

Urol. Prax. 2021 · 23:66–75  
<https://doi.org/10.1007/s41973-021-00140-3>  
 Angenommen: 27. April 2021  
 Online publiziert: 9. Juni 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



Lorenz Leitner · Thomas M. Kessler

Neuro-Urologie, Universitätsklinik Balgrist, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

# Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Harnblasenspülungen: Vom Leitungswasser zu Bakteriophagen

## Harnwegsinfektionen, ein weltweites Problem

Harnwegsinfektionen (HWIs) gehören mit weltweit jährlich über 150 Mio. Betroffenen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen überhaupt [1]. Allein in den USA führen HWIs zu über 10 Mio. Arztbesuchen und 100.000 Krankenhausaufenthalten [2, 3], mit geschätzten direkten und indirekten Gesundheitskosten von jährlich über 3,5 Mrd. US-Dollar [4]. Neben den enormen Kosten sind HWIs für eine ausserordentliche Einbusse der Lebensqualität von Menschen jeden Alters verantwortlich. Die medizinische Betreuung fällt verschiedenen Fachdisziplinen wie Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Infektiologie, innere Medizin, Intensivmedizin und Urologie zu [5]. Das klinische Spektrum reicht von harmlosen Verläufen bis hin zu chronischen Erkrankungen und rezidivierenden HWIs, zu schweren Folgeerkrankungen wie lebensbedrohlicher Urosepsis, Niereninsuffizienz und Frühgeburten. Der (zu) häufige Antibiotikaeinsatz führt zu weiteren Problemen wie der pseudomembranösen Kolitis und der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.

## Klassifikation, Definition und Keimspektrum

Infolge des breiten klinischen Spektrums ist eine eindeutige Klassifikation von HWIs schwierig. Die Einteilungen der verschiedenen Fachgesellschaften und Gesundheitsbehörden unterscheiden

sich teilweise erheblich und sind weiterhin in einer steten Entwicklung (■ Tab. 1; [6–11]) Oft wird zwischen unkomplizierten und komplizierten HWIs unterschieden. Unkomplizierte Infekte betreffen in der Regel Patienten, welche keine anderweitigen medizinischen Probleme, wie z. B. neurologische Erkrankungen oder anatomische Veränderungen der oberen oder unteren Harnwege haben [10, 12, 13]. Eine einfache Zystitis wird durch verschiedene Risikofaktoren wie Geschlecht, vaginale Infektionen, Diabetes mellitus, Übergewicht, sexuelle Aktivität und genetische Faktoren beeinflusst [5, 14]. Von komplizierten HWIs wird beim Vorhandensein von den Harntrakt oder die Immunabwehr kompromittierenden Faktoren, wie z. B. anatomischen oder funktionellen Problemen des Harntrakts (Steine, Divertikel), Immunsuppression, Nierentransplantation oder Nierenversagen, aber auch bei Schwangerschaft oder Notwendigkeit einer Katheterversorgung gesprochen [15, 16]. Mit je nach Studie über 70 % bilden katheterassoziierte HWIs („catheter associated urinary tract infection“ (CAUTI)) den Grossteil aller komplizierten HWIs [17].

Den verschiedenen Definitionen ist gemeinsam, dass zur Diagnose eines HWI grundsätzlich beides, Symptome und ein Keimnachweis, in der Urinkultur vorhanden sein müssen. Hier gilt zu beachten, dass diese beiden Voraussetzungen keineswegs Hand in Hand gehen. So gelingt bei Frauen mit HWI-typischen Beschwerden in bis zu 20 % kein Keimnachweis im Urin [18]. Mit einer Rate von 1–5 % in prämenopausalen

und 2,8–8,6 % in postmenopausalen Frauen ist eine asymptomatische Bakteriurie nicht selten und bedarf, ausser bei Schwangerschaft, keiner weiteren Behandlung [19]. Bei Patienten mit einer Dauerkatheterversorgung oder unter intermittierendem Katheterismus ist eine asymptomatische Bakteriurie sogar als physiologisch anzusehen, und es soll bei fehlenden Symptomen unbedingt von einer Therapie abgesehen werden, da diese zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann [19, 20].

Sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien sowie gelegentlich Pilze können bei HWIs nachgewiesen werden. Während bei unkomplizierten HWIs *Escherichia coli* (~75 %) gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (~5 %) und *Enterococcus faecalis* (~5 %) für den Grossteil aller Infekte verantwortlich sind [21, 22], müssen bei komplizierten HWIs ein breiteres Spektrum an Keimen und polymikrobielle Infektionen in Betracht gezogen werden (*E. coli* ~43 %, *K. pneumoniae* ~13 %, *E. faecalis* ~10 %, *Pseudomonas aeruginosa* ~9 %, *Enterobacter spp.* ~7 %, *Proteus spp.* ~6 %; [23]).

Die Gabe eines Antibiotikums gilt als Standardbehandlung eines HWI [10, 23]. Trotz grundsätzlich guter Erfolge dürfen bei jeder Antibiotikumtherapie potenzielle kurz- und langzeitige Nebenwirkungen nicht ausser Acht gelassen werden. So können durch antibiotikumbedingte Veränderungen des Mikrobioms Nischen geschaffen und von resistenten Keimen besiedelt werden [24]. Die weltweite Zunahme von Antibiotikaresistenzen stellt

	<b>Unkomplizierte Harnwegsinfektion</b>	<b>Komplizierte Harnwegsinfektion</b>	<b>Rezidivierende Harnwegsinfektion</b>	<b>Urosepsis</b>
„American Urological Association“ [60]	Harnwegsinfektion bei gesunden, nichtschwangeren, Personen mit anatomisch und funktionell normalem Harntrakt, ohne Suszeptibilität für Harnwegsinfektionen	Harnwegsinfektion bei Personen mit Risikofaktoren oder Faktoren, welche den Therapieeffekt verschlechtern können, wie z. B. anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntrakts, Kompromittierung des Immunsystems, Infektion mit einem multiresistenten Erreger	2 mittels Urinkultur bestätigte Episoden einer akuten bakteriellen symptomatischen Zystitis innerhalb von 6 Monaten oder 3 Episoden innerhalb von 1 Jahr	–
„European Association of Urology“ [10]	Akute, sporadische oder rezidivierende Infektion des unteren (unkomplizierte Zystitis) und/oder oberen (unkomplizierte Pyelonephritis) Harntrakts, beschränkt auf nichtschwangere Frauen, Personen ohne relevante anatomische und funktionelle Anomalien des Harntrakts oder Komorbiditäten	Alle Harnwegsinfekte, die nicht als unkompliziert definiert sind Im engeren Sinne Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines komplizierten Verlaufs, wie z. B. Männer, schwangere Frauen, Patienten mit Dauerkathetern, oder immunkompromitierte Patienten	Rezidive von unkomplizierten und/oder komplizierten Harnwegsinfekten mit einer Häufigkeit von mindestens 3 Harnwegsinfekten pro Jahr oder 2 Harnwegsinfekten innerhalb von 6 Monaten	Infektion ausgehend von den Harnwegen mit lebensbedrohlicher Organfunktionsstörung, infolge Dysregulation der Wirtsantwort
„Up to date“ [61]	Auf die Harnblase beschränkte Infektion ohne Hinweis für systemische Symptome, nicht beschränkt auf Frauen, immunkompetente oder anatomisch/funktionell urologisch unauffällige Personen	Harnwegsinfektion mit systemischen Symptomen (wie z. B. Fieber > 37,7 °C), Schüttelfrost, ausgeprägte Müdigkeit oder Unwohlsein, Flankenschmerzen, Becken- oder perineale Schmerzen bei Männern)	–	–

	<b>Definition</b>	<b>Symptome</b>	<b>Keine Symptome</b>
„Centers for Disease Control and Prevention“ [6]	Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllen: (1) Dauerkatheter an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Symptome (2) Beginn von Symptomen bei liegendem Dauerkatheter oder am Tag nach Entfernen des Dauerkatheters Urinkultur mit nicht mehr als 2 verschiedenen Mikroorganismen, von denen mindestens einer ein Bakterium ist und die Anzahl von 10 <sup>5</sup> koloniebildenden Einheiten/mL übersteigt	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fieber &gt; 38,0 °C</li> <li>– Suprapubische Schmerzen</li> <li>– Flankenschmerzen</li> <li>– Gesteigerter Harndrang</li> <li>– Dysurie</li> <li>– Makrohämaturie</li> <li>– Lethargie</li> <li>– Anderweitig nicht erklärbares systemische Infektzeichen mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trüber Urin</li> <li>– Übelriechender Urin</li> <li>– Pyurie</li> </ul> <p>Bei Nachweis von Bakterien im Urin ohne das Vorhandensein von Symptomen, spricht man unabhängig von der Anzahl koloniebildender Einheiten oder verschiedener Bakterienstämme von einer asymptomatischen Bakteriurie. Bei Dauerkatheterversorgung oder unter intermittierendem Katheterismus kann dies als physiologisch betrachtet werden</p>
„European Association of Urology“ [10]	Harnwegsinfektionen bei Patienten mit einem persistierenden oder innerhalb der letzten 48 h entfernten Dauerkatheter		
„Infectious Disease Society of America“ [62]	Patienten mit Symptomen für eine Harnwegsinfektion, ohne Hinweise für eine andere Infektursache, mit einem persistierenden oder innerhalb der letzten 48 h entfernten Dauerkatheter bzw. unter intermittierendem Katheterismus und mit Nachweis von ≥ 10 <sup>3</sup> koloniebildenden Einheiten/mL in der Urinkultur		

eine der grössten zukünftigen medizinischen Herausforderungen dar [25].

### Dauerkatheter oder intermittierender Katheterismus: der Sonderfall

Wie für alle HWIs erfordert auch die Diagnose eines CAUTIs die Kombination von Symptomen und Keimwachstum eines Uropathogens in der Urinkultur (Tab. 2; [8]).

Infolge der hohen Rate an asymptomatischer Bakteriurie und polymikrobieller

Besiedelung [26] ist diese Patientenpopulation einem besonderen Risiko für eine Übertherapie mit Antibiotika ausgesetzt. Unter Berücksichtigung, dass der Dauerkatheter einen unabhängigen Risikofaktor für fieberhafte Harnwegsinfekte, Bakteriämie und Mortalität darstellt [27–29], ist die Bereitschaft zu einer grosszügigen Antibiotikagabe gut verständlich. Die wissenschaftlich belegte, nicht vorhandene Reduktion der Mortalität durch antibiotische Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie, aber behandlungsbedingt gesteigerte Prävalenz resistenter

Bakterien machen gerade bei Risikopopulationen eine sorgfältige Diagnostik und Therapieentscheidung umso wichtiger [20, 28, 30–32].

Bei ausgezeichneter Evidenz für die schädliche Auswirkung unnötiger systemischer antibiotischer Therapien für das Individuum und die gesamte Gesellschaft hinsichtlich Gesundheit, Kosten und Bakterienresistenzen stellt sich die Frage nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

## Harnblasenspülung (Harnblasenirrigation) und Harnblaseninstillation: Studienlage

Speziell bei Patienten mit einer Dauerkatheterversorgung und unter Durchführung des intermittierenden Katheterismus sind Spülungen/Instillationen der Harnblase eine einfache und logische Konsequenz zur Verbesserung des Blasenmanagements. Neben einer möglichen Reduktion der Keimlast können zusätzliche positive Effekte, wie eine Verminderung von Okklusionen des Dauerkatheters, von Stein-, aber auch von Geruchsbildung erwartet werden. In der Tat werden diese alternativen Therapiemethoden vielerorts seit Jahren erfolgreich angewendet. Im Weiteren werden wir eine Übersicht über die Literatur geben und intensiviert auf Harnblasenspülungen (mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung) sowie Harnblaseninstillationen (Verabreichung von Flüssigkeiten mit einem aktiven pharmazeutischen Wirkstoff) eingehen.

### Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung

Bei Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung erfolgt eine direkte aktive mechanische Reduktion von Bakterien und Detritus über einen Blasenkatheter (▣ **Abb. 1**, ▣ **Tab. 3a**). In einer Langzeitbeobachtung einer Kohorte von Patienten mit Spina bifida der „Mayo Clinic“ konnte der positive Effekt von Harnblasenspülungen bestätigt werden [33]. Abhängig vom Spülvolumen (60 mL vs. 120 mL vs. 240 mL; physiologische Kochsalzlösung) fand sich eine absolute Reduktion des Risikos für HWIs von 63 % sowie für positive Urinkulturen von 39 %. Auch in Anbetracht dieser Resultate sprachen sich Tradedewell et al. [34] in einer systematischen Übersichtsarbeit 2018 mit einem Empfehlungsgrad B mit Evidenzlevel 1 für Harnblasenspülungen bei Patienten mit Spina bifida aus. Bezüglich der Verwendung von Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung fanden Birk-

Urol. Prax. 2021 · 23:66–75 <https://doi.org/10.1007/s41973-021-00140-3>  
© Der/die Autor(en) 2021

L. Leitner · T. M. Kessler

## Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Harnblasenspülungen: Vom Leitungswasser zu Bakteriophagen

### Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen (HWIs) gehören zu den grössten medizinischen Herausforderungen, insbesondere stellt uns der weltweit dramatische Anstieg von Antibiotikaresistenzen vor ungelöste Probleme. Patienten mit Dauerkatheter oder intermittierendem Katheterismus haben ein hohes Risiko für rezidivierende HWIs, aber auch für eine Übertherapie mit Antibiotika. Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung respektive Harnblaseninstillationen mit säurehaltigen, antiseptischen oder antimikrobiellen Substanzen sind eine vielversprechende Option

zur Prophylaxe und Therapie von HWIs. Im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen könnten Bakteriophagen, Viren, die ausschliesslich Bakterien befallen und abtöten, zu einem Durchbruch bei der Therapie von HWIs und bakteriellen Infektionen im Allgemeinen führen – doch der Weg dazu ist weit, und gut geplante prospektive Studien werden die nötige Evidenz liefern müssen.

### Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenzen · Dauerkatheter · Intermittierender Katheterismus · Bakteriophagen · Infektprophylaxe · Blasenfunktionsstörung

## Traitement des infections urinaires par lavages vésicaux: de l'eau du robinet aux bactériophages

### Résumé

Les infections urinaires (IU) comptent parmi les plus grands défis médicaux; en particulier l'augmentation massive de la résistance aux antibiotiques dans le monde entier nous confronte à des problèmes non résolus. Les patients avec sonde à demeure ou avec cathétérisme intermittent ont un risque élevé d'IU récidivantes, ainsi que de surtraitement par antibiotiques. Les lavages vésicaux avec de l'eau du robinet ou d'une solution saline physiologique, ou l'irrigation intravésicale avec des substances acides, antiseptiques ou antimicrobiennes sont les options prometteuses pour la prévention et le traitement des IU. Dans la

lutte contre la résistance aux antibiotiques, le recours à des bactériophages – des virus qui affectent et détruisent exclusivement des bactéries – pourrait conduire à une percée dans le traitement des IU et des infections bactériennes en général, mais le chemin est encore long et il faudra des études prospectives bien conçues pour obtenir les données nécessaires.

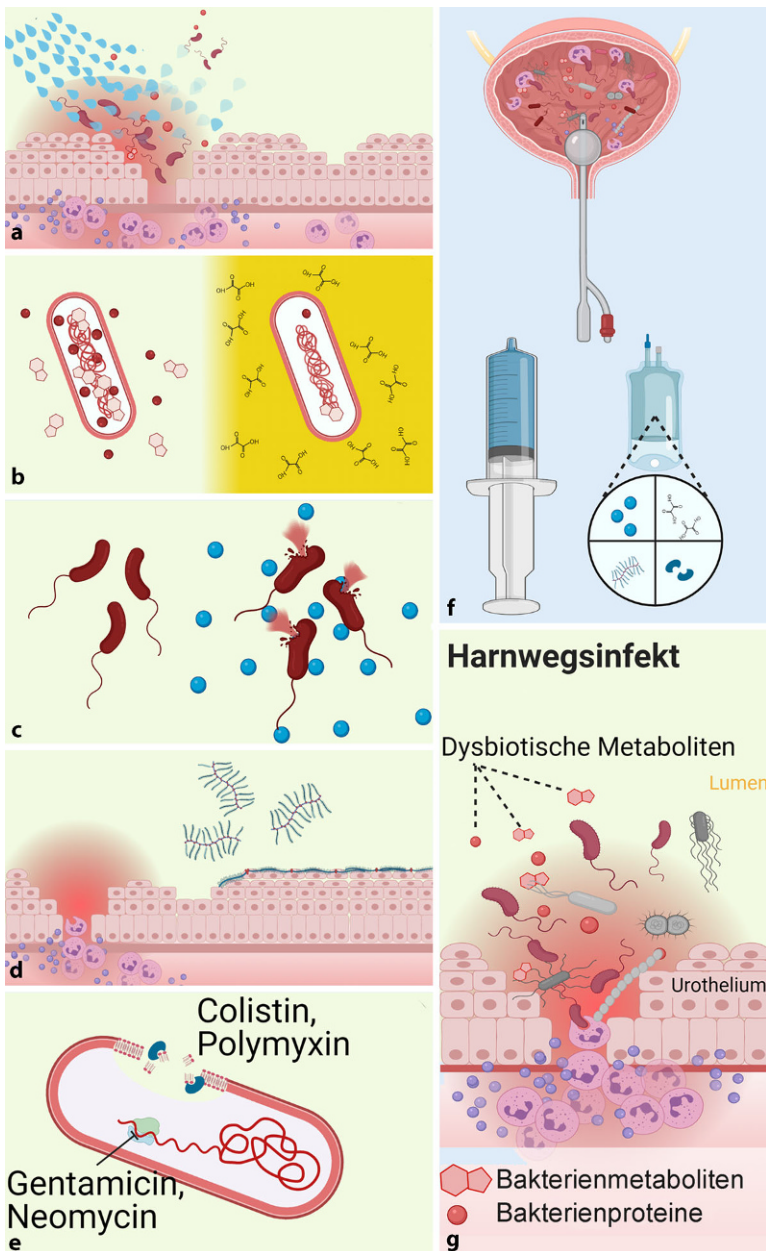
### Mots clés

Résistance aux antibiotiques · Sonde à demeure · Cathétérisme vésical intermittent · Bactériophages · Prophylaxie des infections · Dysfonctionnement vésical

häuser et al. [35] keinen Unterschied betreffend Wirksamkeit oder Sicherheit, jedoch einen deutlichen Kostenvorteil und eine bevorzugte Anwendung durch die Patienten zugunsten von Leitungswasser. Harnblaseninstillationen mit einer antimikrobiellen Substanz (Neomycin und Polymyxin) zeigten in einer Studie von Waites et al. [36] keine Vorteile gegenüber Harnblasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung.

### Harnblaseninstillationen mit säurehaltigen Spülmedien

Säurehaltige Spülmedien haben zum Ziel, den pH-Wert des Urins und somit die Enzymaktivität von Urease bildenden Bakterien, wie z. B. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* oder *Providencia rettgeri*, alles typische Struvitsteinbildner, zu senken (▣ **Abb. 1b**, ▣ **Tab. 3b**). Entsprechend fanden Kennedy et al. [37] eine signifikante Reduktion von Struvitsteinen bei Anwendung von zitronensäurehaltigen Harnblaseninstillationen im Vergleich zu Harnblasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung sowie einen Effekt



**Abb. 1** ▲ Wirkmechanismen und Anwendung von Harnblasenspülungen. **a** Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung haben eine mechanische Reduktion der Bakterienlast, dysbiotischer Metaboliten und Zeldetritus zum Ziel. **b** Bei Verwendung säurehaltiger Lösungen kommt es zu einer Verminderung des Bakterienstoffwechsel, speziell Urease bildender Bakterien, zusätzlich kann es zu einer verminderten Enzymwirkung kommen. **c** Das wiederholt in urologischen Studien verwendete Chlorhexidin dringt in die bakterielle Zellmembran ein, verändert und beschädigt diese, sodass es zu einem Bersten der Bakterien kommt. **d** Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sollen sich positiv auf die Glykosaminoglykanschicht des Urothels auswirken und eine Schutzschicht bilden, welche eine bakterielle Invasion verhindert. **e** Die typischerweise für Harnblaseninstillationen angewendeten Antibiotika wirken an der Zellwand oder über eine Inhibition der Ribosomen und somit Verhinderung der Proteinbildung. **f** Für Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung ist die Verwendung einer grossen Harnblasenspritze (z. B. 100 mL) ideal. Diese wird mit lauwarmem Spülmedium aufgezogen, das danach aktiv über den Katheter in die Harnblase gespült und direkt wieder drainiert wird. Für Instillationen gibt es verschiedenste vorgefertigte Produkte. Hier ist nach Instillation je nach aktivem pharmazeutischem Wirkstoff eine längere Verweildauer der Lösung in der Harnblase notwendig. **g** Bakterielle Infektion mit dysbiotischen Metaboliten, welche zu einer Schädigung des Urothels führen. (Grafik erstellt mit BioRender.com)

auf die Rate der Bakteriurie. In einer randomisierten Studie von Moor et al. [38] kam es während eines Beobachtungszeitraums von 8 Wochen in keiner Gruppe zu einem symptomatischen HWI (physiologische Kochsalzlösung vs. zitronensäurehaltige Lösung vs. keiner Intervention). Die Anzahl der Patienten, welche die Studie vorzeitig beendeten und nicht in die Analyse eingeschlossen wurden, war mit 28% erheblich. Harnblaseninstillationen mit einer antimikrobiellen Substanz (Neomycin und Polymyxin) zeigten in einer Studie von Waites et al. [36] keine Vorteile gegenüber zitronensäurehaltigen Spülmedien. Eine 80% HWI-Reduktion konnte von Krebs et al. [39] bei kombinierter Gabe von intravesikaler Zitronensäurelösung und oraler Gabe von Methenamin gezeigt werden.

### Harnblaseninstillationen mit Antiseptika

Antiseptika dienen der Abtötung verschiedener Krankheitserreger auf Wunden, werden aber auch in Instillationsmedien verwendet (Abb. 1c, Tab. 3c). Sie zeichnen sich grundsätzlich durch eine gute Gewebeerträglichkeit aus. Wikström et al. [40] berichteten, dass in 74% der Patienten mit einer Querschnittslähmung und rezidivierenden HWIs unter Chlorhexidininstillationen keine Bakterien im Urin mehr nachgewiesen werden konnten. Nach 1-maliger Instillation mit Povidon-Iod vor Entfernung eines Dauerkatheters kam es in einer niederländischen Studie zu einer signifikanten Senkung der Bakteriurie [41]. Kritisch zu erwähnen sind Beobachtungen von Resistenzentwicklungen bei Anwendung von Chlorhexidin [42]. Zudem wurde wiederholt über ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil mit vermehrten Beschwerden des unteren Harntraktes nach intravesikaler Anwendung von Antiseptika berichtet [42]. Anderman et al. [43] fanden unter postoperativ wiederholter Anwendung von Povidon-Iod im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung sogar eine Zunahme der Bakteriurie, einen Effekt den die Autoren auf eine Schädigung der Harnblasenmukosa bei wiederholtem



Tab. 3 Überblick ausgewählter klinischer Studien zu Harnblasenspülungen und Harnblaseninstillationen

Autor, Jahr	Studienpopulation und Studiendesign	Intervention	Resultate zu Bakteriurie und Harnwegsinfektionen
<i>(a) Harnblasenspülungen (Leitungswasser oder physiologische Kochsalzlösung [NaCl 0,9%])</i>			
Birkhäuser et al., 2011 [35]	Patienten mit einem katheterisierbaren Pouch (n = 23) Randomisierte Cross-over-Studie	3-mal tägliche Spülungen mit je 60 mL (a) NaCl 0,9% (b) Leitungswasser Beobachtungszeitraum: 90 Tage	Anzahl notwendiger Antibiotikumtherapien während des Beobachtungszeitraums: NaCl 0,9%: 11, Leitungswasser: 4 (p = 0,09) Rate nitritpositiver Urinstreifentests: NaCl 0,9%: 22% (418/1876), Leitungswasser: 11% (219/2040, (p = 0,01)). Rate positiver Urinkulturen: NaCl 0,9%: 65% (48/74), Leitungswasser: 64% (48/75), (p > 0,05) Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet
Husmann, 2016 [33]	Patienten mit Spina bifida unter intermittierendem Selbstkatheterismus nach Blasenaugmentations (n = 75) Prospektive Langzeitstudie	Tägliche Spülungen mit (a) 60 mL NaCl 0,9% (n = 25) (b) 120 mL NaCl 0,9% (n = 25) (c) 240 mL NaCl 0,9% (n = 25) Beobachtungszeitraum: > 10 Jahre	Anzahl symptomatischer Harnwegsinfektionen über 10 Jahre in Bezug auf das Spülvolumen: 240 ml: 47; 120 ml: 100 (p < 0,001); 60 ml: 127 (p < 0,001) Rate positiver Urinkulturen über 10 Jahre in Bezug auf das Spülvolumen: 240 ml: 45% (113/250), 120 ml: 62% (115/250), (p < 0,001); 60 ml: 84% (210/250), (p < 0,001) Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet
<i>(b) Harnblaseninstillationen mit säurehaltigen Lösungen</i>			
Krebs et al., 1984 [39]	Patienten mit einer akuten Querschmittlähmung unter intermittierendem Katheterismus (n = 40) Randomisierte, kontrollierte Studie	(a) Bei jeder Katheterisierung Instillation von 6% Zitronensäurelösung sowie 1-mal täglich Einnahme von Methenamin (n = 20) (b) Keiner Therapie (Kontrollgruppe) Beobachtungszeitraum: 70 Tage	80% Reduktion von Harnwegsinfektionen unter aktiver Therapie (total 4 vs. 21 symptomatischer Infekte während des Beobachtungszeitraums) 50% Reduktion der Rate positiver Urinkulturen unter aktiver Therapie (total 71 vs. 140 positiver Urinkulturen während des Beobachtungszeitraums)
Kennedy et al., 1992 [37]	Patientinnen in einer Pflegeeinrichtung mit einer Dauerkatheterversorgung (n = 7) Randomisierte Cross-over-Studie	2-mal wöchentliche Spülungen/Instillationen mit je 100 mL (a) NaCl 0,9% (b) 3,23%iger Zitronensäurelösung (c) 6%iger Zitronensäurelösung Beobachtungszeitraum: 9 Wochen	Rate von Bakteriurie am Ende der Interventionsperiode NaCl 0,9%: 100%, 3,23%iger Zitronensäurelösung: 75%, 6%iger Zitronensäurelösung: 76% Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet
Moore et al., 2009 [38]	Patientinnen in einer Pflegeeinrichtung mit einer Dauerkatheterversorgung (n = 73) Randomisierte, kontrollierte Studie	1-mal wöchentliche Spülungen/Instillationen mit je 50 mL (a) NaCl 0,9% (n = 19) (b) 3,23%iger Zitronensäurelösung (n = 16) (c) Keine Intervention (n = 20) Beobachtungszeitraum: 8 Wochen	In keiner der 3 Gruppen fand sich während des Beobachtungszeitraums eine symptomatische Harnwegsinfektion. Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet
<i>(c) Harnblaseninstillationen mit antiseptischen Lösungen</i>			
Van den Broek et al., 1985 [41]	Patienten mit kurzzeitiger Dauerkatheterversorgung im Rahmen eines orthopädischen Eingriffs (n = 78) Randomisierte, kontrollierte Studie	(a) Instillation von 50 mL Povidon-Iod (n = 42) vor Entfernung des Dauerkatheters (b) Keine Instillationen (Kontrollgruppe, n = 42) Beobachtungszeitraum: 3 Tage	Eine Bakteriurie fand sich in 28% der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 4% der Patienten nach Povidon-Iod-Instillation (p = 0,03) Nach Etablierung dieses Managements bei Patienten, welche einmalkatheterisiert werden mussten, konnte eine Reduktion der Bakteriurie von 6,9% auf 3,7% (p = 0,03) erreicht werden Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet
Wikstrom et al., 2018 [40]	Patienten mit einer Querschmittlähmung und rezidivierenden Harnwegsinfektionen (n = 19) Prospektive Studie	2-mal täglich 120 mL 0,2%iges Chlorhexidin für 7 Tage Beobachtungszeitraum: 7 Tage	In 74% (14/19) der Patienten konnten unter Chlorhexidininstillationen keine Bakterien im Urin nachgewiesen werden. Nach Beendigung der Chlorhexidininstillationen fand sich innerhalb von 7 Tagen eine reduzierte Bakterienlast. Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet

**Tab. 3** (Fortsetzung)

<i>(d) Harnblaseninstillationen mit Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat</i>	
Damiano et al., 2011 [63]	<p>Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (<math>n = 57</math>)</p> <p>Randomisiere, plazebokontrollierte, doppelblinde Studie</p> <p>1-mal wöchentliche für 4 Wochen, danach 1-mal monatlich für 5 Monate, Instillationen/Spülungen mit je 50 mL</p> <p>(a) Hyaluronsäure 1,6 % mit Chondroitinsulfat 2 % (<math>n = 28</math>)</p> <p>(b) NaCl 0,9 % (<math>n = 29</math>)</p> <p>Beobachtungszeitraum: 12 Monate</p>
De Vita et al., 2012 [64]	<p>Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (<math>n = 28</math>)</p> <p>Randomisiere, kontrollierte Studie</p> <p>(a) 1-mal wöchentliche Instillationen für 4 Wochen, danach 1 Instillation alle 2 Wochen für weitere 4 Wochen mit 50 mL Hyaluronsäure 1,6 % mit Chondroitinsulfat 2 % (<math>n = 12</math>)</p> <p>(b) Orale Anwendung von Sulfonamid 200 mg mit Trimethoprim 40 mg 1-mal wöchentlich für 6 Wochen</p> <p>Beobachtungszeitraum: 12 Monate</p>
<i>(e) Harnblaseninstillationen mit antimikrobiellen Substanzen</i>	
Waites et al., 2006 [36]	<p>Patienten mit neurogener Harnblasenfunktionsstörung und einem Dauerkatheter (<math>n = 89</math>)</p> <p>Randomisierte, kontrollierte Studie</p> <p>2-mal tägliche Spülungen/Instillationen mit je 30 mL</p> <p>(a) NaCl 0,9 % (<math>n = 29</math>)</p> <p>(b) 0,25 % iger Essigsäurelösung (<math>n = 30</math>)</p> <p>(c) Neomycin (40 mg/ml)/Polymyxin (200,00 U/ml), <math>n = 30</math></p> <p>Beobachtungszeitraum: 8 Wochen</p>
Cox et al., 2017 [65]	<p>Patienten mit neurogener Harnblasenfunktionsstörung und rezidivierenden Harnwegsinfektionen (mindestens 4 Infekte innerhalb von 6 Monaten, <math>n = 22</math>)</p> <p>Prospektive Studie</p> <p>1-mal tägliche Instillation mit 30–60 mL Gentamicinlösung (480 mg Gentamicin in 1 L NaCl 0,9 %)</p> <p>Beobachtungszeitraum: 12 Monate</p>

Durchschnittliche Anzahl an symptomatischen Harnwegsinfektionen pro Patientenjahr in der aktiven Gruppe 0,67 vs. 4,19 in der Plazebogruppe ( $p = 0,001$ )

Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet

Durchschnittliche Anzahl an symptomatischen Harnwegsinfektionen pro Patienten nach Instillationen  $1 \pm 1,2$  gegenüber  $2,3 \pm 1,4$  unter oraler Therapie ( $p = 0,02$ )

Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet

Anzahl Patienten mit frühzeitigem Studienabbruch infolge symptomatischer Harnwegsinfektionen: Gruppe (a) 1, Gruppe (b) 6, Gruppe (c) 4 (nicht signifikant)

Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Bakteriurie oder Leukozyturie zwischen den Gruppen.

In der Population mit den antimikrobiellen Harnblaseninstillationen fand sich eine signifikante Verschiebung der mikrobiellen Spezies hin zu Enterokokken ( $p = 0,02$ )

Durchschnittlich 4 symptomatische Harnwegsinfektionen innerhalb von 6 Monaten (Monate 0–6) ohne Gentamicininstillation, keine symptomatischen Harnwegsinfektionen unter Gentamicininstillationen (Monate 7–12,  $p < 0,01$ )

Keine relevanten Nebenwirkungen berichtet

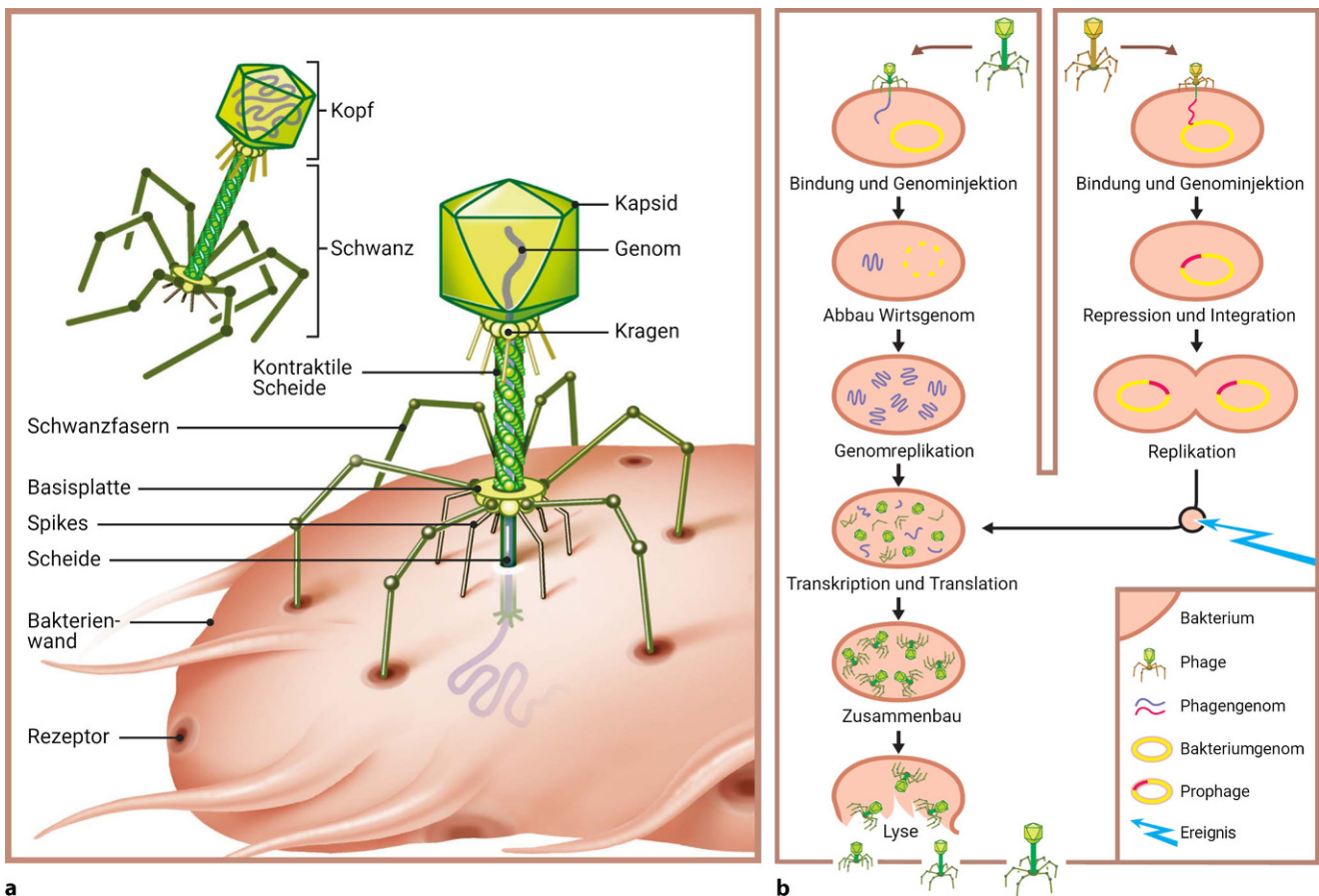
Kontakt mit Antiseptika zurückführten, sodass entsprechend nur eine kurzzeitige Anwendung in Betracht gezogen werden sollte.

### Harnblaseninstillationen mit Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat

Eine weitere Strategie zum Management von HWIs basiert auf der Stärkung der Glykosaminoglykanschicht auf dem Urothel (Abb. 1d, Tab. 3d). Die Anwendung von Hyaluronsäure (alleine oder in Kombination mit Chondroitinsulfat) hat sich mit diesem Ziel in verschiedenen Bereichen der Urologie etabliert [44]. In einer dazu publizierten systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fanden Goddard et al. [45] bei Frauen mit rezidivierenden HWIs eine signifikante Reduktion der Infektfrequenz (gepoolte Mittelwertdifferenz der Infektfrequenz:  $-2,56$ ; 95 %-Vertrauensintervall  $-3,86$ – $-1,26$ ,  $p < 0,001$ ) sowie ein verlängertes infektfreies Intervall bis zum Auftreten eines erneuten HWI (gepoolte Mittelwertdifferenz der infektfreien Tage: 130,05 Tage; 95 %-Vertrauensintervall 5,84–254,26,  $p = 0,04$ ).

### Harnblaseninstillationen mit antimikrobiellen Substanzen

Die Instillation von antibiotikahaltigen Substanzen direkt in die Harnblase (Abb. 1e, Tab. 3e) hat den Vorteil von geringeren systemischen Nebenwirkungen und einer weniger ausgeprägten Beeinträchtigung des Darmmikrobioms im Vergleich zur oralen oder i.v. Antibiotikumtherapie. Ein entsprechend positives Nebenwirkungsprofil bei gutem klinischem Effekt für eine prophylaktische Anwendung konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit von Pietropaolo et al. [46] bestätigt werden. Die Bandbreite der typischerweise verwendeten Substanzen ist mit Gentamicin, Neomycin, Polymyxin und Colistin gross, individuelle Anpassungen der Dosierung und Instillationsintervalle sind für jeden Patienten erforderlich. In einer vergleichenden Studie von Waites et al. [36] fand sich zudem kein Vorteil gegenüber Harnblasenspülungen mit



**Abb. 2** ▲ Bakteriophagenmorphologie und Lebenszyklus. **a** Ein freier Bakteriophage (Phage) findet ein sensibles Wirtsbakterium und bindet mit seinen Schwanzfasern und Spikes an die Oberflächenrezeptoren des Wirtes. Über die Scheide injiziert er sein Genom ins Wirtsbakterium und infiziert dieses. Die Oberflächenrezeptoren sind in der Regel sehr spezifisch, sodass bestimmte Phagen nur eine begrenzte Anzahl ausgewählter Bakterien befallen und infizieren können. **b** Je nach Phage kommt es nach der Infektion zu einem lytischen oder lysogenen Zyklus. Im lytischen Zyklus (*links*) wird initial das Wirtsgenom zerstört, danach wird das Phagengenom repliziert und Phagenproteine werden synthetisiert. Daraus bauen sich neue Phagenklone zusammen. Nach Zelllyse können diese Klone neue Wirtsbakterien befallen. Im lysogenen Zyklus (*rechts*) bindet sich das Phagengenom in das Wirtsgenom vom Bakterium ein, es wird zum Prophagen. Mit jeder Zellteilung vermehrt sich auch der Prophage. Durch Umwelteinflüsse, in der Regel toxische Einflüsse auf den Wirt, geht der Phage in den lytischen Zyklus über. Für die Phagentherapie werden aktuell ausschliesslich lytische Phagen verwendet. (Mod. nach Leitner et al. [66], mit Genehmigung von Elsevier. Diese Abbildung fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation)

physiologischer Kochsalzlösung oder Harnblaseninstillationen mit einem zitronensäurehaltigen Spülmedium.

Die trotz allem geringe Anzahl an Studien, die verschiedenen Patientenpopulationen und Studienmedikationen sowie die prophylaktischen und auch akuttherapeutischen Anwendungsgebieten erlauben keine wissenschaftlichen Aussagen auf höherer Evidenzebene. Entsprechend finden sich auch keine direkten Empfehlungen für Harnblasenspülungen oder Harnblaseninstillationen zu Behandlung von HWIs in evidenzbasierten Leitlinien. Das günstige Nebenwirkungsprofil und der zumindest für einzelne Patientenpopulationen

gezeigte Nutzen erlauben dennoch die Anwendung im klinischen Alltag.

### Bakteriophagen: Ein kurzer Überblick

Eine vielversprechende Alternative zur Therapie von HWIs sind Bakteriophagen (Kurzform Phagen, **Abb. 2a**), sog. Bakterienfresser, abgeleitet von den altgriechischen Worten „βακτήριον“ (baktérion) und „φαγεῖν“ (phageín). Bei den Phagen handelt es sich um obligat intrazelluläre Viren, welche ausschliesslich Bakterien befallen und abtöten. Phagen haben zwei verschiedene Reproduktions-

zyklen (**Abb. 2b**). Sie finden sich überall in der Natur, bilden die zahlenmässig am häufigste replizierende biologische Entität und spielen eine entscheidende Rolle in allen Ökosystemen [47].

Die Entdeckung der Phagen gelang Frederick Twort und Felix d'Hérelle, unabhängig voneinander, bereits vor über einem Jahrhundert. Die intensive Erforschung dieser Viren führte zu zahlreichen bahnbrechenden, molekularbiologischen und biotechnologischen Entdeckungen, wie die von Restriktionsenzymen, Genomsequenzierung, Genexpressionskontrollmechanismen und der Gentechnologie im Allgemeinen. Selbst modernste gentechnologische

Methoden, wie die von CRISPR/Cas, beruhen auf der Phagenforschung [47].

Mit ihrem ubiquitären Vorkommen verwundert es nicht, dass Phagen mittlerweile als wichtiger Bestandteil des humanen Mikrobioms und als entscheidender Modulator seiner bakteriellen Zusammensetzung angesehen werden. Verschiedene Untersuchungen konnten eine direkte Interaktion zwischen Phagen und dem angeborenen Immunsystem im Darmtrakt von Säugern zeigen [48]. Auch fand sich Evidenz für eine direkte Beeinflussung der Pathophysiologie urologischer Erkrankungen durch Phagen, wie z. B. dem Syndrom der überaktiven Harnblase („overactive bladder syndrome“) oder rezidivierender HWIs [49].

Bereits direkt nach Entdeckung der Phagen wurde daran geforscht, diese therapeutisch zur Behandlung bakterieller Infektionen einzusetzen. Doch nach Alexander Flemings Entdeckung des Penizillins kam in der westlichen Welt die Forschung der Phagentherapie weitgehend zum Erliegen. In einigen Ländern Osteuropas und der ehemaligen Sowjetunion ging die Entwicklung weiter. Dort ist die Phagentherapie heutzutage eine zugelassene Behandlungsmethode und bildet ein wichtiges Standbein der Behandlung bakterieller Infekte. Die weltweite Zunahme von Antibiotikaresistenzen weckte in den letzten Jahren auch in der westlichen Welt wieder das Interesse an dieser vielversprechenden Therapieoption.

## Bakteriophagen für die Behandlung von Harnwegsinfektionen

Trotz der seit über 100 Jahren im Osten Europas erfolgreichen Anwendung von Phagen steckt die entsprechende Therapieforschung noch in den Kinderschuhen. Klinische Studien nach modernen wissenschaftlichen Standards gibt es kaum [50].

HWIs stellen eine wichtige Modell-erkrankung dar, um die Evidenzlage der Phagentherapie zu optimieren. Als *abgeschlossenes Kompartiment* erlaubt die Harnblase nach Instillation eines Phagenpräparates eine längere Interaktion mit vorhandenen Bakterien [51]. Da viele Patienten, insbesondere solche mit einer

neurogenen Harnblasenfunktionsstörung, im Alltag auf den intermittierenden Selbstkatheterismus oder auf einen Dauerkatheter angewiesen sind, könnte die Phagentherapie in dieser Population zu einer wichtigen Behandlungsoption bei akuten oder rezidivierenden HWIs werden.

Erste erfolgreiche urologische Phagenanwendungen wurden bereits publiziert. So führte *in vitro* die Beschichtung von Dauerkathetern mit spezifischen Phagen gegen *P. aeruginosa*, *E. coli* und *P. mirabilis* zu einer Reduktion der Biofilmformation [49]. Khawaldeh et al. [52] gelang nach Versagen wiederholter Antibiotikumtherapien eine Eradikation von *P. aeruginosa*, und es kam zur klinischen Besserung bei einem Patienten mit rezidivierenden fremdkörperassoziierten (Doppel-J-Katheter) HWIs unter kombinierter Gabe von Phagen und Antibiotika.

In einem von unserer Abteilung initiierten internationalen Forschungsprojekt mit Georgien (Aleksander Tsulukidze Nationales Zentrum für Urologie/Eliava Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie, Tiflis, Georgien) fanden wir *in vitro* eine lytische Aktivität von 93 % gegen 41 *E. coli*- und 9 *K. pneumoniae*-Stämme von unseren Patienten mit neurogener Harnblasenfunktionsstörung bei Verwendung von in Georgien kommerziell erhältlichen Phagencocktails (Pyo bacteriophage und Enko bacteriophage, Eliava Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie, Tiflis, Georgien; [53]). Dies führte zu einer klinischen Anwendung der Phagencocktails in Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie [54]; wo es zu einer Reduktion der Bakterienlast in 67 % der Fälle kam. Die daraus resultierende weltweit erste randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zur Anwendung von Phagen bei HWIs zeigte eine vergleichbare Erfolgsrate von Phagen und Antibiotika („odds ratio“ 2,66, 95 %-Vertrauensintervall 0,79–8,82,  $p = 0,11$ ), aber keine Überlegenheit von Phagen gegenüber Placebo („odds ratio“ 1,60, 95 %-Vertrauensintervall 0,45–5,71,  $p = 0,47$ ) bei Patienten mit HWI im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata [55, 56].

Durch die gewonnenen Erfahrungen gelang der Aufbau eines Netzwerkes von international führenden Phagenexperten in der Grundlagen- und klinischen Forschung, und es kam zu einer gemeinsamen Förderung mehrerer Phagentherapieprojekte. Im Projekt CAUTIphage (<http://p3.snf.ch/project-189957>) ist es unser Ziel, CAUTIs zu behandeln. Anstelle von herkömmlichen Phagen werden wir dabei sogenannte Designerphagen mit verbesserten Wirkmechanismen und breiterem Anwendungsspektrum verwenden. Die Expertise des Departementes Gesundheitswissenschaften und Technologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich in der Herstellung synthetischer Phagen [57, 58] ist dafür ausschlaggebend. In ImmunoPhage (<https://www.hochschulmedizin.uzh.ch/de/projekte/immunophage.html>) bilden Patienten mit rezidivierenden HWIs die Zielpopulation. Die hier verwendeten Designerphagen werden dabei so gestaltet, dass sie Bakterien aktiv abtöten und gleichzeitig Immunmodulatoren freisetzen, welche das Immunsystem aktivieren und damit die Selbstheilung fördern.

Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen sind wir in der westlichen Welt noch weit von einer Phagenanwendung ausserhalb klinischer Studien oder experimenteller Therapieversuche entfernt. Zum aktuellen Zeitpunkt erlauben die zuständigen Behörden keine anderweitigen Phagentherapien. Dies lässt sich nur mit neuen Studien ändern, die allen Kriterien der modernen, evidenzbasierten Medizin entsprechen und einen eindeutigen klinischen Nutzen sowie einen sicheren Therapieeinsatz beweisen [59].

## Fazit für die Praxis

- Bei Patienten unter Dauerkatheter oder mit intermittierendem Katheterismus sind Harnblasenspülungen mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung eine einfache Möglichkeit zur Verbesserung des Harnblasenmanagements.



## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Thomas M. Kessler**

Neuro-Urologie, Universitätsklinik Balgrist,  
Universität Zürich  
Forchstraße 340, 8008 Zürich, Schweiz  
tkessler@gmx.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Zurich

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** L. Leitner und T.M. Kessler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Stamm WE, Norrby SR (2001) Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 183(Suppl 1):S1–S4. <https://doi.org/10.1086/318850>
- Foxman B (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 113(Suppl 1A):5S–13S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01054-9)
- Foxman B (2010) The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 7:653–660. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>
- Schappert SM, Rechtsteiner EA (2011) Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13 13:1–38
- Foxman B (2014) Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 28:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36:309–332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
- Johansen TE et al (2011) Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 38(Suppl):64–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009>
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE (1992) Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 15(Suppl 1):S216–S227. [https://doi.org/10.1093/clind/15.supplement\\_1.s216](https://doi.org/10.1093/clind/15.supplement_1.s216)
- Services, U. S. D. o. H. a. H. (2019) Uncomplicated urinary tract infections: developing drugs for treatment guidance for industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA-2018-D-1562
- Bonkat G et al (2020) EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines Office,
- Kunin CM (1992) Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection: additional considerations. *Clin Infect Dis* 15:1041–1044. <https://doi.org/10.1093/clind/15.6.1041>
- Hooton TM (2012) Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 366:1028–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
- Nielubowicz GR, Mobley HL (2010) Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 7:430–441. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.101>
- Hannan TJ et al (2012) Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev* 36:616–648. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00339.x>
- Levison ME, Kaye D (2013) Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. *Curr Infect Dis Rep* 15:109–115. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0315-7>
- Lichtenberger P, Hooton TM (2008) Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* 10:499–504. <https://doi.org/10.1007/s11908-008-0081-0>
- Lo E et al (2014) Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:464–479. <https://doi.org/10.1086/675718>
- Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ (2007) Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 25:49–57. <https://doi.org/10.1080/02813430601183074>
- Nicolle LE et al (2019) Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 68:e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
- Trautner BW (2011) Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol* 9:85–93. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.192>
- Laupland KB, Ross T, Pitout JD, Church DL, Gregson DB (2007) Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection* 35:150–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T (2008) Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 54:1164–1175. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>
- Wagenlehner FME et al (2020) Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 17:586–600. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>
- Kostakioti M, Hultgren SJ, Hadjifrangiskou M (2012) Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence* 3:592–594. <https://doi.org/10.4161/viru.22364>
- Holmes AH et al (2016) Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387:176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC (1982) A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 146:719–723. <https://doi.org/10.1093/infdis/146.6.719>
- Warren JW et al (1987) Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 155:1151–1158. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.6.1151>
- Kunin CM, Chin QF, Chambers S (1987) Morbidity and mortality associated with indwelling urinary catheters in elderly patients in a nursing home—confounding due to the presence of associated diseases. *J Am Geriatr Soc* 35:1001–1006. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1987.tb04003.x>
- Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S (2002) Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 35:1484–1490. <https://doi.org/10.1086/344649>
- Breitenbucher RB (1984) Bacterial changes in the urine samples of patients with long-term indwelling catheters. *Arch Intern Med* 144:1585–1588
- Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL Jr. (1982) Cephalixin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 248:454–458
- Gould CV et al (2010) Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:319–326. <https://doi.org/10.1086/651091>
- Husmann DA (2016) Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. *Transl Androl Urol* 5:3–11. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.06>
- Tradewell M, Pariser JJ, Nimeh T, Elliott SP, Neurogenic Bladder Research, G (2018) Systematic review and practice policy statements on urinary tract infection prevention in adults with spina bifida. *Transl Androl Urol* 7:S205–S219. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.04.21>

35. Birkhäuser FD et al (2011) Irrigation of continent catheterizable ileal pouches: tap water can replace sterile solutions because it is safe, easy, and economical. *Eur Urol* 59:518–523. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.003>
36. Waites KB, Canupp KC, Roper JF, Camp SM, Chen Y (2006) Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 29:217–226. <https://doi.org/10.1080/10790268.2006.11753877>
37. Kennedy AP, Brocklehurst JC, Robinson JM, Faragher EB (1992) Assessment of the use of bladder washouts/instillations in patients with long-term indwelling catheters. *Br J Urol* 70:610–615. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1992.tb15829.x>
38. Moore KN et al (2009) Do catheter washouts extend patency time in long-term indwelling urethral catheters? A randomized controlled trial of acidic washout solution, normal saline washout, or standard care. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 36:82–90. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000345181.37656.de>
39. Krebs M, Halvorsen RB, Fishman IJ, Santos-Mendoza N (1984) Prevention of urinary tract infection during intermittent catheterization. *J Urol* 131:82–85. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50212-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50212-8)
40. Wikstrom M, Levi R, Antepohl W (2018) Bladder irrigation with Chlorhexidine reduces bacteriuria in persons with spinal cord injury. *J Rehabil Med* 50:181–184. <https://doi.org/10.2340/16501977-2298>
41. van den Broek PJ, Daha TJ, Mouton RP (1985) Bladder irrigation with povidone-iodine in prevention of urinary-tract infections associated with intermittent urethral catheterisation. *Lancet* 1:563–565. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91217-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91217-6)
42. Smith PJ, Stower M, Simpson RA, Gillespie WA (1988) Bladder irrigation with chlorhexidine. *Urology* 32:387–388. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(88\)90254-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(88)90254-3)
43. Anderman S, Jaschevatzky OE, Ellenbogen A, Grunstein S (1986) Urinary tract infection after bladder irrigation with povidone-iodine in vaginal surgery. *Lancet* 2:294. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92121-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92121-5)
44. Cicione A et al (2014) Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations. *Int J Urol* 21:763–768. <https://doi.org/10.1111/iju.12430>
45. Goddard JC, Janssen DAW (2018) Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 29:933–942. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3508-z>
46. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK (2018) Use and effectiveness of antimicrobial Intravesical treatment for prophylaxis and treatment of recurrent urinary tract infections (UTIs): a systematic review. *Curr Urol Rep* 19:78. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0834-8>
47. Salmond GP, Fineran PC (2015) A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol* 13:777–786. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3564>
48. Van Belleghem JD, Dabrowska K, Vaneechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL (2018) Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v11010010>
49. Garretto A, Miller-Ensminger T, Wolfe AJ, Putonti C (2019) Bacteriophages of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol* 16:422–432. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0192-4>
50. Gorski A et al (2018) Phage therapy: what have we learned? *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v10060288>
51. Reindel R, Fiore CR (2017) Phage therapy: considerations and challenges for development. *Clin Infect Dis* 64:1589–1590. <https://doi.org/10.1093/cid/cix188>
52. Khawaldeh A et al (2011) Bacteriophage therapy for refractory pseudomonas aeruginosa urinary tract infection. *J Med Microbiol* 60:1697–1700. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.029744-0>
53. Sybesma W et al (2016) Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. *Front Microbiol* 7:465. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00465>
54. Ujmajuridze A et al (2018) Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *Front Microbiol* 9:1832. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01832>
55. Leitner L et al (2017) Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol* 17:90. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0283-6>
56. Leitner L et al (2021) Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis* 21:427–436. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30330-3)
57. Kilcher S, Studer P, Muessner C, Klumpp J, Loessner MJ (2018) Cross-genus rebooting of custom-made, synthetic bacteriophage genomes in L-form bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:567–572. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714658115>
58. Dunne M et al (2019) Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Rep* 29(e1334):1336–1350.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.062>
59. Expert round table on, a. & re-implementation of bacteriophage t (2016) Silk route to the acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. *Biotechnol J* 11:595–600. <https://doi.org/10.1002/biot.201600023>
60. Anger J et al (2019) Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol* 202:282–289. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000296>
61. Hooton TM, Gupta K, Calderwood SB, Bloom A (2021) Our approach to categorizing UTI in adults and adolescents. UpToDate (Graphic 117508 Version 2.0)
62. Hooton TM et al (2010) Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:625–663. <https://doi.org/10.1086/650482>
63. Damiano R et al (2011) Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol* 59:645–651. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.039>
64. De Vita D, Giordano S (2012) Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J* 23:1707–1713. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1794-z>
65. Cox L et al (2017) Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J* 11:E350–E354. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4434>
66. Leitner L, Kessler TM, Klumpp J (2020) Bacteriophages: a panacea in neuro-urology? *Eur Urol Focus* 6:518–521. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.018>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.