

Oxolinsäure-Therapie bei Harnwegsinfektionen im Säuglingsalter

Von

I. MAROSVÁRI und M. SCHMIDT

II. Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen am 27. Mai 1976)

Bei 81% der untersuchten 350 Bakterienstämme konnte eine Oxolinsäureempfindlichkeit nachgewiesen werden. Gegen Oxolinsäure waren die Proteusstämmen wesentlich häufiger empfindlich als gegen Nalidixinsäure. Bei 15 Säuglingen mit Harnwegsinfektion (in 10 Fällen handelte es sich um eine Infektion der unteren und in 5 um eine der oberen Harnwege) war die Oxolinsäuretherapie erfolgreich. Nebenwirkungen meldeten sich in 2 Fällen in Form einer Schlafstörung. Durch die Oxolinsäure wird im Stuhl eine vorübergehende Vermehrung der resistenten Stämme herbeigeführt, allmählich kommt es aber zur Normalisierung der Flora. Reinfektionen waren nicht zu verzeichnen.

Zur Behandlung der Harnwegsinfektionen hat sich die Oxolinsäure für ein wertvolles Chemotherapeutikum erwiesen [1, 4]. Inbezug auf die Verwendung der Arznei in der Säuglings- und Kinderheilkunde stehen uns nur spärliche Daten zur Verfügung, es scheint aber, daß sie sich — ähnlich wie bei den Erwachsenen — in erster Linie zur Behandlung der Harnwegsinfektionen eignet. Was ihre Wirkung anbetrifft, ist sie der Nalidixinsäure ähnlich, das Spektrum der Oxolinsäure ist aber breiter, indem auch einige Staphylococcus aureus-Stämme auf die Behandlung reagieren. Als weitere Vorteile der Oxolinsäure gegenüber Nalidixinsäure sei ihre mindestens zehnmal geringere minimale Inhibitionskonzentration erwähnt und der Umstand, daß die Zahl der resistent gewordenen Stämme niedriger liegt [7]. Bei der Behandlung von

Harnwegsinfektionen, insbesondere in den rezidivierenden, ohne Obstruktion verlaufenden Fällen, ist es äußerst wichtig, daß durch das verwendete Medikament keine Vermehrung der resistenten Stämme in der Stuhlflora herbeigeführt werde, zumal dieser Umstand zur Harnwegsreinfektionen führen kann [10]. Laut LINCOLN und Mitarb. [5] war nach der Verabreichung von Nalidixinsäure in Kombination mit Chloramphenicol, Ampicillin, Tetracyclin, Sulfonamiden und Cephalexin im Stuhl die Vermehrung der resistenten Bakterienflora nachzuweisen.

In Harn- und Stuhlproben der an unserer Klinik behandelten Säuglingen wurde die Oxolinsäureempfindlichkeit der Bakterien und parallel damit ihre Empfindlichkeit gegenüber andere Chemotherapeutika untersucht. Bei den an einer Harnwegs-

infektion leidenden Patienten trachteten wir den therapeutischen Effekt der Oxolinsäure zu beurteilen und die Wirkung des Medikaments auf die Bakterienflora des Stuhls zu bestimmen.

MATERIAL UND METHODIK

Das Lebensalter unserer Patienten lag zwischen 1 Monat und 3 Jahren. Die Empfindlichkeit der aus den Proben gezüchteten Stämme wurde regelmäßig in bezug auf 12 Chemotherapeutika — Oxolinsäure und Nalidixinsäure inbegriffen — untersucht. Die Bestimmungen erfolgten mit der Scheibenmethode, zur Untersuchung der Oxolinsäureempfindlichkeit diente eine 5 µg Oxolinsäure enthaltende Scheibe.

Bei 15 Säuglingen kam das Medikament zur Behandlung der Harnwegsinfektion zur Anwendung. In mit Pyurie einhergehenden Fällen wurde als diagnostisches Kriterium der Harnwegsinfektion eine Keimzahl über 10^3 /ml im Katheterharn bzw. über 10/ml im mit Blasenpunktion gewonnen Harn betrachtet.

In 10 Fällen handelte es sich um eine Infektion der unteren Harnwege; als wichtigere klinische Symptome meldeten sich Pyurie, Bakteriurie und Fieber, welches allerdings 39 °C nicht erreichte; die Blutsenkungsgeschwindigkeit lag unter 30 mm/St. Drei Wochen nach Krankheitsbeginn ergab die beim fieberlosen, sich in gutem Allgemeinzustand befindlichen Säuglingen vorgenommene Konzentrationsprobe, bei negativem Harn, Normalwerte. Auf dem Isotopenrenogramm waren keine auf vesikorenalen Reflux bzw. ein Abflußhindernis weisende Zeichen zu beobachten. Der Serum-Kreatininwert lag im Normalbereich. In 7 Fällen handelte es sich um eine primäre Harnwegsinfektion und in 3 Fällen um eine rezurrente Infektion der unteren Harnwege.

Bei 5 an einer Harnwegsinfektion leidenden Patienten erhob sich der Verdacht einer die oberen Harnwege betreffenden Infektion (Pyelonephritis), in 2 Fällen lag nebst vesikorenalem Reflux eine Reinfektion vor. In 3 Fällen erreichte das Fieber 39 °C, die Blutsenkungsgeschwindigkeit stieg über 30 mm/St, die Isotopenrenogramm wies auf eine Harnpassagestörung und die Ergebnisse der Konzentrierungsprobe lagen unter dem dem Alter entsprechenden Normalwert (9). In der Differentialdiagnostik der unteren und oberen Harnwegsinfektion sind die bereits angeführten Parameter (Fieber, Blutsenkungsgeschwindigkeit, radiologische Abweichungen — Isotopenrenographie, Urographie, Miktionszystographie — Konzentrierungsprobe, Serum-Kreatinin) ausschlaggebend: Insofern mindestens 3 dieser Werte im erwähnten pathologischen Bereich liegen, muß die symptomatische Harnwegsinfektion für eine Infektion der oberen Harnwege, d.h. für Pyelonephritis diagnostiziert werden.

Die Dauer der Oxolinsäurebehandlung [oral, täglich 2mal, in Dosen von 20 mg/Körpergewicht kg] betrug bei Pyelonephritis 6 Wochen, in den beiden mit vesikorenalem Reflux komplizierten Fällen 3 Monate, bei Infektion der unteren Harnwege 2 Wochen und schließlich in den 3 rezurrenten Fällen 6 Monate.

Die Wirkung des Medikaments auf die Bakterienflora des Stuhls wurde unter Anwendung eines Rektaltampons untersucht. Vor der Oxolinsäurebehandlung sowie alle 10 Tage während der Therapie wurde aus dem Rektum mit Hilfe eines Wattebausches Material entnommen. Der Tampon wurde in 1,0 ml 0,9%-iger steriler Kochsalzlösung ausgewaschen und je 0,1 ml der Waschlösung auf Blutagar- bzw. Eosin-Methylenblau-Nährböden ausgestrichen. Anlässlich der Resistenzuntersuchung enthielten die Nährböden [Blut- und Eosin-Methylenblau-Agar] 5—10—20—30 µg/ml Oxolinsäure.

ERGEBNISSE

Die Oxolinsäure- und Nalidixinsäureempfindlichkeit der von den Patienten der drei Säuglingsabteilungen unserer Klinik stammenden Proben gezüchteten Bakterien veranschaulicht Tabelle I. Nebst den aus

TABELLE I
Antibiogramm gegen Oxolinsäure
und Nalidixinsäure

Bakterienstamm	Oxolinsäure		Nalidixinsäure	
	E+	R+	E+	R+
<i>E. coli</i>	154	6	153	7
<i>Klebsiella</i>	38	8	36	6
<i>Proteus mirabilis</i>	75	5	51	29
<i>Proteus vulgaris</i>	2	1	2	1
<i>Morganella</i>	5	—	5	—
<i>Providentia</i>	1	—	1	—
<i>Citrobacter</i>	4	1	4	1
<i>Ps. aeruginosa</i>	—	30	—	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	6	nicht untersucht	
<i>Streptococcus faecalis</i>	—	10	—	10
Insgesamt	285	67	252	84
	352		336	

E = Empfindlich; R = Resistent

Harnwegsinfektionen stammenden Proben wurden auch aus einem gemischten bakteriologischen Untersuchungsmaterial stammende Proben aufgearbeitet. Wie ersichtlich, lag die

Zahl der oxolinsäureempfindlichen *E. coli*-, *Klebsiella*- und *Proteus mirabilis*-Stämme auffallend hoch; die Prozentzahl der oxolinsäureempfindlichen *Proteus mirabilis*-Stämme betrug zwar nur 6,6%, gegenüber Nalidixinsäure waren jedoch bereits 57% der Stämme resistent. Die in den Stuhlproben gezüchteten *Pseudomonas aeruginosa*- und *Streptococcus faecalis*-Stämme waren ausnahmslos oxolinsäure- und nalidixinsäureresistent. Die Oxolinsäureempfindlichkeit sowie die Empfindlichkeit gegenüber vier andere, seltener angewandte Chemotherapeutika der in den aus den Harnwegsinfektionen stammenden Proben sind in Tabelle II dargestellt. Für die Infektion der unteren bzw. oberen Harnwege war in 11 Fällen *E. coli* verantwortlich. Bei Pyelonephritis wies das Züchtungsergebnis in zwei Fällen auf *Proteus mirabilis* und in 1 Fall (mittels Blasenpunktion entnommener Harn) auf eine *E. coli* + *Klebsiella*-Mischinfektion hin. Abgesehen vom letzterwähnten *E. coli*-Stamm, waren die übrigen *E. coli*-Stämme sowie die *Proteus*- und *Klebsiella*-Stämme oxolinsäure- und nalidixinsäureempfindlich. Gegenüber Nitrofurantoin zeigten die Bakterien entweder eine ausgeprägte (9 Fälle) oder eine mäßige Empfindlichkeit (6 Fälle). Auffallend war die häufige Ampicillinresistenz (12 Fälle). Gegenüber Neomycin zeigten die *Proteus*-Stämme eine Resistenz. Nach 3—4tägiger (Infektion der unteren Harnwege) bzw. 5—6tägiger (Pyelonephritis) Oxolinsäureverabreichung hörte die Bakteriurie bei unseren Patienten

TABELLE II
Bakteriumresistenzuntersuchungen in Harnwegsinfektionen⁺

Name, Alter (Monate), Geschlecht, Diagnose	Bakterium	Oxolin- säure	Nali- dixin- säure	Nitro- furan- toin	Ampi- cillin	Colimy- cin
1. G. B. ♂, 11, Cystitis haemorrhagica	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
2. I. H. ♂, 5, Cystitis haemorrhagica	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
3. S. Z. ♂, 1, Meningozele Cystitis reci- divans	<i>E. coli</i>	E	E	ME	R	E
4. Á. G. ♀, 34, Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
5. P. K. ♂, 8, Cystitis recidivans	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
6. K. A. ♂, 10, Pyelonephritis chronica, Nephrocalcinosis	<i>Proteus mirabilis</i>	E	E	ME	R	R
7. F. T. ♂, 23, Pyelonephritis chronica, Stenosis pyelo-ureteralis	<i>Proteus mirabilis</i>	E	E	ME	E	R
8. J. SZ. ♂, 11, Cystitis recidivans, Meningomyelozele op.	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
9. G. B. ♂, 11, Cystitis acuta	<i>Proteus mirabilis</i>	E	E	ME	E	R
10. G. N. ♂, 8, Cystitis acuta	<i>E. coli</i>	E	E	ME	R	E
11. GY. B. ♂, 3, Cystitis acuta	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
12. CS. H. ♂, 6, Pyelonephritis chronica, Reflux vesico-renal is l. u. operatus	<i>Klebsiella, E. coli</i>	E R	E R	ME E	R R	E E
13. É. B. ♀, 5, Pyelonephritis chronica. Ren et ureter duplex l. u. VUR	<i>E. coli</i>	E	E	E	E	E
14. K. L. ♀, 5, Cystitis acuta	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E
15. A. B. ♂, 1, Cystitis acuta	<i>E. coli</i>	E	E	E	R	E

+ = Mit Scheibenmethode
E = Empfindlich
R = Resistent
ME = Mäßig empfindlich

auf und auch der Harnbefund beserte sich. In Fall Nr. 12. kam es zu einer kombinierten Trimethoprim Sulfamethoxazol-Oxolinsäure-Therapie. Im Laufe der Oxolinsäurebehandlung meldeten sich weder Rezidive noch Reinfektionen. Was die Nebenwirkungen anbelangt, war keine Leberfunktionsstörung oder Schädigung der Blutbildungsorgane zu beobachten; nach Aussage der Eltern meldeten sich bei 2 Säuglingen Schlafstörungen

während der Kur, diese konnten jedoch durch Barbituratgabe behoben werden.

Die Einwirkung der Oxolinsäure auf die Bakterienflora des Stuhls haben wir in 14 Fällen untersucht. In 12 Fällen erschienen am 7.—10. Tag nach Behandlungsbeginn oxolinsäure-resistente Darmbakterien. Die Resistenz übertraf 30 µg/ml. In 2 Fällen entwickelte sich im Laufe der Medikation keine resistente Flora; bei

Dauerbehandlung ließen sich dagegen in der 7.—10. Woche bereits keine oder nur vereinzelte resistente Kolonien nachweisen.

BESPRECHUNG

Bei einer das erstmalig auftretenden Infektion der unteren Harnwege muß man im allgemeinen mit Krankheitserregern (*E. coli*) rechnen, die nicht nur gegen Sulfonamid, sondern meistens auch gegen Nitrofurantoin-, Nalidixinsäure sowie Trimethoprim + Sulfamethoxazol empfindlich sind. Die anhand der Resistenzuntersuchung durchgeführte 2wöchige Behandlung ist im allgemeinen ausreichend. In rezidivierenden Fällen empfiehlt es sich auch die Rolle der prädisponierenden Faktoren (z. B. Vulvitis, Vaginitis) zu untersuchen. Im Falle chronischer, rezidivierender Infektionen der unteren Harnwege ist manchmal eine monate- oder sogar jahrelang dauernde prophylaktische Chemotherapie notwendig.

Bei oberer Harnwegsinfektion halten wir bereits das erstmalig eine 6wöchige, manchmal auch kombinierte Behandlung für nötig. Eine chronische Infektion der oberen Harnwege beansprucht meistens ebenfalls eine monate- bzw. jahrelang angewandte Chemoprophylaxe [3].

Bei Säuglingen oder Kleinkindern eignet sich die Sulfonamidtherapie nur zur kurzfristiger Behandlung der unteren Harnwegsinfektion. Obwohl durch Nitrofurantoin keine Vermehrung der resistenten Stämme im Stuhl

herbeigeführt wird, ist bei Säuglingen wegen des sich im Laufe der Kur meldenden häufigen Erbrechen nicht selten die Unterbrechung der Medikation erforderlich. In diesen Fällen scheint die therapeutische Anwendung von Trimethoprim + Sulfamethoxazol vorteilhafter zu sein. In den aus gemischten bakteriologischen Untersuchungsmaterial stammenden Proben erwiesen sich 72% der Stämme als empfindlich, im Zusammenhang mit der Dauertherapie stehen uns nur spärliche Erfahrungen zur Verfügung. Ampicillin eignet sich ohne Resistenzuntersuchung zur Behandlung einer Harnwegsinfektion im Kindesalter scheinbar nicht [2]. Die hohe Zahl der eine Harnwegsinfektion herbeiführenden Ampicillin-resistenten Stämme lag auch in unserem Material hoch. Angesichts der sich häufig entwickelnden Frühresistenz dürfte Nalidixinsäure nur zu kurzfristigen Behandlungen empfohlen werden [8].

In der Säuglingsheilkunde hat sich zur Behandlung der Harnwegsinfektion die Oxolinsäure gut bewährt. 81% der von uns untersuchten Bakterienstämme zeigte eine Oxolinsäureempfindlichkeit. Die aus den Fällen mit Harnwegsinfektion stammenden *Proteus*- und *E. coli*-Stämme waren (mit der Ausnahme eines Stammes) Oxolinsäureempfindlich. Die Therapie führte in kurzer Zeit zur Behebung der Bakteriurie und der Pyurie, die Patienten wurden in einigen Tagen fieberlos, ihr Appetit kehrte zurück. Im Harn kann eine die minimale Hemmkonzentration des Medikaments weit übertreffende konstante Kon-

zentration erreicht werden, und zwar genügt zur Ausbildung dieses Zustands bereits eine 3tägige Verabreichung der Oxolinsäure. Bei Erwachsenen gewährleistet eine täglich zweimalige Einnahme des Medikaments im Harn eine 24 Stunden lang haltende adäquate Konzentration [6].

Wahrscheinlich wegen der die Stuhlflora betreffenden provisorischen Wirkung des Pharmakons meldete sich bei unseren Patienten im Laufe der Oxolinsäurekur keine Reinfektion.

Zur genaueren Klärung der Möglichkeiten und Wirkungen der long term Oxolinsäuretherapie sind — sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern — weitere Untersuchungen erforderlich.

LITERATUR

1. ATLAS, E., CLARK, H., SILVERBLATT, D., TIRCK, M.: Nalidixinic acid and oxolinic acid in the treatment of chronic bacteriuria. *Ann. intern. Med.* **70**, 713 (1969).
2. BÖSE, W., KARAMA, A.: Controlled trial of Cotrimoxazole in children with urinary-tract infection. *Lancet* **2**, 614 (1975).
3. DASCHNER, F., MARGET, W.: Treatment of recurrent urinary tract infection in children. *Acta paediat. scand.* **64**, 105 (1975).
4. GRUNEBERG, R. N.: Oxolinic acid in urinary infections. *Lancet* **2**, 1088 (1974).
5. LINCOLN, K., LIDIN-JANSON, G., WINBERG, J.: Faecal and periurethral flora after oral administration of sulfonamide, nitrofurantoin and nalidixic acid. *Acta paediat. scand.* **61**, 643 (1972).
6. MÄNNISTÖ, P. T.: Pharmacokinetic of nalidixinic acid and oxolinic acid in healthy women. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 44 (1975).
7. RINGEL, S. M., TURNER, F. J., ROEMER, S.: Oxolinic acid, a new synthetic antimicrobial agent. III. Concentrations in serum, urine and renal tissue. *Antimicrob. Agents Chemotherap.* **486** (1967).
8. SIGEL, A.: *Lehrbuch der Kinderurologie*. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
9. WINBERG, J.: Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. *Acta paediat. scand.* **48**, 318 (1959).
10. WINBERG, J., BERGSTRÖM, K., LINCOLN, K., LIDIN-JANSON, G.: Treatment trials in urinary tract infections (UTI) with special reference to the effect of antimicrobials on the fecal and periurethral flora. *Clin. Nephrol.* **1**, 143 (1973).

Dr. I. MAROSVÁRI

Tűzoltó u. 9.

H-1094 Budapest, Ungarn