Vergleich zu einer Antibiose sowie einer Blasenspülung nicht überlegen (33). Weitere Studien werden zeigen, welchen Stellenwert diese Behandlung in Zukunft haben wird und wie mit den Sicherheitsauflagen der Phagenhandhabung im klinischen Alltag umgegangen werden kann.

**Merkmale:**

- **Harnwegsinfekte (HWI) sind bei Personen mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung (NBFS) häufig.**
- **HWI belasten die Betroffenen subjektiv und objektiv stark (erhöhte Morbidität, Mortalität und verschlechterte Lebensqualität).**
- **Nur symptomatische HWI sollten behandelt werden.**
- **HWI-Symptome bei Menschen mit NBFS können unspezifisch und untypisch sein.**
- **Ein Bakteriurie-Screening ist nicht sinnvoll.**
- **Bei nicht febrilen HWI ist ein nicht antibiotischer Therapieversuch gerechtfertigt.**
- **Es existiert keine allgemein wirksame und verträgliche Prophylaxe, sodass das optimale Vorgehen jeweils individuell festgelegt werden sollte.**

**Antibiotische Prophylaxe**

Eine aktuelle Studie zeigte erstmals eine Reduktion der HWI-Inzidenz innerhalb 12 Monaten von 2,6/Personenjahr ohne antibiotische Prophylaxe auf 1,3/Personenjahr unter antibiotischer Prophylaxe. Allerdings traten unter der antibiotischen Prophylaxe signifikant mehr Resistenzbildungen auf (34). Daher wird aufgrund der vermehrten Resistenzbildung und der geringen Effektivität bei NBFS eine antibiotische Langzeitprophylaxe nicht empfohlen (4, 10, 35).

**WOCA: weekly oral cycling antibiotics**

Eine Alternative kann die einmal wöchentlich eingenommene, orale Antibiotikatherapie mit wöchentlichem Wechsel des Antibiotikums (WOCA) bieten. Hier zeigte sich eine Reduktion der HWI ohne Zunahme von multiresistenten Keimen (36).

**Zusammenfassung**

Asymptomatische Bakteriurien lassen sich bei Personen mit NBFS nicht verhindern. Sowohl aus Sicht der Patientensicherheit als auch zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen sollten nur symptomatische HWI und keine asymptomatischen Bakteriurien behandelt werden. Zur adäquaten Diagnostik eines HWI bei Personen mit NBFS ist eine Urinkultur erforderlich. Bei rezidivierenden HWI soll eine Abklärung bezüglich behandelbarer Ursachen (u. a. Blasensteine, Detrusorüberaktivität, Blasenmanagement) erfolgen. Bisher existiert keine Prophylaxemassnahme, die für alle Betroffenen sicher und wirksam ist. Deshalb ist die Prophylaxe von Harnwegsinfekten weiterhin individuell in Absprache mit den Betroffenen zu wählen. Häufig sind mehrere Versuche oder die Kombination von verschiedenen Methoden erforderlich, um die individuell beste Prophylaxe zu finden. ●

*Korrespondenzadresse:  
 Prof. Dr. med. Jürgen Pannek  
 Chefarzt Neuro-Urologie  
 Schweizer Paraplegiker-Zentrum  
 Guido A. Zäch-Strasse 1  
 6207 Nottwil  
 E-Mail: juergen.pannek@paraplegie.ch*

## Referenzen:

1. Esclarin De Ruz A et al.: Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol.* 2000;164:1285-1289.
2. Biering-Sorensen F et al.: Urological situation five years after spinal cord injury. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(3):157-161.
3. Biering-Sorensen F et al.: Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs.* 2001;61:1275-1287.
4. Hinkel A et al.: Increasing resistance against antibiotics in bacteria isolated from the lower urinary tract of an outpatient population of spinal cord injury patients. *Urol Int.* 2004;73:143-148.
5. Brommer B et al.: Spinal cord injury-induced immune deficiency syndrome enhances infection susceptibility dependent on lesion level. *Brain.* 2016;139:692-707.
6. Lucin KM et al.: Impaired antibody synthesis after spinal cord injury is level dependent and is due to sympathetic nervous system dysregulation. *Exp Neurol.* 2007;207:75-84.
7. Groen J et al.: Summary of European Association of Urology (EAU) guidelines on neuro-urology. *Eur Urol.* 2016;69(2):324-333.
8. Goetz LL et al.: International spinal cord injury urinary tract infection basic data set. *Spinal Cord.* 2013;51:700-704.
9. Hoffman JM et al.: Nitrite and leukocyte dipstick testing for urinary tract infection in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(2):128-132.
10. Everaert K et al.: Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. *Acta Clin Belg.* 2009;64:335-340.
11. Pannek J et al.: Organ-preserving treatment of an epididymal abscess in a patient with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2014;52 Suppl 1:S7-8.
12. Pannek J et al.: Treatment of complicated urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction: are antibiotics mandatory? *Urol Int.* 2018;100:434-439.
13. Anderson CE et al.: Bladder emptying method is the primary determinant of urinary tract infections in patients with spinal cord injury: results from a prospective rehabilitation cohort study. *BJU Int.* 2019;123:342-352.
14. Krebs J et al.: Risk factors for symptomatic urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord.* 2016;54:682-686.
15. Lucas EJ et al.: Comparison of the microbiological milieu of patients randomized to either hydrophilic or conventional PVC catheters for clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):172.e1-172.e1728.
16. Christensen P et al.: A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology.* 2006;131:738-747.
17. Lee BB et al.: Spinal-injured neuropathic bladder antiseptics (SINBA) trial. *Spinal Cord.* 2007;45:542-550.
18. Günther M et al.: Harnwegsinfektophylaxe. *Der Urologe, Ausgabe B.* 2002;42:218-220.
19. Ditscheid B et al.: Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:768-775.
20. Stanger O et al.: DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1392-1403.
21. Abrams P et al.: The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections in lower urinary tract dysfunction. *Neurourology and urodynamics.* 2017;36:2109-2116.
22. Iavazzo C et al.: Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 2007;51:1534-1540.
23. Damiano R et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol.* 2011;59:645-651.
24. Krebs J et al.: Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infections in individuals with chronic spinal cord injury-A retrospective cohort study. *Neurourology and urodynamics.* 2019;38:346-352.
25. Huttner A et al.: Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:528-537.
26. Darouiche RO et al.: Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology.* 2011;78:341-346.
27. Pannek J et al.: Use of complementary and alternative medicine in persons with spinal cord injury in Switzerland: a survey study. *Spinal Cord.* 2015;53:569-572.
28. Jonas WB et al.: A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med.* 2003;4: 138:393-399.
29. Pannek J et al.: Usefulness of classical homeopathy for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Spinal Cord Med.* 2019;42(4):453-459.
30. Aune A et al.: Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scandinavian journal of primary health care.* 1998;16:37-39.
31. Azeredo J et al.: The use of phages for the removal of infectious biofilms. *Curr pharm biotechnol.* 2008;9:261-266.
32. Gu J et al.: A method for generation phage cocktail with great therapeutic potential. *PLoS one.* 2012; 7:e31698.
33. Leitner L et al.: Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:427-436.
34. Fisher H et al.: Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:957-968.
35. Niël-Weise BS et al.: Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005;25:CD004201.
36. Dinh A et al.: Weekly sequential antibioprophyllaxis for recurrent urinary tract infections among patients with neurogenic bladder: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2020;15:71:3128-3135.