



Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau

Hj. Piechota

Klinik für Urologie, Kinderurologie
und Operative Uro-Onkologie,
Johannes Wesling Klinikum Minden,
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität
Bochum (RUB)

■ Rezidivierende Harnwegsinfektionen (rHWI)

Bei rHWI handelt es sich definitionsgemäß um ≥ 3 Harnwegsinfektionen (HWI) im Jahr oder ≥ 2 HWI in 6 Monaten. Häufig sind junge und postmenopausale Frauen betroffen. Zu den gesicherten prämenopausalen Risikofaktoren zählen der Geschlechtsverkehr und die Verwendung spermizider Antikontrazeptiva. Postmenopausale Risikofaktoren sind die Harninkontinenz, Restharn, Zystozelenbildung sowie eine positive HWI-Anamnese vor der Menopause. Jede zweite Frau erleidet mindestens eine HWI in ihrem Leben. Die Inzidenz ist 50fach höher als bei Männern. Als häufigste bakterielle Infektion haben HWI damit nicht nur eine große individuelle, sondern auch sozio-ökonomische Bedeutung [1–4].

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen HWI und zerebrovaskulären Erkrankungen bei sehr betagten Frauen (>85 Jahre) haben Hinweise darauf ergeben, dass HWI eine häufige Ursache für delirante Zustände sein können, weshalb geeignete Strategien zur HWI-Prävention bei dieser Patientengruppe gefordert werden [5–7].

■ Diagnostik und testgerechte antibiotische Therapie

Zur leitliniengerechten HWI-Diagnostik gehört neben der Erhebung der spezifischen Anamnese und korrekten Gewinnung und Verarbeitung der Urinprobe (►Tab. 1) stets auch die Anlage einer Urinkultur [8]. Erst sie ermöglicht den gezielten, resistogramm gerechten Einsatz von Antibiotika. HWI sind in rund 80% durch *E. coli* verursacht mit einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Cotrimoxazol (25–30%) und Ciprofloxacin (10–20%). Im Falle rezidivierender Infekte sollten prädisponierende Faktoren ausgeschlossen bzw. beseitigt werden (►Abb. 1). Die Sensitivität und Spezifität von Teststreifen zur HWI-Diagnostik kann vielfach eingeschränkt sein (►Tab. 2). Die Diagnosesicherheit ist dann erhöht, wenn die Teststreifenfelder für Leuko & Nitrit, Leuko & Ery oder nur Nitrit positiv sind [8, 9]. Üblicherweise wird ein Mittelstrahl-

*Harnwegsinfektion – Prophylaxe –
Immunisierung – Probiotika – Phytopharmaka*

gynäkologische praxis 41, 23–31 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

urin zur Labordiagnostik herangezogen, welcher häufig durch Kontamination keine zuverlässige Identifikation des uropathogenen Erregers erlaubt. Eine Untersuchung an 236 Patientinnen mit unkomplizierter HWI hat gezeigt, dass nur das Wachstum von *E. coli* mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Harnwegsinfektion durch eben dieses Bakterium hinweist [10].

■ Prophylaxe

Ein Drittel aller Patientinnen kann mit Hilfe von Verhaltensempfehlungen zur Miktions-, Genital- und Sexualhygiene (► Tab. 3) sowie durch Diuresesteigerung evtl. in Verbindung mit einer Harnansäuerung infektfrei werden [4, 11]. Sogar spezielle Akupunkturtechniken haben in einer kleinen Studie einen positiven Effekt gezeigt: dabei blieben 85 % der Patientinnen vs. 58 % unter Scheinakupunktur und 36 % un behandelter Kontrollen über 6 Monate infektfrei [12]. Antiseptische perineale Waschungen führen dagegen zu keiner Reduktion der rHWI [13], und eine übertriebene Genitalhygiene ist durch die Störung der Standort-/Vaginalflora ebenfalls kontraproduktiv.

Durch Inhibition der Adhäsion von Typ1- und P-Fimbrien tragenden uropathogenen Erregern wie *E. coli* an das Urothel wird eine Kolonisation und nachfolgende Infektion des Harntrakts behindert. Dieser infektionshemmende Effekt wird beispielsweise durch die in Cranberry-Produkten enthaltenen Anthocyanidine und Proanthocyanidine vermittelt [14–16]. Die Vielfalt in der Zusammensetzung von Frucht- und Saftprodukten und das sehr heterogene Design zahlreicher klinischer Studien erschwert die Bewertung der HWI-Rezidivprophylaxe durch Cranberry. Es gibt

Vorzugsweise Morgenurin

Wenn möglich ≥ 4 h zwischen letzter Miktion und Probengewinnung

Mittelstrahlurin bei gespreizten Labien od. Katheterurin

Reinigung des Meatus mit klarem Wasser

Zeitraum zwischen Uringewinnung und -verarbeitung

Nativurin ungekühlt: 4 h, gekühlt (4 °C): 48 h

Urin mit Stabilisatorzusatz
+ Urineintauchkulturen:
48 h (Bebrütung max. 24 h)

Tab. 1 | Anforderungen an die Uringewinnung und Verarbeitung [8, 27]

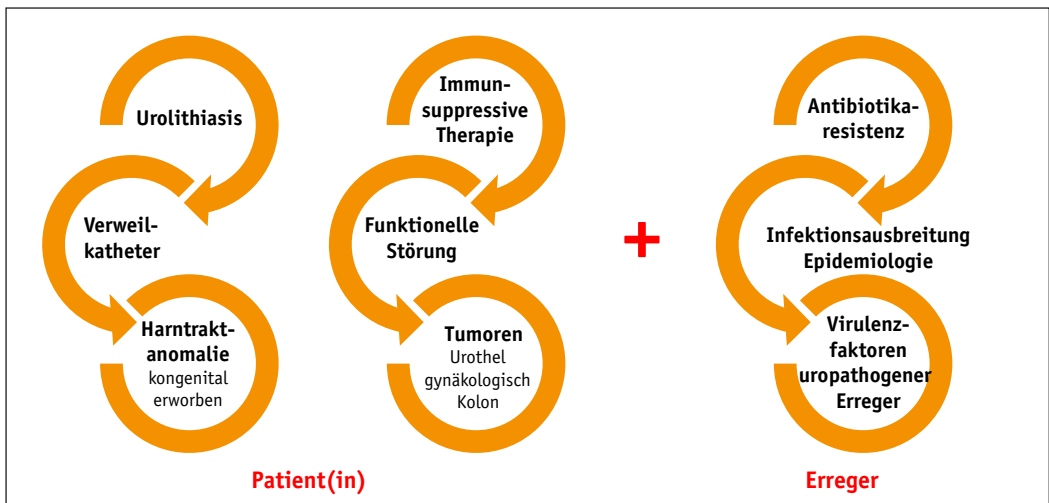


Abb. 1 | Patienten- und erregerabhängige prädisponierende Faktoren rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau

	Leukozyten-esterase	Nitrit
Falsch positiv	Vaginalsekret Antibiotika: Meronem Imipenem Clavulansäure	langes Stehenlassen Farbstoffe im Urin: z. B. Rote Beete
Falsch negativ	Vitamin C Bilirubin Glucose >20 g/L Eiweiß >5 g/L Antibiotika: Nitrofurantoin Cefalexin Doxycyclin Gentamicin	Luftexposition kurze Blasenverweilzeit stark verdünnter Urin sehr saurer Urin Vitamin C hohe Urobilinogenkonzentration nitratarme Kost fehlende Nitratreduktase: Enterokokken Staphylokokken einige Pseudomonaden

Tab. 2 | Störfaktoren für den Leukozyten- und Nitritnachweis von Urinteststreifen

Hinweise auf eine 35%ige HWI-Reduktion pro Jahr bei jungen Frauen und Frauen mittleren Alters und eine fragliche Effektivität bei älteren Frauen, Kindern, Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen und Katheterträgern [15]. Die bisher vorliegenden Daten im Vergleich zur antibiotischen Langzeitprophylaxe sind widersprüchlich [11, 17]. Die Abbruchrate von bis zu 55% signalisiert eine unzureichende Akzeptanz von Cranberry-Produkten im Langzeiteinsatz, was vor allem auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme wegen des hohen Kalorienanteils zurückzuführen ist [11, 15]. Trotz dieser Nachteile erfreuen sich Cranberry-Produkte einer anhaltenden, möglicherweise kommerziell getriggerten Beliebtheit.

In vier randomisierten kontrollierten Studien bei insgesamt 2.798 Patientinnen zeigte sich kein positiver Effekt der oralen Östrogenisierung. Abhängig vom Östrogentyp und der Therapiedauer scheint dagegen eine vaginale Östrogenisierung z. B. durch lokale Applikation von Estriol 0,5 mg/d bei postmenopausalen Frauen die HWI-Reinfektionsrate zu verringern. Dabei tragen vaginale Östrogen-Cremes über die Absenkung des Scheiden-pH-Wertes zur

Regeneration von Laktobazillen bei [18, 19, 21, 22]. Eine Östrogensubstitution sollte bei gynäkologischen Tumoren bzw. erst nach deren Ausschluss vom behandelnden Frauenarzt freigegeben werden.

Mehrere randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien konnten belegen, dass die Instillationen der Harnblase mit Hyaluronsäure +/- Chondroitinsulfat eine signifikante Reduktion der HWI-Rate mit Verlängerung des infektfreien Intervalls bei guter Verträglichkeit bewirkt [23–26].

Zur systemischen Vakzinierung bzw. Immuntherapie stehen verschiedene Präparationen aus inaktivierten Enterobakterien (StroVac® zur intramuskulären Gabe; Perison® + Booster-StroVac® als Einzeldosen zur Auffrischungsimpfung) sowie lysierte immunaktive Fraktionen aus ausgewählten *E. coli*-Stämmen (Uro-Vaxom® (OM-89) Subreum®-Kapseln per os) zur Verfügung. Valide Studien haben gezeigt, dass durch die Vakzinierungen bei guter Verträglichkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil signifikant weniger HWI-Rezidive und eine ebensolche Reduktion des Antibiotikaverbrauchs erreicht werden kann.

Trinkmenge	2 – 2,5 Liter/Tag (weniger Alkohol, Kaffee, schwarzer Tee)
Ernährung	Ausgewogene Mischkost (weniger Salz und Gewürze)
Bekleidung	Unterkühlung vermeiden (kalter Untergrund, nasse/verschwitzte Kleidung wechseln) Tragen frischer, nicht zu enger Baumwollunterwäsche (Waschen bei 60 – 90 °C)
Miktionssteuerung	Urin nicht unnötig einhalten (häufige Miktion, kein Pressen, keine Anspannung/ Hockstellung)
Sexualverhalten	Blasenentleerung nach dem Geschlechtsverkehr (GV) (innerhalb 10 – 15 Minuten) Blasenentleerung vor dem GV senkt HWI-Rate nicht!
Genitalhygiene	Händewaschen auch vor dem Toilettenbesuch Abwischen nach dem Stuhlgang oder Wasserlassen von vorn (Scheide) nach hinten (After) Keine übertriebene Wäsche des Intimbereichs Vermeidung von Seife, Desinfektionsmittel, Intimsprays und -lotionen
Gynäkologische Erkrankungen	Abklärung und Therapie vaginaler Infekte (Ausfluss)

Tab. 3 | *Verhaltensempfehlungen zur Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau [20]*

StroVac® ist zur HWI-Rezidivprophylaxe zugelassen und wird von der Leitlinie der European Urological Association (EAU) empfohlen [11, 27, 28]. Der Impfstoff beinhaltet 10^9 inaktivierte uropathogene Erreger der Stämme *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* und *Morganella morganii*. Zur Grundimmunisierung wird die Suspension dreimal in ein- bis zweiwöchigen Abständen i.m. in den Oberarm injiziert. Nach einem Jahr kann eine Auffrischungsimpfung erfolgen. Eine Impfung parallel zur HWI-Akuttherapie ist möglich. Mehrere kontrollierte Studien belegen eine Reduktion von HWI-Rezidiven und Durchbruchinfektionen zwischen 26 – 93% im Vergleich zu Placebo [4].

Auch das Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® (OM-89) ist zur HWI-Rezidivprophylaxe zugelassen und von der EAU-Leitlinie empfohlen. Es handelt sich um Kapseln mit 6 mg Zellwandfraktionen von 18 uropathogenen *E. coli*-Stämmen. Die Grundimmunisierung besteht in der Gabe von einer Kps/d für 3 Monate. Nach einer Therapiepause von 3 Monaten erfolgen Auffrischungen mit einer Kps alle 10 d für 3 Monate. Die Immunisierung kann ebenfalls parallel zur

HWI-Akuttherapie begonnen werden und sollte auch beim Auftreten einer Durchbruchinfektion nicht unterbrochen werden. Kontrollierte Studien zeigen eine 22 – 65%ige Reduktion der HWI-Rezidive im Vergleich zu Placebo [27 – 29].

Bei MV 140-Uromune® (*Immunotek*, Madrid, Spanien) handelt es sich um eine Zubereitung aus ganzen inaktivierten uropathogenen *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* + *Enterococcus faecalis* 109/ml, welche als Pumpspray sublingual (2 Hübe = 2×10^8 Bakterien/Tag) appliziert werden. Eine retrospektive Kohortenstudie bei 669 Frauen belegt für diese Form der Immunstimulation (n=360) über 3 Monate im Vergleich zur Antibiotikaprophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim (n=271) oder Nitrofurantoin (n=68) über 6 Monate eine effektivere Rezidivprophylaxe bei kürzerer Behandlungsdauer und besserer Verträglichkeit [30].

Die Antibiotikaprophylaxe gilt als die bislang effektivste und am besten etablierte Methode zur Vermeidung von HWI-Rezidiven [4, 11, 27, 31]. Die EAU-Leitlinie empfiehlt hierzu Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol und Fosfomycintrom-

Substanz	Dosis	HWI pro Patientenjahr	
		Einnahme 1×/Tag	Einnahme post GV
Standardbehandlung			
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	40/200 mg	0–0,20*	0,30
Trimethoprim	100 mg	0–1,50	–
Nitrofurantoin	50–100 mg	0–0,70	0,10
Fosfomycintrometamol	3 g	0,14 [#]	–
Andere			
Cefaclor	250 mg	0,0	–
Cephalexin	125–250 mg	0,1–0,2	0,03
Norfloxacin	200 mg	0,0	0,00
Ciprofloxacin	125 mg	0,0	0,00
* Einmal/d oder dreimal/Woche; [#] alle 10 Tage			

Tab. 4 | Leitlinienempfehlung der European Association of Urology (EAU 2014) zur antimikrobiellen Langzeitprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen der Frau [20, 27]

metamol sowie ggf. Cephalexin und Chinolone [27]. Die Einnahme kann als niedrigdosierte Dauertherapie über 6 Monate, als postkoitale Einmalgabe oder als patienteninitiierte Selbsttherapie erfolgen (►Tab. 4). Der systemimmanente Kolateralschaden einer bakteriellen Resistenzentwicklung, besonders bei der Langzeitprophylaxe, und die weltweite Zunahme multiresistenter Erreger führt zu einer kritischen Neubewertung der Antibiotikaprophylaxe und intensiven Suche nach Alternativen.

Die Vielzahl von Phytopharmaka mit unterschiedlichen Zusammensetzungen und unklaren Wirkkonzentrationen erschwert die Durchführung valider Studien und die Vergleichbarkeit der Daten. Die antibakterielle Wirksamkeit von Senfölen (Isothiocyanaten) wie Kapuziner-/Brunnenkresse, und Meerrettichextrakt (Angocin-N®) ist dagegen gut untersucht [32]. Auch das Phytopharmakon Canephron® besitzt eine definierte Zusammensetzung aus gleichen An-

teilen von Rosmarin-, Liebstöckel- und Tausendgüldenkraut-Extrakten, denen u. a. diuretische, antibakterielle und antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben werden. Eine prospektiv randomisierte Open-label-Studie bei 120 Patienten mit chronischer Zystitis und Pyelonephritis (davon 78,3% Frauen) zeigte signifikant ($p < 0,05$) weniger Rezidive und HWI-Exazerbationen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei 302 HWI-Patienten (davon 47% Frauen) mit zusätzlichen Risikofaktoren wie metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 unter einer 3- bzw. 6-monatigen Dauerprophylaxe mit Canephron® [33, 34]. Die Daten erfordern noch eine Bestätigung durch verblindete klinische Studien. Auch Heilpflanzen müssen bei der HWI-Langzeitprophylaxe stets mit Bedacht eingesetzt werden, da einige von diesen wie Bärentraubenblätter (Leberschäden, Makuladegeneration), Sandelholz und Wacholderbeeren (Nierenschäden) ein nicht unerhebliches Nebenwirkungspotential besitzen [4].

Patienten mit akuter Zystitis und rezidivierenden HWI, für die Eignung beurteilt (n=689)

Ciprofloxacin für 7 Tage

Ausgeschlossen (n=381)
 • Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=376)
 • Teilnahme abgelehnt (n=5)

Randomisiert für die Prophylaxe (n=308)

D-Mannose (n=103)

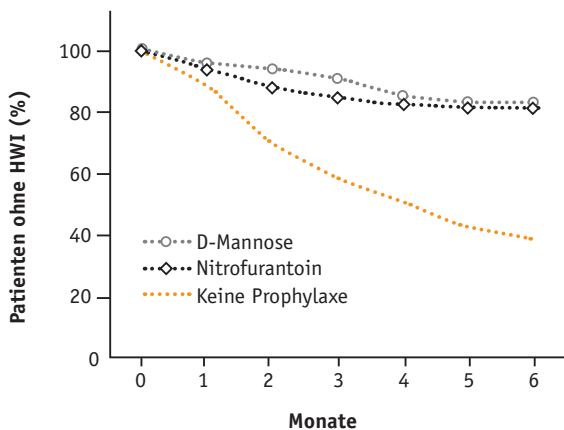
Nitrofurantoin (n=103)

Keine Prophylaxe (n=102)

Analysiert (n=103)
 • Rezidivierende HWI (n=15)

Analysiert (n=103)
 • Rezidivierende HWI (n=21)

Analysiert (n=102)
 • Rezidivierende HWI (n=62)



2 g D-Mannose/200 ml 1 × tgl.
 50 mg Nitrofurantoin 1 × zur Nacht

- Wirksame rHWI-Prävention durch D-Mannose
- Äquieffektiv wie Nitrofurantoin bei besserer Verträglichkeit

Abb. 2 | Dreiarmlige randomisierte klinische Studie zur rHWI-Prophylaxe mit D-Mannose [40]; © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Eine Verringerung der rHWI kann auch auf alimentärem Weg durch Probiotika erzielt werden. So hat eine doppelblinde placebokontrollierte HWI-Risikokalkulationsstudie gezeigt, dass der regelmäßige Konsum von frischen Säften (OR = Odds ratio 0,66), Beerensäften (OR 0,28) und fermentierten Milchprodukten mit probiotischen Bakterien (OR 0,21) das Infektionsrisiko senken kann. Im Vergleich dazu beträgt die OR 2,7 für den Risikofaktor Geschlechtsverkehr $\geq 3 \times$ /Woche vs. $\leq 1 \times$ /Woche [35].

Die vaginale Applikation von Laktobazillen (*L. crispatus*) vermag die HWI-Rezidivrate im Vergleich zu Placebo-Suppositorien signifikant zu senken [36]. Auch bei der oralen Gabe haben sich *L. rhamnosus* und *L. reuteri* gegenüber einer Antibiotikaphylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol äquieffektiv in der Reduktion der HWI-Rate und Verlängerung des infektfreien Intervalls erwiesen [37]. Im Gegensatz zum Antibiotikum führen die Laktobazillen zu keiner Resistenzentwicklung der uropathogenen *E. coli*, was als gewichtiger Vorzug für die HWI-Rezidivprophylaxe zu werten ist [38, 39].

Der als Diabetikersüßstoff, Abführmittel und Osmotherapeutikum eingesetzte Hexitzzucker D-Mannose hat durch die Blockade der Bindung von *E. coli*-Bakterien an das Urothel einen infektionshemmenden Effekt. Er ist vergleichbar mit der antiadhäsiven Wirkung der Anthocyanidine von Cranberry-Produkten. Eine prospektiv randomisierte Studie bei 308 Frauen belegt eine äquieffektive rezidivprophylaktische Wirkung im Vergleich zu Nitrofurantoin bei besserer Verträglichkeit (► Abb. 2) [40].

Cathelicidin ist ein antimikrobielles Peptid, welches von Urothelzellen selbst exprimiert und sezerniert wird. Eine klinische Untersuchung hat erhöhte Cathelicidin-Konzentrationen im Urin prämenopausaler Frauen mit unkomplizierter *E. coli*-HWI und ein Wiederabsinken der Konzentration nach erfolgreicher Antibiotikatherapie nachgewiesen. Vergleichsweise höhere, möglicherweise protektive Cathelicidin-Spiegel finden sich im Urin von Frauen, die nie an einer HWI erkrankt waren [41]. Eine experimentelle Untersuchung

an Urothelzellkulturen postmenopausaler Frauen vor und nach 3-monatiger peroraler Vitamin D-Supplementation hat gezeigt, dass die Cathelicidin-Synthese durch Vitamin D in Gegenwart von Colibakterien induziert wird [42]. Möglicherweise kann Vitamin D über diesen Mechanismus zukünftig einen Beitrag zur Antibiotikaeinsparung bei *E. coli*-assoziierten HWI leisten. Auch hier bedarf es weiterführender klinischer Studien.

Eine aktuelle randomisierte kontrollierte Studie hat gezeigt, dass in zahlreichen Fällen einer unkomplizierten HWI die alleinige analgetisch-antiphlogistische Medikation ausreichen kann [36]. Dabei wurden 494 Patientinnen zwischen 18 und 65 Jahren in 42 Allgemeinärztlpraxen randomisiert mit Fosfomycin (3 g Einmalgabe) oder Ibuprofen (3 \times 400 mg) behandelt. Zwei Drittel der Patientinnen aus der Ibuprofen-Gruppe erholten sich vollständig ohne Antibiotika. Jedoch waren in dieser Gruppe stärkere HWI-Symptome und signifikant mehr Pyelonephritiden und resultierende Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen, weshalb die Studienergebnisse zurückhaltend interpretiert werden müssen. Die Ibuprofentherapie sollte nur bei leichten bis moderaten Symptomen einer HWI erwogen werden, wenn die Patientinnen auf Antibiotika verzichten möchten und bereit sind, stärker ausgeprägte Dysurie, Harndrang und Unterleibsschmerzen zu ertragen.

■ Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen haben als eine der häufigsten bakteriellen Infektionen in der Humanmedizin eine große individuelle und sozio-ökonomische Bedeutung. Wegen der steigenden Prävalenz multiresistenter Erreger sollte zur Diagnostik stets eine Urinkultur angelegt werden, um den ungezielten Einsatz von Antibiotika zu vermeiden.

Zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau stehen nach dem Ausschluss prädisponierender Faktoren heute eine Vielzahl verhaltenstherapeutischer, medikamentöser und supportiver Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Dabei haben Vakzine, Probiotika (Laktobazillen) und standardisierte Phytopharmaka vor dem Hintergrund der Antibiotikaresistenzentwicklung einen wachsenden Stellenwert.

Piechota Hj:

Recurrent urinary tract infections in women

Summary: Urinary tract infection (UTI) as one of the most frequent bacterial infections in humans is of utmost individual and socio-economical relevance. Because of the rising prevalence of antimicrobial resistance urinalysis should always include urine culture and a resistogram in order to avoid an unspecific selection and overuse of antibiotics.

Prevention of recurrent UTI must first of all rule out predisposing uropathogenic conditions. Nowadays a great variety of drugs, behavioural and supportive treatment options can effectively minimize UTI recurrence. The growing importance of vaccines (immunotherapy), probiotics (lactobacilli) and standardized herbal preparations meets the need of reducing antibiotic use and the development of antimicrobial resistance.

Keywords: urinary tract infection – prophylaxis – immunotherapy – probiotics – herbal medicines

Literatur

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113: 5S–13S.
2. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259–268.
3. Schollum JB, Walker RJ. Adult urinary tract infection. *Br J Hosp Med* 2012; 73: 218–223.
4. Vahlensieck W, Bauer HW, Piechota H, et al. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen. *Urologe* 2014; 53: 1468–1475.
5. Eriksson I, et al. Urinary tract infection in very old women associated with delirium. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 496–502.
6. Griebling TL. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *J Urol* 2012; 187: 2119–2120.
7. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women. *JAMA* 2014; 311: 844–854.
8. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, et al. Nationale S3-Leitlinie “Unkomplizierte Harnwegsinfektionen”. *Urologe* 2011; 50: 153–169.
9. Mambatta A, Jayarajan J, Rashme V, et al. Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. *Family Med Prim Care* 2015; 4: 265–268.
10. Hooton T, Roberts P, Cox M, Stapleton A. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1883–1891.
11. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer HW, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013; 65: 9–20.
12. Aune A, et al. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 37–39.
13. Cass AS, Ireland GW. Antibacterial perineal washing for prevention of recurrent urinary tract infections. *Urology* 1985; 25: 492–494.
14. Guay DG. Cranberry and urinary tract infections. *J Drug* 2009; 69: 775–807.
15. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database System Rev* 2008; 1: CD001321.
16. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting Cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 143–150.
17. McMurdo ME, et al. Cranberry or Trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 389–395.
18. Perrotta C, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database System Rev* 2008; 2: CD005131.
19. Robinsons D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol & Urodyn* 2011; 30: 754–757.
20. Vahlensieck W, Bauer HW, Piechota H, Wagenlehner F. Rezidivierende Harnwegsinfektionen – wie vermeiden und behandeln? *Dtsch Ärztebl Perspektiven der Urologie* 2015: 16–19.
21. Rozenberg S, et al. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 71–74.
22. Wenderlein M. Lokale Östroltherapie. *Dtsch Ärztebl* 2010; 107: 841.

23. Altarac S, Papes D. The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 354–355.
24. Constantinides C, et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU* 2005; 93: 1262–1266.
25. 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: 645–651.
26. Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J* 2014; 8: E721–727.
27. Grabe M, Bjerkelund Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. In: *Urology EA*, editor. European Association of Urology Guidelines. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology 2014: 19–20. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
28. Naber KG, et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111–119.
29. 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: 542–548.
30. Lorenzo-Gomez M, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador M, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 50.
31. Ludwig M, Hoyme U, Weidner W. Recurrent urinary tract infection in women. Long-term antibiotic prophylaxis. *Urologe* 2006; 45: 436–442.
32. Conrad A, Biehler D, Nobis T, et al. Broad spectrum antibacterial activity of a mixture of isothiocyanates from nasturium (*Tropaeoli majoris herba*) and horseradish (*Armoracia rusticanae radix*). *Drug Res* 2013; 63: 65–68.
33. Dudar IO, Loboda OM, Krot VF, et al. 12-month comparative study of administration of Canephron N in the treatment of patients with urinary tract infection. *Health of Man Ukraine* 2009; 3: 85–90.
34. Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV, et al. Therapeutic abilities of Canephron N preparation in the treatment of urinary tract infections in patients with metabolic syndrome. *Health of Man Ukraine* 2005; 17: 46–47.
35. Kontiokari T, et al. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 600–604.
36. 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: 1212–1217.
37. 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: 704–712.
38. Caudieux P, Reid G. Probiotics for the prophylaxis of uncomplicated recurrent urinary tract infections in females. In: Naber KG, et al. (eds.) *Urogenital Infections International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology*. Arnhem, The Netherlands 2010: 278–287.
39. Delley M, Bruttin A, Richard M, et al. In vitro activity of commercial probiotic *Lactobacillus* strains against uropathogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 2015; 362: doi 10.1093/femsle/fnv096
40. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79–84.
41. Nielsen K, Dynesen P, Larsen P, et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human beta-defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infection and Immunity* 2014; 82: 1572–1578.
42. Hertting O. Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One* 2010; 5: e15580.
43. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen M, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass Verbindungen zu den Firmen *Bionorica SE* und *Teleflex GmbH* bezüglich Beratertätigkeit bestehen.



Prof. Dr. Hansjürgen Piechota
 Klinik für Urologie
 Johannes Wesling Klinikum Minden
 Universitätsklinikum der Ruhr-Universität
 Bochum (RUB)
 Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden

Hansjuergen.Piechota@muehlenkreiskliniken.de