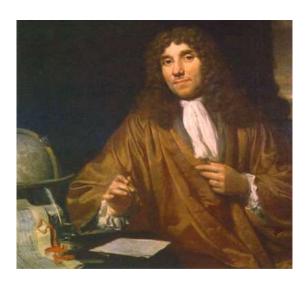
Rationale Therapie von Harnwegsinfektionen: Das Mikrobiom stärker berücksichtigen!

Prof. Dr. André Gessner, Regensburg



Wir sind nicht allein.....



Antony van Leeuwenhoek 1632–1723: Erste Beobachtung des Mikrobioms

"....that the people living in our United Netherland are not as many as the living animals that I carry in my own mouth this very day."

→ Erste Beschreibung des Mikrobioms!

Definition Mikrobiota / Mikrobiom

Mikrobiota:

Gesamtheit aller Mikroorganismen, welche die inneren und äußeren Körperoberflächen kolonisieren, z. B. Darm-Mikrobiota (älterer, nicht mehr zu verwendender Begriff: "Normalflora").

Mikrobiom:

Die Gesamtheit aller nicht-menschlichen genetischen Informationen

(DNA/RNA) am und im menschlichen Körper.

Human microbiome
1,000,000+ genes

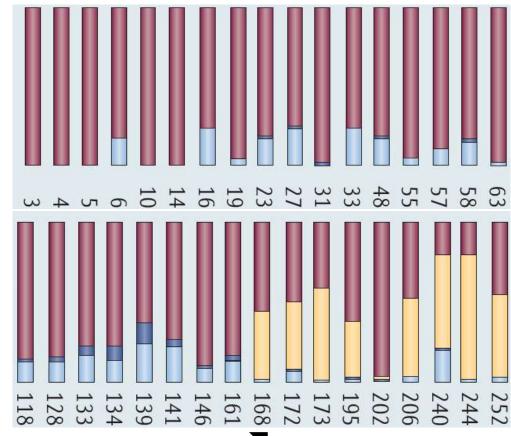
10 x mehr bakterielle als humane Zellen!

Woher kommt unser Mikrobiom?



- Gestillte Menschen weisen noch im Erwachsenenalter eine andere Struktur des Darm-Mikrobioms auf
- ➤ Kaiserschnitt, Verzicht auf Stillen und Antibiotika im 1. Lebensjahr erhöhen das Risiko, später Allergien oder Asthma zu entwickeln

Das Darm-Mikrobiom nach der Geburt



Lebenstage

- Actinobacteria
- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Proteobacteria

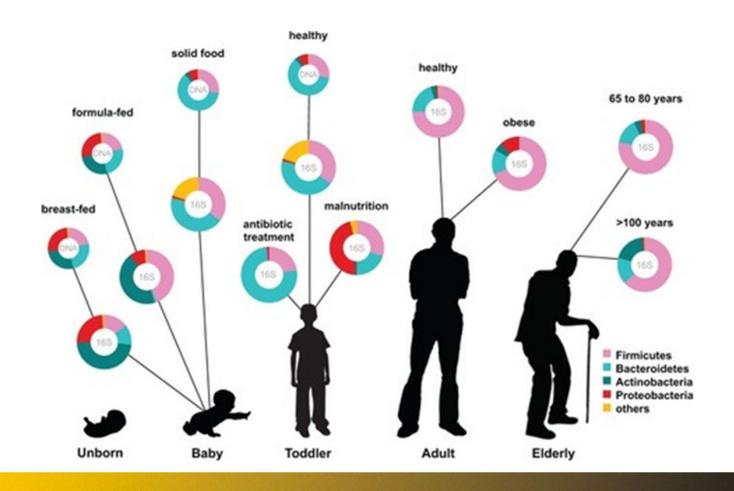
Nahrungsumstellung



KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

5

Das Mikrobiom ändert sich im Laufe des Lebens



Darmmikrobiom - Unser "vergessenes Organ"

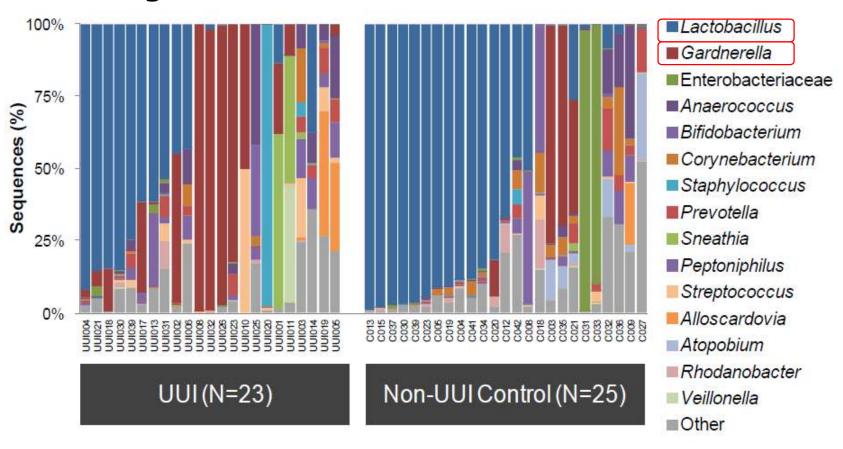
- Totale Masse ca. 1,5 kg
- Mikroben im Darm = > 10000 x Menschen auf der Erde
- 30 % des fäkalen Volumens
- Synthese von Vitaminen, Aminosäuren...
- Die meisten Plasma-Metabolite sind bakteriell
- Schutz vor Krankheitserregern

Das Darmmikrobiom hat bei vielen Erkrankungen größeren Einfluss als das Patientengenom

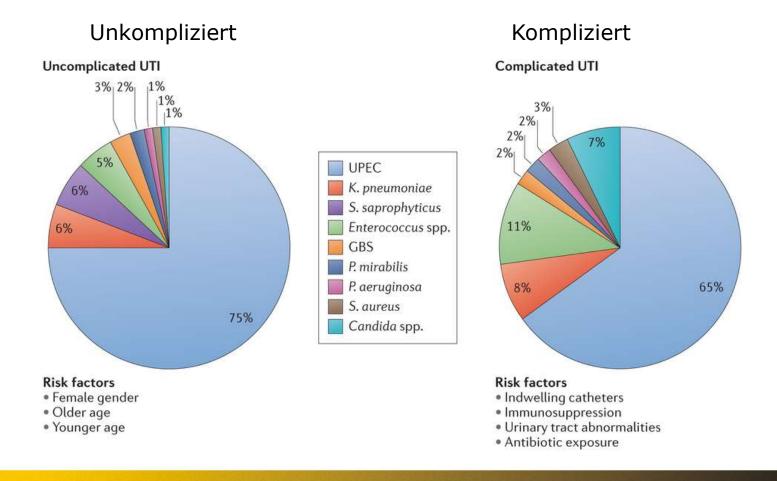
Paradigmen-Wechsel in der Urologie

- Ehemals "steril" geglaubte Körperstellen beherbergen komplexe Mikrobiome: Bakterium ≠ Infektion
- ➤ Bakteriennachweis in klinischen Proben ist nicht automatisch gleichbedeutend mit einer symptomatischen Infektion.
- ➤ Traditionelle mikrobielle Diagnostik beruht auf der Kultivierung von Bakterien → Sequenz-basierte Methoden identifizieren auch nicht-kultivierbare Bakterien
- > Beispiele: Lunge, Magen, Fruchtblase, Harnblase...
- Beispiel Harnblase: Oft negative Kultur bei symptomatischen aber Bakterienwachstum bei asymptomatischen Patienten (komplexes protektives? Mikrobiom)

Einfluss des Mikrobioms auf das Auftreten von Dranginkontinenz



Erregerspektrum HWI



Aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt Antibiotika

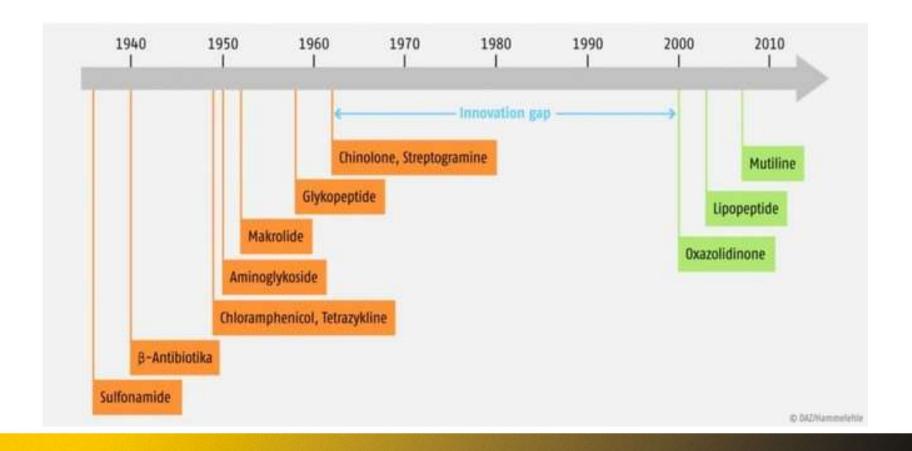
Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bei unkomplizierten Zystitiden Antibiotika.

Grund:

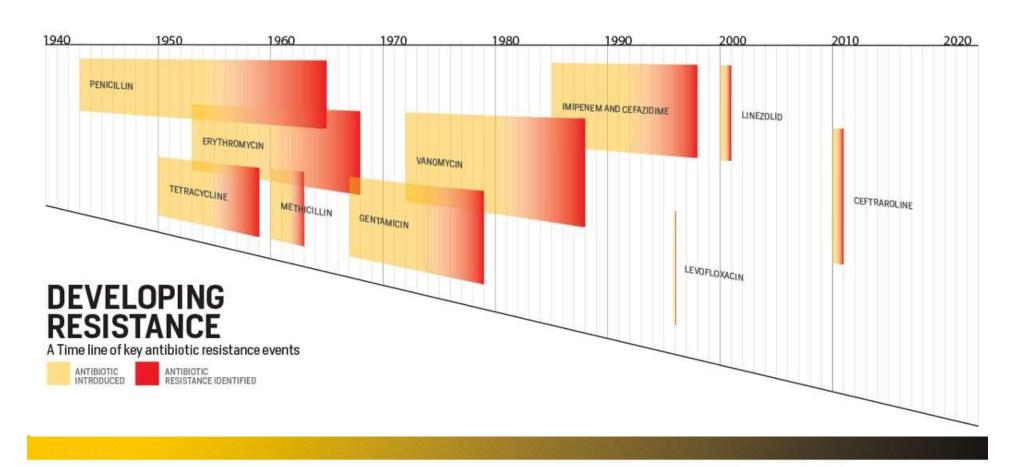
Die Spontanheilungsraten der akuten unkomplizierten Zystitis sind hoch. Bei der Therapie gehe es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen und damit die Morbidität zu senken.



Innovationslücke führt dazu, dass kaum neue Antibiotikaklassen entwickelt wurden



Entwicklung von Antibiotika und Resistenzentwicklung



Es gibt eine klare

Assoziation zwischen

dem Einsatz

von Antibiotika
bei unkomplizierten Harnwegsinfekten

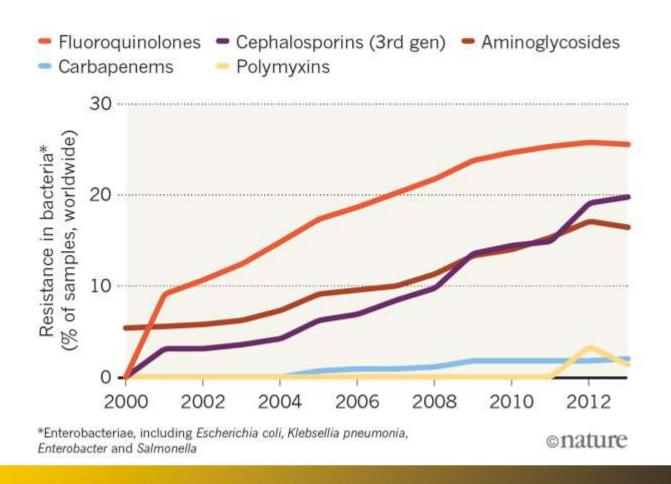
und

der Resistenzentwicklung.

Aktuelle Versorgungsdaten aus 2014 zeigen bedenkliche Resistenzquoten

Antibiotikum	Resistenzquote Escherichia coli
Ampicillin	48,4%
Cotrimoxazol	28,1%
Ciprofloxacin	22,0%
Nitrofurantoin	2,8%
Amoxicillin/ Clavulansäure	38,9%
Fosfomycin	1,3%
Cefuroxim	13,7%

Anstieg der Resistenzraten weltweit



doi:10.1038/nature.2015.19037

Multiresistente Bakterien

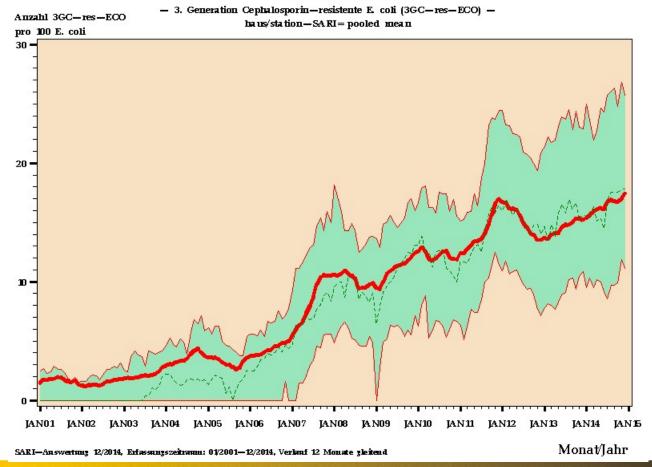
ESKAPE-Bakterien:

- Enterococcus faecium
- **S**taphylococcus aureus
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumannii
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter species

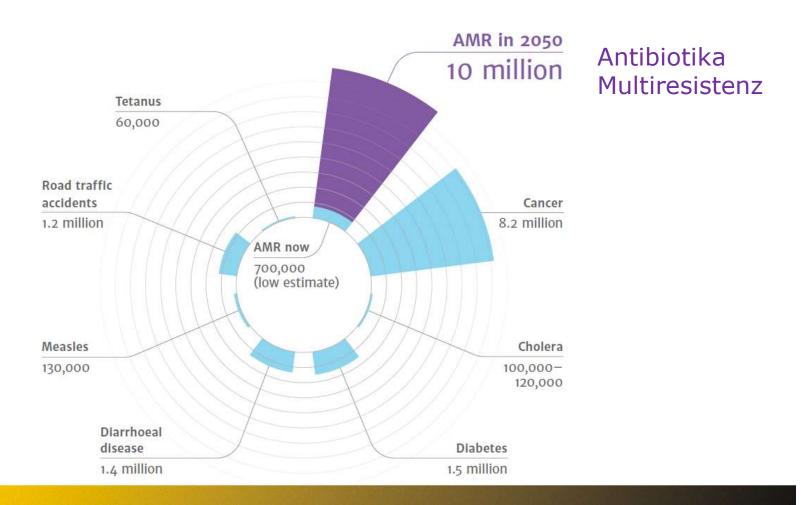
Laut WHO ist die Antibiotikaresistenzsituation eines der 3 größten Gesundheitsprobleme weltweit!

Die Rate an multiresistenten E. coli nimmt stark zu

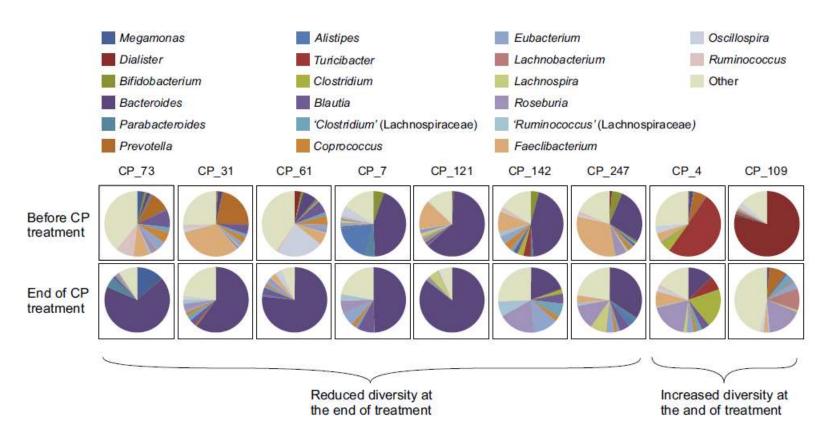




Geschätzte Anzahl Todesfälle im Jahr 2050



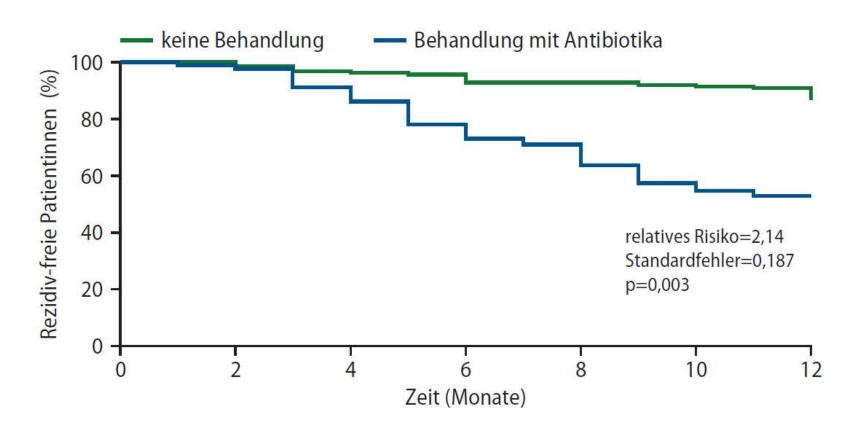
Starke Mikrobiomverschiebungen durch Ciprofloxacin-Therapie



Viele Nebenwirkungen der Antibiotika entstehen durch Verschiebungen des Mikrobioms

- z.B. Magen-Darm Beschwerden (bis hin zu lebensbedrohlichen Clostridium difficile Infektionen)
- > Allergien
- > Pilzerkrankungen, insbesondere im Vaginalbereich
- > Übergewichtigkeit bei Antibiosen im Kindesalter

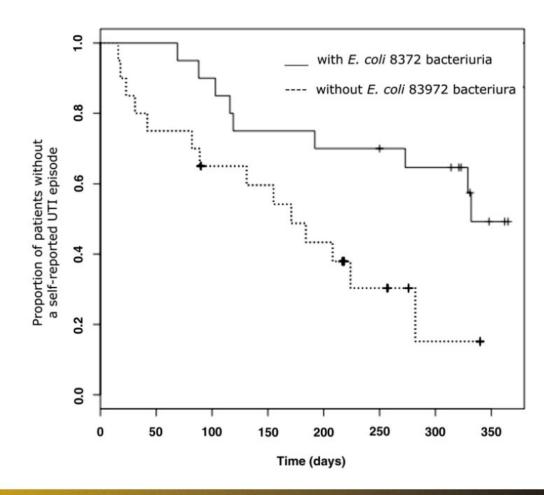
Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben eines Rezidivs bei Frauen mit asymptomatischer Bakteriurie (ABU)



Weniger Rezidive durch E.coli 83972 Besiedlung

Zeit bis zum ersten HWI nach Therapie:

- Nach Inokulation von E.coli 83972
- 11 Monate
- Nach Inokulation eines Placebos:
- 6 Monate



Minderheitenvotum der DEGAM in der S3-Leitlinie

"Zwar besteht ein eindeutiger wissenschaftlicher Beleg, dass eine antibiotische Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis zu einer schnelleren Heilung/Beschwerdelinderung führt. Diese Erkenntnis lässt aber die Forderung nach einer **allgemein indizierten antibiotischen Behandlung** aller Betroffenen **nicht** zu. Insbesondere deshalb, weil der Verzicht auf eine antibiotische Therapie nicht mit einer Gefährdung einhergeht.

Daher ist eine rein symptomatische Therapie oder der Einsatz alternativer Methoden eine vertretbare Option. Bei der akuten unkomplizierten Zystitis stellt die alleinige symptomatische Therapie eine vertretbare Alternative zur sofortigen antibiotischen Behandlung dar."

Jede dritte Frau wäre bereit initial auf ein Antibiotikum zu verzichten

- In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie nahmen **37 Prozent** der Patientinnen mit unkompliziertem Harnwegsinfekt den Vorschlag ihres Arztes an, initial auf ein **Antibiotikum zu verzichten**.
- Nach einer Woche hatten 55 Prozent der Frauen tatsächlich kein Antibiotikum eingenommen. Bei diesen Frauen waren die Miktionsbeschwerden geringer oder ganz abgeklungen.
- → Der **Bedarf an therapeutischen Alternativen** zur Antibiotika-Gabe ist damit hoch, insbesondere an solchen, die effektiv die unangenehme Akutsymptomatik lindern können.

Symptomatische Therapie mit Ibuprofen versus Fosfomycin

- Initiale Behandlung mit
 Ibuprofen konnte
 Antibiotikaverordnungen um
 67% reduzieren.
- Bei 2/3 der Patientinnen, die nicht antibiotisch behandelt wurden, heilte der Harnwegsinfekt von selbst aus.
- Allerdings hatten die Patientinnen in der Ibuprofen-Gruppe stärkere Beschwerden als in der AB-Gruppe.
- 28% erhielten innerhalb von 28 Tagen wegen anhaltender oder schlimmer werdender Symptome ein Antibiotikum.

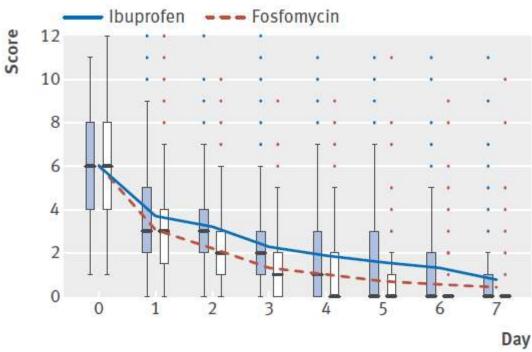


Fig 3 | Symptom sum score for dysuria, frequency/urgency, and low abdominal pain on days 0-7by randomisation group (range 0-12, intention to treat population)

Rationale Therapie von unkomplizierten Zystitiden

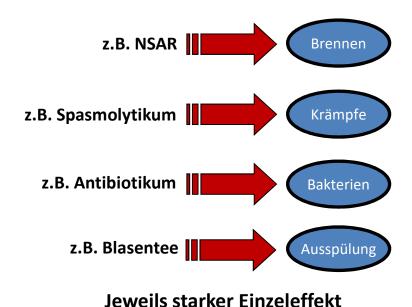
Eine "Multi-Target-Therapie" bei HWI sollte

- die Symptome lindern
- die Anheftung und Ausspülung der Keime unterstützen
- → durch folgende Prinzipien:
 - spasmolytische
 - antiphlogistische
 - analgetische
 - anti-adhäsive
 - diuretische

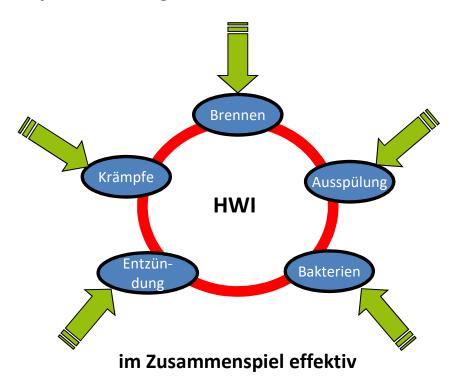
- Wirkungen

Chemisch-synthetische vs. pflanzliche Arzneimittel

Einzelner, definierter Inhaltsstoff in hoher Konzentration



Viele verschiedene Inhaltsstoffe in jeweils niedriger Konzentration



KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Multi-Target-Therapie mit pflanzlicher Dreierkombination RTL



Rosmarin (Rosmarinus officinalis)



Tausendgüldenkraut (Centaurium erythraea)



Liebstöckel (Levisticum officinale)

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Therapie von Harnwegsinfekten

- Ursachen
 - Aufsteigen von Bakterien (meist uropathogene E. coli)
 - Adhäsion der Bakterien an Epithelzellen und Invasion
 - **Folgen und Symptome:**
 - Entzündung
 - Oxidativer Stress und Gewebeschädigung
 - Schmerz
 - **→** Dysurie
 - Störung der Urodynamik:
 - → Urgency, Pollakisurie

Pharmakologische Effekte Von RTL

anti-adhäsiv

anti-phlogistisch

anti-oxidativ

analgetisch

spasmolytisch

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

30

Nicht antibiotische, pflanzliche Therapie einer unkomplizierten Zystitis – eine Pilotstudie

Design Multizentrische, offene, nicht randomisierte,

Interventionsstudie

Indikation: unkomplizierte Infektion der unteren

Harnwege

Patienten: n = 125

Medikation: 7 Tage RTL Dragees

(Umstellung auf Antibiotikum jederzeit bei Verschlechterung der

Symptome möglich)

Primärer Endpunkt: Auftreten unerwünschter Ereignisse im

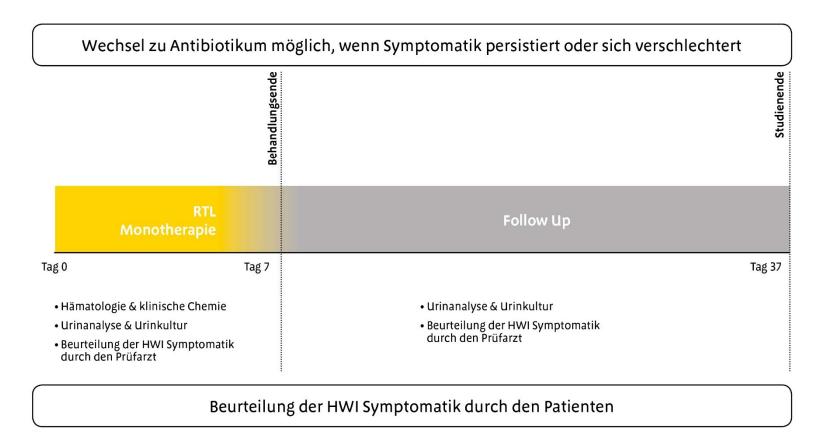
Zusammenhang mit der Studienmedikation

Sekundärer Endpunkt: Responderrate, Symptomenschwere (Tag 7 &

37), Anzahl Patientinnen, die kein Antibiotikum bis Tag 7 brauchten, Frührezidivrate an Tag 37

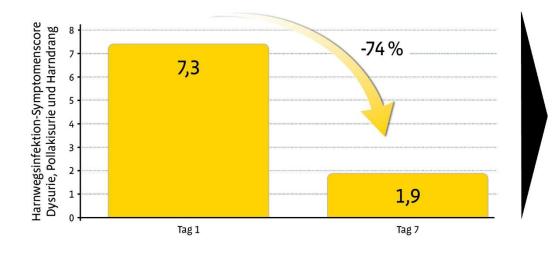
KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Studiendesign



KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Pilotstudie zur Linderung der Symptome bei akutem, unkompliziertem Harnwegsinfekt*



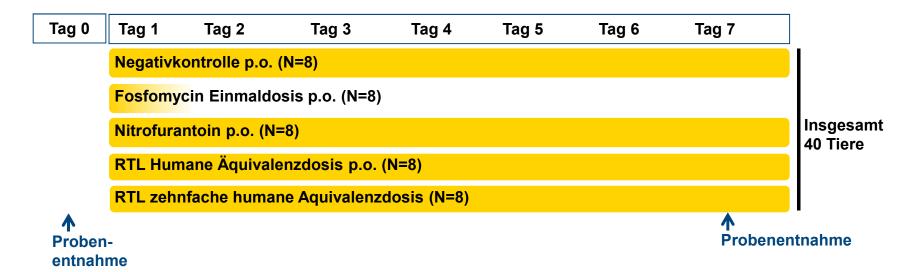
RTL senkt den Symptomenscore bei einer akuten Harnwegsinfektion um 74 %.

Unter der Therapie mit RTL kommt es zu einem deutlichen Rückgang der Symptomatik einer Zystitis.

Weitere Ergebnisse zur Pilotstudie

- > 98 % der behandelten Frauen benötigten kein Antibiotikum bis Tag 7.
- Die Responderrate (Symptome Dysurie, Pollakisurie und Harndrang nicht vorhanden oder mild) lag bei 71 %.
- ➤ **Keine** der erfolgreich behandelten Patientinnen hatte ein **Frührezidiv** bis Tag 37.
- > Sehr gute Verträglichkeit, keine unerwünschten Ereignisse.

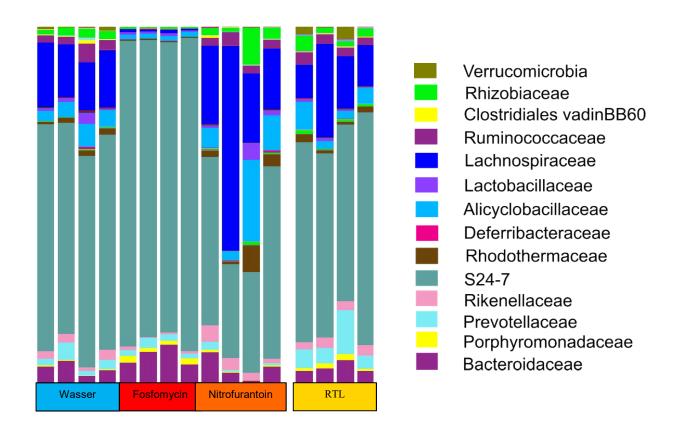
Einfluss von RTL auf das intestinale Mausmikrobiom



Mikrobiom Analyse durch moderne DNA Sequenzierungsverfahren ("Next Generation Sequencing (NGS)")

KFN-Pressekonferenz, 14.09.2016

Mikrobiom-Schonung bei RTL - im Vergleich zu Fosfomycin- und Nitrofurantoin-Therapie



Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen

- > Ziel: Antibiotika-Verordnungen reduzieren!
 - ✓ Keine Mikrobiom-Verschiebung!
 - ✓ Mikrobielle Diversität bleibt erhalten!
 - ✓ Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen!
- > Phytotherapeutika als Primärtherapie
- Einsatz von Antibiotika nur im Rahmen einer rationalen Therapie-Eskalation
- Antibiotika bleiben als "scharfe Therapie-Waffe" weiterhin erhalten!