

ORIGINALARBEIT

Reinfektionsprophylaxe durch
L-Methionin bei Patienten mit einer
rezidivierenden HarnwegsinfektionReinhard Fünfstück¹, Eberhard Straube², Oliver Schildbach¹, Ullrich Tietz³

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Fragestellung:** Eine Vielzahl verschiedener antimikrobieller Chemotherapeutika steht zur Behandlung bakterieller Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes zur Verfügung. Problematisch ist die Beeinflussung chronischer Erkrankungsverläufe, da rezidivierende/rekurrierende Infektionen zu Störungen der Blasen- und Nierenfunktion sowie zu einer irreversiblen Nierenparenchymschädigung führen können. Die vorliegenden Untersuchungen sollten klären, ob durch die regelmäßige Einnahme von L-Methionin (Acimethin[®]) bei Patienten mit einer rezidivierenden Harnwegsinfektion eine wirksame Reinfektionsprophylaxe möglich ist.

□ **Patienten und Methodik:** In die Untersuchungen wurden 33 Frauen einbezogen. Nach einer akuten Erkrankung wurden zur Verhütung einer erneuten Infektexazerbation 23 Frauen (Alter: $47,4 \pm 13,3$ Jahre) für einen Zeitraum von 26 Monaten mit 3mal 1 Filmtablette Acimethin[®] (L-Methionin) täglich behandelt. Als Kontrollgruppe dienten zehn Patientinnen (Alter: $47,4 \pm 12,2$ Jahre), die für die Dauer von 21,6 Monaten 3mal täglich 1 Tablette Nevigramon[®] (Nalidixinsäure) einnahmen. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden vor Beginn, im mittleren Behandlungszeitraum sowie nach der letzten Medikamenteneinnahme Kontrolluntersuchungen vorgenommen.

□ **Ergebnisse:** Unter der Behandlung mit L-Methionin kam es zu keiner akuten Infektion. Die Entzündungsparameter (Leukozytenzahlen, C-reaktives Protein, Blutkörperchensenkungsreaktion, α_2 -Globulin-Konzentration) befanden sich im Normbereich; Beeinträchtigungen der Nierenfunktion wurden nicht registriert. Obwohl die Therapie mit L-Methionin bzw. Nalidixinsäure zu keiner signifikanten Veränderung des Keimspektrums führte, wurde die Adhärenz uropathogener Mikroorganismen an den Zellen des Harntraktes durch beide Medikamente verringert. Vor Beginn der Behandlung mit L-Methionin betrug die durchschnittliche Beladung der Uroepithelzellen $95,9 \pm 73,6$ Bakterien pro Zelle, und zum Abschluß der Beobachtungsperiode wurden $51,2 \pm 56,4$ Bakterien pro Zelle ($p < 0,03$) registriert. Unter der Verordnung mit Nalidixinsäure wurde die Zytoadhärenz von $74,0 \pm 88,4$ auf $34,4 \pm 37,8$ Bakterien pro Zelle ($p < 0,25$) reduziert. Unter der Behandlung mit L-Methionin fanden sich keine Escherichia-coli-Stämme mehr mit den Fähigkeiten zur Hämolyseproduktion und Aerobactinbildung. Dagegen fiel bei den auf den Uroepithelzellen adhärennten Erregern eine Zunahme der Fähigkeit zur mannose-resistenten Hämagglutination auf.

□ **Schlußfolgerung:** L-Methionin eignet sich zur Reinfektionsprophylaxe bei chronischen Harnwegsinfektionen. Der wesentliche Behandlungserfolg ergibt sich durch die Beeinflussung der bakteriellen Zytoadhärenz. Im Gegensatz zu

Zur Behandlung bakterieller Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege steht eine Vielzahl antimikrobieller Chemotherapeutika zur Verfügung. Ihr sachgerechter Einsatz gewährleistet in mehr als 80% der Erkrankungsfälle eine wirksame Infektsanierung [16, 17]. Trotz der Sanierung akuter Harnwegsinfekte ist damit zu rechnen, daß etwa 20 bis 30% der Frauen innerhalb der folgenden sechs bis zwölf Monate erneut an einer Reinfektion erkranken [9, 21]. Ein therapeutisches Problem stellen chronisch-rezidivierende bzw. rekurrende Erkrankungsverläufe dar, da sie meist nicht durch eine ausgeprägte klinische Symptomatik charakterisiert sind. Infolge des chronischen Krankheitsverlaufs führen sie zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens des Betroffenen, zu einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit und zu Arbeitsausfällen. Chronische Infektionen können Störungen der Blasenfunktion sowie Beeinträchtigungen der Nierenfunktion und irreversible Destruktionen des Parenchyms bedingen [32]. Derartige Erkrankungen bilden dadurch nicht nur ein gesundheitliches Problem, sondern sie besitzen somit auch eine sozialmedizinische Dimension. Ökonomische Aspekte betreffen unter anderem Konsequenzen, die sich aus einer ineffektiven Sanierung der Infektion ergeben, Nebenwirkungsrisiken durch die antimikrobielle Therapiemaßnahme und Bemühungen, eventuelle Erkrankungskomplikationen wirksam zu beeinflussen.

Die vorliegenden Untersuchungen sollten klären, ob durch die regelmäßige Einnahme von L-Methionin (Acimethin[®]) bei Patienten mit einer chronisch-rezidivierenden/rekurrierenden Harnwegsinfektion eine wirksame Reinfektionsprophylaxe möglich ist. Zur klinischen Bewertung des Behandlungsverlaufes wurden die Beeinflussung der bakteriellen Zytoadhärenz am Uroepithel

¹ Klinik für Innere Medizin IV (Direktor: Prof. Dr. G. Stein),

² Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. E. Straube) und

³ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

(Direktor: Prof. Dr. T. Deufel) der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Herrn Professor Dr. Günter Stein zum 60. Geburtstag.

bewertet und mikrobiologische Untersuchungen zum Keimspektrum sowie zur Virulenz der Infektionskeime durchgeführt. Die Wirksamkeit von L-Methionin wurde mit der Therapie von Nalidixinsäure bei einem entsprechenden Patientenkollektiv verglichen.

PATIENTEN UND METHODEN

In die Untersuchungen wurden 33 Frauen mit einer chronisch nichtobstruktiven Harnwegsinfektion einbezogen. In allen Fällen konnte die Erkrankungsanamnese über einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren zurückverfolgt werden. Die Diagnose war durch anamnestische, klinische, laborchemische, sonographische und röntgenologische Befunde gesichert, alle Patienten befanden sich in einer regelmäßigen Dispensairebetreuung des Funktionsbereichs Nephrologie der Klinik für Innere Medizin IV der Universität Jena. Durchschnittlich erkrankten die Patienten pro Jahr dreimal an einer akuten Infektexazerbation, die sich vorrangig im Bereich der ableitenden Harnwege lokalisieren ließ. Eine Einschränkung der Nierenfunktion lag in keinem Fall vor. Obstruktionen als Ursache der Harnwegsinfektion waren bei allen Patienten ausgeschlossen.

Nach der Behandlung einer akuten Erkrankung wurden zur Verhütung einer erneuten Infektexazerbation 23 Frauen (mittleres Alter: $47,4 \pm 13,3$ Jahre) für einen Zeitraum von 26 Monaten mit 3mal 1 Filmtablette (zu 500 mg L-Methionin) Acimethin[®] täglich behandelt. Als Kontrollgruppe dienten zehn Patientinnen (mittleres Alter: $47,4 \pm 12,2$ Jahre), die für die Dauer von 21,6 Monaten 3mal täglich 1 Tablette Nevigramon[®] (zu 500 mg Nalidixinsäure) einnahmen. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte zufällig. Voraussetzung für einen Einschluß in die Therapiegruppe mit Nalidixinsäure war, daß auch aus früheren mikrobiologischen Analysen keine Resistenzen uropathogener Mikroorganismen gegenüber Gyrasehemmern vorlagen.

Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, wurden vor Beginn und in der Mitte des Behandlungszeitraums sowie nach der letzten Medikamenteneinnahme Kontrolluntersuchungen vorgenommen.

den bereits etablierten Empfehlungen zur Reinfektionsprophylaxe mit Antibiotika oder Sulfonamiden, die bei einer längeren Anwendung resistente Stämme selektieren, ist über Resistenzentwicklungen gegenüber L-Methionin nichts bekannt.

Schlüsselwörter: Harnwegsinfektion · *Escherichia coli* · Bakterielle Zytodhärenz · L-Methionin · Nalidixinsäure

Med. Klin. 92 (1997), 574–581.

SUMMARY

Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection by L-Methionine

□ **Problem:** A great variety of different antimicrobial chemotherapeutics is available for the treatment of urinary tract infections. Influencing the course of chronic diseases is a problem because recurrent diseases may result in disturbances of renal and bladder functions as well as in irreversible damages of the renal parenchyma. The present investigations are expected to clarify whether an effective prevention of reinfection in patients with chronically recurrent urinary tract infection is possible by a regular administration of L-methionine (Acimethin[®]).

□ **Patients and Methods:** 33 female patients were included in the examinations. Following acute disease, 23 females (aged: 47.4 ± 13.3 years) were treated with 3 x 1 tablet of Acimethin[®] (L-methionine) daily over a period of 26 months. Ten female patients (aged: 47.4 ± 12.2 years) taking 1 tablet of Nevigramon[®] (nalidixic acid) three times daily over 21.6 months served as a control group. Before starting treatment and in the middle of the therapy period control examinations were performed and following the last drug administration so as to assess the therapeutic result.

□ **Results:** No acute infection occurred during L-methionine treatment. All parameters of inflammation (leucocyte count, C-reactive protein, blood sedimentation rate, α_2 -globulin concentration) were in the normal range; no impairment of renal function was observed. Although L-methionine, i. e. nalidixic acid, did not yield any significant changes in the range of bacteria, the adherence of uropathogenic microorganisms to the cells of the urinary tract was reduced. Before L-methionine treatment, the average load of the uroepithelial cells was 95.9 ± 73.6 bacteria per cell. When the observation period was completed, 51.2 ± 56.4 bacteria per cell were registered ($p < 0.03$). During nalidixic acid treatment, the rate of adherence was reduced from 74.0 ± 88.4 to 34.4 ± 37.8 bacteria per cell ($p < 0.25$). During L-methionine treatment, no *Escherichia coli* strains that are able to produce hemolysin or to form aerobactine were found. Among agents adhering to uroepithelial cells, however, an increase in their ability to produce mannose-resistant hemagglutination was conspicuous.

□ **Conclusion:** L-methionine is suitable to prevent reinfection with chronic urinary tract infection. The therapeutic result is essentially due to its influence on bacterial cytoadherence. In contrast to the established recommendations concerning the prevention of reinfection by the use of antibiotics and sulphonamides selecting resistant strains during long-term treatment, nothing is known about the development of resistance to L-methionine.

Key Words: Urinary tract infection · *Escherichia coli* · Bacterial cytoadherence · L-methionine · Nalidixic acid

Med. Klin. 92 (1997), 574–581.

□ **Labordiagnostische Untersuchungen:** Zur Einschätzung der Entzündungssymptomatik erfolgten Bestimmungen der Blutkörperchensenkungsreaktion, der Leukozytenkonzentration

im Blut mittels physikalischer Teilchenzählung durch den STKS (Coulter), des C-reaktiven Proteins (Immunoassay am Array, Fa. Beckmann) sowie der α_2 -Globulin-Konzentration durch elek-

ORIGINALARBEIT

trophoretische Auftrennung der Serumproteine (Hyris-Elektrophorese). Die Nierenfunktion wurde durch Analysen des Kreatinins, Harnstoffs, Natriums, Kaliums und des Calciums (photometrische bzw. elektrochemische Methoden am Beckmann-Synchron-Analyser) beurteilt.

Im Urin wurden mikroskopisch die Leukozyten- und Erythrozytenzahlen pro Gesichtsfeld bestimmt, der pH-Wert gemessen sowie die Rate der an den Uroepithelzellen adhärennten Mikroorganismen (bakterielles Attachment) untersucht.

Zur Beurteilung der bakteriellen Zytoadhärenz wurden Epithelzellen aus dem Morgenurin der Probanden gewonnen. Um ausreichend Zellen zu erhalten, mußte die Sammelperiode mindestens vier Stunden betragen. Nach Zentrifugation des Urins bei 1000 Umdrehungen/Minute wurde das Sediment dreimal in Phosphatpuffer (pH 7,2, 300 mosmol/kg) gewaschen. Anschließend konnte das Sediment nach der von Svanborg-Eden [36] entwickelten Methode mittels eines Phasenkontrastmikroskops (Amplival, Carl Zeiss Jena) bei einer 400fachen Vergrößerung beurteilt werden [11, 36]. Die Auswertung erfolgte jeweils an 100 Epithelzellen, wobei die Bakterienbeladung mit mehr als 20 Keimen pro Zelle als pathologischer Befund gewertet wurde.

□ Mikrobiologische Untersuchungen: Die mikrobiologische Untersuchung erfolgte im ersten Morgenurin nach der Mittelstrahltechnik. Parallel wurden die auf den Uroepithelzellen adhärennten Infektionserreger nach einer von Schildbach [30] entwickelten Prozedur präpariert und analysiert.

Für die im Urin vorkommenden Mikroorganismen kam das Uricult-System (Biotest) zum Einsatz. Nach einer 24stündigen Bebrütung wurde eine qualitative und quantitative bakteriologische Untersuchung mit Erstellung eines Antibioграмms veranlaßt.

Um Mikroorganismen auf den Epithelzellen zu analysieren, wurden 0,5 ml des Urinsediments mit einer Unterdruckfilteranlage durch einen Sartorius-Mikrofilter (Sartorius GmbH, Göttingen) mit einer Porengröße von 8 µm filtriert. Dieser Vorgang diente zur Trennung der Uroepithelzellen vom restlichen Urin und damit auch zur Tren-

Beschwerden	Therapie mit L-Methionin			Therapie mit Nalidixinsäure		
	Vor	Unter	Nach	Vor	Unter	Nach
Blasentenesmen	15	3	0	3	0	0
Dysurie	18	0	0	3	2	1
Strangurie	12	1	0	1	0	0
Pollakisurie	5	1	0	3	1	0
Schmerzen in den Nierenlagern	5	0	0	1	0	0
Temperatur > 37,5 °C	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	0
Emesis	12	0	0	1	0	0

Tabelle 1. Entwicklung der Beschwerdesymptomatik unter der Reinfektionsprophylaxe mit L-Methionin (Acimethin®) und Nalidixinsäure (Nevigramon®).

nung der zelladhärennten von den flotierenden Bakterien. Auf dem Filterpapier wurden die isolierten Uroepithelzellen mit ca. 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült und anschließend etwa je zur Hälfte in eine Nährbouillon (19,0 g Glucose, 2,0 g Fleischextrakt, 3,0 g Hefeextrakt, Aqua dest. ad 1000, pH 7,2) sowie auf eine Blutplatte (39,0 g Columbiaagar, Aqua dest. ad 1000, 50 ml Hammelblut, pH 7,4) übertragen. Nach Bebrütung für 24 Stunden erfolgten die Keimdifferenzierung und Resistenzprüfung.

Bei Escherichia-coli-Stämmen wurden folgende Virulenzfaktoren bestimmt: Der Nachweis von K-1- bzw. K-5-Antigen erfolgte mittels Lyso-typie mit Hilfe von K-1- bzw. K-5-spezifischer Phagen [5]. Die Fähigkeit zur Hämagglutination konnte nach Evans et al. [8] mit A₁-Erythrozyten vom Menschen geprüft werden, wobei sowohl mannose sensitive als auch mannose resistente Adhäsine erfaßt wurden. Die Bildung von Hämolyisin wurde nach Ausimpfung auf Hammelblutagar festgestellt [34]. Der Nachweis zur Bildung von Aerobactin erfolgte mittels des Bioassay-cross-feeding-Tests nach Wittig u. Stewart [33].

□ Statistische Datenaufbearbeitung: Die statistische Auswertung erfolgte durch den Vergleich der Mittelwerte aller analysierten Parameter in den beiden Untersuchungsgruppen. Zur Ermittlung der Signifikanzschwellen wurde für den Gruppenvergleich bzw. für den Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Therapie der t-Test für Paaranalysen nach Student herangezogen und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von p < 0,05 festgelegt.

ERGEBNISSE

Unter der Behandlung mit L-Methionin kam es im gesamten Behandlungszeitraum zu keiner akuten Infektion. Zeitweise klagten drei Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraums über Blasentenesmen. Unter der Verordnung von Nalidixinsäure berichteten zwei Patienten über eine vorübergehende Dysurie bzw. eine Pollakisurie. Änderungen der Therapie oder ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Symptomatik waren in keinem Fall notwendig. Die Entwicklung der Beschwerden ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Unter der Behandlung waren keine Veränderungen der Nierenfunktion erkennbar. Eine Abnahme der Calciumkonzentration im Serum von $2,40 \pm 0,15$ mmol/l auf $2,25 \pm 0,19$ mmol/l ($p < 0,01$) fiel im Verlauf der ersten Beobachtungsperiode unter der Methionin-Verordnung auf; diese Veränderungen bewegten sich jedoch innerhalb des Normalbereichs und waren in der zweiten Therapiehälfte nicht mehr feststellbar.

Die Entzündungsparameter (Leukozytenzahlen, C-reaktives Protein, Blutkörperchensenkungsreaktion, α_2 -Globulin-Konzentration) befanden sich im Normbereich. In der L-Methionin-Gruppe war eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins von $0,22 \pm 0,51$ mg/l auf $2,77 \pm 4,70$ mg/l am Ende der Untersuchungsperiode ($p < 0,05$) zu beobachten; die Normalbereichsgrenze wurde jedoch nicht überschritten.

Eine Leukozyturie war weder in der L-Methionin- noch in der Nalidixinsäure-Gruppe auffällig.

Die Ausscheidung von Bakterien im Mittelstrahlurin veränderte sich im Verlauf des gesamten Therapiezeitraums nur in geringem Maße. Unter der Verordnung von L-Methionin fiel auf, daß von ursprünglich 13 Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie von mehr als 10^5 KBE/ml am Ende des Therapiezeitraums 16 Fälle mit einem derartigen Befund zu beobachten waren. Unter der Behandlung mit Nalidixinsäure wiesen fünf Patienten ein gleichartiges Untersuchungsergebnis auf, das sich aber während der Behandlung nicht veränderte.

Am häufigsten wurden *Escherichia coli*-Stämme isoliert. *Proteus mirabilis* und *Enterococcus faecalis* waren in geringerem Maße auffindbar. Die isolierten *Staphylococcus epidermidis*-Stämme dürften von der Urethralhaut stammen; *Staphylococcus saprophyticus* konnte nicht nachgewiesen werden. Die Keimspektren sind in Abbildung 1 für die aus dem Urin isolierten Erreger und in Abbildung 2 für die unmittelbar von den Uroepithelien angezüchteten Mikroorganismen dargestellt.

Unter der Therapie mit L-Methionin verringerte sich die Zahl der *Escherichia coli*-Stämme sowohl im Urin als auch an den Uroepithelzellen. Diese Untersuchungsbefunde für *Escherichia coli* und *Staphylococcus epidermidis* sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. In der Patientengruppe, die Nalidixinsäure verordnet bekam, war die gleiche Tendenz wie unter dem Einfluß von L-Methionin erkennbar.

Im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraums ließen sich unter dem Einfluß beider Substanzen keine Veränderungen der Sensibilität der Mikroorganismen gegenüber Ampicillin, Piperacillin, Azlocillin, Ofloxacin, Cefotaxim, Cefuroxim, Gentamicin oder Nitrofurantoin registrieren.

Die Adhärenz uropathogener Mikroorganismen an den Zellen der epithelialen Grenzschicht des Harntraktes wurde durch L-Methionin signifikant beeinflusst. In Abbildung 3 sind die Befunde zusammengefaßt. Vor Beginn der Behandlung betrug die durchschnittliche Beladung der Uroepithelien $95,9 \pm 73,6$ Bakterien pro Zelle. Im Behandlungszeitraum von 26 Monaten betrug zum Abschluß der Beobachtungsperiode die Zytoadhärenzrate $51,2 \pm 56,4$

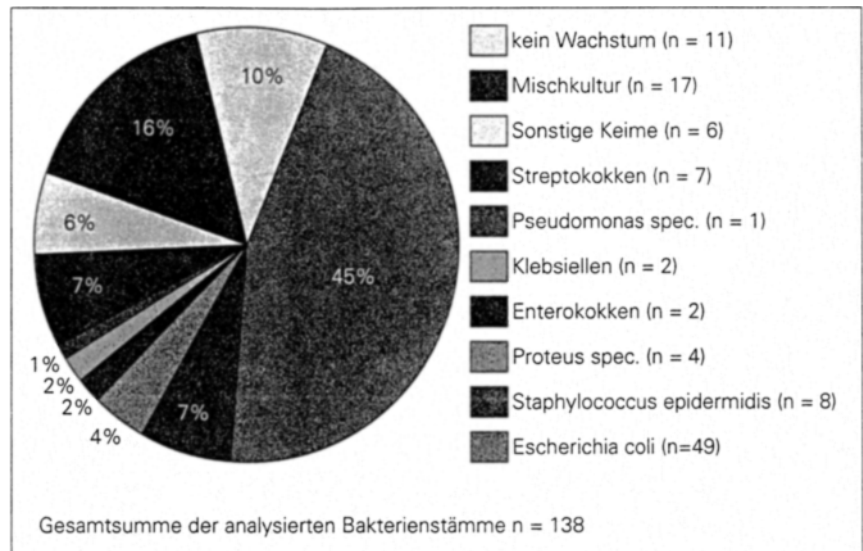


Abbildung 1. Häufigkeit uropathogener Mikroorganismen im Urin (Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit).

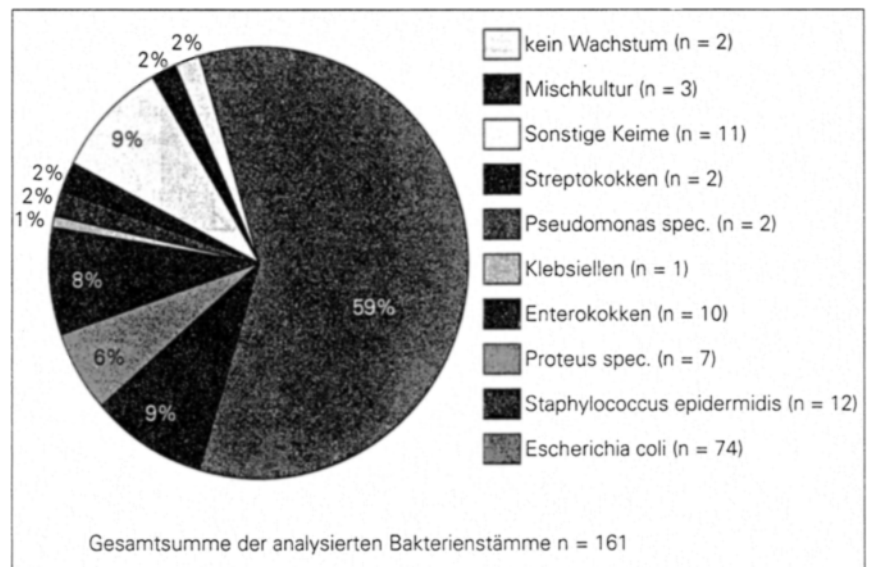


Abbildung 2. Häufigkeit der an den Uroepithelzellen adhärennten uropathogenen Mikroorganismen (Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit).

Bakterien pro Zelle ($p < 0,03$). Auch unter Nalidixinsäure verringerte sich die Zahl der an den Uroepithelzellen adhärennten Bakterien von $74,0 \pm 88,4$ auf $34,4 \pm 37,8$ Bakterien pro Zelle ($p < 0,25$).

Ein Einfluß auf die Virulenz von *Escherichia coli*-Stämmen wurde nur unter der Behandlung mit L-Methionin geprüft. Aufgrund der geringen Zahl isolierter *Escherichia coli*-Stämme (42 Isolate aus dem Urin und 58 Stämme von den Uroepithelzellen) können diese

Aussagen nur einen tendenziellen Charakter besitzen. Die Expression von K-1- und K-5-Antigen blieb im Verlauf des gesamten Therapiezeitraums unbeeinflusst. Die Fähigkeit, Aerobactin zu bilden, nahm sowohl bei den Infektionserregern im Urin als auch bei denen auf den Uroepithelzellen ab. Am Ende des Behandlungszeitraums fand sich im Urin kein Keim mehr mit der Eigenschaft zur Hämolysebildung, während sich die Zahl der *Escherichia coli*-Stämme mit dieser Fähigkeit, die sich auf den

ORIGINALARBEIT

Methionin-Therapie	Erreger im Urin			Erreger auf den Uroepithelien		
	Vor	Unter	Nach	Vor	Unter	Nach
Escherichia coli	15	14	13	22	18	18
Staphylococcus epidermidis	1	1	1	1	2	4
Nalidixinsäure-Therapie	Vor	Unter	Nach	Vor	Unter	Nach
	3	1	3	6	6	6
Staphylococcus epidermidis	0	1	1	1	0	4

Tabelle 2. Änderung der Häufigkeiten von *Escherichia coli* und *Staphylococcus epidermidis* unter der Therapie mit L-Methionin und Nalidixinsäure.

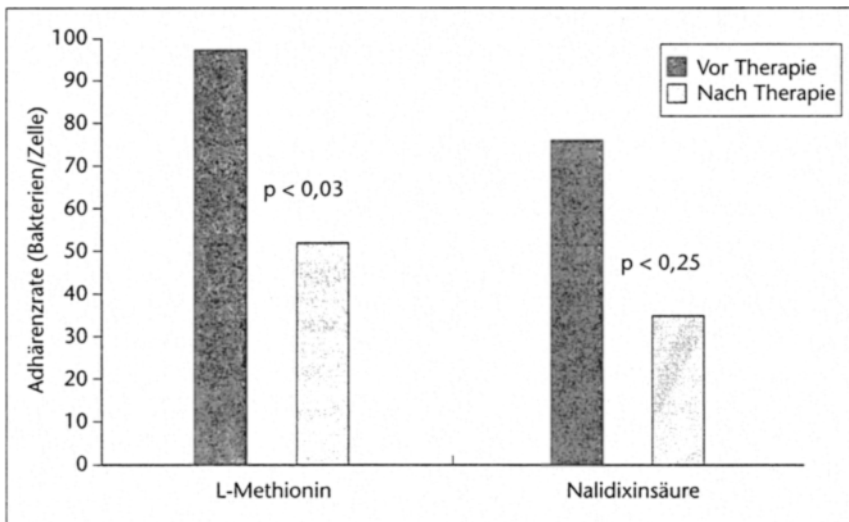


Abbildung 3. Einfluß von L-Methionin (*Acimethin*[®]) und Nalidixinsäure (*Nevigramon*[®]) auf die Adhärenz von Mikroorganismen an den Uroepithelzellen.

Uroepithelzellen befanden, von zwei auf fünf Isolate erhöhte. Im Verlauf der Therapie mit L-Methionin fiel bei den auf den Uroepithelien adhärennten Erregern eine Zunahme der Stämme mit mannose-resistenter Hämagglutination (von sieben auf neun Stämme) auf. Dem entspricht der häufigere Nachweis von P-Fimbrien tragenden Mikroorganis-

men (von einem auf vier Stämme) in dieser Gruppe. Bei den Isolaten im Urin war diese Tendenz nicht feststellbar, es wurde kein Einfluß auf die Expression der Adhärenzfaktoren registriert. Die Veränderungen des Virulenzprofils der an den Uroepithelzellen adhärennten *Escherichia coli*-Stämme unter dem Einfluß von L-Methionin zeigt Tabelle

Therapiezeitpunkt	K1-Antigen	K5-Antigen	Aerobactin	Hämolyisin	Mannoseresistent-positive Fimbrien (mrH)	pap-positive Bakterien (P-Fimbrien)
Vor Therapie (n = 13)	1 (8%)	1 (8%)	6 (46%)	2 (15%)	7 (54%)	1 (50%)
Unter Therapie (n = 17)	1 (6%)	0 (0%)	4 (24%)	5 (30%)	10 (59%)	2 (50%)
Nach Therapie (n = 15)	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	5 (33%)	9 (60%)	4 (40%)

Tabelle 3. Virulenzeigenschaften der an den Uroepithelzellen adhärennten *Escherichia coli* unter Therapie mit L-Methionin.

3. Unter der Therapie mit Nalidixinsäure war diese Tendenz nicht zu registrieren; das Virulenzprofil der flottierenden *Escherichia coli*-Keime und jener von den Uroepithelien wurde nicht verändert.

DISKUSSION

Harnwegsinfektionen gehören mit zu den häufigsten bakteriell bedingten Erkrankungen des Menschen. Sie bilden daher ein medizinisches sowie sozial-ökonomisches Problem. Fragen zur optimalen Therapiestrategie werden vielfach diskutiert, insbesondere betrifft dies die Beeinflussung rezidivierender Erkrankungsverläufe [12, 23, 37].

Für die Elimination der Infektionserreger spielen sowohl die Effektivität der vielfältigen Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus als auch die bakterizide oder bakteriostatische Wirkung der Chemotherapeutika eine entscheidende Rolle.

Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedenster Behandlungsmaßnahmen orientieren sich vorrangig zunächst an der Besserung der vom Patienten geklagten Beschwerden. Neben diesen klinischen Parametern wird der Therapieerfolg aber auch an der Beeinflussung der durch Blut- und Urinanalysen erfassbaren Entzündungsparameter sowie an der Elimination der die Erkrankung verursachenden Mikroorganismen gemessen [24, 35]. Bestimmungen der bakteriellen Zytoadhärenzraten oder Analysen zum Virulenzprofil uropathogener Bakterienstämme lassen Einsichten zur Beeinflussung pathogenetisch bedeutsamer Phasen der Krankheitsentwicklung zu [10, 12]. Diese Kenntnisse sind besonders zur Bewertung der Reinfektionsprophylaxe bei chronischen Erkrankungsverläufen bedeutsam.

Bei der Auswahl von Medikamenten für eine Reinfektionsprophylaxe sollte es das Ziel sein, unter einer langdauernden Verordnung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten einerseits pathogene Erreger in der Expression ihrer Virulenz zu behindern, andererseits aber eine Resistenzentwicklung dieser Erreger zu vermeiden sowie die Gefahr von Arzneimittelnebenwirkungen auszuschließen [15].

Für den menschlichen Organismus ist L-Methionin als essentielle Aminosäure für die Proteinsynthese, als wichtige Schwefelquelle und als Lieferant aktiver Methylgruppen bedeutsam [18]. Sowohl unter In-vitro-Bedingungen als auch in klinischen Studien konnten unter dem Einfluß von Acimethin® (L-Methionin) eine Hemmung des Bakterienwachstums, eine pH-unabhängige Verminderung der bakteriellen Zytoadhärenz sowie eine Beeinflussung des Virulenzprofils von *Escherichia coli* beschrieben werden [4, 19, 31]. Der Einsatz dieser Substanz zur Reinfektionsprophylaxe bei chronischen Harnwegsinfektionen erscheint aufgrund dieser Befunde berechtigt.

Voraussetzungen für eine Beurteilung zur therapeutischen Wirksamkeit einer Substanz sind deren Prüfung an einem einheitlichen Patientenklientel und die Garantie einer Langzeitmedikation [20]. In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Erkrankungsanamnese in jedem Fall über zehn Jahre zurückreichte. Obstruktive Ursachen für eine Harnwegsinfektion, Stoffwechselstörungen oder der Einfluß immunsuppressiver Therapiemaßnahmen waren ausgeschlossen. Durchschnittlich waren drei akute Infektexazerbationen pro Jahr aufgetreten. Durch die jahrelange ärztliche Betreuung der Patientinnen konnte eine hohe Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme vorausgesetzt werden. Der Therapiezeitraum in der L-Methionin-Gruppe betrug 26,2 Monate. Die Effektivität dieser Behandlung wurde mit der Wirksamkeit von Nalidixinsäure im Verlauf eines Beobachtungszeitraums von 21,6 Monaten verglichen. Nalidixinsäure besitzt eine gute Wirksamkeit gegenüber *Escherichia coli*, *Enterobacter* und *Proteus*. Die Substanz ist als ein Gyrasehemmer der ersten Generation seit 1964 im klinischen Gebrauch; der bakterizide Effekt

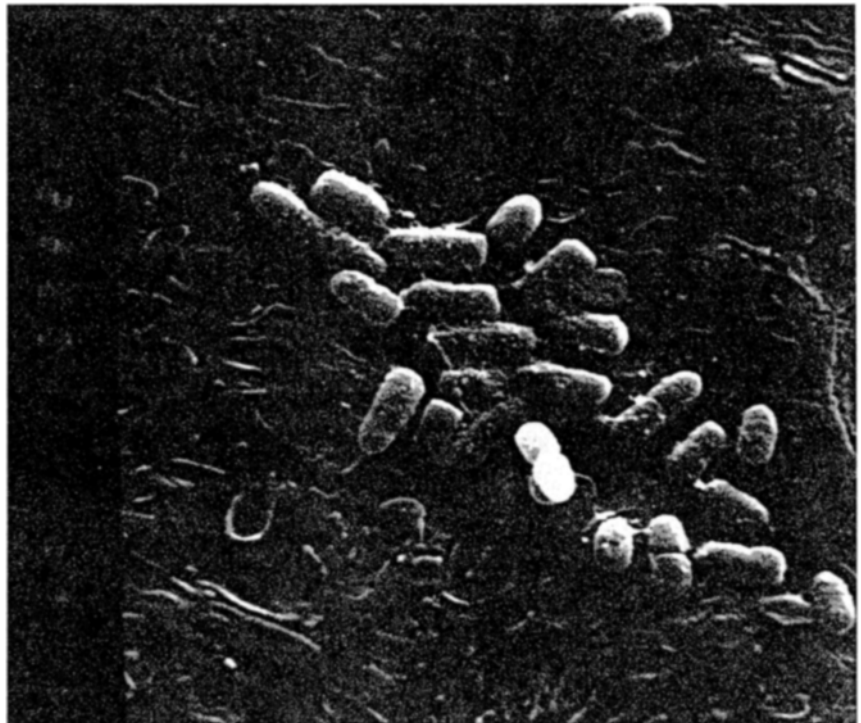


Abbildung 4. *Escherichia coli*-Keime auf einer Uroepithelzelle – rasterelektronenmikroskopische Aufnahme: *Escherichia coli* (Ont/K-/H-) (12 200fache Vergrößerung).

ergibt sich durch eine Hemmung der DNS-Replikation. Nalidixinsäure wird zu 80 bis 90% mit dem Harn ausgeschieden, aber nur 20% der Dosis ist biologisch aktiv.

Bei allen Patientinnen erfolgten zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Therapiephase Kontrolluntersuchungen. Die Gruppen der Patientinnen waren bezüglich Krankheitsentwicklung, Infekthäufigkeit, Vorbehandlungen und Lebensalter vergleichbar.

Die therapeutische Wirksamkeit von L-Methionin (Acimethin®) entspricht der von Nalidixinsäure (Nevigramon®). Unter der Reinfektionsprophylaxe mit beiden Medikamenten wurden keine weiteren akuten Exazerbationen der Harnwegsinfektionen registriert. Die Entzündungsparameter im Blut und Urin, die alle im Normbereich lagen, bestätigten diesen günstigen Krankheitsverlauf. Nebenwirkungen, die einen Behandlungsabbruch zur Folge gehabt hätten, traten in keinem Fall auf.

Die Beeinflussung der Adhärenz der Infektionserreger an den Zellen der epithelialen Grenzschicht des Harntraktes scheint für die Wirksamkeit der Reinfektionsprophylaxe bedeutsam zu

sein. Für die Entstehung und den Verlauf einer Infektion im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege, aber ebenso auch im Respirations- und Gastrointestinaltrakt muß dem bakteriellen Attachment eine wichtige Bedeutung beigemessen werden [12, 22, 27]. Dieser Prozeß bildet die Grundlage für die nachfolgenden Schritte der Internalisation der Mikroorganismen und für die anschließende Gewebeanvasion (Abbildung 4). Die Einschränkung der bakteriellen Zytoadhärenz erscheint aus pathogenetischer Sicht bedeutsam, da Bakterienstämme im Verlauf des Adhäsionsprozesses am Uroepithel und bei der Invasion verschiedene Entzündungsmechanismen, wie die Freisetzung von TNF α und IL-6, induzieren [1, 3, 28]. Diese Reaktionen sind zunächst nicht organspezifisch. In Abhängigkeit ihres Schweregrades können sich aber funktionelle Störungen sowohl im unteren Harntrakt als auch eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion entwickeln. Eine In-vivo-Beurteilung des Adhärenzvorgangs ist kompliziert, da der Prozeß sowohl von den Mikroorganismen als auch von Faktoren des Wirtes und des Mediums abhängt, in dem die Bakterienadhäsion stattfindet.

ORIGINALARBEIT

det [7, 26]. Meist sind diese Veränderungen dann von einer klinischen Symptomatik begleitet. Durch In-vitro-Studien ist ein Einfluß verschiedener antimikrobieller Substanzen auf die bakterielle Zytoadhärenz nachgewiesen worden [2, 6, 11]. Durch subinhibitorische Konzentrationen von Streptomycin, Chloramphenicol, Ampicillin oder Trimethoprim/Sulfamerazol wird eine Einschränkung der Zytoadhärenz erreicht. In-vitro-Analysen belegen, daß durch die Medikamente Proteinsyntheseschritte im Rahmen der Fimbrienexpression gestört oder diese Oberflächenstrukturen der Bakterien so verändert werden, daß ihre Adhärenzfähigkeit gehemmt ist [38, 39].

Auch für subinhibitorische Konzentrationen von Trimethoprim ist eine Wirkung auf jene genetischen Formationen zu registrieren, die für die Fimbrienexpression verantwortlich zeichnen [25, 29]. Vergleichbare Daten zur Wirksamkeit von L-Methionin und Nalidixinsäure liegen bisher nicht vor. In der vorliegenden Untersuchung war durch beide Medikamente eine Beeinflussung der Adhärenz der Mikroorganismen an den Uroepithelzellen zu erreichen; der Unterschied in der Signifikanz ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen. In-vitro-Untersuchungen zur Adhärenzfähigkeit von *Escherichia coli* an einer HEP2-Zellkulturlinie lassen vermuten, daß allein eine geringfügige Absenkung des pH-Wertes im Urin unter einer L-Methionin-Verordnung eine Rolle spielt [31]. In einer klinischen Studie zum Einfluß von Ofloxacin auf die bakterielle Zytoadhärenz konnte gezeigt werden, daß sich unter dem Einfluß des Gyrasehemmers der Anteil P-Pili-tragender *Escherichia coli*-Stämme signifikant verringert [14]. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen diesen Effekt allerdings nicht für Nalidixinsäure, aber in der Tendenz für L-Methionin. Bestimmungen der Virulenzeigenschaften uropathogener Mikroorganismen sind außerordentlich aufwendig. Sie ermöglichen Einsichten in Pathogenitätsmechanismen, die für die Harnwegsinfektion bedeutsam sind, besitzen gegenwärtig aber für Therapieentscheidungen insbesondere für chronische Erkrankungsverläufe keine Bedeutung [10, 13]. Der Einfluß von L-Methionin auf das Virulenzverhalten

von *Escherichia coli* kann aufgrund der begrenzten Untersuchungsergebnisse nur Tendenzen aufzeigen. Die Expression von K-Antigenen und eine Einschränkung des Vermögens zur Aerobactinbildung wurden nicht verändert. Interessanterweise fielen bei den an den Uroepithelzellen adhärennten *Escherichia coli*-Stämmen eine Zunahme der Fähigkeit zur Hämolysebildung und eine vermehrte Bildung von Adhärenzfaktoren auf. Ob diese Befunde pathogenetisch bedeutsam sind, müssen weitere Untersuchungen klären. Dazu sind In-vitro-Studien zur Prüfung eines Einflusses von L-Methionin auf die Aktivität chromosomaler und extrachromosomaler Strukturen, die die Virulenzfaktorexpression steuern, erforderlich.

Im Gegensatz zu den bereits etablierten Empfehlungen zur Reinfektionsprophylaxe mit Antibiotika oder Sulfonamiden, die bei einer länger dauernden Anwendung resistente Stämme selektieren, ist über eine Resistenzentwicklung gegenüber L-Methionin bei Mikroorganismen nichts bekannt. Obwohl nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen die Zahl der koloniebildenden Mikroorganismen im Urin nicht gesenkt werden konnte, scheint der wesentliche Behandlungserfolg über die Beeinflussung der bakteriellen Zytoadhärenz erklärbar zu sein. Neben einer Beeinflussung der Expression von Adhäsinen, die auf molekularer Ebene nachzuweisen wäre, ist eine Wirkung auf die Fimbrienexpression über eine Störung des Transportes der Fimbrienproteine durch die Bakterienzellwand vorstellbar. Damit kann L-Methionin zur Reinfektionsprophylaxe von Harnwegsinfektionen genutzt werden.

Die bekanntesten Nachteile der Chemoprophylaxe durch Antibiotika, die hauptsächlich in einer Selektion resistenter Keime bestehen, sind durch L-Methionin nicht zu erwarten.

LITERATUR

- Agace, W., S. Hedges, U. Andersson, J. Andersson, M. Ceska, C. Svanborg: Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 61 (1993), 602–609.
- Albini, E., E. Arena, G. Belluco, G. Marca: Adhesion of bacteria to human epithelial cells and bactericidal activity of fosfomicin trometamol. In: Neu, H. C., J. D. Williams (eds.): *New trends in urinary tract infection*. Karger, Basel 1988, p. 250–254.
- Bahakdi, S., M. Muhly, S. Korrom, G. Schmidt: Effects of *Escherichia coli* hemolysin on human monocytes: cytotoxic action and stimulation of interleukin 1 release. *J. Clin. Invest.* 85 (1990), 1746–1753.
- Batsford, S. R., A. Vogt: Acimethin®: Ist die bakteriostatische Wirkung allein durch pH-Erniedrigung zu erklären? *Info-Dienst, Gry-Foundation* 3 (1988), 34–38.
- Budde, E., W. Nimnich, G. Naumann: Lysozyme von aus dem Urin isolierten *E. coli*-R-Stämmen. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Org. A* 242 (1978), 462–467.
- Carlone, N. A., M. Borsotto, A. M. Caifini, D. Savoia: Attività comparative della norfloxacina e di altri chemioterapici sull'aderenza dei batteri del tratto uro-ovaginale alle cellule uroepiteliali. *G. Bacteriol. Virol. Immunol.* 78 (1985), 185–204.
- Donnenberg, M. S., B. Newman, S. J. Utsalo, A. L. Trifillis, J. R. Hebel, J. W. Warren: Internalization of *Escherichia coli* into human kidney epithelial cells: comparison of fecal and pyelonephritis-associated strains. *J. infect. Dis.* 169 (1994), 831–838.
- Evans, D. J., D. G. Evans, L. S. Young, J. Pitt: Hemagglutination typing of *E. coli*: definition of seren hemagglutination types. *J. Clin. Microbiol.* 12 (1980), 235–242.
- Foxman, B.: Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Amer. J. publ. Hlth* 80 (1990), 331–333.
- Foxman, B., L. Zhang, P. Tallmann, K. Palin, C. Rode, C. Bloch, B. Gillespie, C. F. Marrs: Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. *J. infect. Dis.* 172 (1995), 1536–1541.
- Fünfstück, R., U. Jansa, G. Stein, S. Schneider: Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Ein-Tages-Behandlung und einer Sieben-Tages-Behandlung mit Sulfamerazin/Trimethoprim (Berlocobin®) bei Patienten mit einer Harnwegsinfektion. *Z. ges. inn. Med.* 45 (1990), 1–5.
- Fünfstück, R., J. W. Smith, H. Tschäpe, G. Stein: Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin. Nephrol.* 47 (1997), 13–18.
- Fünfstück, R., H. Tschäpe, R. Volland, G. Stein: Virulence properties of *Escherichia coli* in patients with urinary tract infection. *Rec. Advanc. Chemother.* 2 (1994), 669–671.
- Fünfstück, R., M. Wolfram, E. Straube, G. Stein: The influence of ofloxacin (Tarivid®) on the parasite-host-relationship in patients with chronic urinary tract infections. *Poster. 4. Dtsch. Kgr. Infektions- und Tropenmedizin, Berlin* 12.–15. 3. 1997.
- Georgopoulos, A.: Diagnosis and treatment of the complicated and uncomplicated upper urinary tract infections. IV. *Deutsch-polnisch-tschechisches Sympos. „Aktuelle Aspekte der Hochdruck- und Nierenkrankheiten/ Grenzgebiete“*, Wroclaw 17.–19. 4. 1997.
- Georgopoulos, A., A. Buxbaum: Chemotherapie – Grundlagen der Therapie aus bakteriologischer Sicht. In: Fünfstück, R., E. Straube, G. Stein (Hrsg.): *Harnwegsinfektion – Pathogenetische, klinische und therapeutische Aspekte*. Lengerich, Berlin-Düsseldorf-Pabst 1997, S. 236–246.
- Granger, W., E. Presterl, S. Radosziczes, F. Thalhammer, W. Emminger: Die Therapie des Harnwegsinfektes. *Wien. med. Wschr.* 141 (1991), 544–551.
- Kinner, K.: Der Einfluß von peroral verabreichtem L-Methionin auf Leber, Pankreas und Säure/Basenhaushalt von gesunden Probanden. *Inaug.-Diss., Universität Freiburg* 1971.
- Klippel, K. F.: Dynamik von Harnwegsinfektionen unter der Anwendung von L-Methionin. *Therapiewoche* 34 (1984), 1–5.
- Kunin, C. M.: Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection: Additional considerations. *Clin. infect. Dis.* 15 (1992), 1041–1044.
- Mabeck, C. E.: Treatment of uncomplicated urinary tract infection in nonpregnant women. *Postgrad. Med. J.* 48 (1972), 69–75.
- Marre, R., J. Hacker: Role of S- and common type 1-fimbriae of *E. coli* in experimental upper and lower urinary tract infection. *Microb. Path.* 2 (1987), 223–226.
- Naber, K. G., W. Witte, A. Bauernfeind: Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen. *Nieren- und Hochdruckkrankh.* 25 (1996), 567–571.
- Nicolle, L. E., A. R. Ronald: Recurrent urinary tract infections in adult women: diagnosis and treatment. *Infect. Dis. Clin. N. Amer.* 1 (1987), 793–796.
- Ohlsen, H., R. Marre, J. Hacker: Einfluß von subinhibitorischen Konzentrationen des Antibiotikums Trimethoprim auf die Expression von S-Fimbrien und anderen Fimbrientypen des uropathogenen *E. coli*-Stammes 536. *20th Int. Congr. Chemotherapy, Sydney* 29. 6.–3. 7. 1997.

26. Omrod, D. J., S. Cawley, T. E. Miller: Cyclosporin A modulation of the acute inflammatory response: an explanation for the effect of CsA on host defence in infection. *J. Exp. Path.* 71 (1990), 69-82.
27. Parkkinen, J., A. Ristimäki, B. Westerlund: Binding of *Escherichia S-fimbriae* to cultured human endothelial cells. *Infect. Immun.* 57 (1989), 2256-2259.
28. Rugo, H. S., P. O'Hanley, A. G. Bishop, M. K. Pearce, J. S. Abrams, M. Howard, A. O'Garra: Local cytokine production in a murine model of *Escherichia coli* pyelonephritis. *J. Clin. Invest.* 89 (1992), 1032-1039.
29. Schaeffer, A. J., W. R. Schwan, S. J. Hultgren, J. L. Duncan: Relationship of type 1 pilus expression in *Escherichia coli* to ascending urinary tract infection in mice. *Infect. Immun.* 55 (1987), 373-380.
30. Schildbach, O.: Der Einfluß von L-Methionin und Nalidixinsäure zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit einer chronischen Harnwegsinfektion. Promot.-Schrift, Universität Jena 1997.
31. Schmidt, T.: In vitro-Untersuchungen zum Einfluß von Acimethin® auf die bakterielle Zytoadhärenz uropathogener *Escherichia coli*. Inaug.-Diss., Universität Jena 1997.
32. Smith, J. W.: Southwestern Internal Medicine Conference: Prognosis in pyelonephritis: Promise or progress? *Amer. J. med. Sci.* 297 (1989), 53-62.
33. Smith, H. W., M. B. Huggins: The association of the O18, K1 and H7 antigens and the Col-V-plasmid of a strain of *E. coli* with its virulence and immunogenicity. *J. gen. Microbiol.* 121 (1980), 387-400.
34. Springer, W., W. Goebel: Synthesis and secretion of hemolysin by *Escherichia coli*. *J. Bact.* 144 (1980), 53-59.
35. Stamm, W. E.: Criteria for the diagnosis of urinary tract infection and for the assessment of therapeutic effectiveness. *Infection* 20 (1992), S151-S152.
36. Svanborg-Eden, C.: Attachment of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* 15 (1978).
37. Tauchnitz, C.: Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion. *Nieren- u. Hochdruckkrh.* 25 (1996), 563-566.
38. Väisänen, V., K. Lounatmaa, T. K. Korhonen: Effects of sublethal concentrations of antimicrobial agents on the hemagglutination, adhesion and ultrastructure of pyelonephritogenic *Escherichia coli* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 (1982), 120-127.
39. Vosbeck, K., H. Mett, U. Huber, J. Bohn, M. Petignat: Effects of low concentrations of antibiotics on *Escherichia coli* adhesion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21 (1992), 864-869.

Für die Verfasser:
Prof. Dr. Reinhard Fünfstück,
Klinik für Innere Medizin IV,
Funktionsbereich Nephrologie,
Klinikum der Universität,
Erlanger Allee 101,
D-07740 Jena,

Telefon (0 36 41) 6 39 33 86,
Fax (0 36 41) 63 92 44.