



Klinische Forschung: Alternativen bei der Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfektionen

Kurt G. Naber, apl. Prof. Dr. med.

Technische Universität München, München

München, 19. März 2014

Klassifikation von Harnwegsinfekten (HWI)

- **akute unkomplizierte Zystitis**
- **akute Pyelonephritis**
 - ❖ unkompliziert
 - ❖ kompliziert
- **Komplizierte/ nosokomiale HWI**
 - ❖ aufgrund einer Grunderkrankung
 - ❖ aufgrund von urologischen Missbildungen
- **Sepsissyndrom - Urosepsis**
- **andere**
 - ❖ Urethritis
 - ❖ Prostatitis
 - ❖ Epididymitis

HWI – “A Social Burden”

HWI (hauptsächlich Zystitis) gehören zu den häufigsten Infektionen mit bakteriellem Ursprung und betreffen hauptsächlich Frauen.

- ❖ 40% der Frauen erleiden wenigstens einen HWI in ihrem Leben
- ❖ 11% der Frauen erleiden HWI **jedes Jahr**
- ❖ 30% der Frauen haben einen HWI im Alter von **<26 Jahren**
- ❖ 20 - 30% der erwachsenen Frauen, die einen HWI hatten, erleiden wiederkehrende HWI (≥ 3 HWI/Jahr or $\geq 2/0.5$ Jahr)
- ❖ **Geschlechtsverkehr** scheint in 30% aller HWI die Ursache bei sexuell aktiven Frauen zu sein

Sanford (1975); Nicolle et al (1982); Leibovici et al 1987 Arch Intern Med. 147:345-7
Foxman B. Am. J. Med. 113 (1), 5S-13S (2002)

ARESC Studie

**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE
EPIDEMIOLOGICAL
SURVEY ON
CYSTITIS**

Start: Sept. 2003

Ende: Juni 2006

Länder: 10

Zentren: 68

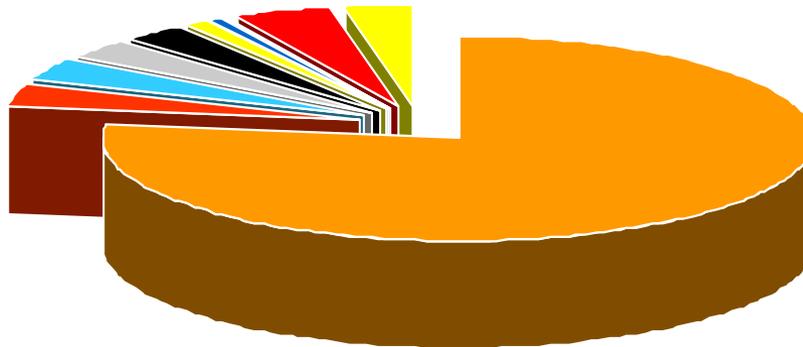
Aufgenommen: 4384

Auswertbare: 4264

Naber et al European Urology 2008; 54:1164-78

ÄTIOLOGIE von unkomplizierten HWI

***E. coli* 76.7%**



3018 Uropathogene

- *E.coli* 2315 (76.7%)
- *S. saprophyticus* 108 (3.6%)
- *K.pneumoniae* 107 (3.5%)
- *P. mirabilis* 104 (3.5%)
- *E.faecalis* 123 (4.1%)
- *Citrobacter* 39 (1,3%)
- *Enterobacter* 34 (1,1%)
- *P.aeruginosa* 5 (0.2%)
- *Other Gram -* 27 (0.9%)
- *other Gram +* 156 (5.2%)

Naber et al European Urology 2008; 54:1164-78

**Nur uropathogen E. coli (UPEC)
verursachen eine Harnwegsinfektion**

Empfindlichkeitsmuster von E.coli (2315 Proben)

Antibiotikum	% S	
Fosfomycin	98.1	
Mecillinam	95.8	
Nitrofurantoin	95.2	
Ciprofloxacin	91.3	
Nalidixic acid	81.4	
Amoxi-Clavulanate	81.8	
Cefuroxime	81.0	
Co-trimoxazole	70.5	
Ampicillin	41.1	

Quelle: ARESK Studie

Empfindlichkeitsmuster von E.coli (%) in 10 Ländern

Antibiotic	E (515)	F (409)	D (243)	RUS (301)	I (239)	Br (374)	PL (90)	A (62)	NL (29)	H (52)
1. Fosfomycin	97.2	99.0	97.9	99.3	97.9	97.0	98.8	100	100	100
2. Mecillinam	94.1	97.0	97.5	97.3	94.1	94.6	97.7	100	96.5	96.1
3. Nitrofurantoin	94.1	97.3	92.5	94.7	97.4	94.3	92.2	100	100	98.0
4. Ciprofloxacin	88.1	98.2	95.4	87.4	87.0	89.2	92.2	98.3	96.5	92.3
5. Nalidixic acid	73.5	93.6	90.5	82.7	73.6	75.4	84.4	91.9	93.1	67.3
6. Amoxi/clav	77.3	90.9	88.8	83.0	71.9	79.8	85.5	93.5	82.8	51.9
7. Cefuroxime	75.3	89.2	91.3	83.4	78.2	74.5	77.7	77.4	89.6	75.0
8. TMP-SMX	66.2	87.7	74.0	69.4	71.1	54.4	80.0	70.9	79.3	59.6
9. Ampicillin	35.3	60.8	59.2	42.0	43.0	37.7	40.0	43.5	65.5	32.6

Quelle: ARESC Studie

EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections

EAU Board for Guidelines - Urological Infections

Grabe M, Sweden (Chairman)

Bjerklund J TE, Norway

Botto H, France

Cek M, Turkey

Naber KG, Germany

Pickard RS, UK

Tenke P, Hungary

Wullt B, Sweden

Wagenlehner F, Germany

European Association of Urology 2013

Behandlung von akuten unkomplizierten Zystitiden in prämenopausalen, gesunden Frauen

Pathogene

- ❖ Escherichia coli (70-90%)

Seltener:

- ❖ Staphylococcus saprophyticus
- ❖ Klebsiella spp.
- ❖ Proteus mirabilis

Empirische Initialtherapie

Fosfomycin Trometamol: 1 Tage

Pivmecillinam: (3-) 5 (-7) Tage

Nitrofurantoin: 5 (-7) Tage

*Trimethoprim + SMX: 3 Tage

*Trimethoprim: 5 (-7) Tage

*Fluoroquinolon: 3 Tage

* lokale E. coli Resistenz beachten!



Behandlungsdauer 1-3-5 Tage

M. Sundquist and G. Kahlmeter (Sweden)
S. Takahashi and T. Muratani (Japan)

Antimicrobial resistance of uropathogens is increasing worldwide

**Antimikrobielle Resistenz
von Uropathogenen
steigt weltweit**

Es gibt eine klare Korrelation zwischen

Antibiotika
Einnahme

und

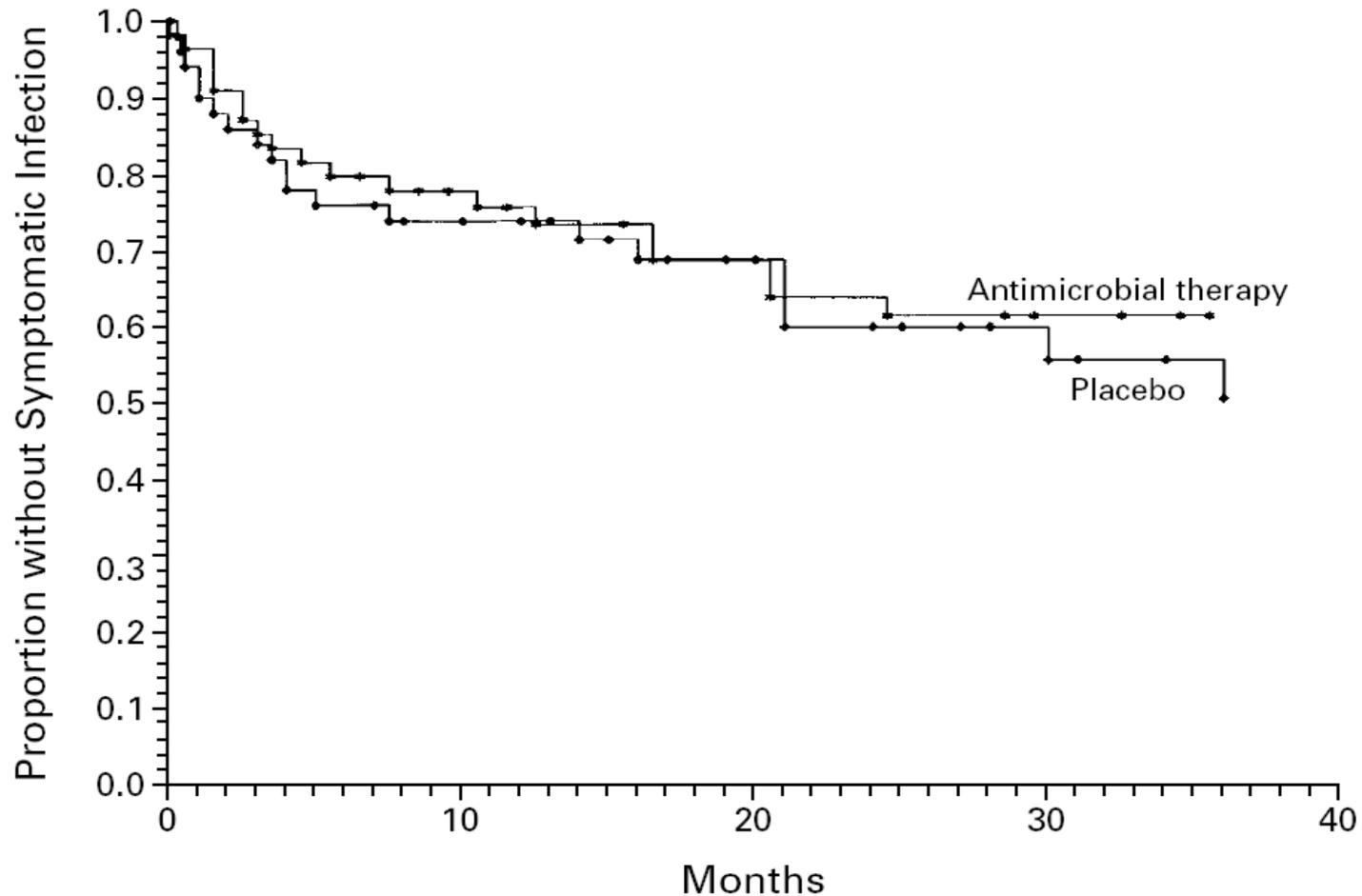
Antibiotika
Resistenz

Asymptomatische Bakteriurie/Candidurie

- > 10^5 cfu/ml in zwei Urinkulturen (>24 Std. Abstand)
- **Antibiotische Therapie ist NUR indiziert:**
 - Während Schwangerschaft
 - Vor urologischen Eingriffen
 - bei Nieren transplantierten Patienten (relative Indikation)
- **Antibiotische Therapie ist NICHT indiziert:**
 - Diabetes mellitus
 - Frauen (prä-, postmenopausal, in Heimen)
 - Patienten mit Verweilkatheter oder Schiene

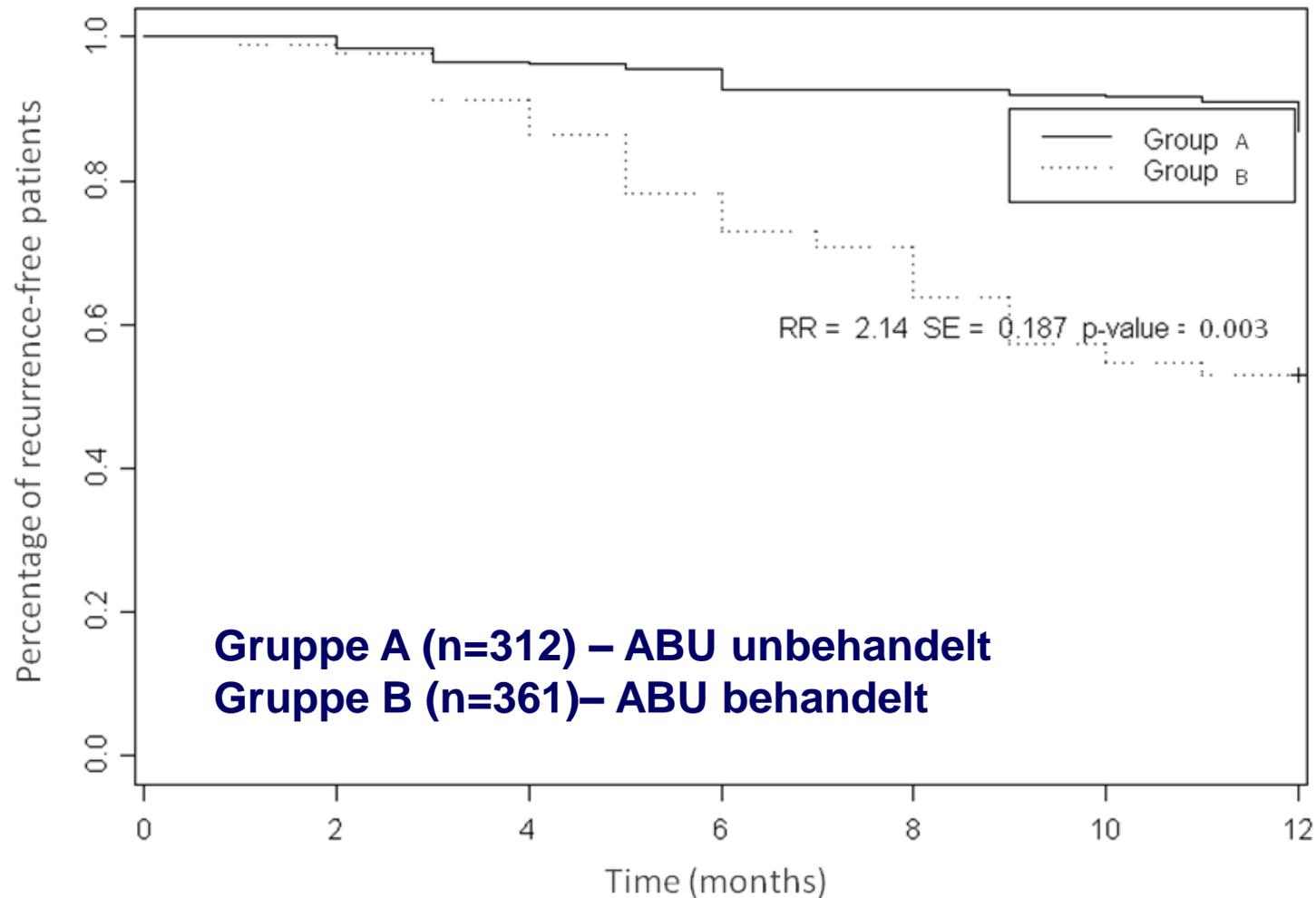
Antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (ABU) bei Diabetes-Patienten

Verum versus Placebo



Harding et. al, NEJM 2002

Asymptomatischen Bakteriurie (ABU) bei jungen Frauen mit rezidivierenden HWI: Behandeln oder nicht behandeln?



CAI T et al CID 2012

Asymptomatic Bacteriuria—Shift of Paradigm

Florian M. E. Wagenlehner¹ and Kurt G. Naber²

¹Technical University of Munich, and ²Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

(See the Major Article by Cai et al, on pages 771–7.)

- ❖ **Gute klinische und molekularbiologische Studien haben unser Verständnis der ABU in den letzten Jahren stark verändert.**
- ❖ **ABU wird inzwischen als **benigne** Kolonisation und manchmal sogar als **protektiver** Zustand betrachtet.**
- ❖ **Heute gilt: ABU sollte grundsätzlich nicht behandelt werden (ausgenommen in der Schwangerschaft und vor (!) invasiven Eingriffen an den Harnwegen)**

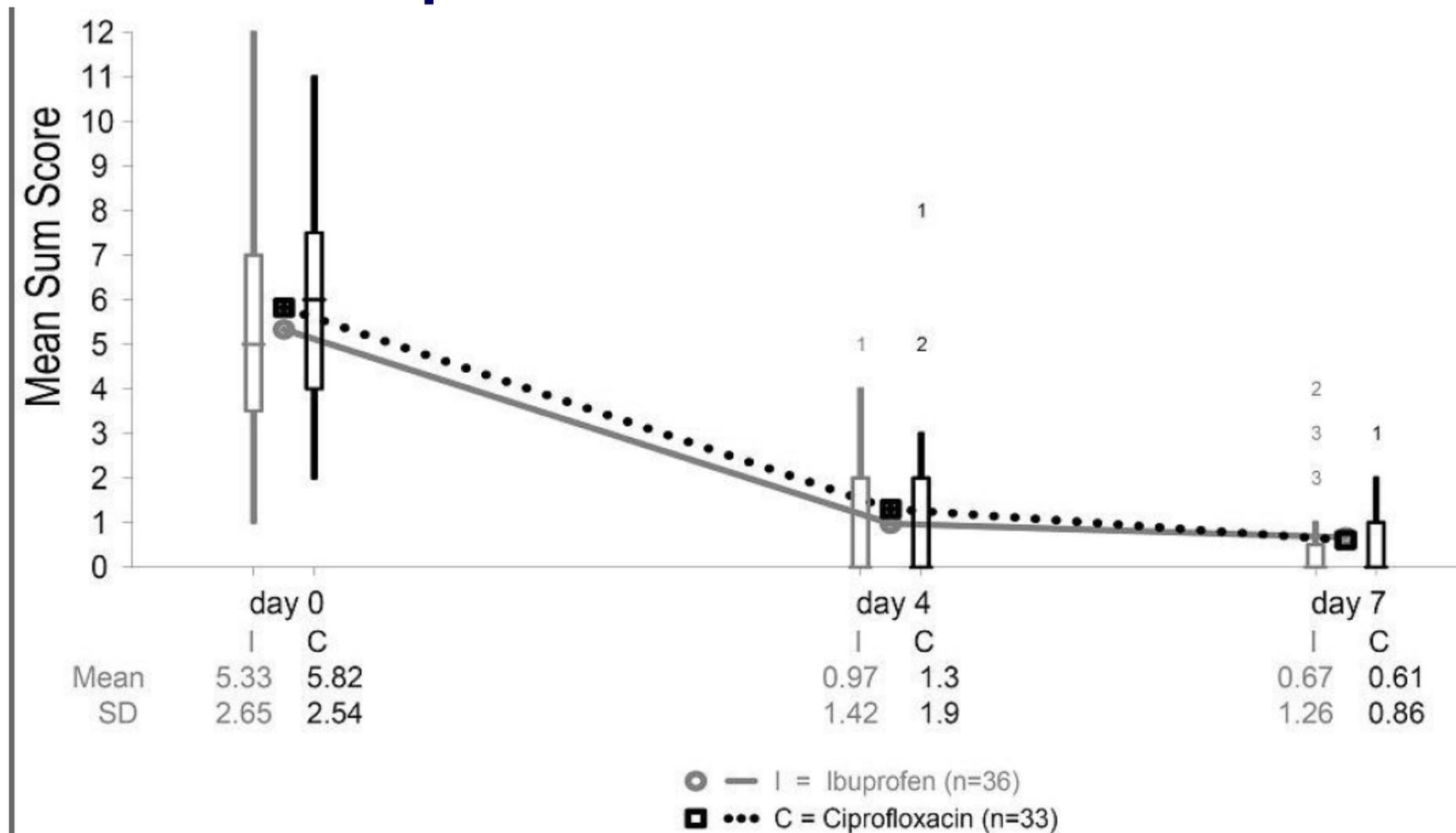
Clinical Infectious Diseases 2012;55:778-80

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie

Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E
BMC Medicine 2010, 8:30doi:10.1186/1741-7015-8-30

- **Achtzig gesunde Frauen** zwischen 18 und 85 Jahren mit wenigstens einem der Haupt-Symptome **Dysurie und Pollakisurie** und ohne Komplikationsfaktoren wurden randomisiert behandelt mit:
 - Entweder **Ibuprofen 3 x 400 mg** oral oder
 - **Ciprofloxacin 2 x 250 mg** (+1 placebo) oral, beides über 3 Tage
- Die Intensität der Hauptsymptome Dysurie, Pollakisurie und abdominaler Schmerz wurden nach Einschluss, an Tag 4, 7 und 28 bewertet (0= nicht vorhanden, 4= sehr stark)
- Der primäre Endpunkt war der **Symptomenrückgang bis Tag 4**.
- Sekundäre Endpunkte waren der **Leidensdruck** unter den Symptomen an Tag 4 und 7 (basierend auf dem Summenscore der Symptome), **Symptomenrückgang bis Tag 7** und die **Rezidivrate**.

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie



Bleidorn J et al 2010 BMC Medicine

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie

Table 2: Symptom resolution Day 4/ Day7

	Ibuprofen n = 36	Ciprofloxacin n = 33	P-value
Day 4	21/36 (58.3%)	17/33 (51.5%)	0.744
Day 7	27/36 (75%)	20/33 (60.6%)	0.306

Complete symptom resolution (sum score = 0), per protocol analysis

Bleidorn J et al 2010 BMC Medicine

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie

Table 5: Secondary antibiotic treatment

	Ibuprofen n = 36	Ciprofloxacin n = 33	P-value
Day 0 to 9	12/36 (33.3%)	6/33 (18.2%)	0.247
Day 0 to 4	5/12	4/6	0.62

Secondary antibiotic treatment due to persistent or recurrent symptoms, per protocol analysis

Bleidorn J et al 2010 BMC Medicine

Antibiotische Therapie – Phase 2/3

HWI	Studiensubstanz	Vergleichspräparat	Sponsor	Jahr
Uncomplicated UTI/cystitis				
uHWI	Finafloxacin	Ciprofloxacin	MerLion	2009
uHWI	Ceftitoren	Ciprofloxacin	Tdec-Meiji	2010
uHWI	Nitrofurantoin	Cotrimoxazol	Univ. Washington	2011*
uHWI	Ibuprofen	Fosfomycin Tr	Univ. Goettingen	laufend
uHWI	Diclofenac	Norfloxacin	Univ. Bern	laufend
uHWI	Acriflavine+Methenamine+Methylthioninium	Placebo	CAEO, Sao Paulo	laufend

*Publikation

Ist Phytotherapie eine Alternative für die Behandlung und Prophylaxe von unkomplizierten HWI?

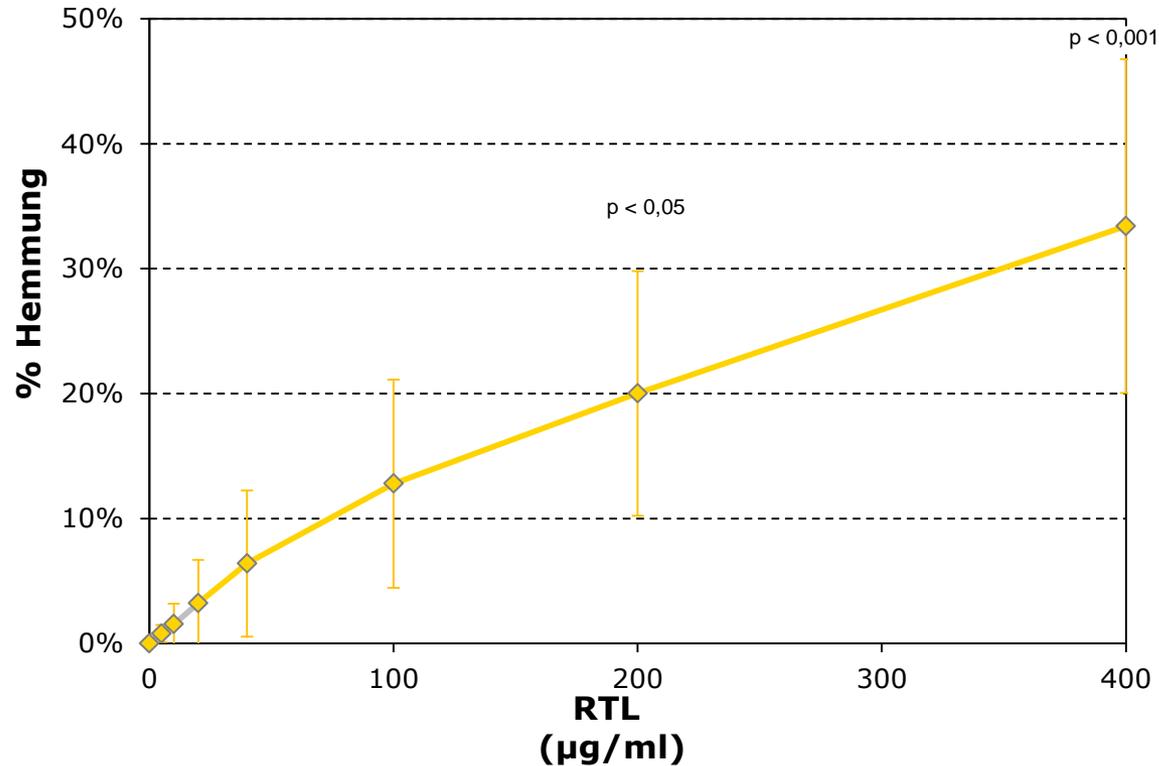
- **Pflanzenkombination aus**
 - **R**osmarinblätter
 - **T**ausendgüldenkraut
 - **L**iebstockelwurzel

Zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege

Pharmakologisches Wirkspektrum von **RTL**

- ✓ spasmolytisch
- ✓ antiphlogistisch
- ✓ antibakteriell
- ✓ diuretisch
- ✓ antiadhäsiv
- ✓ antioxidativ

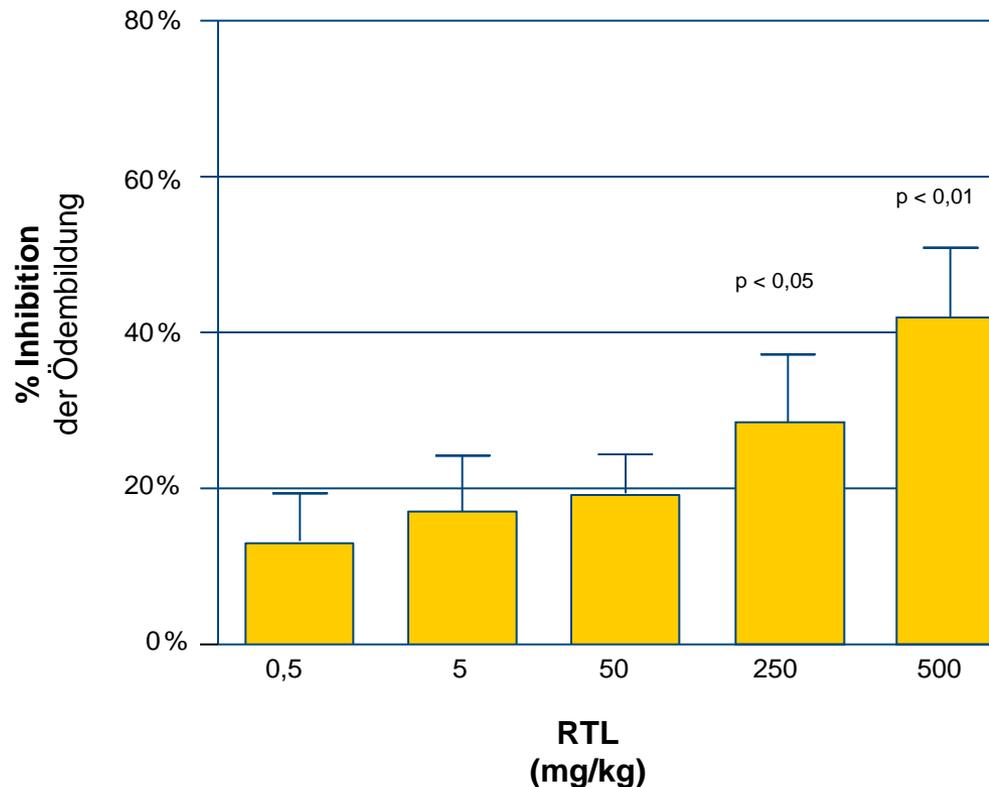
Spasmolytische Wirkung



RTL reduziert dosisabhängig und signifikant die durch Kaliumchlorid induzierten Kontraktionen an humaner Blasenmuskulatur *in vitro* ab 200 µg/ml.

Brenneis et al. (2012). 13th International Congress of Ethnopharmacology. Graz, Austria, Congress poster.

Antiphlogistische Wirkung Rattenpfotenödemtest

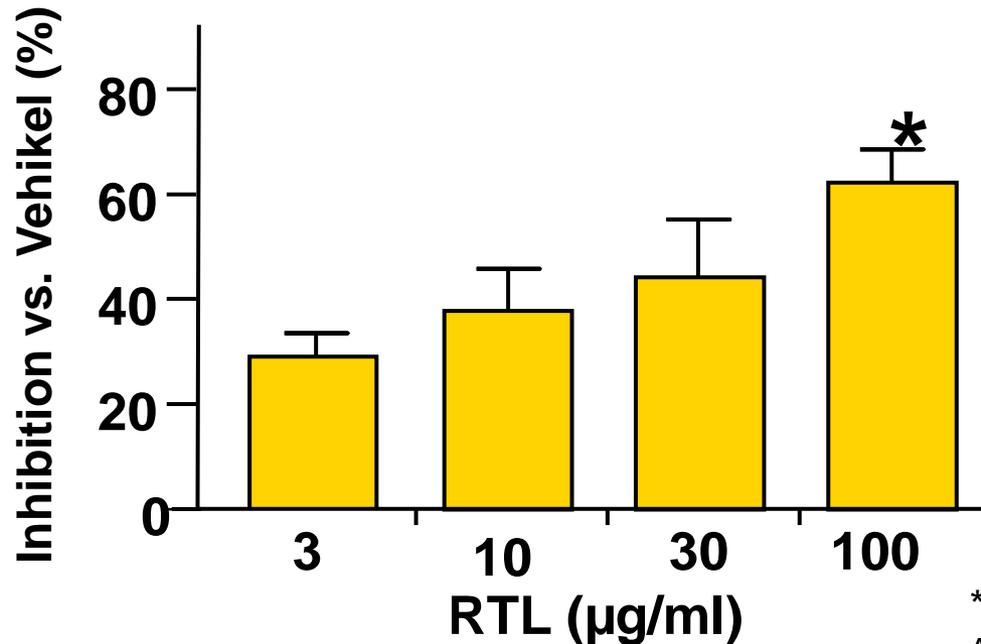


RTL hemmt dosisabhängig und signifikant die durch Carrageenin* verursachte Ödembildung in der Rattenpfote *in vivo* ab 250mg/kg

*Polysaccharid aus Algen

Künstle et al 2013 Poster # 671, EAU-Kongress, Mailand

Antiadhäsive Wirkung



* $p < 0.05$ versus Kontrolle One-way ANOVA with Dunnett's t-test.

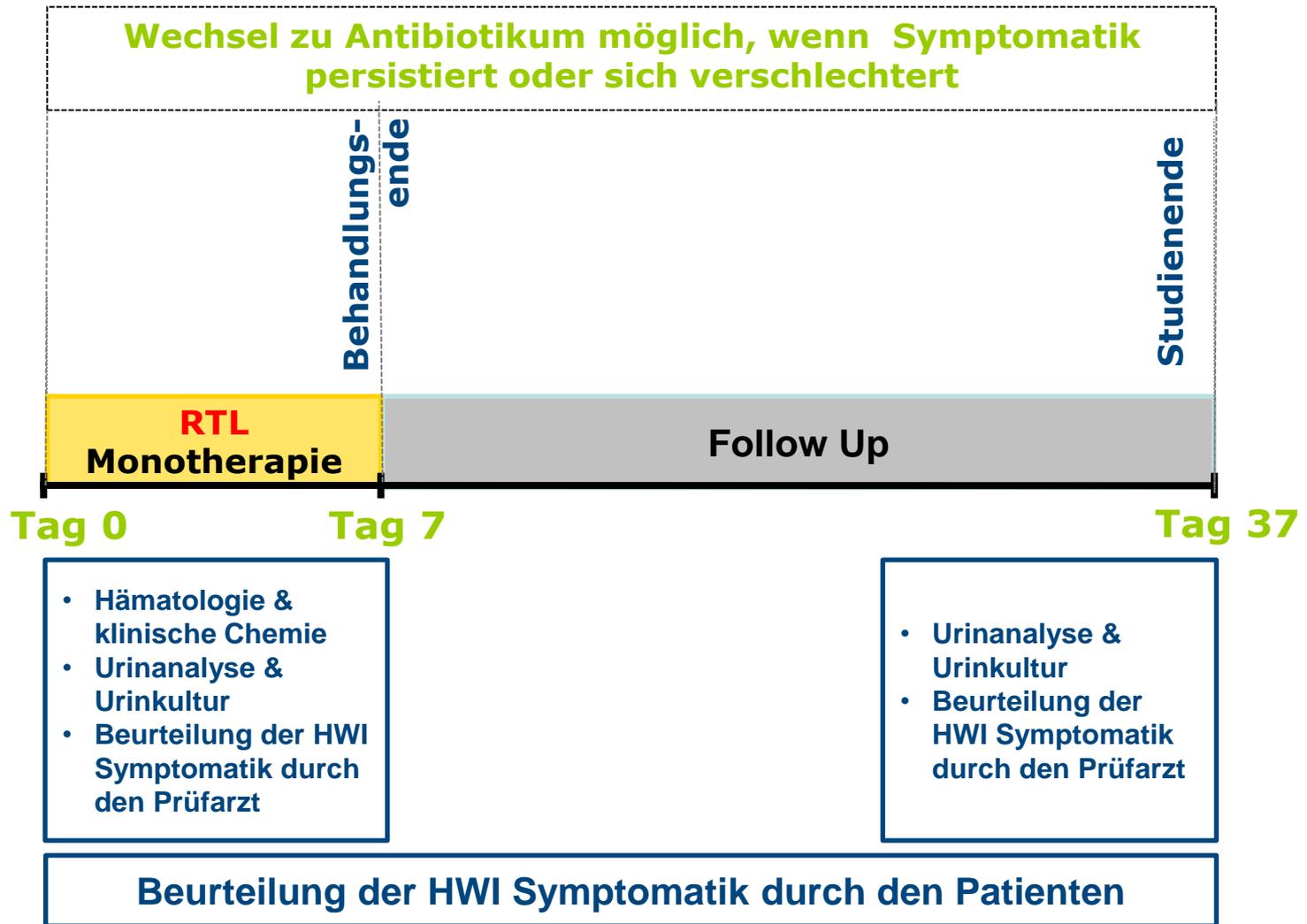
Die Adhäsion von E.coli an humane Blaszellen wurde *in vitro* konzentrationsabhängig durch RTL bis zu 61% gehemmt (bei 100 µg/ml).

Künstle et al 2013 Poster # 671, EAU-Kongress, Mailand

**Eine offene, nicht-randomisierte
interventionelle Multizenter Studie
zur Sicherheit und Wirksamkeit von **RTL**
bei der Behandlung von unkomplizierten HWI**

**D. Ivanov and the Author's Group
Kiev, Ukraine**

Studiendesign



Primärer Endpunkt:

Auftreten unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Ergebnis:

- ✓ Insgesamt wurden 19 unerwünschte Ereignisse während der Therapie berichtet.
- ✓ **Keine** der 125 Patientinnen litt an einem unerwünschten Ereignis, welches mit der Studienmedikation assoziiert gewesen ist.

Schwere der Symptome*

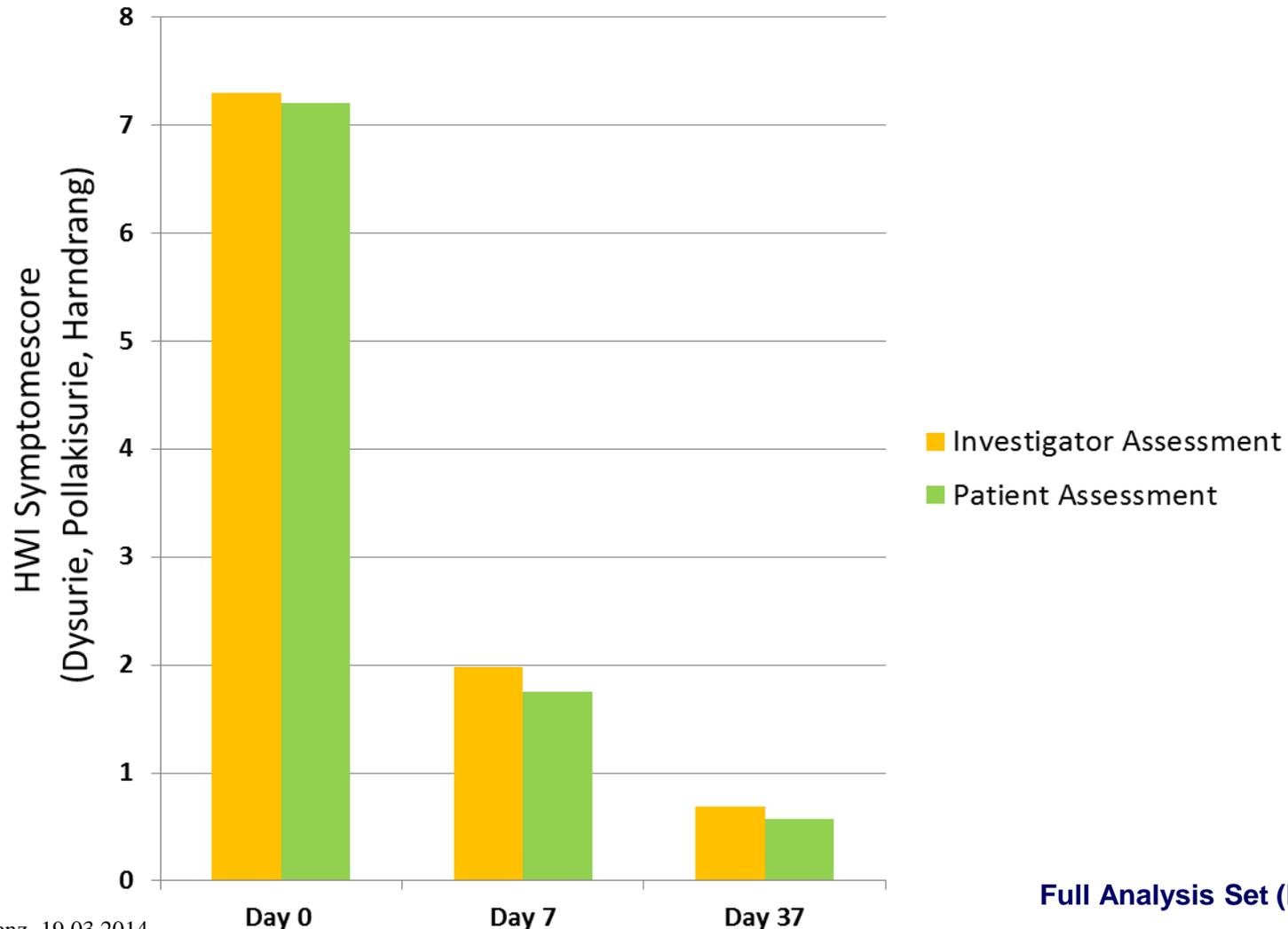
Punkte (P)	Schweregrad	Fieber
0	abwesend	$\leq 37,0^{\circ}\text{C}$
1	mild	37,1 – 37,9 $^{\circ}\text{C}$
2	mäßig	38,0 – 38,9 $^{\circ}\text{C}$
3	schwer	39,0 – 39,9 $^{\circ}\text{C}$
4	sehr schwer	$\geq 40,0^{\circ}\text{C}$

*mit Einfluss auf die täglichen Aktivitäten bzw. den Schlaf

Hauptsymptome: Schmerzen bei Miktion, Häufigkeit der Miktion, Harndrang,
Einschluss: Punkte der drei Symptome am Tag 0 wenigstens: $P \geq 6$
Responder: Hauptsymptome weg oder höchstens mild am Tag 7 ($P \leq 3$)
Verbesserung: Hauptsymptome: $P > 3$, aber $P < 6$
Versager: Hauptsymptome: $P \geq 6$

Sekundärer Endpunkt: Symptomenschwere des HWI

- Dysurie, Pollakisurie, Harndrang -



Full Analysis Set (FAS) N=125

Sekundäre Endpunkte*

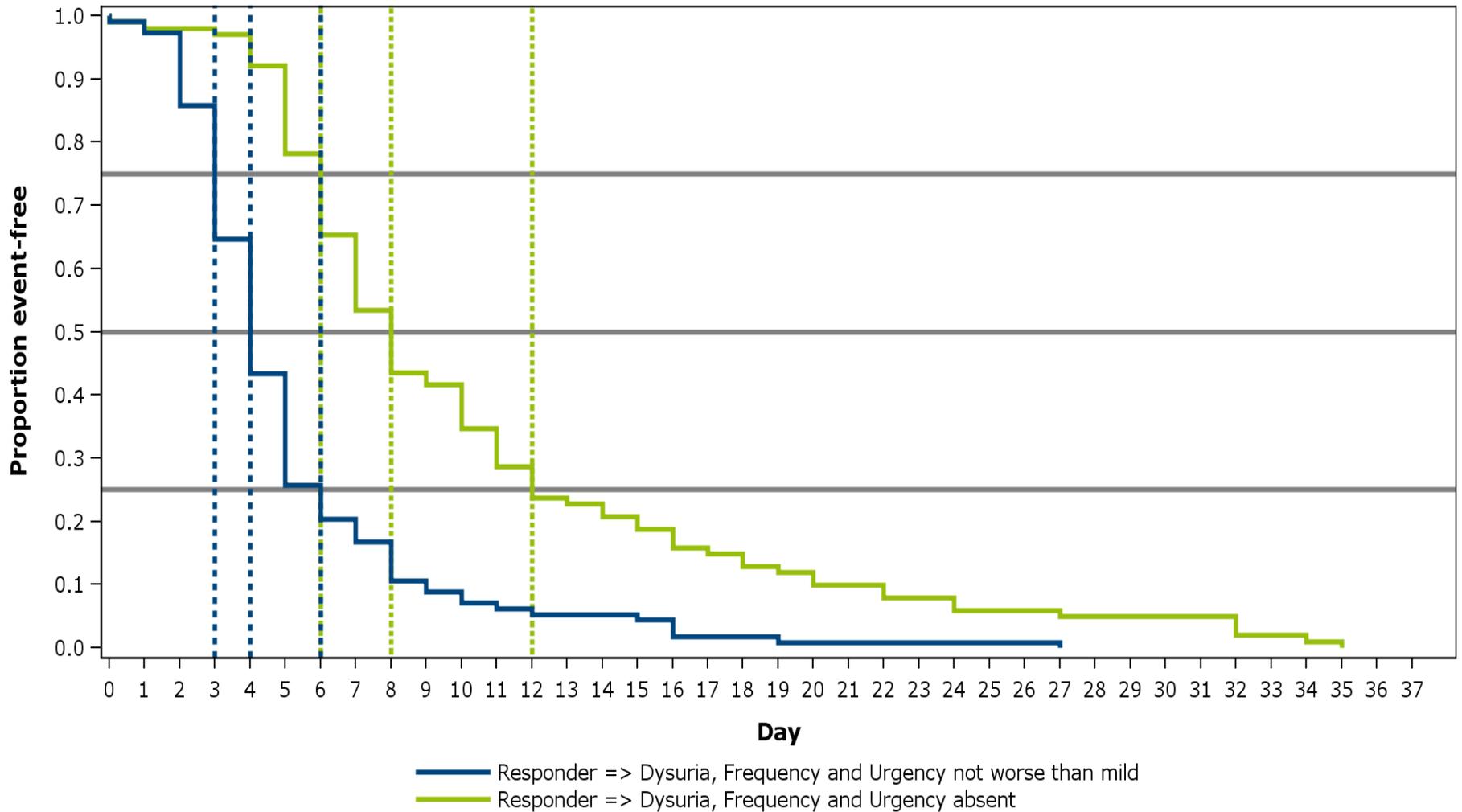
Responderrate an Tag 7 **71,2%**
Anzahl der Patientinnen mit keinen oder milden (0-1) Symptomen (Dysurie, Pollakisurie, Harndrang)

Antibiotikabedarf bis Tag 7 **2,4%**
Nur 3 Patientinne (2,4%) benötigten eine antibiotische Therapie

Rezidive bis Tag 37 Tag **0%**
Gesamtpunkte der o.g. Symptome ≥ 6 und HWI mikrobiologisch bestätigt (Bakteriurie $\geq 10^4$ KBE/mL).

*Full Analysis Set (FAS) N=125

Responders defined as main symptoms not worse than mild (blue line) or symptoms absent (green line) (FAS, N = 125)



Keimspektrum bei Patientinnen mit signifikanter Bakteriurie ($\geq 10^3$ KBE/ml)

	Day 0	Day 7	Day 37
Alle Patientinnen	125 (100%)	122 (100%)	121 (100%)
Patientinnen mit Bakteriurie	65 (52.0%)	65 (53.3%)	61 (50.4%)
Alle Isolate	87 (100%)	83 (100%)	79 (100%)
Escherichia coli	35 (40.2%)	36 (43.4%)	31 (39.2%)
Klebsiella spp.	4 (4.6%)	4 (4.8%)	4 (5.1%)
Proteus spp.	3 (3.4%)	2 (2.4%)	5 (6.3%)
Sons. Enterobacteriaceae	1 (1.1%)	3 (3.6%)	2 (2.5%)
Enterokokken	34 (39.1%)	28 (33.7%)	32 (40.5%)
Staphylokokken	4 (4.6%)	4 (4.8%)	3 (3.8%)
Streptokokken	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Sonst. Gram-positive	5 (5.7%)	4 (4.8%)	2 (2.5%)

- Von **65** Pat. mit Bakteriurie am Tag 0, hatten **40** $\geq 10^3$ KBE/ml bis Tag 37 (6 unbekannt)
- Von **50** Pat. ohne Bakteriurie, entwickelten **14** eine Bakteriurie bis Tag 37 (8 unbekannt)
- Von **10** Pat. mit unbekannter Bakteriurie am Tag 0, hatten **7** eine Bakteriurie am Tag 37

Fazit:

- In dieser nicht-kontrollierten offenen Studie zeigte sich **RTL** als Monotherapie für die Behandlung eines **unkomplizierten** HWI (**Zystitis**) als sehr vielversprechend.
- Weitere **gut designte kontrollierte Studien** sind notwendig, um den Evidenzgrad für **Empfehlungen und Leitlinien zu erhöhen.**