



Frank Kunath

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

# Beurteilung des Einsatzes von Antibiotika bei asymptomatischer Bakteriurie

## Originalpublikation

Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L (2015) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. Cochrane Database Syst Rev 4:CD009534

## Übersetzung

### Hintergrund

Eine asymptomatische Bakteriurie wird vor allem bei Frauen im Alter bis 60 Jahren, Patienten mit Diabetes und älteren Menschen festgestellt. Der Nutzen einer Antibiotikatherapie bei Bakteriurie ist umstritten.

### Zielsetzung

Ziel ist die Beurteilung der Alltagswirksamkeit und Sicherheit von Antibiotikatherapien bei einer asymptomatischen Bakteriurie bei Erwachsenen. Die spezifische Zielsetzung war die Beurteilung

1. der Alltagswirksamkeit von Antibiotika bei der Prävention der Entstehung einer symptomatischen Harnwegsinfektion (HWI), bei HWI-bezogenen Komplikationen, zur Heilung einer Bakteriurie, sowie der Einfluss auf Gesamtmortalität und HWI-bezogene Mortalität
2. der Entstehung einer Antibiotikaresistenz durch Vergleich der Resistenz

von gewachsenen Bakterien im Urin vor und nach der Therapie

3. der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen.

### Suchmethodik

Mithilfe eines „Trial Search Coordinator“ haben wir das „Cochrane Renal Group’s Specialised Register“ bis zum 24. Februar 2015 mittels der für dieses Review relevanten Suchbegriffe durchsucht.

Einschlusskriterien: Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und quasi-RCTs eingeschlossen, die Antibiotikatherapie mit Placebo oder keine Therapie bei Erwachsenen mit asymptomatischer Bakteriurie verglichen haben. Die untersuchten Endpunkte waren die Entstehung von symptomatischen Harnwegsinfektionen, Komplikationen, Tod, unerwünschte Ereignisse, Entstehung einer Antibiotikaresistenz, bakteriologische Heilung und Verschlechterung der Nierenfunktion.

Datenerhebung und Analyse: Zwei Autoren haben, voneinander unabhängig, die Daten extrahiert und die Studienqualität beurteilt. Die statistische Analyse wurde mittels Random-effects-Modellen durchgeführt und die Ergebnisse als Risikoverhältnisse („risk ratio“, RR) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) wiedergegeben.

### Hauptergebnisse

Wir haben 9 Studien (1.614 Patienten) in dieses Review eingeschlossen. Symptomatische HWI (RR 1.11, 95 %-KI 0.51–2.43), Komplikationen (RR 0.78, 95 %-KI 0.35–1.74), und Tod (RR 0.99, 95 %-KI 0.70–1.41) waren zwischen den Studienarmen mit Antibiotikagabe, Placebogabe oder keiner Therapie ähnlich. Antibiotika waren wirksamer für eine bakteriologische Heilung (RR 2.67, 95 %-KI 1.85–3.85), aber in dieser Gruppe traten mehr unerwünschte Ereignisse auf (RR 3.77, 95 %-KI 1.40–10.15). Keine der Studien zeigte eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Nur wenige Daten waren für die Entstehung von resistenten Stämmen nach antimikrobieller Therapie vorhanden. Die eingeschlossenen Studien hatten eine moderate und hohe Qualität, verwendeten verschiedene Therapien über verschiedene Therapie- und Nachsorgezeiträume und schlossen verschiedene Patientenpopulationen ein. Es scheint aber, dass dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieses Reviews hatte.

### Schlussfolgerung der Autoren

Es wurden keine Unterschiede zwischen Antibiotikatherapie versus keiner Therapie der asymptomatischen Bakteriurie, bezüglich der Entstehung einer symptomatischen HWI, Komplikationen oder Tod, beobachtet. Im Vergleich zu keiner Therapie, war die Antibiotikabehandlung hinsichtlich bakteriologischer Heilung überlegen, zeigte aber signifikant

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

mehr unerwünschte Ereignisse. In den eingeschlossenen Studien hatte die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie keinen klinischen Vorteil.

## Kommentar

Die Verwendung von Antibiotika bei den verschiedenen Patientengruppen sollte differenziert betrachtet werden. Bei prämenopausalen, nichtschwangeren Frauen wird eine Antibiotikatherapie der asymptomatischen Harnwegsinfektion sehr zurückhaltend gesehen. Zwar ist die Rate der Entwicklung einer symptomatischen Harnwegsinfektion ohne Antibiotikatherapie etwas erhöht, jedoch besteht eine hohe Spontanheilungsrate. Bisher wurde der Antibiotikaeinsatz bei asymptomatischer Harnwegsinfektion auch bei Schwangeren empfohlen. Allerdings zeigte eine aktuelle randomisierte Studie von Kazemier et al. [1], dass eine asymptomatische Bakteriurie bei einer unkomplizierten Schwangerschaft nicht mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziiert und das Pyelonephritisrisiko insgesamt gering war. Diese Ergebnisse stellen das routinemäßige Urinscreening und die Antibiotikatherapie bei asymptomatischer Bakteriurie auch bei Schwangeren in Frage. Bei Frauen im Alter bis 60 Jahren, Patienten mit Diabetes und älteren Menschen ist die Situation widersprüchlich und der Vorteil einer Antibiotikatherapie umstritten. Es ist unklar, ob eine Therapie der asymptomatischen Bakteriurie die Frequenz von symptomatischen Harnwegsinfektionen senken und weitere asymptomatische Episoden verhindern kann oder ob eine nichttherapierte asymptomatische Bakteriurie die Mortalität erhöht.

Das vorliegende Cochrane-Review hat die vorhandene Evidenz zur Therapie der asymptomatischen Bakteriurie evaluiert und behandelt damit auch aufgrund der steigenden Resistenzrate bei Bakterien unter Verwendung von Antibiotika eine relevante Fragestellung, die das tägliche Arbeiten in der urologischen Routine beeinflussen kann. In den Pflegeeinrichtungen haben ca. 20–50 % der Senioren/innen eine asymptomatische Harnwegsinfektion. Die Bakteriurie wird vermutlich durch eine verminderte

zellvermittelte Immunität, Urin- oder Stuhlinkontinenz oder altersbedingte Veränderungen des Harntrakts sowie des Genitalbereichs begünstigt. Hierbei sind neurogene Dysfunktionen, die obstruktive Uropathie und pH-Wertveränderungen im Genitalbereich von Bedeutung.

Die asymptomatische Bakteriurie wurde in dem Review als das Fehlen eines suprapubischen Schmerzes, Pollakisurie, Urge-Symptomatik, Fieber, Schüttelfrost oder Flankenschmerzen definiert. Zudem mussten mindestens einmal 100.000 CFU/mL Bakterien im Mittelstrahlurin bei Männern, zweimal 100.000 CFU/mL im Mittelstrahlurin bei Frauen oder einmal 100 CFU/mL im Punktions-/Einmalkatheterurin vorhanden sein. Ausgeschlossen wurden Studien, die Schwangere, neurologische Patienten mit Rückenmarksverletzungen, Patienten mit Fremdmaterial (Dauerkatheter, Harnleiterschienen, Nephrostomien), Patienten mit transplantierten Organen, Patienten nach urologischer Manipulationen oder hospitalisierte Patienten eingeschlossen haben.

Die Autoren haben im so genannten „Cochrane Renal Group's Specialised Register“ nach Studien gesucht, welches für die meisten Leser unbekannt sein dürfte. Hierbei handelt es sich um ein spezialisiertes Literaturregister, das von einem der vielen Reviewgruppen von Cochrane geführt wird. Es ist keine offizielle Datenbank der internationalen „Cochrane Collaboration“, die über die bekannte „Cochrane Library“ gesucht werden kann. Die „Cochrane Collaboration“ definiert zudem nicht eindeutig, welche Daten in einem solchen spezialisierten Register enthalten sein sollten. Weiterhin gibt es Reviewgruppen, die so etwas gar nicht führen. Laut Autorenbeschreibung sucht die Reviewgruppe (hier „Cochrane Renal Group“) in regelmäßigen Abständen nach neuen Studien und Publikationen und fügt diese dann in das Register ein. Die eigentlichen biomedizinischen Datenbanken (wie PubMed oder EMBASE) wurden folglich von den Autoren des Reviews selbst nicht durchsucht und die Kriterien für die Eintragungen in der Datenbank der Reviewgruppe bleiben unklar. Folgende Datenbanken

scheinen in dem Register enthalten zu sein: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (1/4-jährliche Suche), MEDLINE (wöchentliche Suche), EMBASE (jährliche Suche), Handsuche in nephrologischen Fachzeitschriften und Kongressen (beides nicht genauer definiert), Studienregistersuchportal der WHO „International Clinical Trials Register Search Portal“ (Suchintervall nicht definiert) und „ClinicalTrial.gov“ (Suchintervall nicht definiert). Die Suchstrategie ist zwar gut dargestellt und es wurden zusätzlich Studienautoren kontaktiert, doch kann die Literatursuche kritisiert werden, da sie nicht umfassend durchgeführt wurde und keine urologischen, geriatrischen oder mikrobiologischen Zeitschriften eingeschlossen wurden. Zudem war keiner der Autoren Urologe.

Die Datenextraktion, Datenauswertung und Datenpräsentation ist adäquat. Es wurde gezeigt, dass es bei der Entwicklung einer symptomatischen Harnwegsinfektion, sonstigen Komplikationen und der Mortalität im Vergleich von Antibiotika versus Placebo/keiner Therapie keine Unterschiede gab. Auch beobachtete man über die Studien hinweg keine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die eingeschlossenen Studien haben zumeist ältere Frauen und Männer untersucht. Eine schloss nur Diabetiker ein. Insgesamt weisen die Analysen Heterogenität auf, da sie verschiedene Therapien vergleichen, unterschiedliche Therapie- und Nachsorgezeiträume verwenden und verschiedene Patientenpopulationen eingeschlossen haben. Auch die Interpretation der Ergebnisse zur Entwicklung einer symptomatischen Harnwegsinfektion sind durch eine hohe Heterogenität erschwert, da auch Hochrisikopatienten aufgenommen (z. B. junge, sexuell aktive Patientinnen mit wiederkehrenden symptomatischen Harnwegsinfektionen) und keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Die aus der Sicht des Autors relevanteste Fragestellung zur Entwicklung von resistenten Bakterienstämmen nach antimikrobieller Therapie konnte leider nicht beantwortet werden, da die Berichterstattung in den Originalpublikationen unzureichend war und nur sehr wenige Daten vorhanden sind

(16 Patienten mit resistenten Bakterienstämme nach Antibiotikatherapie vs. ein Patient in der Gruppe ohne Therapie).

Insgesamt scheint eine Antibiotikatherapie bei der asymptomatischen Harnwegsinfektion älterer Frauen und Männer keinen klinischen Vorteil zu bieten. Die „Infectious Disease Society of America“ (IDSA) empfiehlt, dass kein Screening bei prämenopausalen/nichtschwangeren Frauen, Diabetikern, Patienten in Pflegeeinrichtungen, querschnittsgelähmte Patienten und Patienten mit Katheterversorgung durchgeführt werden sollte. Das Urinscreening und die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren werden aufgrund neuer Studienergebnisse derzeit kontrovers diskutiert und vermutlich wird zukünftig auch hier eine eher abwartende Haltung empfohlen. Lediglich vor geplanter Operation bzw. Manipulation am Harntrakt wird derzeit eine Antibiotikatherapie der asymptomatischen Harnwegsinfektion empfohlen. Das „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ geht noch einen Schritt weiter und empfiehlt, dass die asymptomatische Bakteriurie als eine benigne Störung angesehen werden sollte, die keiner Therapie bedarf.

**Korrespondenzadresse**

**Dr. med. F. Kunath**

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen  
 Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen, Deutschland  
 Frank.Kunath@uk-erlangen.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Herrn Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner (Universitätsklinikum Giessen) für die Durchsicht und Kommentare zu diesem Kommentar und Ingrid Töws (Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zur Übersetzung.

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** F. Kunath gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

**Literatur**

1. Kazemier BM et al (2015) Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Inf Dis* 15(11):1324–1333

1. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, Kirkels WJ, Silva FC, Oosterlinck W, Prescott S, Kirkali Z, Powell PH, de Reijke TM, Turkeri L, Collette S, Oddens J (2015) EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol pii: S0302-2838(15)00556-4*

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

2. Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, Berger MB, Morgan DM (2015) Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 213(2):194.e1–8

Schwerpunkt: Surgery – Gynecology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

3. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Soman B, Nabi G, Biyani CS (2015) Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010057. [Epub ahead of print] Review.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)