



Harnwegsinfektionen und Antibiotikaresistenzen – eine diagnostische sowie therapeutische Herausforderung

Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner, Gießen; Prof. Dr. med. habil. Jennifer Kranz, Aachen

Zusammenfassung

Resistenzen gegen Antibiotika nehmen weltweit seit Jahren zu und stellen auch bei Harnwegsinfektionen (HWI) eine wachsende Herausforderung dar. Eine schnelle Point-of-Care-Diagnostik kann helfen, die Zeit bis zum Einsatz der geeigneten Antibiotika deutlich zu verkürzen. Nischenantibiotika können aufgrund ihres vergleichsweise geringen Selektionsdruckes einen wichtigen Beitrag zur Eindämmung der Resistenzentwicklung leisten.

Bei der Diagnostik und Therapie von HWI sollten individuelle Risikofaktoren berücksichtigt werden, da diese die Rezidivneigung deutlich erhöhen können. Insbesondere bei geriatrischen Patienten ist die asymptomatische Bakteriurie häufig und bedarf in der Regel keiner antibiotischen Behandlung. Für die Therapie von unkomplizierten lokalisierten HWI empfehlen die aktuellen Leitlinien übereinstimmend Nischenantibiotika wie Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam, auch für geriatrische Patienten.

Trotz neuer Antibiotika bleibt die Behandlung von Infektionen durch Erreger mit hochresistenten Metallo- β -Laktamasen und Carbapenemasen auch zukünftig eine Herausforderung. Angesichts der zunehmenden Resistenzproblematik bleibt die konsequente Umsetzung der Prinzipien des Antibiotic Stewardship ein zentraler Bestandteil einer rationalen und nachhaltigen Antiinfektivtherapie.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ aktuelle Daten zur Resistenzentwicklung bei HWI in Deutschland,
- ✓ neue Methoden der schnellen mikrobiologischen Point-of-Care-Diagnostik,
- ✓ Besonderheiten bei der Diagnose und Therapie von HWI bei geriatrischen Patienten,
- ✓ das Vorgehen bei Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie,
- ✓ die Therapie der unkomplizierten lokalisierten HWI gemäß aktueller AWMF S3- und EAU-Leitlinie.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

EINFÜHRUNG

In Deutschland sind im Jahr 2019 etwa 45.700 Menschen an Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern verstorben, und bei etwa 9600 dieser Fälle war die Resistenz der Erreger auch die eigentliche Todesursache. 2021 starben weltweit 4,71 Millionen Patienten an einer bakteriellen Infektion mit einem resistenten Erreger [1]. Die Tendenz ist steigend (■ **Abb. 1**). Für das Jahr 2050 wird weltweit mit einer Anzahl von acht bis zehn Millionen Menschen gerechnet, die an Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern versterben werden [2, 3]. Der wichtigste Treiber der Antibiotikaresistenz ist der Einsatz von Antibiotika, insbesondere von Breitspektrumantibiotika, da diese einen hohen Selektionsdruck auf das Mikrobiom und auf antibiotikaresistente Erreger ausüben. Zunehmend wird auch der Einfluss des Klimawandels auf die Ausbreitung antibiotikaresistenter Erreger diskutiert. Steigende Temperaturen sowie Extremwetterereignisse wie Starkregen, Überschwemmungen und Dürren können die Verbreitung von Fäkalerregern und Resistenzgenen in der Umwelt begünstigen. Darüber hinaus können klimabedingte Veränderungen der Infektionslast zu einem erhöhten Antibiotikaverbrauch beitragen, wodurch die Resistenzentwicklung zusätzlich gefördert wird. Fäkalerreger sind Haupterreger von Harnwegsinfektionen (HWI), und für deren Behandlung hat die Resistenzentwicklung deshalb unmittelbare Konsequenzen [4]. In dieser Fortbildung werden basierend auf den aktuellen Leitlinien Diagnostik und Therapie der Harnwegsinfektionen vorgestellt und diskutiert, wobei die Antibiotikaresistenz und die geriatrische Patientenklientel besondere Schwerpunkte bilden.

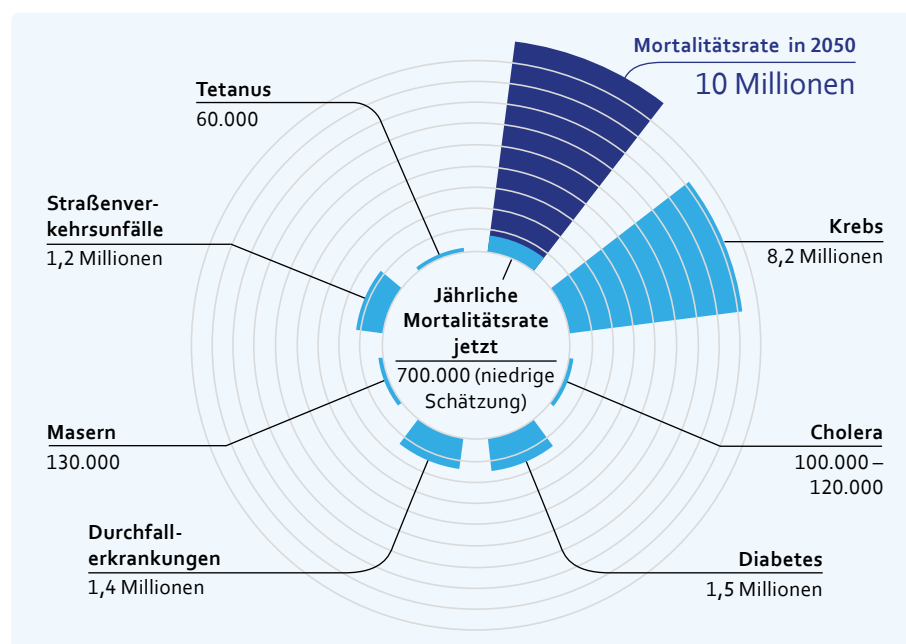


Abbildung 1
Mortalitätsgründe im Jahr 2050;
mod. nach [2]

ANTIBIOTIKARESISTENZEN ALS GLOBALES PROBLEM

Die weltweite Reisetätigkeit und Globalisierung tragen maßgeblich zur Entstehung neuer epidemiologischer Verbreitungsmuster antibiotikaresistenter Erreger bei und beschleunigen deren internationale Ausbreitung. Hochresistente gramnegative Erreger, die New-Delhi-Metallo- β -Laktamasen (NDM) bilden, Linezolid-resistente Enterokokken oder Cephalosporin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* sind an internationalen Verkehrsknotenpunkten, einschließlich großer Flughäfen, vertreten und verbreiten sich sehr schnell [5]. Auch kriegsähnliche Auseinandersetzungen und die damit zusammenhängenden Ströme von Flüchtlingen, die meist unter widrigen hygienischen Verhältnissen und auf engem Raum leben müssen, fördern die Verbreitung resistenter Erreger [6]. Um das Problem der Antibiotikaresistenz wirksam bekämpfen zu können, ist deshalb ein globales One-Health-Konzept

notwendig, das Menschen, Umwelt und auch die Veterinärmedizin und Tiere mit einbezieht. Der massive Antibiotikaeinsatz im Rahmen der Nutztierhaltung ist als zusätzliches Problem bereits lange bekannt [4]. Der Teufelskreis der Resistenzentwicklung setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Eine zunehmende Antibiotikaresistenz limitiert effektive Behandlungsoptionen, was zu höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten, höheren Behandlungskosten durch eine verlängerte Krankenhausverweildauer und einem steigenden Verbrauch von Breitspektrumantibiotika und Reserveantibiotika führt. Der höhere Verbrauch treibt wiederum die Entwicklung weiterer Resistenzen an. Zwischen 2018 und 2023 ist die Resistenzrate in 40 % der sogenannten Pathogen-Antibiotika-Kombinationen angestiegen, und die globalen Gesundheitskosten, die mit der Resistenzentwicklung assoziiert sind, werden mittlerweile auf etwa 66 Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt. Zwischen 2000 und 2018 haben die globalen Antibiotikaverordnungen um 46 % zugenommen. Insbesondere der Verbrauch von Breitspektrumantibiotika ist angestiegen. Diese erhöhen nicht nur den Selektionsdruck und fördern die Entstehung von Multiresistenz, sondern führen auch zu einer Zunahme des therapiebedingten Kollateralschadens [3, 7–10].

KLASSIFIKATION VON HARNWEGSINFEKTIONEN

Harnwegsinfektionen stellen keine einheitliche Krankheitsentität dar, sondern umfassen ein breites klinisches Spektrum: von der Zystitis bis hin zu oberen Harnwegsinfektionen, Infektionen der männlichen Geschlechtsdrüsen sowie der Urosepsis und dem septischen Schock. Für die Einteilung von HWI existieren verschiedene Klassifikationssysteme [11, 12] (■ Abb. 2).

Über viele Jahre erfolgte die Einteilung von Harnwegsinfektionen in „unkomplizierte“ und „komplizierte“ HWI. Als unkompliziert galten Infektionen bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen ohne funktionelle oder anatomische Auffälligkeiten des Harntraktes. Demgegenüber wurden alle HWI bei Männern, Schwangeren oder Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen, Harnabflussstörungen, mit Fremdmaterial oder strukturellen Veränderungen des Harntraktes als kompliziert klassifiziert. Diese Einteilung erwies sich jedoch zunehmend als herausfordernd für den Anwender, da sie der klinischen Heterogenität von Harnwegsinfektionen und den unterschiedlichen Risikoprofilen der Betroffenen nicht ausreichend Rechnung trägt. Vor diesem Hintergrund wurde seitens der europäischen Leitlinie zu urologischen Infektionen ein stärker symptomorientierter Ansatz verfolgt. Die aktuelle europäische Leitlinie unterscheidet seit dem Jahr 2025 primär zwischen lokalisierten und systemischen Harnwegsinfektionen, die bei beiden Geschlechtern auftreten und mit prädisponierenden Risikofaktoren assoziiert sein können.

Abbildung 2

Klinische Klassifikation von Harnwegsinfektionen; mod. nach [11]

Lokalisierte Harnwegsinfektion (Synonym: Zystitis)

- Zystitis mit typischen Zeichen/Symptomen (z. B. Häufigkeit, Dringlichkeit, suprapubischer Schmerz)
- Keine Zeichen/Symptome einer systemischen Infektion
- Gilt für alle Geschlechter
- Es können Risikofaktoren vorliegen, die berücksichtigt werden sollten.

Systemische Harnwegsinfektion

- Harnwegsinfektion mit Zeichen/Symptomen einer systemischen Infektion (z. B. Fieber, Schüttelfrost)
- Kann auch typische lokale Symptome umfassen (z. B. für Pyelonephritis oder Prostatitis).
- Es können Risikofaktoren vorliegen, die berücksichtigt werden sollten.

Eine lokalisierte Harnwegsinfektion, die Zystitis, ist typischerweise durch eine Algurie/Dysurie, Pollakisurie, durch imperativen Harndrang und/oder suprapubische Schmerzen charakterisiert, verläuft jedoch ohne systemische Symptomatik. Systemische HWI umfassen dagegen Infektionen mit Beteiligung des oberen Harntraktes oder der männlichen Geschlechtsdrüsen, insbesondere die Pyelonephritis, Prostatitis oder Epididymitis. Kennzeichnend sind systemische Entzündungszeichen wie Fieber oder Schüttelfrost [11].

ANTIBIOTIKARESISTENZ BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

In der aktuellen Pathogen-Prioritätsliste der World Health Organisation (WHO) nehmen gramnegative Erreger von Harnwegsinfektionen die vorderen Plätze ein. Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* rangieren auf Platz 1, gefolgt von Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten (3-GCR) *Escherichia coli*, Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*, Rifampicin-resistenten *Mycobacterium tuberculosis*- und Carbapenem-resistenten *E. coli*-Erregern [13]. Internationale Studien zur Verbreitung von antibiotikaresistenten Erregern bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen zeigen eine Prävalenz von über 40 % mit steigender Tendenz. Der häufigste Erreger ist Extended-Spectrum-Beta Laktamase (ESBL- β -Laktamasen) *E. coli* [14]. Auch die Resistenz von HWI-Uropathogenen gegenüber Ciprofloxacin hat in den letzten Jahren in europäischen Ländern deutlich zugenommen. In Deutschland lag die Rate im Jahr 2011 bei 8,7 % und im Jahr 2017 bereits bei 15,7 %. Die Unterschiede zwischen den Ländern in dieser Zeit waren deutlich: Im Jahr 2014 betrug die Rate in den Niederlanden 6 %, in Spanien hingegen 30,8 % [15].

Die zunehmende Beachtung der Antibiotic-Stewardship-Strategie hat in Deutschland dazu geführt, dass ab dem Jahr 2017 bei den Harnwegsinfektionen keine weitere Verschlechterung der Resistenzsituation, sondern sogar eine leichte Verbesserung dokumentiert werden konnte. Die retrospektive Analyse eines Großlabors in Köln, in dem ambulante Urinproben von Zystitis-Patienten ausgewertet wurden, hat ergeben, dass die Resistenzraten gegenüber Pivmecillinam, Ciprofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin, Trimethoprim, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Nitrofurantoin und Nitroxolin im Zeitraum zwischen 2016 und 2021 nicht zugenommen, sondern sogar eher abgenommen haben [16]. Die REDARES-Studie bei Patienten mit einer unkomplizierten Zystitis hat dieses Ergebnis bestätigt. Bei den Erstlinienantibiotika Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam und Trimethoprim waren diese Resistenzraten sehr niedrig. Sie betrug bei Fosfomycin-Trometamol 0,9 %, bei Nitrofurantoin 0,2 %, bei Nitroxolin 0,7 %, bei Pivmecillinam 4,3 % und bei Trimethoprim 14,1 %. Da für Trimethoprim bei Patienten mit rezidivierenden HWI eine Resistenzrate von 23,2 % dokumentiert wurde, wird dieses Antibiotikum nur noch bei nicht rezidivierenden HWI empfohlen [17].

MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

Der Urinteststreifen (Dipstick-Test) gehört zu den am häufigsten eingesetzten Point-of-Care-Verfahren bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion. Die Untersuchung liefert innerhalb weniger Minuten Informationen über das Vorliegen von Leukozyten (Leukozytenesterase) und Nitrit im Urin und unterstützt damit die rasche klinische Entscheidungsfindung. Die Aussagekraft dieses Testverfahrens ist jedoch begrenzt. Da der Urinteststreifen weder eine Identifikation der Erregerspezies noch Aussagen zur Antibiotikaempfindlichkeit ermöglicht, ersetzt er die mikrobiologische Diagnostik, die Urinkultur, nicht.

Bis zum Vorliegen des Kulturergebnisses vergehen mehrere Tage. Die Point-of-Care-Mikrobiologie hat in den letzten Jahren jedoch große Fortschritte gemacht und ermöglicht innerhalb von wenigen Stunden eine Pathogenidentifikation sowie

den Nachweis der Antibiotikaempfindlichkeit. Durch den frühzeitigen Einsatz des geeigneten Antibiotikums kann nicht nur dessen Wirksamkeit verbessert, sondern auch die Resistenzentwicklung weiter eingegrenzt werden.

Die ultraschnelle Kultur im Nanoformat zeigt innerhalb von einer Stunde an, ob Bakterien wachsen. Die Wachstumskurve detektiert und quantifiziert *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus saprophyticus*. Sie liefert auch Informationen zur Wirksamkeit von Antibiotika. Eine phänotypische Resistenztestung von Amoxicillin/Clavulansäure, Ciprofloxacin, Fosfomycin, Nitrofurantoin und Trimethoprim ist möglich. Die Sensitivität liegt bei 65,7 % und die Spezifität bei 99,3 % [18].

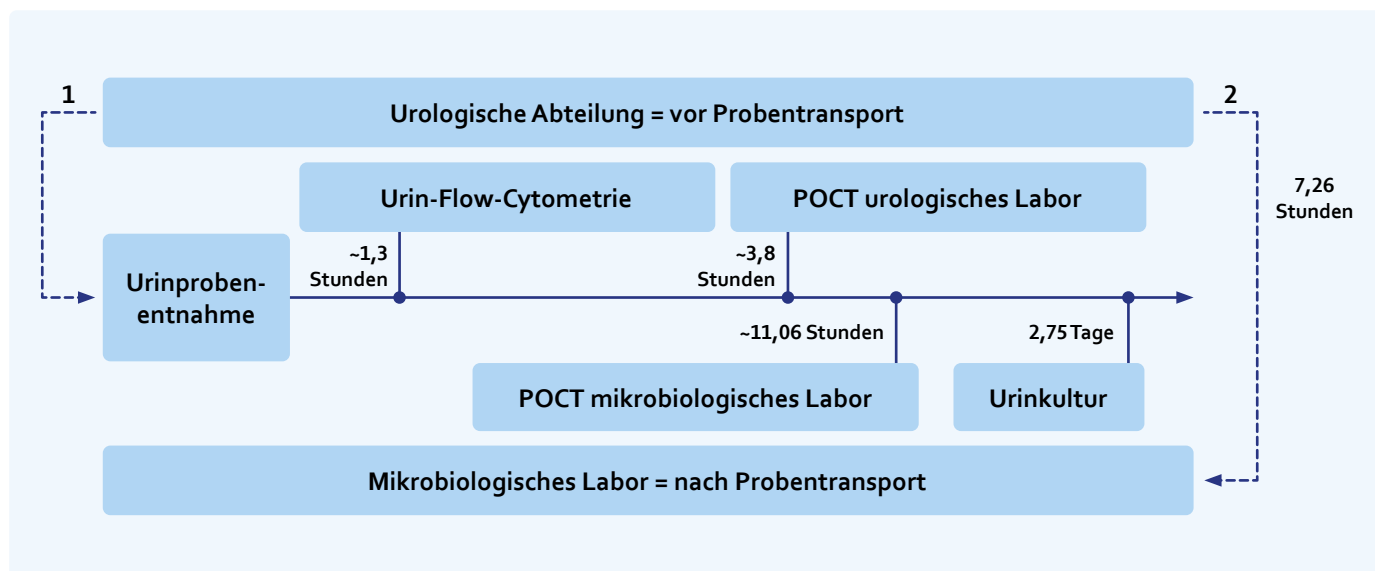
Eine andere Möglichkeit ist eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Schnellformat. Hier werden bestimmte Resistenzgene und auch Speziesgene amplifiziert, die dann ausgelesen werden können (■ **Abb. 3**). In einer Studie wurde untersucht, ob die diagnostische Validität dieser Schnellmethode durch die unmittelbare Anwendung in der urologischen Klinik im Vergleich zu einer zeitverzögerten Analyse nach Probenentransport in ein mikrobiologisches Labor beeinflusst wird (■ **Tab. 1**). Die Auswertung der Daten zeigte, dass es sowohl bei der Genauigkeit der Erregeridentifizierung als auch bei der Empfindlichkeitstestung keine Unterschiede gibt. Derzeit kann mit dieser Methode allerdings nur die Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim, Methicillin und Vancomycin getestet werden [19].

Eine weitere schnelle Methode zur Identifikation von Spezies- und Resistenzgenen ist die sogenannte „loop-mediated isothermal amplification“-(LAMP-)Amplifikation als schnelle Variante der PCR. Bei den meisten Antibiotika ist die Genauigkeit bei der Erfassung der Resistenzgene mit über 90 % sehr hoch, mit Ausnahme von Ciprofloxacin. Die Resistenzinformation gegen Ciprofloxacin ist nicht in einem zusätzlichen Gen kodiert, sondern basiert auf Einzelmutationen in einer bestimmten Region, die aber durch die Amplifikation des gesamten Gens nicht hinreichend detektiert werden können. Dazu wäre eine Gesamtsequenzierung notwendig [20]. Die Nanopore-Sequenzierung ermöglicht die Sequenzierung des gesamten Bakteriengenoms mit Identifikation der Erreger (99 % Genauigkeit bei 82 Pathogenen) und deren Antibiotikaresistenz (90 % Genauigkeit im Vergleich zur Kultur) innerhalb von vier Stunden. Bei Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure sowie Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol bestehen noch einige Diskordanzen im Vergleich zum Kulturergebnis, an deren Lösung gearbeitet wird. Die Nanopore-Sequenzierung ermöglicht auch den schnellen Nachweis von polymikrobiellen Infektionen, die bei den systemischen Harnwegsinfektionen weitverbreitet sind. Mischinfektionen mit *E. coli* und *Enterococcus faecalis* oder anderen Enterobakterien sind sehr häufig [21].

Abbildung 3

Studiendesign zur Validierung der schnellen PCR-Testung mit Angabe der durchschnittlichen Zeitdauer von der Gewinnung der Urinprobe bis zum Testergebnis; mod. nach [19]

Abkürzungen
PCR = Polymerase-Kettenreaktion
POCT = Point-of-Care-Test



Vergleich POCT zu Standardurinkultur und -antibiotikaempfindlichkeitstest vor Transport					Vergleich POCT zu Standardurinkultur und -antibiotikaempfindlichkeitstest nach Transport				
Uropathogene Bakterien	n	SE (%)	SP (%)	ACC (%)	Uropathogene Bakterien	n	SE (%)	SP (%)	ACC (%)
<i>E. coli</i>	39	94,29	92,77	93,22	<i>E. coli</i>	36	90,62	91,36	91,15
<i>E. faecalis</i>	39	87,18	93,67	91,35	<i>E. faecalis</i>	41	88,10	94,37	92,04
<i>Proteus spp.</i>	12	100,00	96,36	96,61	<i>Proteus spp.</i>	13	100,00	94,83	95,12
<i>P. aeruginosa</i>	12	90,91	98,13	97,46	<i>P. aeruginosa</i>	9	72,73	99,02	96,46
<i>K. pneumoniae</i>	11	90,00	98,15	97,46	<i>K. pneumoniae</i>	18	88,89	90,38	90,27
Antibiotikaempfindlichkeitstest	n	SE (%)	SP (%)	ACC (%)	Antibiotikaempfindlichkeitstest	n	SE (%)	SP (%)	ACC (%)
Trimethoprim	19	62,50	93,10	84,15	Trimethoprim	18	68,18	95,00	87,80
Methicillin	15	50,00	83,33	81,71	Methicillin	16	100,00	83,54	84,15
Vancomycin	1	–	98,78	–	Vancomycin	1	–	98,78	–

Tabelle 1

Validierung der schnellen PCR-Testung: Darstellung der Ergebnisse nach Testdurchführung in der Urologie nach Probenentnahme (vor Probentransport) und nach Testdurchführung im Labor nach Probentransport; mod. nach [19]

Abkürzungen

POCT = Point-of-Care-Test

n = Anzahl der durch POCT detektierten uropathogenen Bakterien und der Antibiotikaresistenzgene

SE = Sensitivität

SP = Spezifität

ACC = Genauigkeit in % für die am häufigsten gefundenen Erreger von chronischen Harnwegsinfekten

EPIDEMIOLOGIE UND FOLGEN VON HARNWEGSINFEKTIONEN

Harnwegsinfektionen treten deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung von Inzidenz und Prävalenz zeigt dabei ein charakteristisches Muster mit zwei Erkrankungsgipfeln: Zum einen sind junge, prämenopausale Frauen besonders häufig betroffen, zum anderen steigt die Erkrankungshäufigkeit bei hochbetagten Personen ab einem Alter von etwa 75 Jahren erneut deutlich an. Während Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern vergleichsweise selten auftreten, nimmt ihre Häufigkeit mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu, sodass Männer im höheren Lebensalter mehr als die Hälfte der Betroffenen ausmachen können.

Internationale epidemiologische Studien zeigen, dass etwa 50 % aller Frauen im Laufe ihres Lebens mindestens eine Harnwegsinfektion erleiden. Von diesen Frauen entwickeln rund 20 % ein Rezidiv. Etwa 30 % der Frauen mit einem ersten Rezidiv erleiden weitere Episoden, und wiederum etwa 80 % dieser Patientinnen entwickeln rezidivierende Harnwegsinfektionen. Insgesamt sind somit etwa 2 bis 3 % aller Frauen von häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen betroffen [22, 23].

Junge Frauen berichten über eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch Harnwegsinfektionen. In 67 % der Fälle ist die sexuelle Aktivität betroffen, jeweils 61 % klagten über Schlafstörungen und eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit sowie 52 % und 47 % über einen negativen Einfluss auf Haushalts- und soziale Aktivitäten. Dabei haben die Frauen häufig das Gefühl, von ihren behandelnden Ärzten nicht ernst genommen zu werden, und bei der Behandlung von rezidivierenden HWI stehe oft nur die Akuttherapie im Vordergrund und nicht die Prävention [24, 25] (■ Abb. 4). Die Gesamtkrankheitslast durch HWI, definiert als „disability adjusted life years“ (DALYs), nimmt im Alter bei Männern und Frauen deutlich zu, ebenso die durch Harnwegsinfektionen bedingte Mortalität [3, 26].

BESONDERHEITEN BEI DER DIAGNOSTIK VON HARNWEGSINFEKTIONEN BEI GERIATRISCHEN PATIENTEN

Für die Diagnose von HWI bei hochbetagten Patienten gibt es keine allgemeingültigen Diagnosekriterien. Häufig ist die Arzt-Patienten-Kommunikation durch z. B. neurodegenerative Erkrankungen eingeschränkt. Bei dieser Patientenklientel sollte die Diagnose nicht allein auf der Basis eines positiven Teststreifens gestellt werden. Die Beschwerdesymptomatik im Urogenitalsystem ist oftmals atypisch und in vielen Fällen bereits chronifiziert. Eine vaginale Atrophie oder Senkungszustände des weiblichen Genitals können beispielsweise zu chronischen Reizzuständen führen.

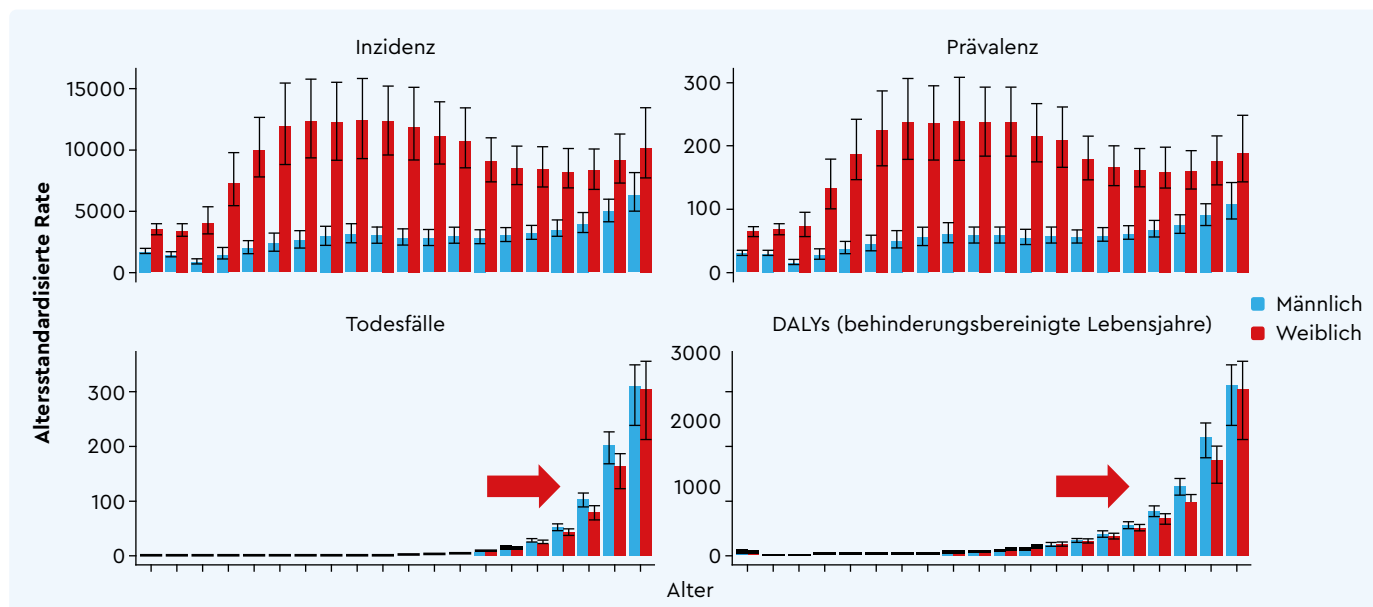


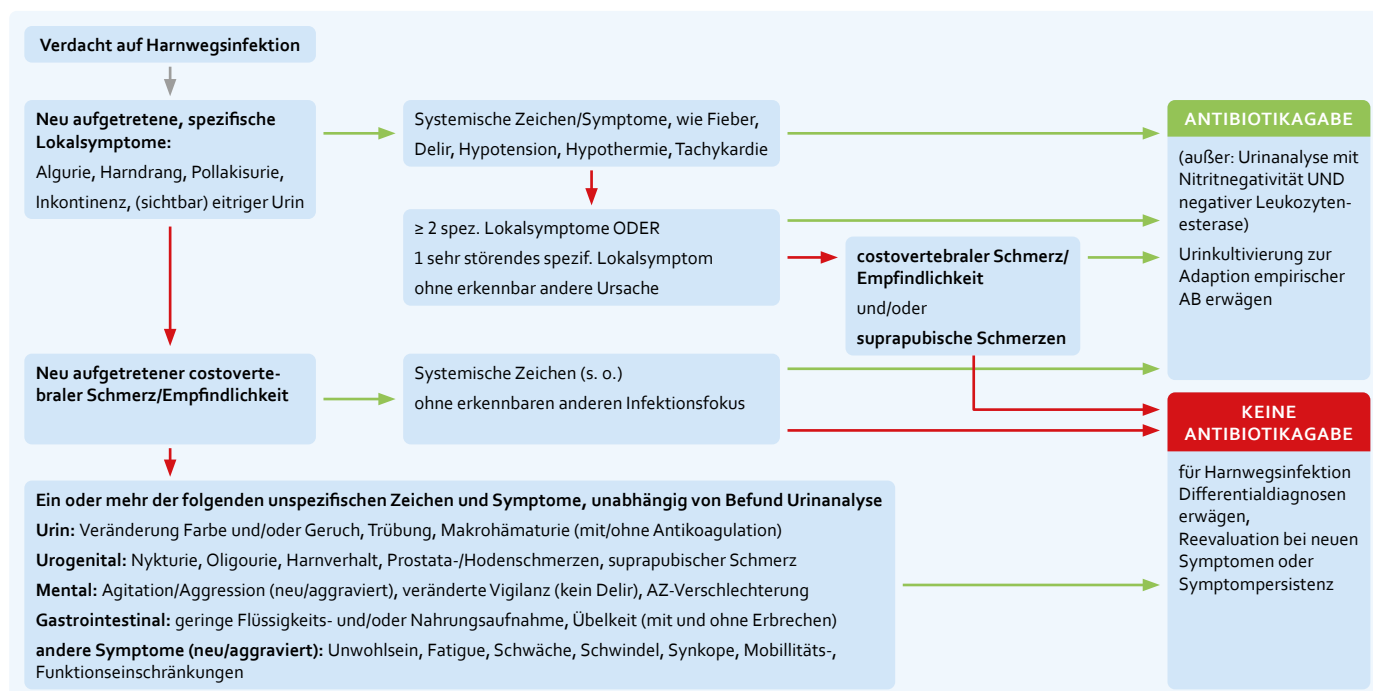
Abbildung 4

Folgen von Harnwegsinfektionen: Darstellung von Inzidenz, Prävalenz, Todesfällen und Gesamtkrankheitslast in Abhängigkeit vom Lebensalter; mod. nach [26]

Eine Polypharmazie mit Einnahme von Analgetika kann das Schmerzempfinden verändern. Neben der Berücksichtigung von Komorbiditäten und besonderen Risikokonstellationen sollte bei hochbetagten Patienten auch darauf geachtet werden, dass zum Beispiel Harnwegsinfektionen bei einliegenden Blasenkathetern auch atypische Symptome wie eine veränderte Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr sowie eine Veränderung des kognitiven Status auslösen können. Auch eine neu aufgetretene Harninkontinenz kann bei einem hochbetagten Patienten ein Zeichen einer Harnwegsinfektion sein. Die asymptomatische Bakteriurie ist eine häufige Besonderheit bei geriatrischen Patienten (■ Abb. 5), da sie alterskorreliert deutlich zunimmt und nochmals bei Personen, die in Pflegeeinrichtungen leben, ansteigt. Der in der aktualisierten AWMF S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)“ enthaltene Algorithmus zur Diagnostik bei geriatrischen Patienten bietet eine praktische Hilfestellung bei der Entscheidung, wann eine antibiotische Therapie notwendig ist und wann darauf verzichtet werden kann [27, 28].

Abbildung 5

Diagnostik bei Verdacht auf Harnwegsinfektion bei geriatrischen Patienten; mod. nach [28]



KLINISCHE RISIKOFAKTOREN BEI HARNWEGSINFEKTIONEN

Sowohl bei lokalisierten als auch bei systemischen Harnwegsinfektionen sollten potenzielle Risikofaktoren berücksichtigt werden (■ **Abb. 6**), da diese das Risiko für Rezidive, Komplikationen, Therapieversagen und das Auftreten antibiotikaresistenter Erreger maßgeblich beeinflussen können. Zur strukturierten Erfassung dieser Risikofaktoren kann die ORENUC-Klassifikation genutzt werden: Dabei steht **O** („no known risk factor“) für das Fehlen relevanter Risikofaktoren. Die weiteren Kategorien beschreiben unterschiedliche Risikogruppen: **R** („risk of recurrent UTI (Urinary Tract Infections)“) umfasst Risikofaktoren für rezidivierende Harnwegsinfektionen, beispielsweise einen postmenopausalen Östrogenmangel oder bestimmte Verhaltensfaktoren. **E** („extra-urogenital risk factors“) bezeichnet extraurogenitale Risikofaktoren wie Schwangerschaft, Diabetes mellitus oder eine Immunsuppression. **N** („nephropathic disease“) umfasst nephrologische Risikofaktoren, beispielsweise eine relevante Niereninsuffizienz. **U** („urological risk factors“) steht für urologische Risikofaktoren wie Harnabflussstörungen, obstruierende Harnleitersteine oder neurogene Blasenfunktionsstörungen. Die Kategorie **C** („permanent urinary catheter and non-resolvable urological risk factors“) beschreibt Patienten mit Dauerkathetern oder anderen nicht behebbaren urologischen Risikofaktoren [11, 29]. Die ORENUC-Klassifikation ermöglicht damit eine standardisierte Risikostratifizierung und unterstützt die individuelle Diagnostik, Therapieplanung und Nachsorge von Patienten mit Harnwegsinfektionen [11, 29].

Säuglinge/Kinder	Immunsuppression	Männliches Geschlecht ■ Prostatabeteiligung
Geriatrische/ gebrechliche Patienten	Restharnbildung	Weibliches Geschlecht ■ Schwangerschaft
Anatomische oder funktionelle Anomalien des Harntrakts	Neurologische Patienten	■ Beckenbodenprolaps
Verweilkatheter	Antibiotikaeinsatz in der Vergangenheit	
Steine	Resistente Erreger	Kürzlich instrumentelle Eingriffe
	Obstruktion	

Abbildung 6

Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen; mod. nach [11]

BESONDERE RISIKOFAKTOREN BEI GERIATRISCHEN PATIENTEN

Bei älteren Patienten sind zahlreiche Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen besonders häufig anzutreffen und sollten bei Diagnostik, Therapie und Prävention gezielt berücksichtigt werden. Viele Betroffene haben bereits wiederholt Antibiotika erhalten, was das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern erhöht und die Therapieoptionen konsekutiv einschränken kann. Darüber hinaus nehmen neurodegenerative Erkrankungen mit dem Alter zu. Diese können mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen, einer eingeschränkten Mobilität sowie mit Defiziten bei der persönlichen Hygiene einhergehen und dadurch die Entstehung von Harnwegsinfektionen begünstigen. Gleichzeitig steigt die Wahrscheinlichkeit einer Harnableitung mit transurethralem oder suprapubischem Katheter. Auch immunologische Veränderungen des Alters sowie eine erhöhte Prävalenz immunsuppressiver Therapien tragen zu einer gesteigerten Infektionsanfälligkeit bei. Bei postmenopausalen Frauen führt der Östrogenmangel häufig zu einer urogenitalen Atrophie mit Veränderungen des Vaginalmikrobioms und einer verminderten Kolonisationsresistenz gegenüber uropathogenen Erregern. Zusätzlich können Senkungszustände des weiblichen Genitals zu einer unvollständigen Blasenentleerung beitragen. Bei älteren Männern stellt das obstruktive Prostatasyndrom einen wichtigen Risikofaktor für Restharnbildung und Harnabflussstörungen dar. Restharn begünstigt nicht nur die Entstehung von Harnwegsinfektionen, sondern kann auch den Therapieerfolg beeinträchtigen und Rezidive fördern. Ein weiterer bedeutender Risikofaktor ist die Verwendung von Dauerkathetern, die insbesondere

bei pflegebedürftigen Menschen häufig eingesetzt werden. Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen entstehen häufig im Zusammenhang mit Biofilmen und können durch polymikrobielle Erregergemeinschaften verursacht werden. Daher sollte bei älteren Patienten stets geprüft werden, ob ein Katheter weiterhin erforderlich ist. Für eine nachhaltige Behandlung von Harnwegsinfektionen ist die Identifikation und – sofern möglich – Korrektur der zugrunde liegenden Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung. Wird ausschließlich die Infektion behandelt, ohne die prädisponierenden Faktoren zu adressieren, besteht ein hohes Risiko für Rezidive und wiederholte Antibiotikatherapien [11, 30].

FOLGEN VON HARNWEGSINFEKTIONEN BEI GERIATRISCHEN PATIENTEN

Eine schwedische Studie mit hochbetagten Frauen im Alter über 85 Jahre hat ergeben, dass verschiedene Erkrankungen unabhängig mit einer im Vorjahr abgelauteten Harnwegsinfektion assoziiert waren. Dazu gehörten Wirbelkörperfrakturen, Harninkontinenz, rheumatoide Erkrankungen und eine Multiinfarktdemenz [31]. In einer Studie mit Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen konnte dokumentiert werden, dass es eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl von beobachteten asymptomatischen Bakteriurie-Episoden, der Häufigkeit von Antibiotikabehandlungen und einer Zunahme multiresistenter Uropathogene gibt, die eine Behandlung mit Breitspektrumantibiotika notwendig machen. Bei geriatrischen Patienten mit einer Harnwegsinfektion ist es demnach sehr wichtig, eine asymptomatische Bakteriurie von einer Harnwegsinfektion zu differenzieren und entsprechend zu behandeln [32].

ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE

Bei einer asymptomatischen Bakteriurie sind zwar Erreger im Harntrakt nachweisbar, definitionsgemäß entsprechend der Kass'schen Zahl mit einer Konzentration von 10^5 KBE/ml (KBE: koloniebildende Einheiten) Mittelstrahlurin bei zweimaliger Untersuchung, bei den Patienten fehlen aber klinische Zeichen einer Harnwegsinfektion [27]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und liegt bei prämenopausalen Frauen bei 1 bis 5 % und kann bei Hochbetagten in Pflegeeinrichtungen bei Männern auf bis zu 40 % und bei Frauen auf bis zu 50 % ansteigen. Bei einer dauerhaften Katheterisierung beträgt die Prävalenz 100 % [33, 34]. Diese bakterielle Besiedlung ist in den folgenden Fällen evidenzbasiert mit keinem Risiko assoziiert:

- Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause
- Frauen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage
- Ältere Personen, die zu Hause oder in Heimen leben
- Patienten nach Rückenmarksverletzungen
- Patienten mit Dauerkatheter
- Patienten vor orthopädischen Eingriffen

Eine Urinkultur oder eine antibiotische Therapie ist bei einer asymptomatischen Bakteriurie nicht notwendig. Dadurch werden Resistenzentwicklungen und Kollateralschäden, wie zum Beispiel negative Einflüsse auf das Mikrobiom, vermieden. Bei Schwangeren und vor urothelpenetrierenden Eingriffen, wie zum Beispiel der Elektroresektion eines Blasentumors oder einer transurethralen Prostataresektion, sollte eine asymptomatische Bakteriurie allerdings behandelt werden [27].

Auch wenn die asymptomatische Bakteriurie an sich kein Risiko darstellt, können geriatrische Patienten dennoch gefährdet sein: Ein hoher Restharn induziert häufigere Toilettengänge, die insbesondere nachts mit einer Sturzgefahr assoziiert sein können. Die Besiedlung der Harnwege mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-(MRSA-)Erregern stellt ein latentes Problem dar, und pathologische Veränderungen der Harnwege, wie ein vesikoureteraler Reflux, können systemische Harnwegsinfektionen auslösen.

NICHT ANTIBIOTISCHE THERAPIE DER UNKOMPLIZIERTEN/ LOKALISIERTEN HARNWEGSINFEKTION

Die Bedeutung der nicht antibiotischen Therapie bei der akuten, unkomplizierten Zystitis hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Auslöser war eine randomisierte placebokontrollierte Studie von niedergelassenen Allgemeinmedizinern aus Deutschland, in der Ibuprofen in der Dosierung von dreimal täglich 400 mg über drei Tage (n = 246) mit einer Einmaldosis von 3 g Fosfomycin (n = 248) verglichen wurde. In beiden Gruppen konnte eine zusätzliche antibiotische Behandlung verordnet werden, wenn keine Besserung eintrat oder sich die Symptome verschlechterten. Als primäre Endpunkte wurde die Anzahl von allen Antibiotikabehandlungen an den Tagen 0 bis 28 und die Symptombelastung an den Tagen 0 bis 7 festgelegt. Die 246 Frauen in der Ibuprofen-Gruppe erhielten signifikant weniger Antibiotikabehandlungen, hatten eine signifikant höhere Gesamtlast durch die Symptome, und es entwickelten mehr Patientinnen eine Pyelonephritis (n = 5) als in der Fosfomycin-Gruppe (n = 1). Bei zwei Dritteln der Patientinnen mit einer unkomplizierten Zystitis gingen die Beschwerden ohne eine Antibiotikatherapie vollständig zurück [35]. Eine nachträgliche Analyse nach sechs Monaten zeigte, dass die Patientinnen, die kein Antibiotikum in der akuten Therapiephase erhalten haben, signifikant weniger Rezidive aufwiesen [36].

Neben nicht steroidalen Antirheumatika wurden auch mehrere pflanzliche Therapieoptionen als Alternative zur Antibiotikabehandlung untersucht. In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie bei Frauen mit einer akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektion wurde die Wirksamkeit einer dreimal täglichen Gabe des Phytopräparates BNO 1045 über insgesamt sieben Tage mit der einer Fosfomycin-Einmaldosis von 3 g verglichen. Der Effekt von BNO 1045 (83,5 %) war dem von Fosfomycin (89,8 %) statistisch nicht unterlegen [37]. Auch für BNO 1045 konnte gezeigt werden, dass die Rezidivraten im Zeitraum zwischen 30 und 365 Tagen bei den damit akut behandelten Patientinnen niedriger sind als bei denen, die mit Antibiotika behandelt wurden [38].

Im Rahmen einer Individual-Patient-Data-Metaanalyse wurden sechs kontrollierte, randomisierte Studien ausgewertet, in denen jeweils eine nicht antibiotische mit einer antibiotischen Therapie verglichen wurde. Im Durchschnitt ist bei etwa 60 % der Patientinnen eine nicht antibiotische Therapie erfolgreich, nur etwa 40 % benötigen ein Antibiotikum. Es ist allerdings wichtig, die Patientinnen bei einer nicht antibiotischen Behandlung darauf hinzuweisen, dass das Risiko, an einer Pyelonephritis zu erkranken, etwas erhöht ist (etwa 2 % vs. ca. 0,5 %) [39].

Weitere Therapieoptionen, wie Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, Phagen oder eine gezielte Beeinflussung der Darmflora, werden derzeit zur Behandlung der unkomplizierten/lokalisierten Harnwegsinfektion untersucht.

THERAPIE DER UNKOMPLIZIERTEN/LOKALISIERTEN HARNWEGS- INFEKTION MIT NISCHENANTIBIOTIKA

Der Einsatz von Nischenantibiotika mit einem schmalen Wirkungsspektrum und geringen Kollateralschäden ist eine wirkungsvolle Strategie, um Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken. Nischenantibiotika üben nur einen relativ geringen Selektionsdruck aus. Bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen haben sich Nischenantibiotika bewährt, und das dürfte auch einer der Gründe dafür sein, dass sich die Resistenzsituation in Deutschland in den letzten Jahren nicht verschlechtert hat. Die aktuelle AWMF S3-Leitlinie und die EAU-Leitlinie empfehlen zur Behandlung von unkomplizierten, bakteriellen, ambulant erworbenen Harnwegsinfekten in erster Linie Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam (■ **Tab. 2**). Nitroxolin wurde aufgrund der niedrigen Resistenzraten 2026 erstmals in die Empfehlungen der EAU-Leitlinie aufgenommen, obwohl das Antibiotikum nicht in jedem Land verfügbar ist [11, 27].

Antibiotikum	Tagesdosis	Therapiedauer	Kommentare
Erstlinie Frauen			
Fosfomycin trometamol	3 g Einmaldosis	1 Tag	
Nitrofurantoin Mikrokristall*	50–100 mg viermal täglich	5 Tage	
Nitrofurantoin monohydrat/ Makrokristalle*	100 mg zweimal täglich	5 Tage	
Nitrofurantoin Makrokristall verzögerte Freisetzung*	100 mg zweimal täglich	5 Tage	
Pivmecillinam	400 mg dreimal täglich	3–5 Tage	
Nitroxoline	250 mg dreimal täglich	5 Tage	
Alternativen			
Cefadroxil	500 mg zweimal täglich	3 Tage	
Cefpodoxime	100 mg zweimal täglich	3 Tage	
Wenn die lokale Resistenzrate für <i>E. coli</i> <20 % liegt			
Trimethoprim	200 mg zweimal täglich	5 Tage	Nicht im ersten Trimester einer Schwangerschaft
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	160/800 mg zweimal täglich	3 Tage	Nicht im letzten Trimester einer Schwangerschaft
Behandlung von Männern			
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	160/800 mg zweimal täglich	7 Tage	

*Empfohlen bei jungen Männern ohne Beteiligung der Prostata (z. B. akute bakterielle Prostatitis); hinsichtlich der Behandlungsdauer liegen keine evidenzbasierten Daten für Nitrofurantoin vor.

Die Wirksamkeit von Nitroxolin ist vergleichbar mit der von Cotrimoxazol und Norfloxacin und hat seit Jahren eine sehr günstige Resistenzlage (■ **Abb. 7**). Es gibt für Nitroxolin keinen in der Literatur dokumentierten Resistenzmechanismus. Die Substanz kann in subinhibitorischen Konzentrationen die bakterielle Adhäsion an Epithelzellen im Harntrakt und an der Oberfläche von Blasenkatetern hemmen. Für Nitroxolin wurde auch eine Wirksamkeit gegenüber Candida-Spezies nachgewiesen [40, 41, 42].

Trimethoprim kann verordnet werden, wenn die lokale Resistenzsituation bei *E. coli* bekannt ist und <20 % liegt. In Studien hat sich gezeigt, dass bei rezidivierenden Infektionen die Resistenz gegenüber Trimethoprim etwas erhöht ist. Cephalosporine sollten laut Leitlinie nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, und Fluorchinolone sollten nicht bei unkomplizierten HWI eingesetzt werden.

Tabelle 2

Antimikrobielle Therapie der Zystitis; mod. nach [11]

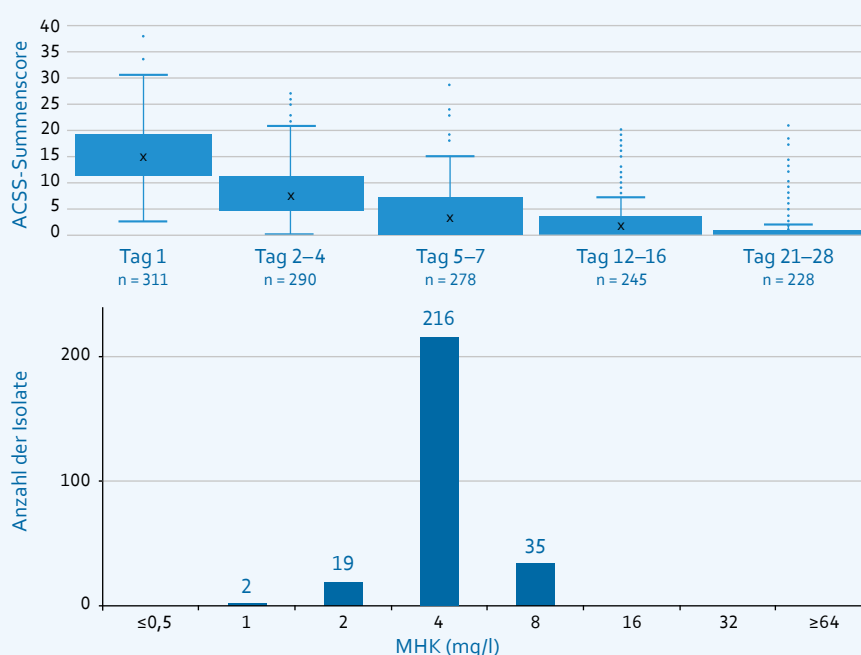


Abbildung 7

Ergebnisse einer prospektiven nicht interventionellen Studie mit Nitroxolin bei Patienten mit unkomplizierter Zystitis; mod. nach [41]

Abkürzungen
ACSS = Acute Cystitis Symptom Score
MHK = Minimale Hemmkonzentration

Oral verabreichte Cephalosporine können das intestinale Mikrobiom erheblich beeinflussen und einen ausgeprägten Selektionsdruck auf resistente und multiresistente Erreger ausüben. Fluorchinolone sind zudem mit einem erhöhten Risiko für zum Teil schwerwiegende und potenziell irreversible Nebenwirkungen assoziiert. Vor diesem Hintergrund sollten beide Substanzgruppen bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur nach sorgfältiger Indikationsstellung eingesetzt werden [11, 27].

THERAPIE VON HARNWEGSINFEKTIONEN BEI HOCHBETAGTEN

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu pharmakokinetisch und -dynamisch relevanten Veränderungen im Organismus, die bei der Therapie von HWI bei Hochbetagten zu berücksichtigen sind. Die Absorption oraler Medikamente ist im Alter oft vermindert, was in einem gewissen Gegensatz zur Forderung nach einer raschen Oralisierung der Antibiose im Rahmen des Antibiotic Stewardship steht. Compliance und Adhärenz sind bei alten Menschen häufig eingeschränkt. Die veränderte Relation von Körperfett und Flüssigkeit hat Auswirkungen auf die Verteilung von Medikamenten im Körper, und die Polypharmazie erhöht das Risiko von relevanten Arzneimittelwechselwirkungen. Hochbetagte haben häufig eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion, und grundsätzlich muss bei diesen Patienten damit gerechnet werden, dass sie bereits mehrfach antibiotisch behandelt wurden, was das Risiko von möglichen Resistenzen erhöht. Die in der AWMF S3-Leitlinie und der EAU-Leitlinie genannten Antibiotika können aufgrund der geringen Kollateralschäden und der günstigen Resistenzlage auch bei Hochbetagten eingesetzt werden [11, 27].

NISCHENANTIBIOTIKA ZUR ANTIMIKROBIELLEN LANGZEIT-PRÄVENTION

In der retrospektiven, multizentrischen, nicht interventionellen ProNitrox-Studie wurden Real-World-Daten von 360 Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen dokumentiert (271 weiblich, 89 männlich). Das mittlere Alter betrug bei den Frauen 65 Jahre und bei den Männern 72 Jahre. 106 Patienten waren älter als 80 Jahre. Die Dokumentation der letzten akuten antibiotischen Therapie zeigte, dass dabei auch Antibiotika verordnet wurden, die keine Leitlinienempfehlung haben. Die Dauer der Langzeitprävention lag in den meisten Fällen zwischen drei und sechs Monaten. Einzelne Patienten wurden auch deutlich länger – bis zu 36 Monate – behandelt. Während dieser Zeit kam es bei 46 von 360 Patienten (13 %) zu Durchbruchinfektionen, von denen 36 kulturell gesichert waren [43].

THERAPIE DER KOMPLIZIERTEN/SYSTEMISCHEN HARNWEGS-INFEKTION MIT NEUEN ANTIBIOTIKA

Neben dem gezielten Einsatz von Nischenantibiotika bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion sind neue Antibiotika notwendig, um komplizierte und systemische Infektionen behandeln zu können. Im Vergleich zu anderen Kategorien neuer Medikamente, die zum Beispiel bei immunologischen oder onkologischen Erkrankungen eingesetzt werden, bieten neue Antibiotika den größten zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen, was die Quantität und Qualität von hinzugewonnenen Lebensjahren betrifft. Auch aus ökonomischer Sicht überwiegen bei neuen Antibiotika trotz der notwendigen Investitionen die positiven Gesundheitseffekte [44]. Die Entwicklung eines neuen Moleküls bis zur Zulassung dauert durchschnittlich 15 Jahre und kostet mehrere hundert Millionen Euro. Und wenn dann von ursprünglich etwa 10.000 getesteten Molekülen eines für die Therapie zur Verfügung steht, sollte es als Reserveantibiotikum zunächst nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Der niedrige Return on Investment macht die Neuentwicklung neuer An-

tibiotika unattraktiv, und deshalb sollen sogenannte „push and pull incentives“ das Investment in die Entwicklung neuer Antibiotika attraktiver machen [45].

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Antibiotika neu entwickelt, von denen einige im Vergleich zu Carbapenem besser wirksam sind, auch wenn Carbapenem nicht immer der Goldstandard bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen ist [46]. β -Laktamasen sind bakterielle Enzyme, die den β -Laktamring von Antibiotika spalten und diese dadurch unwirksam machen können (■ **Tab. 3**). Im Hinblick auf die Resistenz gegenüber β -Laktamasehemmern sind mehrere Mutationen bekannt. Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL- β -Laktamase) sind am häufigsten und ausreichend empfindlich gegenüber den neu entwickelten β -Laktamasehemmern. Metallo- β -Laktamasen (MBL) sind hingegen äußerst resistent und können momentan nur mit zwei Antibiotikakombinationen behandelt werden [47]. In Deutschland nehmen bei den Enterobakterien resistente Carbapenasen hauptsächlich vom Typ OXA-48 oder NDM-1 zu, deren Infektionen die Mortalität antreiben [48, 49].

Tabelle 3

Zulassungs- und Entwicklungsstand von β -Laktamasehemmern; mod. nach [47]

Abkürzungen
 DBO = Diazabicyclooctanon Analog
 ESBL = Extended-Spectrum-Betalaktamase
 MBL = Metallo- β -Laktamase
 AmpC = AmpC- β -Laktamasen
 KPC = KPC-Carbapenemase
 OXA-48 = OXA-48-Carbapenemase

Strukturgruppe	Inhibitor	β -Laktam-partner	Entwicklungsstadium (Handelsname)	Hemmspektrum				
				ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	MBL
Clavam	Clavulansäure	■ Amoxicillin	■ Zugelassen (Augmentin)	✓	–	–	–	–
		■ Ticarcillin	■ Zugelassen (Timentin)					
Penicillan-säuresulfon	Sulbactam	Ampicillin	Zugelassen (Unasyn)	✓	–	–	–	–
	Tazobactam	■ Piperacillin	■ Zugelassen (Zosyn/Tazocin)	✓	–	–	–	–
		■ Cefepime	■ Zugelassen außerhalb der USA					
		■ Ceftolozane	■ Zugelassen (Zerbaxa)					
	Enmetazobactam	Cefepime	Phase II	✓	–	–	–	–
DBO	Avibactam	Ceftazidime	Zugelassen (Avycaz/Zavicefta)	✓	✓	✓	✓	
		Aztreonam	Phase III	✓	✓	✓	✓	✓
	Relebactam	Imipenem	Phase III	✓	✓	✓	–	–
	Nacubactam	Meropenem	Phase I	✓	✓	✓	–	–
	Zidebactam	Cefepime	Phase I	✓	✓	✓	–	–
	ETX2514	Sulbactam	Phase II	✓	✓	✓	✓	–
Boronsäure	Vaborbactam	Meropenem	Zugelassen (Vabomere)	✓	✓	✓	–	–
	VNRX-5133	Taniborbactam	Phase I	✓	✓	✓	✓	✓
Pyridin-2-Carboxylsäure	ANT431	Meropenem	Präklinisch	–	–	–	–	✓

✓ = nützliche Hemmwirkung gezeigt
 – = keine nützliche Hemmwirkung gezeigt

FAZIT

- Antibiotikaresistenzen sind ein globales Problem und werden in den nächsten Jahrzehnten zu einer steigenden Belastung der Gesundheitssysteme führen. Weltweit nehmen auch bei den Harnwegsinfektionen die Antibiotikaresistenzen zu, in Deutschland ist die Lage bei den unkomplizierten/lokalisierten Harnwegsinfektionen seit mehreren Jahren stabil.
- Bei der mikrobiologischen Point-of-Care-Diagnostik gab es in den letzten Jahren große Fortschritte. PCR im Schnellformat, LAMP-Amplifikation und Nanopore-Sequenzierung ermöglichen die schnelle Identifikation von Spezies- und Resistenzgenen in wenigen Stunden und sind der Testung im mikrobiologischen Labor nicht unterlegen.
- Die Krankheitslast durch Harnwegsinfektionen nimmt bei Männern und Frauen im Alter deutlich zu und schränkt die Lebensqualität erheblich ein. Im Rahmen der Diagnostik, Therapie und Prävention sollten Risikofaktoren berücksichtigt werden, die die Häufigkeit von Rezidiven erhöhen.
- Die bei geriatrischen Patienten häufige asymptomatische Bakteriurie benötigt außer vor urothelpenetrierenden Eingriffen keine antibiotische Therapie.
- Unkomplizierte, lokalisierte Harnwegsinfektionen sollten nach AWMF S3- und EAU-Leitlinie in erster Linie mit Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin oder Pivmecillinam behandelt werden. Alternativ stehen nicht antimikrobielle Optionen wie Analgetika oder Phytotherapeutika zur Verfügung.
- Neue Antibiotika werden derzeit entwickelt, dennoch wird die Auswahl an wirksamen Substanzen zur Behandlung von Infektionen durch Erreger mit hochresistenten Metallo- β -Laktamasen und Carbapenemasen auch zukünftig begrenzt bleiben. Die Einhaltung der Antibiotic-Stewardship-Strategie ist deshalb essenziell.

LITERATUR

1. Eckmanns T et al. Entwicklung der Epidemiologie antibiotikaresistenter Erreger in der Humanmedizin und deren Bedeutung für das Gesundheitssystem. Bundesgesundheitsblatt 2026;69:546–555
2. O'Neill J. Tackling Drug-Resistance Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. HM Government 2016
3. Naghavi M et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecast to 2050. Lancet 2024;404:1199–1226
4. Meinen A et al. Antimicrobial resistance in Germany and Europe – A systematic review on the increasing threat accelerated by climate change. J Health Monit 2023;8(suppl.3):93–108
5. Holmes AH et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet 2016;387(10014):176–187
6. Pallett SJC et al. The contribution of human conflict to the development of antimicrobial resistance. Commun Med 2023;3:153
7. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Nov 21, 2023
8. World Health Organization. Global antibiotic resistance surveillance report 2025

9. Browne AJ et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021;5(12):e893–e904
10. McDonnell A et al. Forecasting the Fallout from AMR: Economic Impacts of Antimicrobial Resistance in Humans – A report from the EcoAMR series. Paris (France) and Washington, DC (US): World Organisation for Animal Health and World Bank. 2024, pp. 58. Licence: CC BY-SA 3.0 IGO
11. Bonkat G et al. EAU-Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2026
12. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol* 2019;68(4):403–415
13. Sati H et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(9):1033–1043
14. Saqan R et al. Prevalence of Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase *Escherichia coli*, a Tertiary Center Nine-Year Comparison. *Infect Drug Resist* 2026;19:581931
15. Stapleton AE et al. *Escherichia coli* Resistance to Fluoroquinolones in Community-Acquired Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: a Systematic Review. *Antimicrob Agent Chemother* 2020;64:e00862-20
16. Stoltidis-Claus C et al. Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021. *Euro Surveill* 2023;28(19):2200568
17. Klingeberg A et al. The Percentage of Antibiotic Resistance in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Deutsch Ärztebl* In 2024;121(6):175–181
18. Alonso-Tarrés C et al. Bacteriuria and phenotypic antimicrobial susceptibility testing in 45 min by point-of-care Sysmex PA-100 System: first clinical evaluation. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2024; Ausgabe 8
19. Hartmann J et al. Point-of-care Testin in Complicated Urinary Tract Infection: Evaluation oft he Vivalytic One Urinary Tract Infection Analyser for Detecting Uropathogenic Bacteria and Antimicrobial Resistance in Urine Samples of Urological Patients in a Point-of-care Setting. *Eur Urol Focus* 2024;10(5):734–741
20. Fritzenwanker M et al. Genome-based development and clinical evaluation of a customized LAMP panel to rapidly detect, quantify, and determine antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* in native urine samples from urological patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025;44:703–715
21. Bellankimath AB et al. Metagenomic sequencing enables accurate pathogen and antimicrobial susceptibility profiling in complicated UTIs in approximately four hours. *Nat Commun* 2025;17(1):187
22. Sammon JD et al. Predictors of admission in patients presenting tot he emergency department with urinary tract infections. *World J Urol* 2014;32:813–819
23. Brumbaugh AR, HL Mobley. Preventing urinary tract infections: Progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:663–676
24. Thompson J et al. Activity impairment, health-related quality of life, productivity, and self-reported resource use and associated costs of uncomplicated urinary tract infection among women in the United States. *PLoS One* 2023 Feb 1
25. Izett-Kay M et al. Experiences of urinary tract infection: A systematic review and meta-ethnography. *Neurourol Urodyn* 2022;41(3):724–739
26. He Y et al. Epidemiological trends and predictors of urinary tract infections in the global burden of disease study 2021. *Sci Rep* 2025, Feb 8
27. Wagenlehner F et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI) 2024. Version 3.0, AWMF-Registernummer 043-044, Update vom September 2025
28. van Buul LW et al. The development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(9):757–764

29. Wagenlehner FME et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020;17(10):586–600
30. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):75–89
31. Eriksson I et al. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50(2):132–135
32. Das R et al. Adverse outcomes in nursing home residents with increased episodes of observed bacteriuria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(1):84–86
33. Nicolle LE et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643–654
34. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol* 2002;12(1):51–55
35. Gagyor I et al. Ibuprofen versus Fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomized controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544
36. Bleidorn J et al. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomized controlled trial. *GMS* 2016;14:1–6
37. Wagenlehner F 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(3):327–336
38. Höller M et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics* 2021;10(6):685
39. Kaußner Y et al. Reducing antibiotic use in complicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(12):1558–1566
40. Naber KG et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2014;14:628
41. Wagenlehner F et al. Therapy of cystitis with nitroxoline-NitroxWin: prospective, multicenter, non-interventional study and microbiological resistance surveillance. *Urologie* 2023;62:1186–1192
42. Fachinformation Nitroxolin forte, Stand Juni 2021
43. Wiedemann A et al. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin – Real World Daten aus der ProNitrox-Studie. *Die Urologie* 2026;65:49–55
44. Naci H et al. Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute of Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis. *Lancet* 2025;405(10472):50–60
45. Miethke M et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem* 2021;5(10):726–749
46. Wagenlehner F et al. Efficacy of treatment options for complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis: a systematic literature review and network analysis. *J Comp Eff Res* 2025;14(3):e240214
47. Bush K et al. Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(5):295–306
48. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger. *RKI Epidemiol Bulletin* 2023/27
49. Paniagua-García M et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). *Clin Microbiol Infect* 2024;30:223–230

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
MiP Pharma GmbH mit 17.500 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner erhielt Honorare von Bionorica, GSK, MIP Pharma, Janssen, VenatoRX, Basilea

Prof. Dr. med. habil. Jennifer Kranz erhielt Forschungsförderung von Leo-Pharma, Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie Honorare von Apogepha, Bionorica SE, Dr. Pflieger, Eumedica, GSK, Johnson&Johnson, medac GmbH, MIP Pharma, MSD, OM-Pharma, Repha GmbH

Referenten

Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner
Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Giessen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Giessen

Prof. Dr. med. habil. Jennifer Kranz
Klinik für Urologie und Kinderurologie am Uniklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©freepik.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).



? Welche Faktoren oder Symptome sind laut EAU-Leitlinie mit einer unkomplizierten/lokalisierten Harnwegsinfektion (Zystitis) assoziiert?

- ☐ Keine systemischen Entzündungszeichen
- ☐ Keine Geschlechtsspezifität
- ☐ Häufiger Harndrang („urgency“)
- ☐ Suprapubische Schmerzen
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zum Thema Antibiotikaresistenz ist FALSCH?

- ☐ Ein Antibiotikum übt einen Selektionsdruck auf eine Erregerpopulation aus, sodass Erreger mit der passenden Resistenzinformation einen Überlebensvorteil haben.
- ☐ Antibiotikaresistenz ist ein globales Problem, dessen Verbreitung durch Reisetätigkeit und Flüchtlingsströme gefördert wird.
- ☐ Zur wirksamen Bekämpfung der Antibiotikaresistenz ist ein globales One-Health-Konzept notwendig, das Menschen, Umwelt und Tiere mit einbezieht.
- ☐ Erreger können gegenüber mehreren Antibiotika resistent sein.
- ☐ Zwischen der häufigen Verwendung von Breitspektrumantibiotika und der Entstehung von Multiresistenzen besteht kein Zusammenhang.

? Welche gramnegativen Erreger nehmen einen der ersten fünf Plätze in der aktuellen WHO-Pathogenprioritätsliste der resistenten Erreger ein?

- ☐ Carbapenem-resistente Klebsiella pneumoniae
- ☐ 3-GCR Escherichia coli
- ☐ Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii
- ☐ Carbapenem-resistente Escherichia coli
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zur Point-of-Care Diagnostik einer akuten Harnwegsinfektion ist FALSCH?

- ☐ Der DipStick-Test reagiert auf das Vorhandensein von Leukozytenesterase und Nitrit im Urin.
- ☐ Die ultraschnelle Kultur im Nanoformat zeigt innerhalb von einer Stunde an, ob sich Bakterien vermehren, und ermöglicht die Identifikation häufiger Erreger anhand der Wachstumskurve.
- ☐ Mit der PCR im Schnellformat kann die Empfindlichkeit häufiger Erreger gegenüber Trimethoprim, Methicillin und Vancomycin getestet werden.
- ☐ Eine in der Praxis einsetzbare zuverlässige Point-of-Care-Diagnostik der akuten Zystitis ist bislang nicht möglich.
- ☐ Mit der Nanopore Sequenzierung können Erreger in einer Urinprobe innerhalb von vier Stunden nicht nur sicher identifiziert, sondern auch hinsichtlich der vorhandenen Resistenzgene überprüft werden.

? Bei geriatrischen Patienten sind bei Harnwegsinfektionen besondere Risikofaktoren zu berücksichtigen. Welcher gehört NICHT dazu?

- ☐ Neurodegenerative Erkrankungen
- ☐ Moderater Genuss von Alkohol
- ☐ Senkungszustände des weiblichen Genitals
- ☐ Obstruktives Prostatasyndrom
- ☐ Dauerkatheter

? Welche Aussage zur Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie ist richtig?

- ☐ Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause wird eine Antibiose empfohlen.
- ☐ Bei Frauen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage muss wegen des hohen Pyelonephritis-Risikos antibiotisch behandelt werden.
- ☐ Vor orthopädischen Eingriffen gehören Urinkultur und Antibiose zur Standardtherapie.
- ☐ Patienten mit einem Dauerkatheter müssen immer antibiotisch behandelt werden, auch wenn sie beschwerdefrei sind.
- ☐ Vor urothelpenetrirenden Eingriffen ist die Abnahme einer Urinkultur und eine Antibiotikatherapie sinnvoll.

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welches Antibiotikum ist gemäß aktueller AWMF S3-Leitlinie 2025 KEINE erste Wahl zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

- ☐ Cefotaxim
- ☐ Fosfomycin-Trometamol
- ☐ Nitrofurantoin
- ☐ Nitroxolin
- ☐ Pivmellicinam

? Welche Aussage zur Verordnung von sogenannten Nischenantibiotika bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist richtig?

- ☐ Nischenantibiotika verhindern durch ihr breites Wirkungsspektrum, dass sich Resistenzen entwickeln können.
- ☐ Der Einsatz von Nischenantibiotika ist in Deutschland nur in Ausnahmefällen erlaubt, weil die Resistenzlage sehr ungünstig ist.
- ☐ Das Risiko von Kollateralschäden ist bei der Verordnung von Nischenantibiotika genauso hoch wie bei der Verordnung von Breitspektrumantibiotika.
- ☐ Die aktuelle AWMF S3-Leitlinie und die Leitlinie der EAU empfehlen die Verordnung von Nischenantibiotika bei unkomplizierten symptomatischen Harnwegsinfektionen, wenn dies erforderlich ist.
- ☐ Die Wirksamkeit von Nischenantibiotika gegenüber den Erregern von Harnwegsinfektionen ist zwar schlechter als die von Breitspektrumantibiotika, aber dafür ist die Wahrscheinlichkeit von Kollateralschäden geringer.

? Für welches Antibiotikum wurde bislang kein häufiger Resistenzmechanismus beschrieben?

- ☐ Amoxicillin
- ☐ Cefotaxim
- ☐ Nitroxolin
- ☐ Trimethoprim
- ☐ Meropenem

? Welche Aussage zur Therapie von Harnwegsinfekten bei Hochbetagten ist richtig?

- ☐ Bei alten Menschen ist die Absorption oraler Medikamente oft vermindert.
- ☐ Die veränderte Relation von Körperfett und Flüssigkeit hat Auswirkungen auf die Verteilung von Medikamenten im Körper.
- ☐ Bei hochbetagten Patienten ist aufgrund der Polypharmazie mit relevanten Arzneimittelinteraktionen zu rechnen.
- ☐ Eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion muss bei der Verordnung von Medikamenten berücksichtigt werden.
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.