

Akute Harnwegsinfektionen, Teil 1: HWI in der Praxis

Philip Tarr^a, Katrin Baumann^b, Astrid Wallnöfer^b, Franziska Zimmerli^c, Daniela Maritz^a, Ursula Burri^a, Martin Egger^d, Olivier Clerc^e, Enos Bernasconi^f, Helen Kovari^g, Laurence Senn^h

Quintessenz


- Akute Blasenentzündungen sind bei Frauen weit häufiger als bei Männern. Wenn die Diagnose klinisch klar ist, dann bringt ein positiver Urinstreifentest keine zusätzliche Information; umgekehrt haben bis zu 30% der Frauen mit HWI einen negativen Streifentest.
- Bei typischen HWI-Symptomen (Dysurie, Pollakisurie, Harndrang) ist auch das Wachstum in der Urinkultur von 10²-kompatiblen Keimen/ml (Frau) oder 10³ (Mann) diagnostisch.
- Bei einer unkomplizierten Zystitis kommt es auch ohne Antibiotika sehr selten zu einer Sepsis oder Pyelonephritis. Die Symptome verschwinden in ca. 50% auch ohne Antibiotika und mit Ibuprofen möglicherweise gleich schnell wie mit Antibiotika.
- Es wird vermehrt auf antibiotikafreie Zystistherapien hingewiesen, denn Antibiotika verursachen ökologische Kollateralschäden: Sie begünstigen die Kolonisation und Infektion mit antibiotikaresistenten Keimen.
- Rezidivierende HWI sollen nur mit einer Antibiotikadauerprophylaxe behandelt werden, wenn nicht-antibiotische Strategien nicht ausreichen. Daten zu Cranberryprodukten sind nicht überzeugend; vaginale Probiotika scheinen vielversprechend.

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen in der Praxis. Sie gelten als unkompliziert, wenn keine strukturellen oder funktionalen Veränderungen des Urogenitaltrakts vorliegen. Viele Kolleginnen und Kollegen fühlen sich zu Recht verunsichert, denn die antibiotische Resistenzlage hat sich in den letzten Jahren deutlich verschlechtert. Ziel dieses Artikels ist es, Grundlegendes zu HWI sowie neue Trends bezüglich antibiotikafreier Therapie für Praktikerinnen und Praktiker zusammenzufassen.



Philip Tarr

HWI sind häufig, vor allem bei jungen gesunden Frauen

Etwa die Hälfte aller Frauen ist mindestens einmal im Leben von einer unkomplizierten Zystitis betroffen, und 30–40% dieser Frauen erleiden mindestens ein Rezidiv (Abb. 1 ). Fast jede dritte Frau ist bis zum Alter von 25 Jahren mit Antibiotika gegen einen HWI behandelt worden. Auf 20 Frauen mit Zystitis kommt höchstens eine, bei der es zur Pyelonephritis kommt. Sexuell aktive Frauen sind häufiger von HWI betroffen. Spermizide, mit welchen viele Kondome imprägniert sind, stellen einen wichtigen Risikofaktor dar. Bei über

50-jährigen Frauen ist die HWI-Inzidenz deutlich tiefer als bei jungen Frauen. Diabetes mellitus erhöht das HWI-Risiko. Nicht einheitlich nachgewiesen ist der Einfluss von vaginaler Trockenheit und Nierensteinen. Als Risikofaktoren *nicht* belegt sind Kälteexpositionen, gemeinsames Baden, Hallenbadbesuche, vaginales Duscheln nach dem Sex, chronisches «zu lange warten» mit Wasserlösen, Tampons, enge Unterwäsche, geringe Trinkmengen und Wischen mit Toilettenpapier von hinten nach vorn [1].

Leider keine grundlegend neuen Erkenntnisse in den letzten 20 Jahren

Die Mehrzahl der unkomplizierten Zystitiden wird durch *E. coli* verursacht (75–95%), gefolgt von *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, Enterokokken und, vor allem bei jungen Frauen, *Staphylococcus saprophyticus*. *Staph. aureus* im Urin entspricht selten einem primären HWI; häufiger ist eine Bakteriämie mit sekundärer Streuung in den Urin – bei *Staph. aureus* im Urin sollten deshalb Blutkulturen abgenommen werden.

Die am Perineum angesiedelten Darmkeime gelangen in Vagina und Urethra und steigen in die Blase auf. Wie das genau geht, wissen wir auch heute nicht im Detail. Gefördert wird dies durch Sex (z.T. werden *E. coli* auch zwischen Sexpartnern übertragen), die kurze Harnröhre der Frau und durch die Fähigkeit von uropathogenen *E.-coli*-Stämmen, sich an urogenitale Epithelzellen anzuheften. Auch genetische Veranlagung (gewisse Blutgruppenantigene) wird als prädisponierender Faktor diskutiert.

Urinstreifentest: bei klaren HWI-Symptomen keine zusätzliche Information

Liegen bei einer jungen Frau HWI-Symptome wie Dysurie, Harndrang und Pollakisurie vor, dann beträgt die

^a Infektiologie und Spitalhygiene, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Bruderholz

^b FMH Innere Medizin, Muttenz BL

^c Frauenklinik, Kantonsspital Baselland, Bruderholz

^d Medizinische Klinik, Regionalspital Emmental, Burgdorf

^e Service de médecine et maladies infectieuses, Hôpital Neuchâtelais, Neuchâtel

^f Servizio Malattie Infettive, Ospedale Regionale, Lugano

^g Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitäts-Spital Zürich, Universität Zürich

^h Service de Médecine Préventive Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

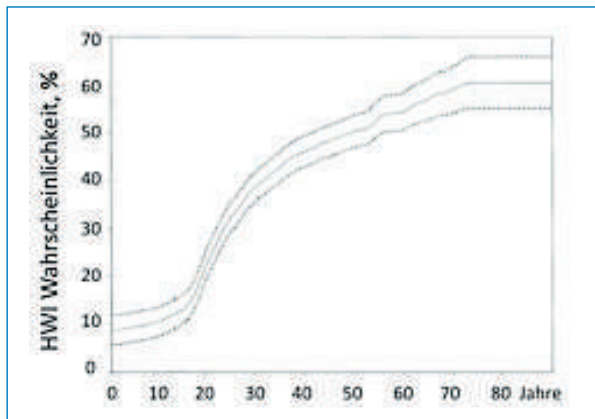


Abbildung 1
 Kumulative Wahrscheinlichkeit (und 95%-Konfidenzintervall), eine Harnwegsinfektion zu erleiden, gemäss Telefoninterviews mit 2000 zufällig ausgewählten, >18-jährigen Frauen in den USA im Jahr 1996. Das Risiko steigt im Adoleszentenalter, parallel zum Beginn der sexuellen Aktivität.
 (Modifiziert nach Foxman B: Ann Epidemiol. 2000;10:509–15, mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Zystitis >50%; bei fehlendem vaginalem Ausfluss ist die Wahrscheinlichkeit noch höher. Treten dieselben Symptome wiederholt auf, so liegt in ca. 90% ein HWI vor. Eine Pyelonephritis wird suggeriert, wenn ≥ 1 der folgenden Symptome vorliegen: Fieber, Schüttelfrost, schlechter Allgemeinzustand, Übelkeit, lumbale oder Flankenschmerzen oder Flankenklöpfdolenz.

Ein positiver Urinstreifentest liefert bei suggestiver Anamnese für einen HWI keine zusätzliche Information. Zudem kann bei negativem Streifenentest (kein Nitrit, keine Leukozyten) eine Zystitis nicht ausgeschlossen werden, denn die Sensitivität beträgt nur ca. 75%. Liegen im Urinsediment <10 Leukozyten pro Gesichtsfeld vor, ist ein HWI unwahrscheinlich. Ein «kontaminierter» Urin (≥ 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld) ist nicht verwertbar.

Urinkulturen werden zunehmend wichtiger

Bisher wurden Urinkulturen vor allem bei Patientinnen mit komplizierter Zystitis und bei Pyelonephritis empfohlen. Die Resistenzraten von *E. coli* haben aber in den letzten Jahren auch bei der unkomplizierten Zystitis dramatisch zugenommen (www.anresis.ch). Die Resistenzentwicklung ist insbesondere bei den Quinolonen besorgniserregend, denn Quinolone waren bisher in der Schweiz bei HWI die am häufigsten verschriebenen Antibiotika. Aktuell sind ca. 15–20% der *E. coli* im Urin resistent auf Quinolone; 1999 waren es erst 2,5%. Zudem sind 20–25% der *E. coli* resistent auf Cotrimoxazol und ca. 15% resistent auf Amoxicillin-Clavulansäure [2, 3]. Nach Spitalaufenthalt und/oder Antibiotikatherapie in den vorgängigen drei Monaten sind die Resistenzraten deutlich höher [4]. In 4–8% liegen «extended spectrum beta lactamase»(-ESBL-)produzierende *E. coli* vor, teilweise nach Auslandsreisen (Balkan, Indien). Aufgrund dieser zunehmenden Resistenzraten empfehlen zahlreiche Experten, Urinkulturen nicht nur bei Pa-

tienten mit erhöhtem Risiko für einen komplizierten Verlauf (Tab. 1 ↻), sondern auch bei erstmaligem, unkompliziertem HWI anzulegen. Demgegenüber stehen das steigende Interesse an symptomorientierter, antibiotikafreier HWI-Therapie und die Kosten: Im «Uricult» (9.3 Taxpunkte [TP]) lassen sich Infektionen mit einem einzigen Keim ab einer Keimzahl von 10^4 /ml gut erfassen. Reguläre Urinkulturen sind teurer (34 TP). Mit beiden Methoden kostet die Sensibilitätsstestung separat 76 TP. Eine Urinkultur nach klinisch erfolgreicher Therapie ist ausser in der Schwangerschaft nicht nötig. Kultiviert wird der Mittelstrahlurin, ohne lokale Desinfektion. Bei typischer Klinik ist auch ein Wachstum von nur 10^2 /ml (bei 30–50% der Frauen) bzw. 10^3 /ml (Männer) uropathogenen Keimen diagnostisch.

Eine unkomplizierte Zystitis heilt oft auch ohne Antibiotika

Der Verlauf einer Zystitis ist meist günstig. Das Risiko einer Pyelonephritis oder Sepsis ist auch ohne Antibiotikatherapie sehr gering. Früher wurde übrigens abgewartet, und Antibiotika wurden gezielt eingesetzt, erst nach Vorliegen der Urinkulturergebnisse. HWI-Symptome und Bakteriurie treten interessanterweise oft unabhängig voneinander auf – gut ein Viertel der Patientinnen mit typischen Symptomen hat negative Urinkulturen. Ohne Antibiotika gehen bei 25–60% der Frauen die Symptome nach 4–7 Tagen weg – mit Antibiotika sind es 75–80%. Ist der Keim antibiotikaresistent oder nimmt die Frau keine Antibiotika, so ist die Symptombdauer um ca. 50–60% länger. Nimmt die Patientin die Ärztin als positiv und zuversichtlich wahr, dauern die Symptome weniger lang.

Zunehmendes Interesse an antibiotikafreier Therapie

Mit einer antibiotischen Therapie verschwinden Zystitis-symptome (und Bakteriurie) also häufiger und schneller als ohne Therapie. Dies war jahrelang der Fokus der HWI-Therapieforschung. Zwei wichtige neue Trends sind heute erkennbar:

- 1) Vermehrtes Interesse an der Sichtweise der Patientin (Symptombesserung) im Gegensatz zum kurzfristigen mikrobiologischen Erfolg der Therapie.
- 2) Zunehmende Sorgen über ökologische Kollateralschäden, die Antibiotika an der bakteriellen Normalflora in Darm und Vagina verursachen. Antibiotika begünstigen die Kolonisation und Infektion mit multiresistenten Keimen, denn die Normalflora spielt eine wichtige Rolle bei der Eindämmung von endogenen pathogenen Keimen und bei der Abwehr gegen die Besiedlung mit exogenen Keimen. In neuen Richtlinien werden deshalb vermehrt die Harmlosigkeit der Zystitis und der Wert einer gesunden Normalflora betont [5]. Eine nicht-antibiotische Behandlung ist bei unkomplizierten Blasenentzündungen ein gangbarer Weg und wird von natürlich orientierten Patientinnen und Ärztinnen seit vielen Jahren so praktiziert. Gemäss neuer-

Tabelle 1

Patientinnen mit erhöhtem Risiko für einen komplizierten HWI-Verlauf, empfohlene Indikationen für Urinkultur.

- Fieber, reduzierter Allgemeinzustand, Übelkeit (Pyelonephritis?)
- Symptome ausgeprägter/anders als üblich
- Symptome persistieren >5-7 Tage
- Rezidivierende HWI
- Pyelonephritis in Anamnese
- Patientin aktuell oder in den letzten 3 Monaten hospitalisiert oder mit Antibiotika behandelt (erhöhtes Resistenzrisiko)
- Resistenter Keim in Anamnese
- Alters- oder Pflegeheimbewohnerin
- Patientin hat Dauer-Urinkatheter, Ureteralstent oder Nephrostomiekatheter
- Schwangerschaft
- Immunsuppression
- Patientin ist polymorbid, inkl. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz
- Urolithiasis, Stauung der oberen Harnwege, vorheriger urologischer Eingriff, anatomische Abnormalität (z.B. Zystozele), Blasenentleerungsprobleme (z.B. bei Paraplegie)
- Mann → chronische Prostatitis erwägen, vor allem wenn rezidivierende HWI

ren Daten lindert Ibuprofen die HWI-Symptome gleich gut und gleich schnell wie Ciprofloxacin [6]. Antibiotika können zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt werden, falls der Verlauf unbefriedigend ist. Das Berner Institut für Hausarztmedizin und das Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern koordinieren aktuell eine randomisierte Doppelblindstudie (Norfloxacin vs. Diclofenac) bei unkomplizierter Zystitis, siehe www.biham.unibe.ch/content/forschung/laufende_projekte/index_ger.html.


Quinolone sind nicht mehr Therapie der Wahl

Nitrofurantoin, Fosfomycin und Cotrimoxazol werden neu als Antibiotika der ersten Wahl zur empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen. Sie können auch in der Schwangerschaft verwendet werden (Ausnahme: kein Cotrimoxazol kurz vor Termin). Für Nitrofurantoin (2x 100 mg/d für 5 Tage) und Fosfomycin (3-g-Einzeldosis) sind die Resistenzraten momentan noch sehr tief [2]. Beide verursachen geringe Kollateralschäden, und auch ESBL-Keime sind darauf meist empfindlich [5]. Die renalen Parenchymkonzentrationen sind aber ungenügend zur Behandlung einer Pyelonephritis (Indikation nur für Zystitis). Zudem ist *S. saprophyticus* intrinsisch resistent auf Fosfomycin. Cotrimoxazol (2x 160/800 mg/d für 3 Tage) ist gut wirksam und verursacht wenig Kollateralschäden, wird aber nicht empfohlen bei einer lokalen Resistenzrate von >20%. Wegen der extrem hohen Urogenitalkonzentration ist Cotrimoxazol aber auch bei resistenten *E. coli* in ca. 50% wirksam.

Aufgrund der grossen Kollateralschäden sollten Quinolone nicht mehr als empirische Therapie bei HWI eingesetzt werden. Quinolone werden nur noch bei der unkomplizierten Pyelonephritis oder in komplexen Situationen empfohlen – nach Rücksprache mit einer Spezialistin. Betalaktame, zum Beispiel Amoxicillin-Clavulansäure oder Cefuroxim, sind bei HWI weniger wirksam und

verursachen relevante Kollateralschäden. Sie sind daher nur 2. Wahl. Ihre Anwendung in der Schwangerschaft ist erlaubt.

Rezidivierende HWI: Cranberrydaten sind nicht überzeugend

Frauen mit einem ersten HWI erleben in 30–40% rezidivierende Blasenentzündungen. Bei älteren, nicht aber jüngeren Patientinnen liegt oft eine komplizierte Zystitis vor, mit anatomischen, funktionalen oder metabolischen Abnormalitäten. Das langfristige Ziel der Therapie rezidivierender HWI ist die Verbesserung der Lebensqualität, in erster Linie mit nicht-antibiotischen Mitteln (Abb. 2 ). Für die Wirksamkeit vieler dieser Methoden, wie die beliebten Cranberryprodukte, gibt es zwar kaum überzeugende Daten. Sie können aber empfohlen werden, da sie kaum Nebenwirkungen haben und viele Frauen von ihrer Wirksamkeit überzeugt sind. Probiotische Produkte werden von Frauen mit rezidivierenden HWI seit vielen Jahren vaginal appliziert; gemäss einer kürzlichen, gut gemachten Studie sind vaginale Laktobazillen tatsächlich wirksam [7]. Orale Östrogene reduzieren HWI-Raten nicht, und mit topischen vaginalen Östrogenen wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Erfolgsraten erzielt. Uro-Vaxom, ein orales Präparat mit inaktivierten *E. coli*, ist möglicherweise wirksam, aber die Datenqualität ist ungenügend.

Wichtig ist auch, dass die Praktikerin im Detail erfragt, inwiefern Faktoren wie exzessive Intimhygiene, mechanische Irritation wegen häufigen Sex und/oder inadäquater Lubrikation, postmenopausale Vulvovaginalatrophie, Allergie auf Intimprodukte oder sexuell übertragbare Infektionen (bakterielle Vaginose, Candida, Trichomonaden, Herpes) eine Rolle spielen. Denn auch diese Faktoren können HWI-Symptome wie Harn-drang, Pollakisurie und Hämaturie verursachen und eventuell HWI begünstigen.

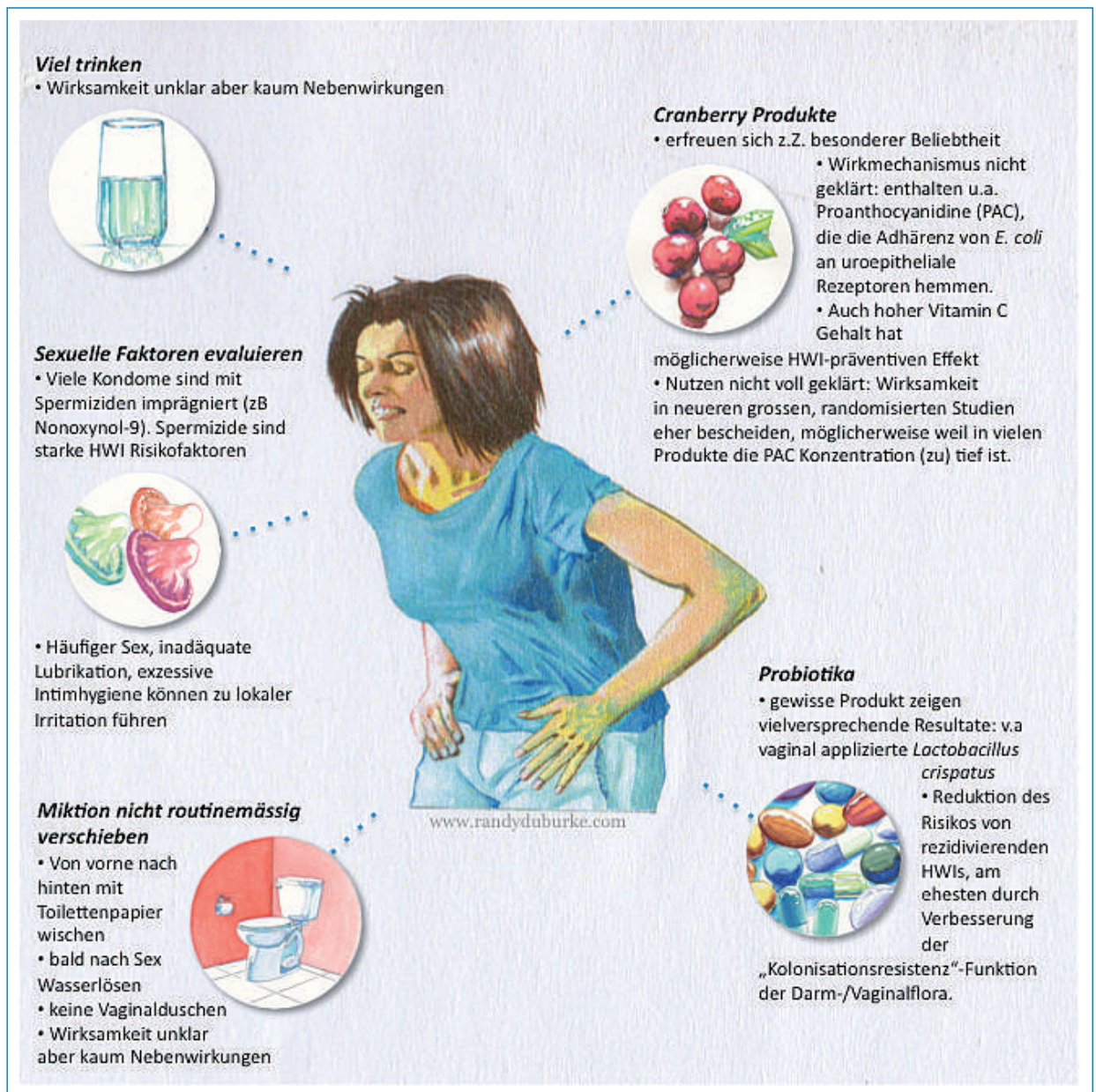


Abbildung 2
Nicht-antibiotische Strategien bei rezidivierenden Blasenentzündungen.

Erst wenn nicht-antibiotische Massnahmen oder eine postkoitale Antibiotikaphylaxe nicht ausreichen, soll eine Antibiotikadauerphylaxe diskutiert werden. Eine tägliche Einnahme von Cotrimoxazol führt aber innerhalb eines Monats zu Trägertum mit resistenten Darmbakterien und ist dann zur HWI-Phylaxe nicht mehr wirksam. Bei schwierigen Situationen (grosser Leidensdruck, wiederholte Pyelonephritis, Sepsis) empfiehlt sich die Rücksprache mit einem Infektiologen.

**HWI bei Männern:
chronische Prostatitis erwägen**

Junge Männer sind rund 30-mal seltener von akuten HWI betroffen als Frauen. Bei alten Männern ist der

Unterschied kleiner. Die Prostatahyperplasie ist der wichtigste pathogenetische Mechanismus, aber eine urologische Abklärung zeigt sonst meist keine Abnormalitäten. Bei rezidivierenden HWI finden sich ab und zu Urethrastrikturen oder Prostatasteine, aber in erster Linie soll hier eine chronische Prostatitis gesucht werden [8]. Diese wird durch Urinkulturen vor und nach Prostatamassage diagnostiziert. Viele Antibiotika penetrieren schlecht in die Prostata: Quinolone (für mindestens 4–6 Wochen) sind bei sensiblem Keim Mittel der Wahl. Bei den meisten Männern mit chronischer Prostatitis gelingt kein Keimnachweis (nicht-bakterielle chronische Prostatitis), und die Ätiologie bleibt unklar.

Danksagung

Die Autoren danken Randy DuBurke, Binningen BL (www.randydu-burke.com), für die Anfertigung der Illustrationen und Dr. Susanne Graf, Kantonsspital Baselland, für wertvolle Mikrobiologie-Diskussionen.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Philip Tarr
Leitender Arzt
Infektiologie und Spitalhygiene
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)

Literatur

- 1 Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028–37.
- 2 Savaria F, Zbinden R, Wüst J, et al. Antibiotikaresistenzen von *E. coli* in Urinproben: Prävalenzdaten dreier Laboratorien im Raum Zürich von 1985 bis 2010. *Praxis.* 2012;101:573–9.
- 3 Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:69–76.
- 4 Kronenberg A, Koenig S, Droz S, et al. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the out-patient setting. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1845–51.
- 5 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103–e120. cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.full?ijkey=Evnl1QGFzwH8Xrj3&keytype=ref
- 6 Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Medicine.* 2010;8:30.
- 7 Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1212–7.
- 8 Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1641–52.