

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei der Frau

Risikofaktoren, diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

**CHRISTOPH SCHNEIDER,
DANIELE PERUCCHINI**

Harnwegsinfekte (HWI) stellen eine der häufigsten Infektionserkrankungen in der Praxis dar. Trotzdem treten immer wieder Unsicherheiten auf: Welche Diagnostik muss durchgeführt werden? Welches Antibiotikum soll verschrieben werden? Wie lange soll die Therapie dauern? In diesem Artikel soll daher der aktuelle Stand der Diagnostik und Therapie dargestellt werden.

Einleitung

Pro Jahr erkranken 10 bis 15 Prozent der Frauen an einem HWI (1). Nach Schätzungen wird in den USA jährlich über 1 Milliarde Dollar für die Therapie ausgegeben (2). Das Risiko, einmal im Leben an einem HWI zu erkranken, beträgt für Frauen 50 bis 70 Prozent, und 20 bis 30 Prozent werden rezidivierende HWI erleiden (3). Dabei treten die Infekte in ver-

schiedenen Altersgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit auf (*Abbildung*). Bei Mädchen im Vorschulalter (3 Monate bis 6 Jahre) tritt ein HWI in 4,5 Prozent auf, bei sexuell aktiven jungen Frauen in 1 bis 4 Prozent und bei Frauen nach dem 65. Lebensjahr in 10 bis 20 Prozent. Das Risiko, einen HWI zu erleiden, ist für Frauen gegenüber Männern aufgrund der Anatomie mit kurzer Urethra und der Nähe des Meatus internus urethrae zum Anus erhöht.

Bei den meisten akuten Infektionen des unteren Harntraktes handelt es sich um «unkomplizierte HWI». Dies bedeutet, dass keine Zeichen für eine Infektion des oberen Harntraktes (Fieber, Schüttelfrost oder Flankenschmerzen) und keine anderen Risikofaktoren für einen «komplizierten HWI» wie Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Zustand nach Pyelonephritis, Immunsuppression, Symptomatik seit mehr als 14 Tagen oder Anomalie des Harntraktes bestehen.

Risikofaktoren

Das Spektrum der Risikofaktoren für einen HWI unterscheidet sich bei prä- und postmenopausalen Frauen, sodass diese getrennt angesehen werden müssen.

Bei prämenopausalen Frauen steht die sexuelle Aktivität als Risikofaktor im Vordergrund. Das relative Risiko, innerhalb von 48 Stunden nach Geschlechtsverkehr einen HWI zu erleiden, ist um den Faktor 60 erhöht (4). Weitere unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von HWI sind anamnestisch rezidivierende HWI, Verwendung von spermizidhaltigen Kontrazeptiva (Diaphragma, Kondome) sowie eine antibiotische Therapie in den letzten zwei bis vier Wochen. In einer multivariaten Analyse von Scholes et al. (5) war der

Merk-sätze

- Bei prämenopausalen Frauen steht die sexuelle Aktivität als Risikofaktor für einen Harnwegsinfekt (HWI) im Vordergrund.
- Bei postmenopausalen Frauen mit Urininkontinenz, Zystozele oder Restharn tritt ein HWI gehäuft auf.
- Patientinnen mit Dysurie, Pollakisurie, imperativem Harndrang und Hämaturie leiden mit hoher Wahrscheinlichkeit an einem HWI.
- Co-trimoxazol für 3 Tage ist die Therapie der ersten Wahl bei unkompliziertem HWI. Allerdings sind *E. coli* zunehmend resistent gegen das Antibiotikum.
- In diesen Fällen werden Norfloxacin und vor allem Fosfomycin-trometamol eingesetzt. Letzteres ist sehr gut verträglich und kann in Einmaldosis verabreicht werden. Gegen die Substanz gibt es zudem kaum Resistenzen. Eine weitere Alternative ist Nitrofurantoin.
- Gut instruierte Patientinnen können eine intermittierende Selbsttherapie durchführen.
- Die regelmässige Einnahme von Obst und Beerensäften soll eine gewisse protektive Wirkung gegenüber HWI haben.

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei der Frau

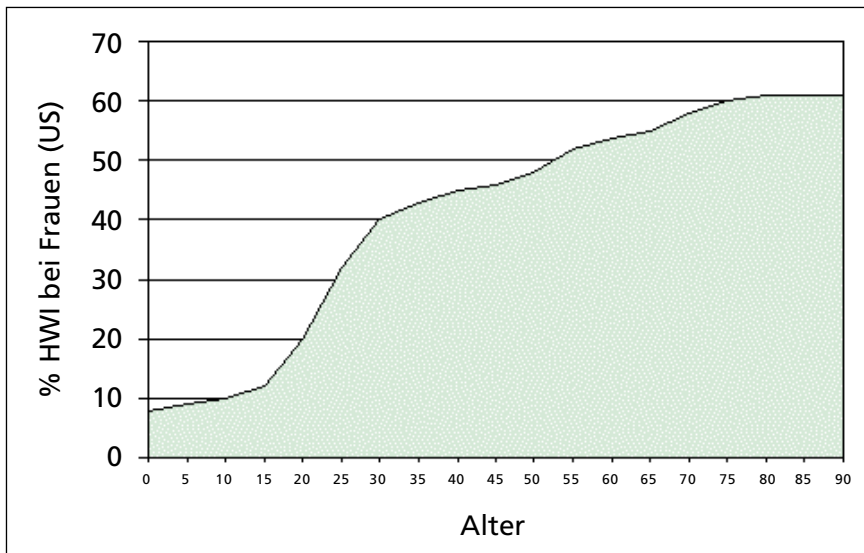


Abbildung: Altersabhängige Häufigkeit von HWI bei Frauen in den USA (1)

grösste Risikofaktor die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs im letzten Monat. Weitere Risikofaktoren, welche in der multivariaten Analyse mit einer erhöhten Frequenz von rezidivierenden HWI verbunden waren, sind der Gebrauch von Spermiziden im letzten Jahr, Partnerwechsel in den letzten zwölf Monaten, erster HWI im Alter von unter 15 Jahren und eine Mutter mit HWI. Die Analyse von Scholes et al. (5) zeigte keine Assoziation mit prä- und postkoitaler Miktion, Miktionsfrequenz und -gewohnheiten, Analtouilette, Duschen, heissen Bädern, häufigem Tragen von Strumpfhosen und Body-Mass-Index (BMI).

Je älter die Frauen werden, desto grösser wird ihr Risiko, einen HWI zu erleiden. Raz et al. (6) konnte in einer Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass rezidivierende HWI bei postmenopausalen Frauen mit Urininkontinenz, Zystozele oder Restharn signifikant häufiger auftreten. In der multivariaten Analyse waren die Urininkontinenz, HWI vor der Menopause und der Nonsecretor Status bezüglich Histo-Blutgruppen-Antigenen statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von rezidivierenden HWI, wobei die Faktoren Zystozele, Restharn, Operationen und Hormonsubstitution wegen grossen Häufigkeitsunterschieden in den beiden Kollektiven nicht multivariat ausgewertet werden konnten.

Diagnostik

Der wichtigste Punkt in der Diagnostik stellt die Anamnese dar. Eine typische Zystitis wird definiert mit Dysurie, Pollakisurie, imperativem Harndrang sowie dem Nachweis von > 103 Bakterien pro ml Mittelstrahlurin.

Patientinnen mit Dysurie, Pollakisurie, imperativem Harndrang und Hämaturie haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, an einem HWI zu leiden, insbesondere wenn Symptome einer Kolpitis fehlen (7, 8). Zum Ausschluss einer Kolpitis sollte eine gynäkologische Untersuchung mit der Beurteilung des Vaginalsekrets im Nativpräparat erfolgen.

Zur weiteren Diagnostik eignet sich die Untersuchung des Mittelstrahlurins mit einem Eintauchstreifentest bestens, da er einfach und preiswert ist. Dabei ist auf die richtige Entnahme des Mittelstrahlurins zu achten. Mit einer Kontamination muss bei älteren Patientinnen in bis zu 31 Prozent der Urinproben gerechnet werden, sodass in der gynäkologischen Praxis die Urinengewinnung mittels Einmalkatheterisierung Klarheit schaffen kann. Die Entnahme eines Katheterurins ist aber im Allgemeinen nicht notwendig. Ein Nitrit- oder Leukozyten-positives Resultat hat eine Sensitivität von 75 Prozent und eine Spezifität von 83 Prozent, wodurch die Wahrschein-

lich eines HWI bei entsprechender Symptomatik um 25 Prozent gesteigert wird (4, 7). Bei ausgesprochener Symptomatik, aber negativem Eintauchtest, bei Zeichen für einen komplizierten HWI oder fehlender Besserung der Symptomatik unter adäquater Therapie sollte eine Urinkultur angelegt werden.

Therapie

Die empirische Therapie eines HWI sollte sich nach dem zu erwartendem Erregerspektrum richten. Der häufigste Erreger im ambulanten Bereich ist *Escherichia coli* mit einer Häufigkeit von 80 bis 85 Prozent, gefolgt von *Staphylococcus saprophyticus* in 5 bis 10 Prozent. Die restlichen Infektionen werden durch *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa* verursacht.

Aufgrund des Erregerspektrums empfiehlt die Infectious Diseases Society of America in ihrer Guideline (9) Co-trimoxazol (z.B. Cotrim®, Bactrim®) für drei Tage als Therapie der ersten Wahl. Bei vermuteter oder bekannter Resistenz, Allergie oder in Regionen mit mehr als 15 bis 20 Prozent Resistenzen kommt ein Fluorochinolon zum Einsatz.

Die ECO-SENS-Studie (10) zeigte in Europa 14,1 Prozent Resistenzen von *E. coli* gegenüber Co-trimoxazol, jedoch nur 2,3 Prozent gegenüber Ciprofloxacin (z.B. Ciloxan®). Am Universitätsspital Zürich zeigten im Jahre 2003 25 Prozent aller *E. coli* eine Resistenz gegen Co-trimoxazol, sodass wir Norfloxacin (z.B. Noroxin®) oder Fosfomycintrometamol (Monuril®) einsetzen. Bei Norfloxacin existieren aber inzwischen auch etwa 6 Prozent Resistenzen. Diese Resistenzrate ist möglicherweise mit einem Bias versehen, da ja die Urinkultur nur in bestimmten Fällen durchgeführt wird und diese Resistenzen bekanntlich bei konsekutiven Untersuchungen meist tiefer sind (11). Eine konsekutive Untersuchung aus Frankreich zeigt ebenfalls eine stete Zunahme der Resistenzrate für Norfloxacin, welche im Jahr 2000 auch bei 6 Prozent lag (25). Die unangenehmen Hautreaktionen, welche bei

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei der Frau

Co-trimoxazol nicht selten auftreten, sind ein weiterer Grund, warum wir Norfloxacin bevorzugen. Durch den vermehrten Einsatz von Fluorochinolonen ist natürlich auch mit einem Anstieg der Resistenzraten zu rechnen. Dies zeigt die ECO-SENS-Studie bereits für Spanien und Portugal, wo am meisten Fluorochinolone konsumiert und die höchsten Resistenzen dagegen gefunden werden (10). Besonnene Stimmen rufen deshalb dazu auf, mit Fluorochinolonen sparsamer umzugehen (13).

Eine gute Option stellt das Fosfomycintrometamol (FT) dar, welches als Einmaldosis und auch in der Schwangerschaft verabreicht werden kann. *E. coli* (verantwortlich für 80 Prozent aller Infektionen) zeigt besonders wenig Resistenzen (ca. 1 Prozent) gegen diesen Wirkstoff (10, 14). Seine Wirksamkeit ist im Vergleich mit Norfloxacin über fünf Tage bezüglich Eradikations- und Rezidivrate nicht signifikant verschieden (9). Der grosse Vorteil dieser Substanz liegt in der Einmaldosierung und der ausgezeichnet tiefen Resistenzrate, weswegen FT in gewissen europäischen Ländern als Therapie der erste Wahl beim unkomplizierten HWI angesehen wird (14). Andere Autoren empfehlen FT wegen tieferer Eradikationsraten und fraglicher Wirksamkeit gegen *S. saprophyticus* nur, wenn andere Wirkstoffe nicht eingesetzt werden können (4, 9). Hinsichtlich Verträglichkeit ist FT den Fluorochinolonen, dem Co-trimoxazol und dem Nitrofurantoin klar überlegen. Wir verwenden dieses Medikament zur Prophylaxe von HWI bei der urodynamischen Untersuchung und auch beim unkomplizierten HWI. Die Einmaldosierung wird von den Patientinnen geschätzt.

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt der Einsatz von Nitrofurantoin (z.B. Urodin®) dar, für welches nur wenige Resistenzen bestehen (4, 11, 12). Die ECO-SENS-Studie zeigte einen Wert von 1,2 Prozent (10). Ein weiterer Vorteil dieses Medikamentes ist, dass es auch in der Schwangerschaft ein-

Tabelle 1: Mögliche Therapien zur Therapie eines HWI

Fosfomycintrometamol	3 g Einmaldosis
Co-trimoxazol 160/800 mg	2 x 1 Tbl./Tag
Norfloxacin	2 x 400 mg/Tag
Nitrofurantoin	2 x 100 mg/Tag 7 Tage
Cefuroxim	2 x 125 mg/Tag 7 Tage
Amoxicillin und Clavulansäure	2 x 1 g/Tag 7 Tage

Tabelle 2: Verhaltensempfehlungen zur Prophylaxe eines Rezidivs

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (1½ bis 2 Liter pro Tag)
- Postkoitale Miktion innerhalb einer Stunde
- Vermeiden von Spermiziden zur Antikonzeption
- Korrekte Analoilette
- Keine Desinfektionsmittel und intravaginalen Spülungen

gesetzt werden kann. Nachteile sind die fehlende Aktivität gegen *Proteus* und *Pseudomonas* und die empfohlene Therapiedauer von sieben Tagen (4). Auch die Heilungsrate ist tiefer als für Co-trimoxazol oder Fluorochinolone (9). Pulmonale Symptome treten sehr selten auf und sind reversibel (13).

Eine Übersicht über die Therapieoptionen zeigt *Tabelle 1*. *E. coli* ist zu etwa einem Drittel gegenüber einer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure resistent, sodass deren Anwendung nur bei empfindlichen Keimen empfohlen ist und dann sieben Tage dauern sollte. In mehreren Studien wurde die optimale Dauer der Antibiose untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Einzeldosis von Co-trimoxazol oder einem Fluorochinolon gegenüber einer drei- oder siebentägigen Therapie weniger wirksam ist. Die Dreitagestherapie zeigt bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber der siebentägigen Therapie eine bessere Compliance, tiefere Kosten und weniger Nebenwirkungen, sodass eine Therapie über drei Tage in unkomplizierten Fällen zu bevorzugen ist. Die Einmaldosierung von FT entspricht ebenfalls dem Drei-

tageschema. Nach einmaliger oraler Gabe entstehen Harnspiegel, die für 72 Stunden eine bakterizide Wirkung gegen *E. coli* ermöglichen (26).

Für die Therapie bei älteren Frauen gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Eine aktuelle doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie zeigt nun, dass wohl auch für diese Patientinnengruppe eine Therapie über drei Tage ausreichend ist (15). Bei Therapieresistenz oder einem Rückfall sollte die Therapie gemäss Antibiogramm erfolgen, empirisch kann mit einem anderen Antibiotikum als in der Primärtherapie begonnen werden. Die Therapie des Rezidivs erfolgt wie eine Primärtherapie.

Prävention

Als erste Massnahme zur Rezidivprophylaxe ist das Ausschalten von Risikofaktoren zu sehen. Die in *Tabelle 2* aufgeführten Verhaltens-

empfehlungen können bereits zur Prophylaxe eines Rezidivs ausreichen. Wir diskutieren mit der Patientin weiterhin die postkoitale Miktion und die Analoilette. Sollten diese Massnahmen zur Rezidivprophylaxe nicht ausreichen, so kann eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden. Hierbei wird zwischen einer kontinuierlichen und einer postkoitalen Prophylaxe sowie einer intermittierenden Selbsttherapie unterschieden.

Mit einer kontinuierlichen Prophylaxe kann die Rezidivhäufigkeit um 95 Prozent gesenkt werden. Dabei werden Cotrimoxazol 40/200 mg oder Norfloxacin 200 mg oder Nitrofurantoin 50 bis 100 mg einmal täglich jeweils zur Nacht eingenommen (16). Eine Alternative stellt die Low-Dose-Prophylaxe mit Einnahme des Medikamentes jeden zweiten Tag dar. Diese Prophylaxe sollte sechs Monate andauern, wobei einige Autoren Anwendungen bis zu fünf Jahre ohne Komplikationen durchgeführt haben. Nach Absetzen der Prophylaxe bleiben 40 bis 60 Prozent der Patientinnen rezidivfrei. Steht das HWI-Rezidiv anamnestisch im direkten Zusammenhang

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei der Frau

mit dem Geschlechtsverkehr, so kommt eine postkoitale Antibiotikaprophylaxe in Frage. Eine plazebokontrollierte Studie mit Co-trimoxazol 40/200 konnte zeigen, dass mit dieser Massnahme die Häufigkeit von Rezidiven signifikant gesenkt werden konnte (17). Neben Co-trimoxazol können auch Norfloxacin 400 mg und Nitrofurantoin 100 mg angewendet werden. In den letzten Jahren sind mehrere Publikationen (18, 19) erschienen, welche gezeigt haben, dass bei gut instruierten Patientinnen auch eine intermittierende Selbsttherapie durchgeführt werden kann. Dabei beginnt die Patientin bei Auftreten von Symptomen mit einer antibiotischen Therapie über drei Tage. Sollte innerhalb von zwei Tagen keine Besserung auftreten, so ist sie angehalten, ihren Arzt zu konsultieren. Die erwähnten Studien zeigten, dass im Studienkollektiv etwa 85 Prozent der Patientinnen einen HWI aufgrund der Symptome richtig diagnostizieren und über 90 Prozent nach der Selbsttherapie geheilt sind.

Bei postmenopausalen Patientinnen kann durch eine lokale Östrogenisierung mit Estriol eine signifikante Senkung der Rezidivhäufigkeit erreicht werden, sodass dies

bei postmenopausalen Patientinnen die Basisbehandlung darstellt (20). Eine systemische Hormonersatztherapie ist dabei der lokalen Östrogenisierung unterlegen. Da Estriol eine spezifische urogenitale Aktivität aufweist, erfolgt keine Endometriumproliferation.

In den letzten Jahren wurde immer häufiger der präventive Effekt von Cranberry- oder Preiselbeersaft zur Prophylaxe eines HWI angepriesen. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit als Protektivum untersucht und nachgewiesen, wobei insbesondere eine signifikante Reduktion der Bakteriurie nachgewiesen werden konnte (21, 22). Die Cochrane-Review (23) kommt zum Schluss, dass eine gewisse Evidenz aufgrund von zwei guten randomisierten und kontrollierten Studien für die Effektivität besteht, aber weitere Studien notwendig sind.

In einer neueren Arbeit (24) wurden verschiedene dietätische Faktoren untersucht, wobei die regelmässige Einnahme von frischem Obst und Beerensäften mit einer signifikanten Reduktion von HWI vergesellschaftet war. Die meisten Beeren sind reich an Flavononen wie etwa Epicatechin, welches ein potenter Inhibitor der

Adhäsion von coliformen Bakterien an menschliche Zellen ist. Diese Flavone finden sich auch in Früchten wie Äpfeln, Kirschen und Pflaumen, aber in kleineren Konzentrationen. ●

Das Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Christoph Schneider
Klinik für Gynäkologie
Departement Frauenheilkunde
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
Tel. 01-255 51 94
Fax 01-255 44 33
E-Mail: christoph.schneider@usz.ch

Hinweis: Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der Zambon Schweiz AG, Cadempino TI, geschrieben. Die Firma hat auf den Inhalt keinen Einfluss genommen. Die Daten bezüglich Resistenzen am Universitätsspital Zürich verdanken wir PD Dr. med. R. Zbinden, Institut für Mikrobiologie der Universität Zürich.