

Harnwegsinfektionen der Frau

So lassen sich Rezidive vermeiden

Zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau steht nach dem Ausschluss prädisponierender Faktoren heute eine Vielzahl verhaltenstherapeutischer, medikamentöser und supportiver Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dabei haben Probiotika (Laktobazillen) und standardisierte Phytopharmaka vor dem Hintergrund der Antibiotikaresistenzentwicklung einen wachsenden Stellenwert.

HANSJÜRGEN PIECHOTA

Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen (rHWI) handelt es sich definitionsgemäss um mindestens drei Harnwegsinfektionen (HWI) im Jahr oder mindestens zwei HWI in sechs Monaten. Häufig sind junge und postmenopausale Frauen betroffen. Zu den gesicherten prämenopausalen Risikofaktoren zählen der Geschlechtsverkehr und die Verwendung spermizider Kontrazeptiva. Postmenopausale Risikofaktoren sind die Harninkontinenz, Restharn, Zystozelenbildung sowie eine positive HWI-Anamnese vor der Menopause. Jede zweite Frau erleidet mindestens eine HWI in ihrem Leben. Die Inzidenz ist 50-fach höher als bei Männern. Als häufigste bakterielle Infektion haben HWI damit nicht nur eine grosse individuelle, sondern auch sozioökonomische Bedeutung (1–4).

Merksätze

- ❖ Ab mindestens drei Harnwegsinfektionen (HWI) im Jahr oder mindestens zwei HWI in sechs Monaten spricht man von rezidivierenden HWI.
- ❖ Ein Drittel aller Patientinnen kann mithilfe von Verhaltensempfehlungen sowie durch Steigerung der Diurese, eventuell in Verbindung mit einer Harnansäuerung, infektfrei werden.
- ❖ Eine übertriebene Genitalhygiene ist kontraproduktiv.
- ❖ Die Antibiotikaprophylaxe gilt als die effektivste und am besten etablierte Methode, steigert jedoch das Risiko der Resistenzentwicklung. Es gibt eine Reihe von Alternativen, die ebenfalls das HWI-Rezidivrisiko senken.

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen HWI und zerebrovaskulären Erkrankungen bei sehr betagten Frauen (> 85 Jahre) haben Hinweise darauf ergeben, dass HWI eine häufige Ursache für delirante Zustände sein können, weshalb geeignete Strategien zur HWI-Prävention bei dieser Patientinnengruppe gefordert werden (5, 6).

Diagnostik und testgerechte antibiotische Therapie

Zur leitliniengerechten HWI-Diagnostik gehört neben der Erhebung der spezifischen Anamnese und korrekten Gewinnung und Verarbeitung der Urinprobe (Tabelle 1) stets auch die Anlage einer Urinkultur (7). Erst sie ermöglicht einen gezielten, resistogramm gerechten Einsatz von Antibiotika. HWI sind in rund 80 Prozent durch E. coli verursacht, mit einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Cotrimoxazol (25–30%) und Ciprofloxacin (10–20%). Im Falle rezidivierender Infekte sollten prädisponierende Faktoren ausgeschlossen beziehungsweise behoben werden (Abbildung 1). Die Sensitivität und Spezifität von Teststreifen zur HWI-Diagnostik kann durch viele Faktoren eingeschränkt sein (Tabelle 2). Die Diagnosesicherheit ist erhöht, wenn die Teststreifenfelder für Leuko&Nitrit, Leuko&Ery oder nur Nitrit positiv sind (8).

Prophylaxe: Allgemeinmassnahmen

Ein Drittel aller Patientinnen kann mithilfe von Verhaltensempfehlungen zur Miktions-, Genital- und Sexualhygiene (Tabelle 3) sowie durch Steigerung der Diurese, eventuell in Verbindung mit einer Harnansäuerung, infektfrei werden (4, 8). Auch spezielle Akupunkturtechniken haben in einer kleinen Studie einen positiven Effekt gezeigt: Dabei blieben 85 Prozent der Patientinnen gegenüber 58 Prozent unter Scheinakupunktur und 36 Prozent unbehandelter Kontrollen über sechs Monate infektfrei (9).

Antiseptische perineale Waschungen führen dagegen zu keiner Reduktion der Infektionsrate (10), und eine übertriebene Genitalhygiene ist durch die Störung der Standort-/Vaginalflora ebenfalls kontraproduktiv.

Prophylaxe durch Cranberrysaft

Durch die Inhibition der Adhäsion von Typ-1- und P-Fimbrien tragenden uropathogenen Erregern wie E. coli an das Urothel wird eine Kolonisation und nachfolgende Infektion des Harntrakts behindert. Dieser infektionshemmende Effekt wird durch die in Cranberryprodukten enthaltenen Anthocyanidine und Proanthocyanidine vermittelt (11–13). Die Vielfalt in der Zusammensetzung von Frucht- und Saftpro-

Tabelle 1:

Anforderungen an die Uringewinnung und -verarbeitung (9)

- ❖ vorzugsweise Morgenurin
- ❖ wenn möglich ≥ 4 Stunden zwischen letzter Miktion und Probengewinnung
- ❖ Mittelstrahlurin bei gespreizten Labien oder Katheterurin
- ❖ Reinigung des Meatus mit klarem Wasser
- ❖ Zeitraum zwischen Uringewinnung und -verarbeitung:
 Nativurin ungekühlt: 4 Stunden
 gekühlt (4 °C): 48 Stunden
 Urin mit Stabilisatorzusatz und Urineintauchkulturen:
 48 Stunden (Bebrütung max. 24 Stunden)

Tabelle 2:

Störfaktoren für den Leukozyten- und Nitritnachweis von Urinteststreifen

	Leukozytenesterase	Nitrit
falschpositiv	Vaginalsekret Antibiotika: – Meropenem – Imipenem – Clavulansäure	langes Stehenlassen Farbstoffe im Urin (z.B. Randen)
falschnegativ	Vitamin C Bilirubin Glukose > 20 g/l Eiweiss > 5 g/l Antibiotika: – Nitrofurantoin – Cefalexin – Doxycyclin – Gentamicin	Luftexposition kurze Blasenverweilzeit stark verdünnter Urin sehr saurer Urin Vitamin C hohe Urobilinogenkonzentration nitratarme Kost fehlende Nitratreduktase: – Enterokokken – Staphylokokken – einige Pseudomonaden

dukten und das sehr heterogene Design zahlreicher klinischer Studien erschweren die Bewertung der HWI-Rezidivprophylaxe durch Cranberryprodukte.

Es gibt Hinweise auf eine 35-prozentige HWI-Reduktion pro Jahr bei jungen Frauen und Frauen mittleren Alters und eine fragliche Effektivität bei älteren Frauen, Kindern, Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen und Katheträgern (12). Die bis heute vorliegenden Daten im Vergleich zur antibiotischen Langzeitprophylaxe sind widersprüchlich (8, 14). Die Abbruchrate von bis zu 55 Prozent signalisiert eine unzureichende Akzeptanz im Langzeiteinsatz, was im Wesentlichen auf gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtszunahme wegen des hohen Kalorienanteils zurückzuführen ist (8, 12). Trotz dieser Nachteile erfreuen sich Cranberryprodukte einer anhaltenden, möglicherweise auch kommerziell getriggerten Beliebtheit.

Prophylaxe durch Östrogensubstitution

In vier randomisierten, kontrollierten Studien bei insgesamt 2798 Patientinnen zeigte sich kein positiver Effekt der oralen Östrogenisierung.

Abhängig vom Östrogentyp und der Therapiedauer scheint dagegen eine vaginale Östrogenisierung zum Beispiel durch lokale Applikation von Estriol 0,5 mg/Tag bei postmenopausalen Frauen die HWI-Reinfektionsrate zu verringern. Dabei tragen vaginale Östrogencremes über die Absenkung des Scheiden-pH-Wertes zu einer Regeneration von Laktobazillen bei (15–18). Eine Östrogensubstitution bei gynäkologischen Tumoren beziehungsweise deren Ausschluss sollte mit dem behandelnden Gynäkologen abgestimmt werden.

Hyaluronsäure

Mehrere randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien konnten belegen, dass die Instillationen der Harnblase mit Hyaluronsäure +/- Chondroitinsulfat eine signifikante Reduktion der HWI-Rate mit Verlängerung des infektfreien Intervalls bei guter Verträglichkeit bewirken (19–21).

Immuntherapeutika

Zur systemischen Vakzinierung stehen Präparationen aus inaktivierten Enterobakterien für die intramuskuläre Gabe (StroVac®, Perison®, SolcoUrovac®; in der Schweiz nicht

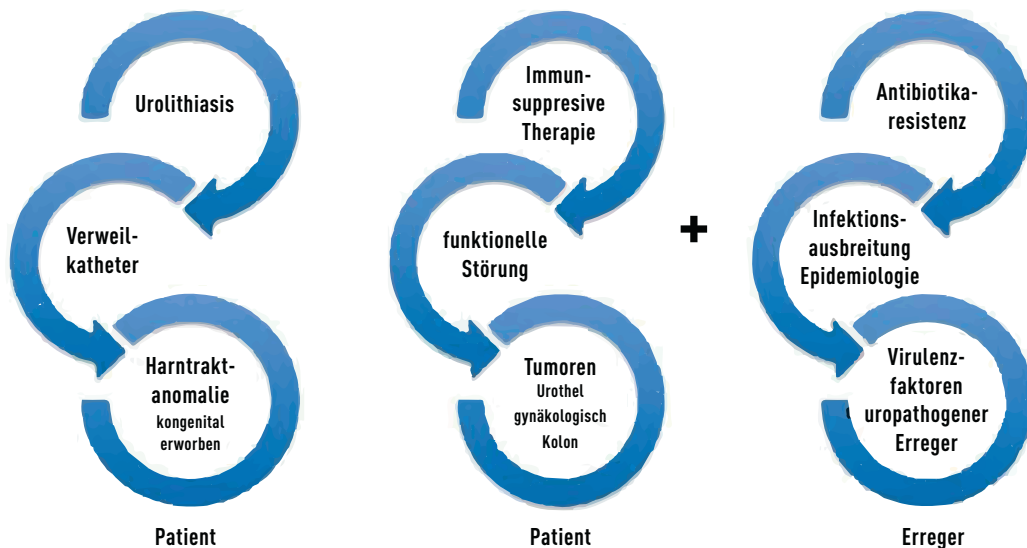


Abbildung 1: Patienten- und erregerabhängige prädisponierende Faktoren rezidivierender Harnwegsinfektionen bei der Frau

Tabelle 3:

Verhaltensempfehlungen zur Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau

Trinkmenge	2 bis 2,5 Liter pro Tag (weniger Alkohol, Kaffee, schwarzer Tee)
Ernährung	ausgewogene Mischkost (weniger Salz und Gewürze)
Bekleidung	Unterkühlung vermeiden (kalter Untergrund, nasse/verschwitzte Kleidung wechseln) Tragen frischer, nicht zu enger Baumwollunterwäsche (Waschen bei 60–90 °C)
Sexualverhalten	Blasenentleerung nach dem Geschlechtsverkehr (GV) innerhalb von 10 bis 15 Minuten Blasenentleerung vor dem GV senkt HWI-Rate nicht!
Genitalhygiene	Händewaschen auch vor dem Toilettenbesuch Abwischen nach dem Stuhl ganz oder Wasserlassen von vorn (Scheide) nach hinten (After) keine übertriebene Wäsche des Intimbereichs, Vermeidung von Seife, Desinfektionsmitteln, Intimsprays und -lotionen
Gynäkologische Erkrankungen	Abklärung und Therapie vaginaler Infekte (Ausfluss)

Tabelle 4:

Leitlinien der EAU zur Antibiotikaprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen der Frau

Substanz	Dosis	Medikamente
Standardbehandlung		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)	40 mg/Tag oder 200 mg 3 × /Woche	Bactrim® und Generika
Nitrofurantoin	50–100 mg/Tag	Furadantin retard® und Generika
Fosfomycin-Trometamol	1 × 3g alle 10 Tage	Monuril®
Andere		
Ciprofloxacin	125 mg/Tag	Ciproxin® und Generika
Norfloxacin	200–400 mg/Tag	Noroxin® und Generika
Cefaclor	250 mg/Tag	Cector®

EAU: European Association of Urology; Tabelle vereinfacht nach (22); es werden nur Substanzen aus der EAU-Tabelle aufgeführt, die in der Schweiz zugelassen sind.

registriert) sowie lysierte immunaktive Fraktionen aus ausgewählten E.-coli-Stämmen zur oralen Gabe (Uro-Vaxom® [OM-89]) zur Verfügung.

Das Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® (OM-89) ist zur HWI-Rezidivprophylaxe zugelassen und von der EAU-Leitlinie empfohlen. Es handelt sich um Kapseln mit 6 mg Zellwandfraktionen von 18 uropathogenen E.-coli-Stämmen. Die Grundimmunisierung besteht in der Gabe von einer Kapsel pro Tag für drei Monate. Nach einer Therapiepause von drei Monaten erfolgen Auffrischungen mit einer Kapsel alle zehn Tage für drei Monate. Die Immunisierung kann parallel

zur HWI-Akuttherapie begonnen werden und sollte auch beim Auftreten einer Durchbruchinfektion nicht unterbrochen werden. Kontrollierte Studien zeigen eine 22- bis 65-prozentige Reduktion der HWI-Rezidive im Vergleich zu Placebo (22–24).

Für die in der Schweiz nicht registrierten Impfungen haben valide Studien gezeigt, dass durch die Vakzinierungen bei guter Verträglichkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil signifikant weniger HWI-Rezidive und eine ebensolche Reduktion des Antibiotikaverbrauchs erreicht werden können. StroVac® ist zur HWI-Rezidivprophylaxe zugelassen und wird von der Leitlinie der European Urological Association (EAU) empfohlen (8, 22, 23). Der Impfstoff enthält 109 inaktivierte Erreger der Stämme E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis und Morganella morganii. Zur Grundimmunisierung wird die Suspension dreimal in ein- bis zweiwöchigen Abständen i.m. in den Oberarm injiziert. Nach einem Jahr kann eine Auffrischungsimpfung erfolgen. Eine Impfung parallel zur HWI-Akuttherapie ist möglich. Mehrere kontrollierte Studien belegen eine Reduktion von HWI-Rezidiven und Durchbruchinfektionen zwischen 26 und 93 Prozent im Vergleich zu Placebo (4).

Antibiotikaprophylaxe

Die Antibiotikaprophylaxe gilt als die bis anhin effektivste und am besten etablierte Methode zur Vermeidung von HWI-Rezidiven (4, 8, 22, 25). Die EAU-Leitlinie empfiehlt hierzu Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cotrimoxazol und Fosfomycin-Trometamol sowie gegebenenfalls Chinolone oder Cefaclor (22). Die Einnahme kann als niedrig dosierte Dauertherapie über sechs Monate, als postkoitale Einmalgabe oder als patienteninitiierte Selbsttherapie erfolgen (Tabelle 4).

Der systemimmanente Kollateralschaden einer bakteriellen Resistenzentwicklung, besonders bei der Langzeitprophylaxe und die weltweite Zunahme multiresistenter Erreger führen zu einer kritischen Neubewertung der Antibiotikaprophylaxe und intensiven Suche nach Alternativen.

Phytotherapie

Die Vielzahl pflanzlicher Produkte wie Kapuziner-/Brunnenkresse, Meerrettichextrakt und so weiter mit unterschiedlichen Zusammensetzungen und unklaren Wirkkonzentrationen erschwert die Durchführung valider Studien und die Vergleichbarkeit der Daten. Bärentraubenblätter (Leberschäden, Makuladegeneration), Sandelholz und Wacholderbeeren (Nierenschäden) haben ein nicht unerhebliches Nebenwirkungspotenzial bei der Langzeitprophylaxe (4, 26).

Dagegen besitzt das Phytopharmakon Canephron® eine definierte Zusammensetzung aus gleichen Anteilen von Rosmarin-, Liebstöckel- und Tausendgüldenkraut-Extrakten, denen unter anderem diuretische, antibakterielle und antiinflammatorische Wirkungen zugeschrieben werden. Eine prospektiv randomisierte Open-label-Studie bei 120 Patienten mit chronischer Zystitis und Pyelonephritis (davon 78,3% Frauen) ergab signifikant weniger Rezidive und Exazerbationen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei 302 HWI-Patienten (davon 47% Frauen) mit zusätzlichen Risikofaktoren wie metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes unter einer drei- beziehungsweise sechsmonatigen Dauerprophylaxe mit Canephron® (27, 28).

Probiotika

Eine Verringerung von rHWI scheint auch auf alimentärem Weg durch Probiotika möglich. So hat eine doppelblinde, plazebokontrollierte HWI-Risikokalkulationsstudie gezeigt, dass der regelmässige Konsum von frischen Säften, Beeren-säften und fermentierten Milchprodukten mit probiotischen Bakterien das Infektionsrisiko senken kann.

Die vaginale Applikation von Laktobazillen (*L. crispatus*) vermag die HWI-Rezidivrate im Vergleich zu Plazebosuppositorien signifikant zu senken (29). Auch bei der oralen Gabe haben sich *L. rhamnosus* und *reuteri* gegenüber genauso wirksam wie Cotrimoxazol äquieffektiv in der Reduktion der HWI-Rate und Verlängerung des infektfreien Intervalls erwiesen (30). Anders als das Antibiotikum führen die Laktobazillen zu keiner Resistenzentwicklung der uropathogenen *E. coli*, was als gewichtiger Vorzug für die HWI-Rezidivprophylaxe zu werten ist (31).

Vitamin D

Cathelicidin ist ein antimikrobielles Peptid, welches von Urothelzellen selbst exprimiert und sezerniert wird. Eine experimentelle Untersuchung an Urothelzellkulturen postmenopausaler Frauen vor und nach dreimonatiger peroraler Vitamin-D-Supplementation hat gezeigt, dass die Cathelicidinproduktion durch Vitamin D in Gegenwart von Colibakterien induziert wird (32). Möglicherweise kann Vitamin D so zukünftig einen Beitrag zur Antibiotikaeinsparung bei *E.-coli*-assoziierten HWI leisten. Hier bedarf es noch weiterführender klinischer Studien. ❖

Prof. Dr. med. Hansjürgen Piechota

Chefarzt

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie

Johannes-Wesling-Klinikum Minden

Hans-Nolte-Strasse 1

D-32429 Minden

E-Mail: urologie-minden@muehlenkreiskliniken.de

Interessenlage: Der Autor ist stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises «Infektiologie» der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Delegierter der DGU im Arbeitskreis «Krankenhaus- und Praxishygiene» der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und als medizinischer Fachberater für Bionorica SE und Teleflex GmbH tätig.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 20/2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Der Beitrag wurde in Hinblick auf die Verhältnisse in der Schweiz (Medikamente, Zulassungen etc.) durch die Redaktion ARS MEDICI überarbeitet.

Literatur:

1. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: S5-13S.
2. Hooton TM: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-268.
3. Schollum JB, Walker RJ: Adult urinary tract infection. *Br J Hosp Med* 2012; 73: 218-223.
4. Vahlensieck W, Bauer HW: Vorbeugende Therapie chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Med Welt* 2012; 63: 185-190.
5. Eriksson I et al.: Urinary tract infection in very old women associated with delirium. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 496-502.
6. Griebling TL: Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *J Urol* 2012; 187: 2119-2120.
7. Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U et al.: Nationale S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen. *Urologe* 2011; 50: 153-169.
8. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer HW et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013; 65: 9-20.
9. Aune A et al.: Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 37-39.
10. Cass AS, Ireland GW: Antibacterial perineal washing for prevention of recurrent urinary tract infections. *Urology* 1985; 25: 492-494.
11. Guay DG: Cranberry and urinary tract infections. *J Drug* 2009; 69: 775-807
12. Jepson RG, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database System Rev* 2008: CD001321.
13. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM et al.: Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting Cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 143-150.
14. McMurdo ME et al.: Cranberry or Trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 389-395.
15. Perrotta C et al.: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database System Rev* 2009: CD005131.
16. Robinsons D, Cardozo L: Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol & Urodyn* 2011; 30: 754-757.
17. Rozenberg S et al.: Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 71-74.
18. Wendertein M: Lokale Östroltherapie. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 841.
19. Altarac S, Papes D (2011) The treatment of chronic cystitis by Hyaluronic acid and Chondroitin sulphate. *Lijec Vjesn* 133: 354-355.
20. Constantinides C et al.: Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of Hyaluronic acid: a pilot study. *BJU* 2005; 93: 1262-1266.
21. Damiano R et al.: Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of Hyaluronic acid and Chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol* 2011; 59: 645-651.
22. Grabe M, Bjerklund Johansen TE, Botto H et al.: Guidelines on urological infections. www.uroweb.org.
23. Naber KG et al.: Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-119.
24. Bauer HW et al.: A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542-548.
25. Ludwig M, Hoyme U, Weidner W: Recurrent urinary tract infection in women. Long-term antibiotic prophylaxis. *Urologe* 2006; 45: 436-442.
26. Vahlensieck W et al.: Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2007; 36: 501-513.
27. Dudar IO, Loboda OM, Krot VF et al.: 12-month comparative study of administration of Canephron N in the treatment of patients with urinary tract infection. *Health of Man Ukraine* 2009; 3: 85-90.
28. Ivanov DD, Nazarenko VI, Kushnirenko SV et al.: Therapeutic abilities of Canephron N preparation in the treatment of urinary tract infections in patients with metabolic syndrome. *Health of Man Ukraine* 2005; 17: 46-47.
29. Stapleton AE 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: 1212-1217.
30. Beerepoot MA et al.: Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172: 704-712.
31. Caudieux P, Reid G: Probiotics for the prophylaxis of uncomplicated recurrent urinary tract infections in females. In: Naber KG et al. (eds): *Urogenital Infections International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology*. Arnhem, The Netherlands 2010: 278-287.
32. Hertting O: Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One* 2010; 5: e15580.