Pathophysiologie und Therapie von Harnwegsinfektionen

Priv.-Doz. Dr. med. Giuseppe Magistro, Hamburg; Prof. Dr. med. Herbert Hof, Heidelberg

Zusammenfassung

Durch das Bakterium *Escherichia coli* oder den Sprosspilz *Candida albicans* ausgelöste einfache Harnwegsinfektionen sind häufig und folgen einem Ablauf komplexer mikrobieller Besiedelungsprozesse im Harntrakt, die zu einer Immunantwort des Körpers führen.

Die Behandlung mit Antibiotika oder Antimykotika richtet sich nach dem Erreger, dessen Resistenzstatus sowie nach bestehenden Komorbiditäten des Patienten. Bei *E. coli* kommen meist Antibiotika wie Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin oder Pivmecillinam zum Einsatz, bei symptomatischen *Candida*-Harnwegsinfektionen Antimykotika wie Fluconazol oder Nitroxolin.

Die Zunahme antibiotikaresistenter *E. coli*-Stämme und rezidivierender Infektionen erfordert einen verantwortungsvolleren Einsatz von Antibiotika, eine exakte Diagnostik und die Entwicklung multimodaler alternativer Therapiestrategien. Zur Reduktion des Antibiotikaverbrauches kommen prophylaktische oder therapeutische Ansätze infrage. Diese basieren u. a. auf pflanzlichen oder synthetischen Wirkstoffen zur Hemmung der Bakterienadhäsion an das Urothel – aber auch auf Immunisierungsstrategien und Probiotika.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie …

- ✓ welche mikrobiellen Erreger am häufigsten Harnwegsinfektionen verursachen,
- ✓ wie uropathogene Bakterien und Pilze den Harntrakt besiedeln,
- ✓ welche Abwehrmöglichkeiten der menschliche Körper besitzt,
- ✓ welche Risiken Antibiotika mit sich bringen können,
- ✓ welche nicht antibiotischen Therapien ergänzend zu Antibiotika genutzt werden können.

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.

Fortbildungspartner

MiP Pharma GmbH

cme VERLAG

© CME-Verlag 2025

EINLEITUNG

Jedes Jahr erkranken Millionen Menschen an Harnwegsinfektionen (HWI, Zystitis), meist ausgelöst durch das coliforme Bakterium *Escherichia coli* [1]. Schätzungen zufolge erleiden 40 % der Frauen im Laufe ihres Lebens mindestens eine meist unkomplizierte HWI [2], wobei es bei etwa 20 bis 30 % von ihnen innerhalb von drei bis vier Monaten zu einem Rezidiv kommt [3]. Pathogene *E. coli*-Varianten sind für komplexe und dynamische Infektionszyklen verantwortlich, und die von ihnen verursachten HWI zählen zu den häufigsten Infektionen des Menschen überhaupt. Ob eine HWI asymptomatisch verläuft oder sich sogar eine Pyelonephritis bzw. rezidivierende Infekte entwickeln, wird dabei maßgeblich durch die genetische Ausstattung des Erregers, aber auch durch spezifische Zytokin- und Zellrezeptorvarianten des Menschen bestimmt [4].

Die gramnegativen *E. coli*-Stäbchenbakterien sind generell Bestandteil des natürlichen menschlichen Darmmikrobioms, mit ca. 10^7 bis 10^9 koloniebildenden Einheiten pro Gramm Fäzes [5]. Als eine Hauptquelle für bakterielle HWI kommen somit die eigenen Darmbakterien infrage. Neben apathogenen Kommensalen gibt es auch Pathotypen, die viele Infektionen verursachen – darunter auch HWI, die in ihrer unkomplizierten Ausprägung mit typischen Symptomen wie häufigem Wasserlassen, Druckgefühl, flockigem oder trübem Urin und gelegentlich Fieber einhergehen. Als Hauptverursacher einer HWI bei Frauen gelten uropathogene *E. coli* (UPEC) [5], die trotz wiederholter Antibiotikatherapien im Harntrakt persistieren und Rezidive verursachen können.

Der übermäßige Einsatz von Antibiotika – auch zur HWI-Behandlung – trägt zum weltweiten Anstieg antimikrobieller Multiresistenzen (AMR) bei. So gab es im Jahr 2019, berechnet auf Basis von 471 Millionen einzelnen Datensätzen oder Isolaten, etwa 4,9 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit bakterieller AMR, darunter 1,27 Millionen Todesfälle, die auf bakterielle AMR zurückzuführen sind [6]. Hinzu kommen indirekte AMR-bedingte psychische Auswirkungen durch Depressionen und Schlafstörungen bei den von anhaltenden HWI-Rezidiven Betroffenen, denen Antibiotika nicht mehr dauerhaft helfen können [7].

MOLEKULARE UND ZELLULÄRE DETERMINANTEN BAKTERIELLER HARNWEGSINFEKTIONEN

Genetische Variationen und Modifikationen bedingen maßgeblich Unterschiede zwischen apathogenen *E. coli* und UPEC. Die Gesamtheit der Gene, die bei allen *E. coli* zu finden sind, wird auf ca. 2000 Gene geschätzt. Dagegen besitzen UPEC im Schnitt 4700 Gene und sind somit verglichen mit apathogenen *E. coli*-Spezies Träger einer Vielzahl zusätzlicher genetischer Informationen, die über Virulenz und Fitness entscheiden [5]. Diese Plastizität ermöglicht eine Adaption an verschiedenste biologische, extraintestinale Nischen [3].

Zur erfolgreichen Besiedelung des Harntraktes nutzen UPEC unterschiedliche molekulare Oberflächenstrukturen, um sich an zelluläre Strukturen des Harnwegsepithels (Urothel) anzuheften (■ **Abb. 1A**). Mithilfe seiner Flagellen kann das Bakterium verschiedene Loci innerhalb des Harntraktes erreichen. So wandern UPEC durch die Urethra und finden dabei vorzugsweise über Typ-1-Pili, der wichtigsten von etwa einem Dutzend *E. coli*-eigenen Anheftungsstrukturen (Adhäsine), Kontakt an Mannose-Verbindungen des Uroplakins, dem häufigsten Adhäsionsprotein des Urothels. Auf diesem Weg können UPEC bis in den oberen Harntrakt gelangen und dort Pyelonephritiden auslösen, bis hin zu einer Urosepsis. Schließlich können UPEC mithilfe der Typ-1-Pili auch die Zellwände der Harnblase durchdringen, einen der relevantesten Virulenzfaktoren für eine Zystitis. Dabei können UPEC tiefere Urothel-Schichten erreichen, dort persistieren und Rezidive verursachen [3, 8].

Die Membranbarriere des Urothels, die einen solchen direkten Zugang pathogener Bakterien zunächst verhindern soll, wird durch Uroplakine und Glykosamino-

 © CME-Verlag 2025

glykane gebildet. Zudem können pathogene Bakterien über den Mechanismus einer Exfoliation bzw. über apoptotische Prozesse vom Epithel wieder abgestoßen werden (■ **Abb. 1B**).

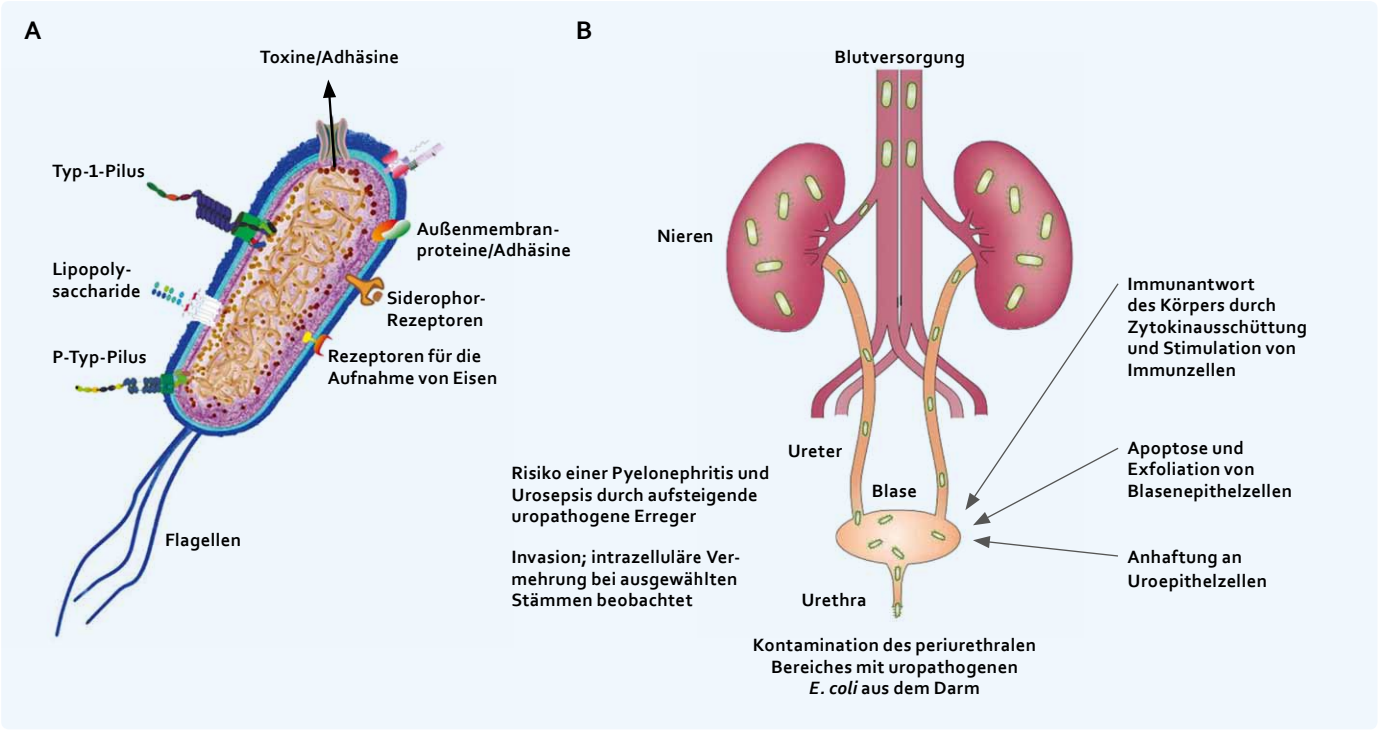

Abbildung 1
UPEC als hochspezialisierte Erreger: Bakterielle Oberflächenstrukturen von *E. coli*, die zur Invasion des Urogenitaltraktes genutzt werden; modifiziert nach [3]

Durch weitere bakterielle Komplexbildungen können biofilmähnliche Verbindungen am Urothel oder an Fremdkörpern (z. B. Blasenkathetern) entstehen. Ein Virulenzfaktor, der u. a. auch an der Biofilmbildung beteiligt ist, ist das Lipopolysaccharid-Endotoxin (LPS). Das aus Zucker- und Lipideinheiten bestehende LPS besetzt einen Großteil der Membranoberfläche gramnegativer Bakterien und ist für deren Membranintegrität mitverantwortlich. Bei einer HWI wird LPS vom Immunsystem des Wirtes erkannt und kann starke Immunantworten auslösen, bis hin zu einem endotoxischen Schock mit septischen Krankheitsbildern [9].

ANTIMIKROBIELLE STRATEGIEN UND IMMUNSYSTEM

Neben den schützenden Barrieremechanismen des Urothels können antimikrobielle Peptide des Harntraktes UPEC auch direkt angreifen. Dazu gehören das Pili-bindende Uromodulin, Lipocalin 2 und Lactoferrin. Diese Peptide unterstützen die Abwehr von Erregern und sind an der Initiierung der Immunantwort des Wirtes beteiligt [10]. Zur Einleitung einer Immunantwort werden zunächst Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems aktiviert, die im Harntrakt oder innerhalb des Urothels patrouillieren. Die Wirtszellen erkennen bakterienspezifische molekulare Muster maßgeblich über Toll-like-Rezeptoren (TLR). Dadurch werden zelluläre Signalkaskaden stimuliert und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine für eine rasche Immunantwort veranlasst. Dazu nehmen im frühen Verlauf einer HWI phagozytotische Immunzellen, wie Dendritische Zellen oder Makrophagen, Bakterienfragmente auf, prozessieren diese und präsentieren sie spezialisierten Zellen des adaptiven Immunsystems. Schließlich sezernieren B-Lymphozyten Antikörper gegen die bakteriellen Strukturen. Weitere Zellen des Immunsystems, darunter T-Helferzellen, zytotoxische und regulatorische T-Zellen, komplettieren die Immunabwehr (■ **Abb. 2**) [11].

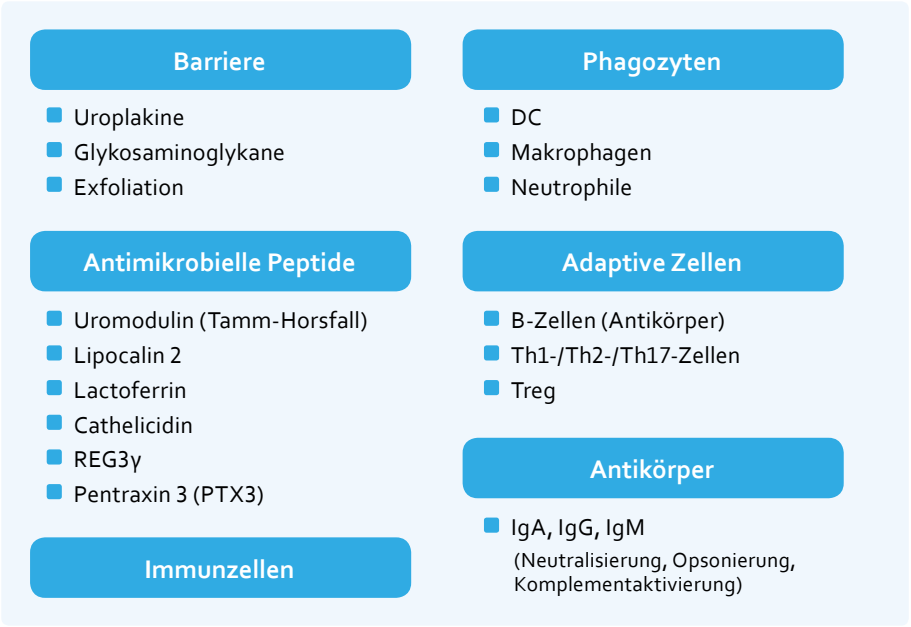

Abbildung 2
Übersicht: Verteidigungsfaktoren gegen Bakterien im Harntrakt; modifiziert nach [11]

Abkürzungen
REG3γ = Regenerating islet-derived protein 3γ
DC = Dendritische Zellen
Th1-/Th2-/Th17-Zellen = Subgruppen von T-Helferzellen
Treg = regulatorische T-Zellen
IgA/IgG/IgM = Immunglobulinklassen

DIE BESONDERE ROLLE DER SIDEROPHORE ALS VIRULENZFAKTOR

Ein weiterer entscheidender Faktor für eine HWI ist die Verfügbarkeit von Eisen. So beruht ein Abwehrmechanismus des Körpers darauf, die Spiegel von freiem Eisen, das für das Überleben pathogener Mikroorganismen essenziell ist, lokal niedrig zu halten. Als Adaptationsmechanismus können diese infektiösen Erreger niedermolekulare bakterielle Verbindungen nutzen, die Siderophore (z. B. Enterobactin, Salmochelin, Yersiniabactin oder Aerobactin). Siderophore bilden mit höchster

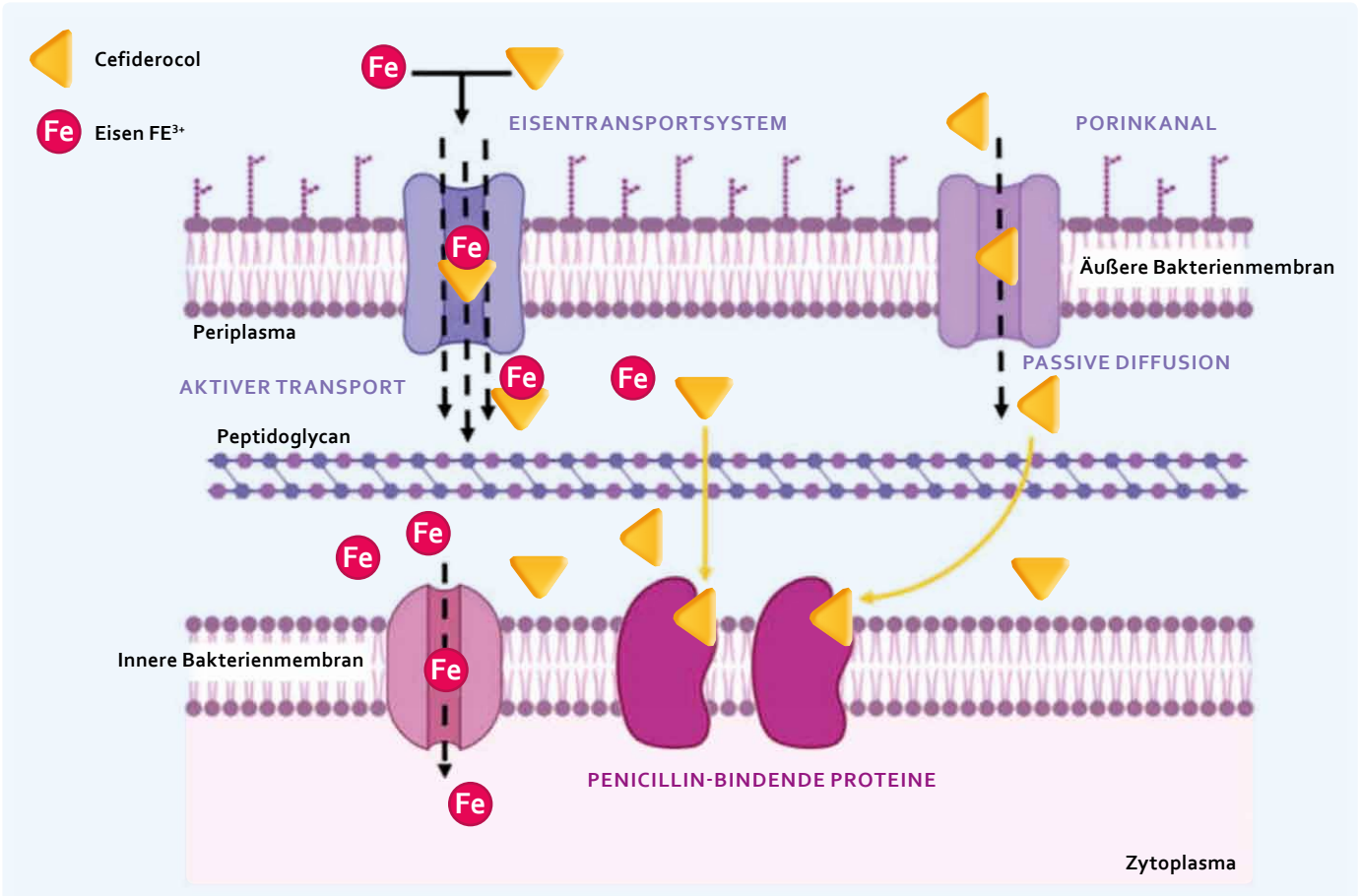

Abbildung 3
Cefiderocol wird als antibiotisches „Trojanisches Pferd" durch die Bakterienmembran aufgenommen; modifiziert nach [12]

 © CME-Verlag 2025

Affinität Komplexe mit Eisen(III)-Ionen, die anschließend rezeptorvermittelt über spezifische membranassoziierte Transportsysteme der Bakterienzelle zugeführt werden und so für deren Stoffwechsel nutzbar sind.

Neu entwickelte antimikrobielle Wirkstoffe machen sich diese eisenbindende Strategie der Siderophore zunutze und bilden die Basis innovativer neuer Medikamente wie dem Cefiderocol, einer synthetischen Verbindung aus Cephalosporin und einem Siderophor. So bindet Cefiderocol zunächst Eisen(III)-Ionen, wird dann von der bakteriellen Zelle als vermeintlicher Siderophor-Komplex gebunden und in die Zellzwischenräume des Urothels eingeschleust. Dort bindet der Cephalosporin-Anteil an seine Zielstruktur, das Penicillin-bindende Protein (PBP) und kann so seine antimikrobielle Aktivität entfalten (■ **Abb. 3**) [12].

THERAPIE VON HARNWEGSINFEKTIONEN

Die weltweite AMR-Problematik und eine Vielzahl inzwischen verfügbarer nicht antibiotischer Ansätze zur Behandlung einer unkomplizierten HWI unterstützen ein optimiertes HWI-Management, das hilft, Antibiotikaverschreibungen möglichst zu reduzieren. Dieses Konzept greift auch die neue Leitlinie zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis auf [13]. Einerseits empfiehlt diese die in der Erstlinie vorzugsweise einzusetzenden Antibiotika Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin oder Pivmecillinam, andererseits weist sie auch auf nicht antibiotikabasierte, symptomorientierte Vorgehensweisen bei einer unkomplizierten Zystitis hin.

Zu möglichen Optionen gehören grundsätzlich:

- Verhaltensschulungen
- Hormontherapien
- Immunstimulation
- Phytopharmaka
- Probiotika
- Antimikrobielle Ansätze
- Sonstige (z. B. D-Mannose)

Ibuprofen

In einer Vergleichsstudie mit Ibuprofen vs. Fosfomycin benötigte nur ein Drittel der mit Ibuprofen behandelten Patienten anschließend noch ein Antibiotikum, allerdings um den Preis einer höheren Symptomrate und Pyelonephritis-Inzidenz [14].

Phytopharmaka

Die Einmalgabe einer Kombination aus Tausendgüldenkraut, Liebstöckel und Rosmarinextrakt erfüllte die Kriterien einer Nichtunterlegenheit gegenüber Fosfomycin [15].

D-Mannose

Oral verabreichte D-Mannose eignet sich zur Therapie oder Prophylaxe einer unkomplizierten Zystitis nach einer UPEC-Infektion aufgrund der Adhäsionsspezifität der bakteriellen Typ-1-Pili. In Head-to-Head-Vergleichen einer niedrig dosierten D-Mannose-Dauerprophylaxe mit dem Antibiotikum Nitrofurantoin zeigte sich zwischen beiden kein signifikanter Unterschied vs. keine Prophylaxe [16, 17].

Immunstimulanzien

Die Arzneimittel OM-89 (Uro-Vaxom®) und StroVac® sollen das Immunsystem trainieren, damit es Harnwegserreger schneller erkennt und effektiver bekämpfen kann [18, 19]. OM-89 ist eine oral verabreichte, lysierte immunaktive Fraktion aus-

gewählter *E. coli*-Stämme. Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigte eine gute Verträglichkeit und einen signifikanten Rückgang rezidivierender HWI. Nach einer dreimonatigen Grundimmunisierung und Auffrischung konnte ein Abfall der Rezidivrate von bis zu 43 % beobachtet werden [20].

StroVac® ist ein inaktiviertes Enterobakteriengemisch unterschiedlicher HWI-Erreger, das im Abstand von einer Woche dreimal intramuskulär injiziert wird. In einer Vergleichsstudie mit Nitrofurantoin ergab sich auch bei den mit StroVac® geimpften Patienten eine reduzierte HWI-Rezidivrate [21]. StroVac® rief bei Nierentransplantatempfängern keine Sicherheitsbedenken hervor. Auch hier sank die Rezidivrate symptomatischer HWI bei Geimpften [22].

Weiterhin löste exponiertes LPS in Form eines *E. coli*-Polysaccharid-Konjugatimpfstoffes (ExPEC4) in ersten Evaluierungen vielversprechende Immunantworten aus [23, 24].

Einen immunstimulierenden Ansatz stellt UM-140 (Uromune®) dar. Das sublingual verabreichte inaktivierte Gemisch aus *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* und *Proteus vulgaris* senkte bei postmenopausalen Frauen nach den ersten sechs Monaten der Immunisierung die Rezidivrate um >60 % [25].

Probiotische Ansätze

Probiotische Ansätze, in denen die apathogenen Bakterien *Lactobacillus rhamnosus GR-1, L. reuteri RC-14* oder *L. crispatus* lokal appliziert wurden, ergaben ein klinisches Ansprechen vs. Placebo. Deren Wirksamkeit war aber geringer als die eines Antibiotikums [26, 27, 28].

Weiterhin können *E. coli*-Stämme, die eine asymptomatische Bakteriurie (ABU) auslösen, protektiv angewendet werden. Die ABU-Bakterien sind bzgl. ihrer Virulenzeigenschaften geschwächt und können den Harntrakt besiedeln, ohne dabei eine starke Immunantwort auszulösen [29, 30, 31]. Eine Mischung, bestehend aus dem eine ABU auslösenden *E. coli*-Stamm 83972 und UPEC wurde für Instillationen bei Patienten mit HWI bzw. Rezidiven verwendet. Dabei verdrängten die ABU-Stämme die UPEC, wobei erfolgreich kolonisierte Patienten in der Zeit der Besiedlung signifikant weniger HWI als die Kontrollgruppe entwickelten (**Abb. 4**) [32].

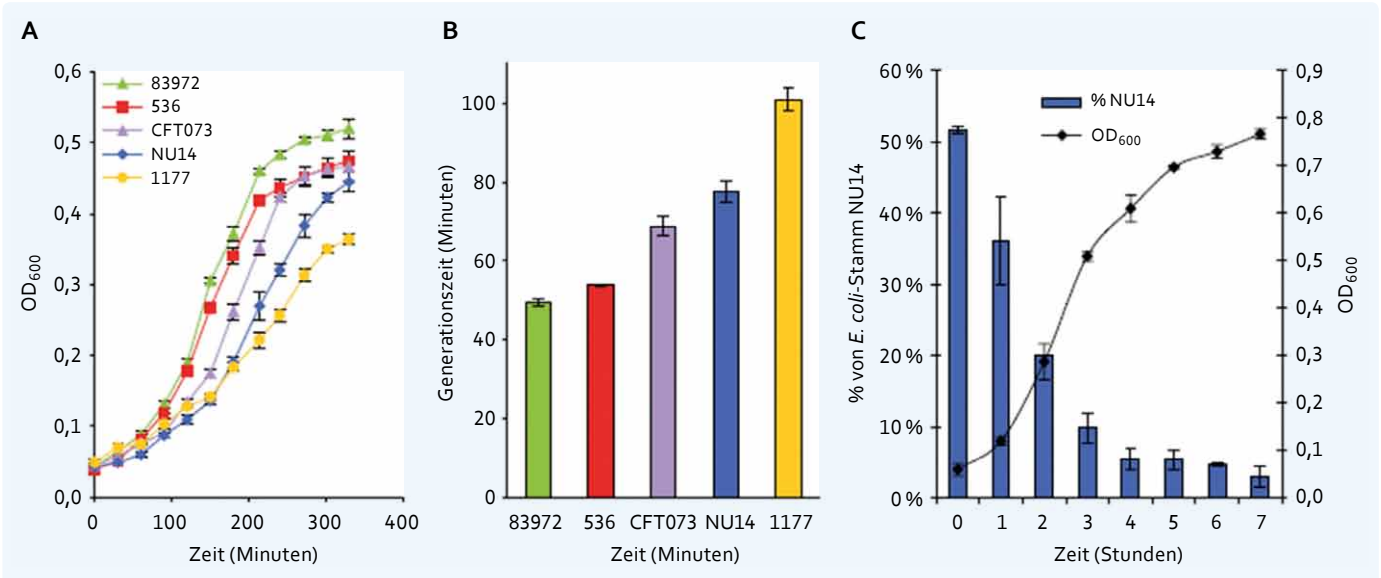

Abbildung 4
Distinkte ABU-Stämme können virulente uropathogene *E. coli* erfolgreich verdrängen; modifiziert nach [32]

Abkürzungen
83972, 536, CFT073, NU14, 1177 = *E. coli*-Stämme

© CME-Verlag 2025

Weitere alternative Therapieansätze

- Eine vaginale Östrogenisierung, z. B. durch Cremes, kann bei postmenopausalen Frauen die Rate von HWI und Rezidiven senken [33].
- Oral aufgenommenes Methenamin-Hippurat wird im Harntrakt durch sauren Urin zu einem bakteriziden Formaldehyd-Derivat umgewandelt. Durch die veränderte Zusammensetzung des Urins werden Rezidive unterbunden. In einer Studie war Methenamin-Hippurat einer niedrig dosierten antibiotischen Dauerprophylaxe nicht unterlegen [34].
- Eine endovesikale Instillationstherapie mit einer Kombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat resultierte in einer HWI-Rate <10 % pro Patient und Jahr vs. knapp 90 % bei einer Instillation mit einem Placebo – bei Verbesserung des „Quality of Life"-Scores und guter Verträglichkeit [35]. Eine Reduktion von rezidivierenden HWI wurde auch nach einem alleinigen Einsatz von Hyaluronsäure erreicht [36].

ERREGER VON MYKOSEN DES HARNWEGSTRAKTES

Durch Pilze verursachte HWI betreffen meist ältere hospitalisierte Patienten. Eine durch den virulenten Sprosspilz *Candida albicans* (■ **Abb. 5**) verursachte Candidurie steht dabei an erster Stelle der Ursachen [37]. Typischerweise ist die Candidurie eine opportunistische sekundäre Infektion, die häufig asymptomatisch verläuft und als Kolonisierung bezeichnet wird. Risikofaktoren sind ein Diabetes, hohes Alter, die Behandlung bakterieller Infektionen mit Breitspektrumantibiotika, lange stationäre Aufenthalte speziell auf Intensivstationen, Harnstau bzw. eine Obstruktion, Fremdkörper wie Harnkatheter oder Blasensteine, operative Eingriffe oder eine Nierentransplantation [38].

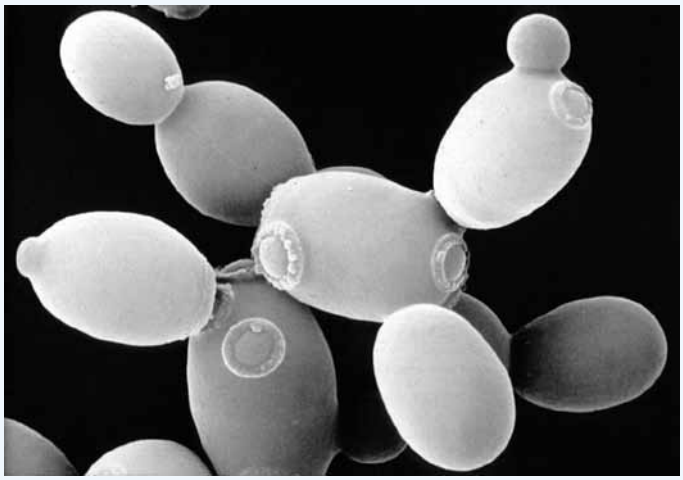

Abbildung 5
Elektronenmikroskopische Aufnahme des Sprosspilzes *Candida spp*. Man sieht die Entwicklung der Tochterzellen und auch die Abnabelungsstellen der früheren Sprossungen
Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Herbert Hof

BESTIMMUNG UND DIFFERENZIERUNG UROPATHOGENER PILZE

Uropathogene Pilze können auf Blutagar oder Chromagar kultiviert werden. Eine initiale Bestimmung und Differenzierung kann dabei über den Geruch und die Kulturmorphologie erfolgen. Auf Chromagar lassen sich Pilze aufgrund der unterschiedlichen Koloniefärbungen unterscheiden (■ **Abb. 6**). Schneller ist die Diagnostik durch die „matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight"-Massenspektrometrie (MALDI-TOF), die auch eine Differenzialdiagnostik erlaubt. Eine Bestimmung ist auch mittels PCR oder kommerziellen biochemischen Tests möglich.

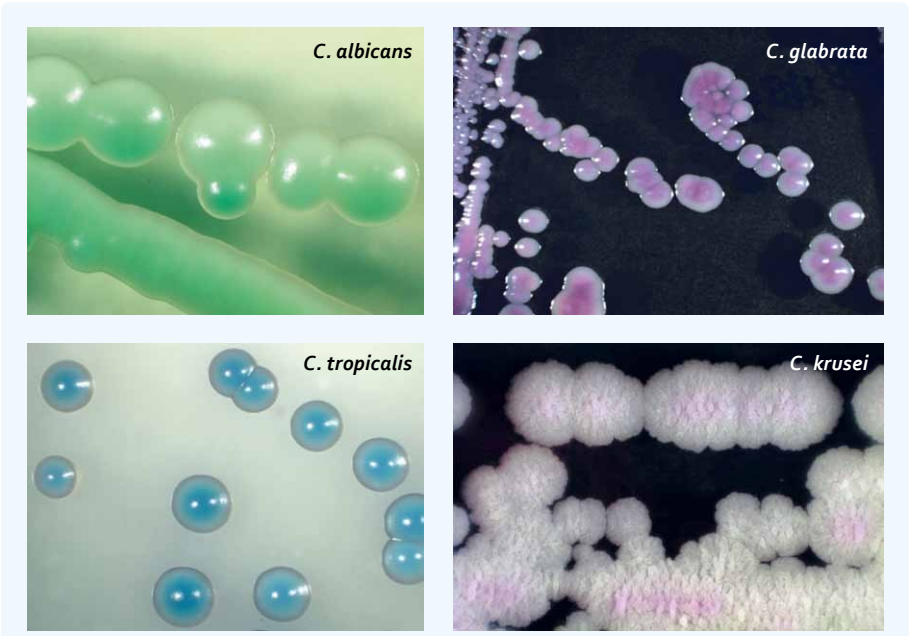

Abbildung 6
Koloniemorphologie verschiedener *Candida*-Stämme auf Chromagar. Erkennbar sind die jeweils unterschiedlichen Farben und Kolonie-strukturen

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Herbert Hof

VIRULENZ UND ABWEHR PATHOGENER *CANDIDA*

Pathogene *Candida*-Stämme zeichnen sich u. a. durch die für eine HWI-relevanten Phospholipasen sowie das zytolytische Exotoxin Candidalysin aus. Zudem bestimmen Polysaccharid-Strukturen der Zellwandoberfläche von *C. albicans* – Mannane, Glucane und Chitin – das inflammatorische Potenzial des Pilzes. Ein früher Schritt im Infektionsgeschehen ist die Adhäsion des Erregers an das Uroepithel über Mannan und Glucane. Dabei erfolgt die Invasion in Epithelzellen sowohl durch induzierte Endozytose als auch durch aktives Eindringen. Das Candidalysin zerstört zudem die Epithelbarriere der Harnblase; dieser Invasionsprozess kann durch Proteasen verstärkt werden [39]. Die anatomische Barriere des Uroepithels wird zusätzlich durch besiedelnde Bakterien unterstützt, die dabei helfen, pathogene Keime zu verdrängen. Zudem beinhaltet der menschliche Urin >100 verschiedene antimikrobielle Peptide, z. B. das Lactoferrin [10]. Lactoferrin senkt u. a. lokal die Eisenkonzentration und verhindert so die Proliferation uropathogener Mikroorganismen. Weiterhin spielen kationische Oligopeptide, darunter das Defensin, eine wichtige Rolle. Während einer Infektion wird die Produktion von β-Defensin stimuliert. Es induziert eine Porenbildung in der *Candida*-Zellwand und bewirkt so die Abtötung des Pilzes [40].

Mannane, Glucane und Chitin werden als „pathogen-associated molecular pattern" (PAMP) auch von Makrophagen-Rezeptoren erkannt. Dies leitet eine das Immunsystem stimulierende Freisetzung von Zytokinen ein [41]. Zudem können Makrophagen *C. albicans* phagozytieren. So in das Zellinnere gelangte virulente *C. albicans*-Spezies können die Wirtszelle jedoch durch die Bildung von Keimschläuchen gezielt zerstören. Interessanterweise verfügt der apathogene Pilz *C. krusei* nicht über diesen Mechanismus – er wird innerhalb weniger Stunden phagozytiert und intrazellulär eliminiert und ist daher weniger aggressiv als *C. albicans* [42].

BILDUNG VON BIOFILMEN

Nach der Adhäsion von Mikroorganismen, die innerhalb von Minuten stattfindet, können sich innerhalb weniger Stunden bis Tage Biofilme und Mikrokolonien bilden, bevorzugt an Grenzflächen zwischen fester und flüssiger Phase, z. B. an Fremdkörpern. In den Folgetagen schließen sich die Pilze in einer extrazellulären Matrix aus Kohlenhydraten, Dextranen, Proteinen und Lipiden ein, in die nur wenige Wirkstoffe hineindiffundieren können. Die Bildung von Biofilmen variiert stark mit der

© CME-Verlag 2025

jeweiligen Unterlage. So entstehen an kostengünstigen Latexkathetern schneller Biofilme als an Materialien, die zu 100 % aus Silikon bestehen. Auch Rost bietet eine Oberfläche, an der sich Pilze massiv vermehren können. Die Ausprägung eines Biofilmes wird zudem durch Veränderungen des Umgebungsmilieus beeinflusst, z. B. der Temperatur, dem pH-Wert, der Fließgeschwindigkeit und dem Nährstoffwandel (hoher Glucose-, Lactose- oder Saccharosegehalt). Antimykotika verlieren an Wirkkraft, da die Erreger in einem Biofilm eng beieinanderliegen, nicht mehr proliferieren und daher durch Antimykotika schlechter angreifbar sind.

KLINISCHE BEDEUTUNG DER CANDIDURIE

Keime können durch Aszension aus dem Mikrobiom des Darmes oder durch hämatogene Streuung (selten) in die Blase gelangen [43]. Werden sowohl im Darm als auch im Urin viele Pilze nachgewiesen, hat wahrscheinlich auch an anderen Körperstellen eine massive Besiedelung stattgefunden.

Dabei ist es nicht immer einfach, eine Unterscheidung zwischen einer „einfachen", eher unproblematischen Kolonisierung und einer therapiebedürftigen Infektion zu treffen. Entzündungsparameter sind häufig nicht aussagekräftig, und auch die klinischen Symptome lassen oft keinen eindeutigen Rückschluss auf eine Infektion zu. Im Vergleich zu einer symptomatischen bakteriellen Zystitis ist Fieber bei einer Candidurie weniger stark ausgeprägt. Auch wird das C-reaktive Protein (CRP) durch diese Pilze kaum stimuliert, und eine Leukozytose im Blut ist oftmals nicht nachweisbar. Oft wird die Quantität der Pilze zur Beurteilung einer Infektion bestimmt (z. B. Nachweis von $>10^5$ *Candida*-Keimen pro ml Mittelstrahlurin).

In diesem Zusammenhang sind ältere Leitlinien nicht eindeutig. Bis 2015 wurde eine Candidurie in der damals gültigen Richtlinie als Kolonisierung und nicht als Infektion dargestellt. In der neuen Auflage dieser S3-Leitlinie wird dies nicht mehr kommentiert [13], wobei die aktuelle S1-Leitlinie möglicherweise mehr Hinweise gibt. Diese besagt, dass der alleinige Nachweis von Pilzen im Urin keinen Beweis für ein Infektionsgeschehen darstellt. Derzeit werden der kombinierte Nachweis einer HWI, hoher Erregerzahlen, einer Leukozyturie und entsprechender klinischer Symptome als aussagekräftigste Indizien angesehen [44]. Eine kürzlich veröffentlichte Global Guideline für das Management von *Candida*-Infektionen gibt zudem aktuelle Empfehlungen für Antimykotika [45].

Noch sind keine festen Kriterien definiert, ob eine Candidurie eine gezielte Therapie notwendig macht. Bei intensivmedizinisch betreuten oder nierentransplantierten Patienten wird eine recht hohe Candidurie-Inzidenz von 11 % beobachtet, die eine separate Therapiebewertung erfordern kann [46, 47, 48]. Andere Quellen berichten, dass im Falle eines Nachweises von *Candida spp*. im Urin von Nierentransplantierten keine antifungale Therapie nötig sei, da sich daraus noch nie eine Candidämie entwickelt habe [49].

Da es nur wenige wirksame Antimykotika gibt, ist eine Entscheidung über deren Einsatz grundsätzlich einfacher als bei einer antibakteriellen Therapie. So greift das Antimykotikum Amphotericin B direkt das Ergosterin an und bildet Poren. Wirkstoffe aus der Gruppe der Azole, z. B. Fluconazol, behindern die Biosynthese des Ergosterins. Dieses Steroid ist für die normale Funktion der Pilzzellmembran wichtig, ähnlich wie das Cholesterin in der Zellwand menschlicher Zellen. Konventionelles Amphotericin B wird jedoch nur langsam ausgeschieden, und somit ist die Konzentration im Urin recht gering. Die parenterale Gabe von konventionellem Amphotericin B verursacht zudem starke Nebenwirkungen, und die besser verträgliche liposomale Amphotericin-B-Formulierung zeigt aufgrund noch geringerer Urinkonzentrationen kaum Wirkung gegen *Candida*. Eine Blasenspülung mit konventionellem Amphotericin B erreicht lokal zwar eine hohe Konzentration, ist aber wenig effizient [50, 51, 52].

Die Anwendung von Fluconazol ist bei einer Infektion mit entsprechend empfindlichen Pilzen angezeigt. Im Allgemeinen ist Fluconazol gegen *C. albicans* wirksam, jedoch weniger gegen *C. glabrata, C. krusei* oder *Trichosporon asahii*. Allerdings ist Fluconazol nur wenig aktiv gegen Keime, die einen Biofilm gebildet haben. Andere Azole sind nicht geeignet, da sie nur geringe Wirkspiegel im Urin erreichen [53].

Antimykotika aus der Gruppe der Echinocandine hemmen wiederum die Produktion von 1,3-β-Glucan und destabilisieren damit die Pilzzellwand. Zwar zeigen sie eine gute Wirksamkeit gegen die meisten askomyzetischen Sprosspilze, erreichen aber nur geringe Konzentrationen im Urin und sind daher für die Therapie einer Sprosspilzinfektion der Harnwege ungeeignet. Zudem müssen sie intravenös verabreicht werden [51].

In Deutschland besteht nun die Möglichkeit, das 8-Hydroxychinolin-Derivat Nitroxolin einzusetzen, ein Antibiotikum und Antimykotikum, das überwiegend renal ausgeschieden wird. Es wirkt gegen fast alle *Coli*-Bakterien, hemmt auch Keime in Biofilmen und zeigt zudem eine gute Wirksamkeit gegen Fluconazol-resistente *Candida*-Spezies wie *C. glabrata* oder *C. krusei*. Nitroxolin ist gut verträglich und wird daher nicht nur zur Therapie von HWI mit Sprosspilzen, sondern auch zur Prophylaxe empfohlen, was für andere Antimykotika nicht der Fall ist [54, 55]. Auch gegen mehrere klinische *C. auris*-Isolate zeigte Nitroxolin eine ausgezeichnete In-vitro-Aktivität (■ **Abb. 7**) [56].

Abbildung 7
Wirkung von Nitroxolin auf *Candida* in vitro: Beispiele für *C. albicans* (oben) und *C. auris* (unten)

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Herbert Hof

THERAPIEEMPFEHLUNGEN BEI SYMPTOMATISCHER *CANDIDA*-ZYSTITIS:

- Eine symptomatische Fungurie mit Zystitis (Keimzahl, Leukozyturie oder sogar Pyelonephritis) sollte therapiert werden;
- Wenn möglich Entfernung von Blasenkathetern, Stents oder anderen Fremdkörpern;
- Bei Fluconazol-sensiblen Sprosspilzen: Gabe von Fluconazol 200 mg/Tag oral für zwei Wochen; bei Fluconazol-resistenten Formen:
  - Gabe von Nitroxolin dreimal 250 mg/Tag oral für zwei Wochen (speziell bei den Fluconazol-resistenten Sprosspilzen *C. glabrata, C. krusei, Trichosporon asahii;* wirkt auch bei Biofilmbildung); oder
  - Flucytosin viermal täglich 25 mg/kg oral für zehn Tage; oder
  - konventionelles Amphotericin B (Desoxycholat) 0,3 bis 0,6 mg/kg intravenös pro Tag für sieben Tage (Vorsicht Nephrotoxizität: Eine Irrigation sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, z. B. bei Personen >65 Jahre.);
- Bei bestehender Neutropenie kann eine prophylaktische antimykotische Therapie indiziert sein.

© CME-Verlag 2025

FAZIT

- Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten Infektionen des Menschen und werden meist von hochspezialisierten UPEC ausgelöst.
- Durch die Adaptationsfähigkeit der UPEC sind Infektionszyklen mehrschichtig und sehr dynamisch.
- Genetische Prädispositionen des Wirtes tragen zu einer vermehrten HWI-Anfälligkeit bei.
- Resistenzentwicklungen von bakteriellen Erregern gegenüber Antibiotika sind hochproblematisch.
- Um den Antibiotikaeinsatz zu senken, sollten multimodale Interventionsansätze bei akuter unkomplizierter Zystitis in Betracht gezogen werden.
- Virulente Formen des Sprosspilzes Candida albicans sind die häufigste Ursache für eine Fungurie.
- Die Behandlung bei einer Fungurie bedarf sorgfältiger Abwägung und sollte nur bei symptomatischer Infektion oder bei Risikopatienten durchgeführt werden.

LITERATUR

1. Flores-Mireles AL et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol 2015; 13:269–284
2. Micali S et al. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54:1063–1075
3. Terlizzi M et al. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. Front Microbiol 2017;8:1566
4. Ambite I et al. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection. Nat Rev Urol 2021;18(8):468–486
5. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic Escherichia coli. Nat Rev Microbiol 2004; 2(2):123–140
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399(10325):629–655
7. Grigoryan L et al. The emotional impact of urinary tract infections in women: a qualitative analysis. BMC Womens Health 2022; May 18;22(1):182
8. Deng FM et al. Uroplakin IIIb, a urothelial differentiation marker, dimerizes with uroplakin Ib as an early step of urothelial plaque assembly. J Cell Biol 2002;159(4):685–694
9. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. Annu Rev Biochem 2002;71:635–700
10. von Vietinghoff S et al. The global burden of antimicrobial resistance – urinary tract infections. Nephrol Dial Transplant 2024;39(4):581–588
11. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. Eur J Clin Invest 2008;38 Suppl 2:21–28
12. Domingues S et al. An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. Life (Basel) 2023;13(7):1427
13. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.). S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0 – Stand April 2024, AWMF Registernummer: 043/044, https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044
14. Gágyor I et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ 2015;351:h6544

© CME-Verlag 2025

15. Wagenlehner FM 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
16. Kranjčec B, et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014;32(1):79–84
17. Wagenlehner F et al. Why d-Mannose May Be as Efficient as Antibiotics in the Treatment of Acute Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections-Preliminary Considerations and Conclusions from a Non-Interventional Study. Antibiotics (Basel) 2022;11(3):314
18. Naber KG et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2009;33(2):111–119
19. Aziminia N et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. BJU Int 2019;123(5):753–768
20. Bauer HW et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. Eur Urol 2005; 47(4):542–548
21. Nestler S et al. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. Int Urol Nephro 2021;53(11):2267–2272
22. Zgoura P et al. Vaccination Against Urinary Tract Infection After Renal Transplantation. Transplant Proc 2020;52(10):3192–3196
23. Huttner A et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. Lancet Infect Dis 2017;17(5):528–537
24. Frenck RW et al. Safety and immunogenicity of a vaccine for extra-intestinal pathogenic Escherichia coli (ESTELLA): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2019; 19(6):631–640
25. Ramírez-Sevilla C et al. Active immunoprophyilaxis with uromune® decreases the recurrence of urinary tract infections at three and six months after treatment without relevant secondary effects. BMC Infect Dis 2019;19(1):901
26. Stapleton AE et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis 2011;52(10):1212–1217
27. Beerepoot MA et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med 2012;172(9):704–712
28. Beerepoot MA et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol 2013; 190(6):1981–1989
29. Hull R et al. Urinary tract infection prophylaxis using Escherichia coli 83972 in spinal cord injured patients. J Urol 2000;163(3):872–877
30. Darouiche RO et al. Pilot trial of bacterial interference for preventing urinary tract infection. Urology 2001;58(3):339–344
31. Sundén F et al. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. J Urol 2010;184(1):179–185
32. Roos V et al. The asymptomatic bacteriuria Escherichia coli strain 83972 outcompetes uropathogenic E. coli strains in human urine. Infect Immun 2006;74(1):615–624
33. Perrotta C et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008;16(2):CD005131
34. Harding C et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. BMJ 2022;376:e068229
35. Damiano R et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol 2011;59(4):645–651
36. Constantinides C et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. BJU Int 2004;93(9):1262–1266

 © CME-Verlag 2025

37. Pfaller MA et al. Trends in antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol 2002;40(3):852–856
38. Odabasi Z, Mert A. Candida urinary tract infections in adults. World J Urol 2020;38:2699–2707
39. Zhu W, Filler SG. Interactions of Candida albicans with epithelial cells. Cell Microbiol 2010;12(3):273–282
40. Järvå M et al. Human β-defensin 2 kills Candida albicans through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-mediated membrane permeabilization. Sci Adv 2018;4(7):eaat0979
41. Carvalho A et al. Host defense pathways against fungi: the basis for vaccines and immunotherapy. Front Microbiol 2012;3:176
42. Olivier FAB, Traven A. Quantitative live-cell imaging of Candida albicans escape from immune phagocytes. STAR Protoc 2023;4(4):102737
43. Hof H. Pilze im Darm – oder vielleicht doch anders und besser: das Mykobiom des Darmes. Umwelt & Gesundheit 1919;1:16–19
44. Groll H et al. S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen: Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMykG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) ICD 10: B37. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-005
45. Cornely OA, Sprute R. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis 2025;5:e280–e293
46. Rivera-Sanchez R et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. BMC Infect Dis 2010;10:245
47. Valdez-Ortiz R et al. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. Int J Infect Dis 2011;15(3):e188–196
48. Herrero-Martínez JM et al. Epidemiology, risk factors and impact on long-term pancreatic function of infection following pancreas-kidney transplantation. Clin Microbiol Infect 2013 Dec;19(12):1132–1139
49. Delgado J et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. Transplant Proc 2010;42(8):2944–2946
50. Fisher JF. Candiduria: When and How to Treat It. Curr Infect Dis Rep 2000 Dec;2(6):523–530
51. Fisher JF et al. Candida Urinary Tract Infections—Treatment. Clin Infect Dis 2011;52: Suppl 6:S457–S466
52. Tuon FF et al. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection—systematic review with meta-analysis. Int J Infect Dis 2009;13(6):701–706
53. Hof H. Candidurie! Was nun? Zur Therapie von Harnwegsinfektionen durch Candida. Der Urologe 2017;56:172–179
54. Focht J, Noesner K. In-vitro Aktivität von Nitroxolin gegen Candida. Extracta Urologica 1995;18:26–27
55. Wagenlehner F et al. Therapie der Zystitis mit Nitroxolin – NitroxWin. Urologie 2023;62: 1186–1192
56. Fuchs F et al. Antifungal activity of nitroxoline against Candida auris isolates. Clin Microbiol Infect 2021;27:1697.e7–1697.e10

© CME-Verlag 2025

Referenten

Priv.-Doz. Dr. med. Giuseppe Magistro
Asklepios Westklinikum Hamburg GmbH
Klinik für Urologie
Suurheid 20
22559 Hamburg

Prof. Dr. med. Herbert Hof
MVZ Heidelberg
Im Breitspiel 16
69126 Heidelberg

Veranstalter

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

Fortbildungspartner

MiP Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

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: ©220 Selfmade studio – Adobe Stock

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden 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 § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

© CME-Verlag 2025

CME-Fragebogen

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).

Durch welchen Erreger werden bakterielle Harnwegsinfektionen am häufigsten verursacht?

- ☐ *Candida albicans*
- ☐ *Escherichia coli*
- ☐ *Enterococcus faecalis*
- ☐ *Proteus mirabilis*
- ☐ *Trichosporon asahii*

Welche der folgenden Aussagen zur Pathogenität von Bakterien bei Harnwegsinfektionen ist richtig?

- ☐ Siderophore sind eine Voraussetzung für die Apathogenität von Bakterien.
- ☐ Apathogene *E. coli* verfügen im Vergleich zu uropathogenen *E. coli* über mehr Gene.
- ☐ Uropathogene *E. coli* können Epithelbarrieren durchdringen.
- ☐ Mithilfe von Lipopolysacchariden verstecken sich uropathogene Erreger vor dem Immunsystem.
- ☐ Flagellen zählen zu den Adhäsinen uropathogener *E. coli*.

Welches der folgenden Zelloberflächenmoleküle oder welche zelluläre Struktur ist Bestandteil des Urothels?

- ☐ Typ-1-Pilus
- ☐ Uroplakin
- ☐ Lipopolysaccharid
- ☐ Siderophor
- ☐ Flagellen

Welches ist kein bekanntes Folgerisiko einer bakteriellen Zystitis?

- ☐ Pyelonephritis
- ☐ Typ-2-Diabetes
- ☐ Urosepsis
- ☐ Candidiasis
- ☐ Rezidivierende Blasenentzündung

Welche der folgenden Aussagen zur Therapie unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen ist richtig?

- ☐ Antibiotika sind nicht antibiotikabasierten, symptomorientierte Vorgehensweisen stets überlegen.
- ☐ Eine Immunisierung gegen Harnwegsinfekte ist nicht möglich.
- ☐ Eine asymptomatische Bakteriurie muss schnellstmöglich mit einem Antibiotikum behandelt werden.
- ☐ Schmerzmittel wie Ibuprofen können eine Therapie unterstützen.
- ☐ Es gibt derzeit keine Leitlinie, die nicht antibiotikabasierte Behandlungsempfehlungen gibt.

Welche Aussage zu Biofilmen ist *falsch*?

- ☐ Das Risiko für Biofilme ist auf Kathetern aus Silikon niedriger als bei Latexkathetern.
- ☐ Grenzflächen zwischen fester und flüssiger Phase sind vor einer Biofilmbildung geschützt.
- ☐ Umgebungsfaktoren wie Temperatur, pH-Wert oder Fließgeschwindigkeit können die Biofilmbildung beeinflussen.
- ☐ Der Nährstoffgehalt der Umgebung beeinflusst die Biofilmbildung.
- ☐ Fluconazol ist gegen Keime in einem Biofilm wenig aktiv.

Welches ist kein bekannter Risikofaktor für eine Candidurie?

- ☐ Diabetes
- ☐ Langzeiteinsatz eines Breitbandantibiotikums
- ☐ Aufenthalt auf einer Intensivstation
- ☐ Katheterisierung
- ☐ Einnahme eines Diuretikums

© CME-Verlag 2025

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche der folgenden Aussage zu Antibiotika und Antimykotika ist richtig?

- ☐ Insgesamt stehen mehr Antimykotika als Antibiotika zur Verfügung.
- ☐ Amphotericin B kann nephrotoxisch wirken.
- ☐ Antibiotika/Antimykotika können generell in Biofilmen nicht wirken.
- ☐ Antibiotikaresistenzen sind weltweit rückläufig.
- ☐ Der Einsatz von Antibiotika bei einer bakteriellen Harnwegsentzündung ist alternativlos.

? Welche Feststellung zur Behandlung einer Candidurie ist korrekt?

- ☐ Fluconazol wird heute nicht mehr eingesetzt.
- ☐ Eine symptomatische Candidurie muss nicht behandelt werden.
- ☐ Blasenverweilkatheter sollten nicht entfernt werden.
- ☐ Bei bestehender Neutropenie sollte niemals eine prophylaktische antimykotische Therapie erfolgen.
- ☐ Bei Fluconazol-resistenten Sprosspilzen ist die Gabe von Nitroxolin angezeigt.

? Welches der folgenden Symptome ist kein zwangsläufiges Anzeichen für eine symptomatische, unkomplizierte Zystitis?

- ☐ Fieber
- ☐ Trüber Urin
- ☐ Druckgefühl
- ☐ Häufiges Wasserlassen
- ☐ Brennen

 © CME-Verlag 2025