

# Antibiotika bei Harnwegsinfektionen

## Zusammenfassung

Zur Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen werden in den AWMF-Leitlinien Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxilin, Pivmecillinam und Trimethoprim empfohlen.

Harnwegsinfektionen (HWI) sind für einen erheblichen Teil der Antibiotikaverordnungen in der primärmedizinischen Versorgung verantwortlich. 2017 wurden drei Millionen Verordnungen für Erkrankungen der ICD Gruppe N39 (Erkrankungen des Harnsystems) ausgestellt, dies waren 13 % aller Verordnungen von systemisch wirksamen Antibiotika (nach IQVIA.com, siehe rechts). Trotz gegensätzlicher Leitlinienempfehlungen werden in Deutschland noch immer in erheblichem Umfang Reserveantibiotika (insbesondere Fluorchinolone) bei unkomplizierten HWI verordnet.

Unter dem Aspekt der Antibiotic Stewardship ist gerade die sparsame, gezielte und rationale Verordnung von entscheidender Bedeutung, um die weitere Resistenzbildung zu bremsen und die Wirksamkeit von Reserveantibiotika nicht zu kompromittieren – diese sollen ausschließlich für komplizierte Infektionen oder Verläufe eingesetzt werden.

Die Unterscheidung zwischen komplizierten und unkomplizierten Infektionen erfolgt in erster Linie, um das Risiko für ein Rezidiv oder einen schweren Infektionsverlauf besser abschätzen zu können. Traditionell wird dabei eine Infektion der Harnwege bei nicht-schwangeren, erwachsenen Frauen ohne anatomische/funktionelle Besonderheiten als unkomplizierte HWI bezeichnet. Die tatsächliche Relevanz einzelner komplizierender Faktoren (wie das Vorhandensein eines Urinkatheters, die Diagnose eines Diabetes, anatomische Besonderheiten oder Nierensteine) sind im Einzelnen oft nicht untersucht und unterscheiden sich in internationalen Empfehlungen. Vor diesem Hintergrund versuchen aktuelle Klassifikationssysteme neben den Risikofaktoren durch den Host auch den klinischen Schweregrad, die Lokalisation und Spezifika der Erreger stärker zu berücksichtigen um differenzierte Empfehlungen für komplizierte HWI machen zu können (1). Die in dieser Übersicht gemachten Therapieempfehlungen beziehen sich auf die unkomplizierten Infektionen, die in der großen Mehrheit durch *Escherichia coli* verursacht werden.

In den AWMF Leitlinien (2;3) zu unkomplizierten HWI werden gleich mehrere Antibiotika (Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxilin, Pivmecillinam, Trimethoprim) gleichberechtigt nebeneinander empfohlen. Diese große Auswahl unterscheidet sich deutlich von den Empfehlungen der meisten internationalen/europäischen Leitlinien, die zumeist nur wenige der genannten Antibiotika empfehlen. Nitroxilin findet in internationalen Leitlinien keine Erwähnung.

Die im internationalen Vergleich große Auswahl hat möglicherweise Vorteile. So kann auch bei rezidivierenden Infekten oder lokal hohen Resistenzraten primär ein Erstwahlantibiotikum eingesetzt werden. Zudem bietet die große Auswahl viele Alternativen zu Fluorchinolonen und erleichtert so den Schritt weg von ihnen. Seit Überarbeitung (2017) der aktuell gültigen Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter HWI sind weitere klinische Studien zur Therapie wie auch Erhebungen zur Resistenzsituation im ambulanten Bereich erschienen. Daher sollen die bislang empfohlenen Antibiotika wie auch die nichtantibiotischen Optionen in dieser Übersicht vorgestellt werden.

Schmiemann, G.

Hummers, E.

<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/publikationen/top-charts/antibiotika-top-chart-iqvia.pdf>

## Literatur

1 Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE et al.: Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 586-600.

2 Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU): Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044L\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044L_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf) (letzter Zugriff: 29. September 2021). AWMF-Registernummer: 043-044; Langversion 1.1-2, Stand: April 2017.

3 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM): S3-Leitlinie und Anwendungsversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-001L\\_S3\\_Brennen\\_beim\\_Wasserlassen\\_2018-09-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001L_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert.pdf) (letzter Zugriff: 29. September 2021). AWMF Registernummer: 053/001; DEGAM-Leitlinie Nr. 1, Stand: Juli 2018.

## Nichtantibiotische Behandlungsmöglichkeiten

Die Evidenz für eine nichtantibiotische Behandlung unkomplizierter HWI ist in den letzten Jahren deutlich gewachsen. So kann nach den Ergebnissen mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien (randomized controlled trial, RCT) (4-7) eine symptomatische Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (Bärentraubenblättern, phytopharmakologischen Komplexpräparaten) oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac) die Rate an antibiotischen Verordnungen deutlich reduzieren, in den meisten Untersuchungen jedoch um den Preis einer etwas längeren Symptombdauer (durchschnittlich ein Tag) und häufigerem Auftreten von Pyelonephritiden.

Die nichtantibiotischen Maßnahmen haben damit das Behandlungsspektrum und die Optionen in der gemeinsamen Entscheidungsfindung erweitert. In der Leitlinie wird die symptomatische Therapie bei leicht bis mittelgradigen Beschwerden als Alternative („kann erwogen werden“) genannt.

Obwohl in den entsprechenden Studien bis knapp zwei Drittel der Patientinnen in den alternativen Behandlungsarmen ohne Antibiotikaeinnahme genesen, ist ein entsprechend großer Rückgang antibiotischer Verordnungen in der Routineversorgung nicht unbedingt zu erwarten. Zum einen führt eine Antibiotikatherapie zu einer insgesamt schnelleren Symptomlinderung, zum anderen sollte nur bei Patientinnen ohne Risikofaktoren (sogenannte komplizierende Faktoren) zunächst auf eine Antibiotikaverordnung verzichtet werden.

## Antibiotische Behandlungsmöglichkeiten

Im Folgenden werden aktuelle Daten zur klinischen Effektivität, der Rezidivquote und möglichen Kollateralschäden durch die empfohlenen Antibiotika besprochen.

Bei der Bewertung der Rezidivrate sind die Definitionen zu berücksichtigen. Erneut auftretende Beschwerden innerhalb von 14 Tagen werden als Rückfall definiert und beruhen auf einer Persistenz des Erregers. Erneut auftretende Beschwerden nach diesem Zeitraum werden als Reinfektion angesehen.

### Fosfomycin

Im Widerspruch zur Leitlinienempfehlung bewertet das Arzneitelegramm Fosfomycin weiter als Mittel der Reserve und warnt vor einer breiten Anwendung aufgrund des zu befürchtenden Risikos einer Resistenzentwicklung, insbesondere angesichts der Bedeutung des Wirkstoffes zur parenteralen Therapie von Infektionen mit multiresistenten Keimen.

Die lediglich einmalige Gabe nährt zudem Befürchtungen einer schlechteren Wirksamkeit oder höheren Rezidivquote im Vergleich zu einer mehrtägigen Anwendung der möglichen Alternativen.

In einem aktuellen Systematischen Review (SR) (8) wurden Studien (n = 21) eingeschlossen, in denen Fosfomycin mit einem weiteren Antibiotikum verglichen wurde. Die Mehrheit der berücksichtigten Studien war allerdings 20 Jahre und älter, hier kann nicht mehr von Vergleichbarkeit von Wirksamkeit bzw. Resistenzraten ausgegangen werden. Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der klinischen oder mikrobiologischen Wirksamkeit von Fosfomycin im Vergleich zu anderen getesteten Antibiotika (inklusive Sulfonamide und Nitrofurantoin). In der aktuellsten im Review eingeschlossenen Arbeit (9) wurde Fosfomycin mit Nitrofurantoin bei unkomplizierten HWI verglichen. Die

4 Gagyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM et al.: Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 146.

5 Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A et al.: Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomized, double blind trial. *BMJ* 2017; 359: j4784.

6 Vik I, Bollestad M, Grude N et al.: Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2018; 15: e1002569.

7 Wagenlehner FM, Abramov-Sommari-va D, Holler M et al.: Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (fosfomycin trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int* 2018; 101: 327-336.

8 Wang T, Wu G, Wang J et al.: Comparison of single-dose fosfomycin trometamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 106018.

9 Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al.: Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1781-1789.

klinischen Heilungsraten nach 28 Tagen unterschied sich deutlich mit 70 % versus 58 % zugunsten von Nitrofurantoin. Eine Einschränkung sind die Rekrutierungsstrategie (zum Teil auch stationäre Patientinnen, mit 61 % vergleichsweise geringe Rate an Infektionen durch *E. coli*). Dennoch handelt es sich um ernstzunehmendes Signal für eine erhöhte Rezidivrate im Sinne eines „early relaps“ oder auch einer unvollständigen Heilung.

In einer weiteren, nicht in den SR eingeschlossenen RCT (4) wurde Fosfomycin mit Ibuprofen bei unkomplizierten HWI verglichen. In der Fosfomycin-Gruppe erlitten 14 % der eingeschlossenen Frauen einen Rückfall/Reinfektion innerhalb von 28 Tagen – der Unterschied zur Ibuprofen-Gruppe (11 %) war nicht signifikant.

In einer weiteren aktuellen Studie (10) wurde Fosfomycin mit einem pflanzlichen Präparat (Bärentraubenblätter) verglichen. Hier betrug die Rate der „early relaps“ (bis Tag 14) in der Fosfomycin-Gruppe 10,5 %, bei 6,8 % trat ein erneuter Infekt innerhalb der ersten 28 Tage auf.

Fosfomycin wird mit dem Urin ausgeschieden und sollte daher nach Entleerung der Blase oder vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Inwieweit die sehr häufig gegebene Empfehlung zur Erhöhung der Trinkmenge („Durchspülen der Blase“) sich nachteilig auf die klinische Effektivität auswirkt, ist nach persönlicher Kenntnis noch nicht untersucht worden. Möglicherweise spielen auch die Nierenfunktion der Patientinnen bzw. eine Niereninsuffizienz eine Rolle (11).

In Bezug auf die Gefahr einer zunehmenden **Resistenzentwicklung** können die Daten aus dem Monitoring des Niedersächsischen Landesgesundheitsamt herangezogen werden. Über die letzten zehn Jahre ist die Resistenzrate bei *E. coli* im ambulanten Bereich gegenüber Fosfomycin stabil im Bereich < 1,5 %. Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch die Sentinel-Datenbank am Robert Koch-Institut (Antibiotika-Resistenz-Surveillance: <https://ars.rki.de/>). Bisher scheinen die diesbezüglichen Befürchtungen trotz deutlicher Zunahme der Verschreibungsraten nicht einzutreten.

10 Gágyor I, Hummers E, Schmiemann G et al.: Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2021; Epub ahead of print.

11 Ten Doesschate T, van Haren E, Wijma RA et al.: The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1355-1360.

**Tabelle 1: Dosis und Therapiedauer und Auswahl relevanter Kontraindikationen der empfohlenen Antibiotika**

Substanz	Tagesdosierung	Therapiedauer	Tagestherapiekosten (€)	Kontraindikationen (Auswahl)
Fosfomycin-Trometamol	3000 mg	Einmalgabe	16,55	Niereninsuffizienz GFR < 20 ml/min
Nitrofurantoin retard	2 x 100 mg	5 Tage	1,98	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Polyneuropathie, Niereninsuffizienz eGFR < 30 ml/min
Nitroxolin	3 x 250 mg	5 Tage	4,16	schwere Leber-/ Niereninsuffizienz
Pivmecillinam	2–3 x 400 mg	3 Tage	6,35	genetische Stoffwechselstörungen, die zu schwerem Carnitinmangel führen
Trimethoprim	2 x 200 mg	3 Tage	2,55	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz < 10 ml/min

GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

### Nitrofurantoin

In vielen internationalen und auch deutschen Leitlinien gehört Nitrofurantoin (NFT) seit vielen Jahren zu den primär empfohlenen Antibiotika. Nach den sehr restriktiv formulierten Warnhinweisen in den Fachinformationen und den Therapieempfehlungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (WirkstoffAktuell) wird in letzteren NFT nur als Mittel der Reserve empfohlen. Zusätzlich sollten vor der Verordnung Nieren- und Leberfunktion

überprüft werden sowie weitere Laborkontrollen unter der Therapie erfolgen. Unter solchen Rahmenbedingungen ist eine Verordnung in der Praxis kaum umsetzbar – möglicherweise ein wesentlicher Grund für die weiterhin sehr geringen Verordnungszahlen von NFT in Deutschland.

In den letzten Jahren sind die Risiken und Nebenwirkungen von NFT in SR untersucht worden. Muller et al (2017) untersuchten den längerfristigen Einsatz von NFT zur Prophylaxe von HWI (12). In den eingeschlossenen Studien wurden insbesondere pulmonale Nebenwirkungen berichtet. Danach entwickelten 1/511 Patienten mit einer Therapiedauer zwischen 3–24 Monaten eine interstitielle Pneumonie, die Häufigkeit schwerer „adverse events“ wird mit zwischen 0,02 und 1,5 events/1000 Nutzer berichtet. In Bezug auf Leberschäden werden Häufigkeiten von 1/1369 bis 1/8064 berichtet. Diese Angaben beziehen sich allerdings auf den längerfristigen Einsatz von NFT.

In einem weiteren SR mit Metaanalyse (13) wurde die Effektivität und Sicherheit einer kurzzeitigen Therapie (bis 14 Tage) von NFT untersucht. Nebenwirkungen in Form einer pulmonalen Fibrose oder Leberschädigung sind in diesen Studien nicht dokumentiert, die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden – diese scheinen sich durch den Einsatz der makrokristallinen Retardform um 50 % (verglichen mit der nicht retardierten Form) verringern zu lassen. In der aktuellsten klinischen Studie (9) beklagten unter 3 x 100mg makrokristallinem Nitrofurantoin 2 % der Patientinnen Bauchschmerzen/Übelkeit.

Die sehr restriktiven Empfehlungen aus den Fachinformationen oder durch die Kassenärztlichen Vereinigungen sind vermutlich ein wesentlicher Grund dafür, dass NFT weiter sehr zurückhaltend eingesetzt wird und auf dem deutschen Markt (trotz umfangreicher internationaler Empfehlungen) keine wesentliche Rolle spielt.

### Nitroxolin

Nitroxolin wurde in der letzten Überarbeitung der Leitlinie (2) erstmals mit aufgenommen. Die Empfehlung basiert auf einer Metaanalyse von bislang unveröffentlichten Studien unter Beteiligung des Herstellers. Nitroxolin ist seit Jahrzehnten auf dem deutschen Markt, spielt jedoch nur eine untergeordnete Rolle in den Verordnungszahlen. Aktuelle Daten zur Resistenzentwicklung liegen nicht vor. Die zugrundeliegenden Studien sind in den 1990 Jahren veröffentlicht worden und seitdem ist der Wirkstoff in keiner weiteren klinischen Studie getestet worden. Die Empfehlung für diesen Wirkstoff sollte in einer zukünftigen Überarbeitung der Leitlinie daher kritisch geprüft werden.

### Pivmecillinam

Pivmecillinam wird seit Jahrzehnten insbesondere in Skandinavien zur Therapie unkomplizierter HWI eingesetzt. Trotz des breiten Einsatzes ist die Resistenzlage weiter sehr günstig (um 5 % gegen E. coli). Seit 2016 ist es auch in Deutschland zugelassen und wird noch immer vergleichsweise selten, aber mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt. Laut Arzneiverordnungsreport 2018 wurden 120.000 DDD (defined daily dose) ausgegeben (zum Vergleich 1,7 Millionen DDD Fosfomycin-Trometamol.)

12 Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S et al.: Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clin Microbiol Infect 2017; 23: 355-362.

13 Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S et al.: Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2456-2464.

In der aktuellsten klinischen Studie (6) wurde Pivmecillinam in der Dosis von 3 x 200 mg für drei Tage randomisiert gegen Ibuprofen verglichen – in 10 % der Fälle (18/178) war innerhalb von 28 Tagen eine erneute Antibiotikaverordnung erforderlich.

In den Sentinel-Untersuchungen des niedersächsischen Landesgesundheitsamtes oder des Robert Koch-Instituts (Antibiotika-Resistenz-Surveillance: <https://ars.rki.de/>) ist Pivmecillinam bislang nicht enthalten.

### Trimethoprim

Für den Einsatz bei unkomplizierten HWI sind seit Erscheinen der Leitlinie keine neuen klinischen Studien zu diesem Wirkstoff erschienen. Nach den Angaben der Sentinel-Untersuchungen scheinen sich die Resistenzraten im ambulanten Bereich positiv zu entwickeln, sie liegen allerdings in beiden Sentinels noch über 20 %. Nach Expertenempfehlung gilt dies als Grenze bis zu der ein Wirkstoff für diese Indikation empfohlen werden kann, problematisch ist dabei allerdings die eingeschränkte Übertragbarkeit bedingt durch den Selektionsbias der eingesandten Proben.

### Fazit für die Praxis

Für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen stehen mit den empfohlenen Antibiotika ausreichende Möglichkeiten für eine rationale Antibiotikatherapie zur Verfügung. Aktuelle Studienergebnisse sprechen dafür, dass auch Nitrofurantoin und Pivmecillinam geeignet sind.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

PD Dr. Guido Schmiemann, MPH, Bremen  
[schmiemann@uni-bremen.de](mailto:schmiemann@uni-bremen.de)

Prof. Dr. med. Eva Hummers, Göttingen  
[eva.hummers@med.uni-goettingen.de](mailto:eva.hummers@med.uni-goettingen.de)