

## Harnwegsinfektionen

# Erreger identifizieren und bekämpfen – Resistenzen beachten

**Eines der Krankheitsbilder, die dem Urologen, aber auch den Hausärzten tagtäglich begegnen, sind Harnwegsinfekte. Interessante Aspekte zu deren Diagnose, Therapie und Prophylaxe im klinischen Alltag sowie zum Thema der Antibiotikaresistenzen beleuchtete Dr. Kathrin Bausch, Universitätsspital Basel, am FOMF Update Refresher Allgemeine Innere Medizin.**

Harnwegsinfekte (HWI) zählen zu den häufigsten nosokomialen Infektionen. An der Spitze der auslösenden Bakterienstämme steht *Escherichia coli*: Zirka 75 Prozent aller unkomplizierten HWI werden durch diesen Erreger verursacht. Komplizierte HWI gehen in etwa knapp der Hälfte der Fälle ebenfalls auf das Konto von *E. coli*, daneben spielen andere Keime wie Klebsiellen, Pseudomonaden oder Enterokokken eine kausale Rolle.

### Risikofaktoren für Antibiotikaresistenz

Bei komplizierten HWI rückten zudem die Bakterienresistenzen in den Vordergrund, berichtete Bausch. Das Schweizerische Zentrum für Antibiotikaresistenzen (ANRESIS) gibt für das Jahr 2019 für die verschiedenen Antibiotika folgende Resistenzraten von *E. coli* an:

- ▲ Aminopenicilline: 44,3%
- ▲ Cotrimoxazol (Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol): 24,0%
- ▲ Fluorochinolone: 19,0%
- ▲ Nitrofurantoin: 1,0%

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Zirka 75 Prozent aller unkomplizierten und knapp die Hälfte aller komplizierten Harnwegsinfekte (HWI) werden durch *E. coli* verursacht.
- ▶ Die Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Antibiotika wie v. a. Fluorchinolonen und Trimethoprim nehmen auch in der Schweiz mit steigendem Patientenalter zu.
- ▶ Die Diagnose eines HWI ergibt sich aus der Kombination von typischen Symptomen plus einem entsprechenden Urinbefund.
- ▶ Neben der gezielten Antibiose kommen therapeutisch, aber auch prophylaktisch bestimmte Verhaltensmassnahmen, die Optimierung von Risikofaktoren sowie bei rezidivierenden HWI auch eine Impfung mit *E.-coli*-Fraktionen, die Gabe von D-Mannose und Blaseninstillationen infrage.

- ▲ Fosfomycin: 1,4%
- ▲ Drittgenerationscephalosporine: 10,3%.

Die Resistenzraten nehmen auch hierzulande mit steigendem Patientenalter zu, vor allem bei Einsatz von Chinolonen und Trimethoprim – beides Antibiotika, die in der Urologie häufig verwendet werden. Ein Grund für die altersbedingte Zunahme kann in der Tatsache gesehen werden, dass die Resistenzraten offenbar parallel zur Anzahl verschriebener Antibiotikapackungen wachsen. Je älter man werde, desto mehr Antibiotika habe man in der Regel bereits verschrieben bekommen und desto stärker erhöhe sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen, erklärte die Referentin. Genaue Zahlen zu den Resistenzraten einzelner Keime für die Schweiz finden sich im Internet unter [anresis.ch](http://anresis.ch).

Im Rahmen einer Untersuchung des Unispitals Basel konnten für die hauptsächlich bei antibiotischer Therapie mit Amoxicillin, Ciprofloxacin und Cotrimoxazol zu beobachtende Resistenzentwicklung von *E. coli* folgende Risikofaktoren (RF) ermittelt werden:

- ▲ männliches Geschlecht des Patienten
- ▲ Behandlung in einer urologischen Abteilung im Spital
- ▲ Katheterbehandlung.

Ob die Antibiose ambulant oder stationär durchgeführt wurde, spielte laut Bausch dagegen für das Resistenzrisiko keine Rolle. Anhand dieser Zusammenhänge wird deutlich, dass der klassische urologische Patient (älterer Mann, evtl. mit erhöhtem Restharn oder zwecks Katheterisierung auf der urologischen Station) ein gewisses Risiko für einen HWI und somit auch für resistente Keime trägt.

### Was versteht man unter einer Harnwegsinfektion?

Vor allem wer Forschung auf diesem Gebiet betreibt, stelle fest, dass eine klare Definition, was eigentlich einen HWI ausmache, gar nicht so leicht falle, gab die Referentin zu. Denn es existieren zunächst einmal verschiedene Ebenen, auf denen sich das Krankheitsbild betrachten lässt:

- ▲ Klinische Präsentation (welche Diagnose?): Urethritiden, Zystitiden, Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis), Urosepsis, Infektionen der männlichen Genitalorgane (Prostatitis, Epididymitis)

Tabelle:

**Medikamente gegen Harnwegsinfektionen**

Antibiotikum	Tägliche Dosis	Dauer	Kommentar
<b>Frauen (Erstlinie)</b>			
Fosfomycin	3 g Einzeldosis	1 Tag	zur Nacht, nach letzter Blasenleerung
Nitrofurantoin	100 mg 2-mal täglich	5 Tage	nicht bei Pseudomonas, Proteus oder Morganella; schlecht gewebebegängig
Pivmecillinam	400 mg 3-mal täglich	3 bis 5 Tage	nicht erhältlich in der Schweiz
<b>Frauen (Zweitlinie)</b>			
Trimethoprim	200 mg 2-mal täglich	5 Tage	wenn lokale Resistenz von E. coli < 20%; nicht im letzten Trimenon
Cotrimoxazol	160/800 mg 2-mal täglich	3 Tage	wenn lokale Resistenz von E. coli < 20%; nicht im letzten Trimenon
Cephalosporine	500 mg 2-mal täglich	3 Tage	in der Schwangerschaft
<b>Männer</b>			
Cotrimoxazol	160/800 mg 2-mal täglich	7 Tage	Chinolone nur nach Resistenztestung und bei V. a. Prostatitis

Quelle: Vortrag K. Bausch, Update Refresher Allgemeine Innere Medizin, Basel, 27. Januar 2021.

- ▲ Schweregrad: Abstufung von milder Blasenentzündung bis zur Pyelonephritis unterschiedlichen Ausmasses mit Sepsis oder gar Organversagen
- ▲ Patientenbedingte RF (ORENUC; O = kein Risiko [anderweitig gesunde prämenopausale Frauen ohne Geschlechtsverkehr], R = wiederkehrende [recurrent] RF [z. B. postmenopausale Frauen, prämenopausale Frauen mit Geschlechtsverkehr, gut eingestellter Diabetes mellitus], E = extraurogenitale RF [z. B. männliches Geschlecht, Schwangerschaft], N = nephrologische Ursachen [z. B. Niereninsuffizienz], U = urologische RF [z. B. Restharn, Reflux], C = Katheter [z. B. Blasenkatheter, Harnleiterschienen]): Aufsteigend besteht ein immer grösseres Risiko für Infekte, die Häufigkeit und der Schweregrad können zunehmen, und die Behandlung wird potenziell schwieriger (häufiger Antibiosen, vermehrt resistente Keime). Die ORENUC-Skala kann auch dazu genutzt werden, um RF zu optimieren.
- ▲ Pathogenbedingte RF: Resistenzen der bakteriellen Spezies.

Für den klinischen Alltag ergebe sich aus diesen verschiedenen Betrachtungsmöglichkeiten jedoch noch keine handfeste Definition eines HWI, sagte die Expertin. Deshalb haben die Arzneimittelzulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) Kriterien vorgeschlagen, mit denen sich die Erkrankung in vereinfachter Form, nämlich als klinisches Syndrom, beschreiben lässt:

- ▲ Nachweis von  $\leq 2$  Keimen in der Urinkultur ( $\geq 10^5$  CFU [colony forming units]/ml) plus
- ▲  $\geq 1$  der folgenden Symptome: Fieber ( $> 38,0$  °C), suprapubische Schmerzen, Flankenschmerzen, Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz oder Dysurie.

Letztlich handle es sich bei einem HWI also um eine Kombination aus den für die typischen Diagnosen relativ charakteristischen Symptomen plus einem Urinbefund, wobei beides in Wechselwirkung stehe und deshalb auch stets zusammen

betrachtet werden müsse, erklärte Bausch. Denn liegen nur die Symptome (erhöhte Frequenz/Harndrang) und kein auffälliger Urinbefund vor, könnte es sich auch um eine Blasen-speicher- beziehungsweise Blasenentleerungsstörung handeln, und falls nur die Urinkultur auffällig ist (Keimnachweis, urogenitale Flora), sich aber keine Symptome zeigen, liegt dem Geschehen möglicherweise lediglich eine Kontamination oder aber eine asymptomatische Bakteriurie zugrunde. Letztere tritt sehr häufig auf und betrifft zum Beispiel

- ▲ gesunde prämenopausale Frauen (Prävalenz: 1–5%)
- ▲ gesunde ältere Frauen und Männer (4–19%)
- ▲ Patienten mit Diabetes mellitus (0,7–27%)
- ▲ institutionalisierte ältere Patienten (15–50%)
- ▲ Patienten mit Rückenmarkverletzungen (23–89%)
- ▲ Schwangere (2–10%).

In der Regel bedarf eine asymptomatische Bakteriurie bei Gesunden (auch bei katheterisierten Patienten) keiner Therapie, denn sie schützt vor tatsächlichen symptomatischen Infekten. Eine Ausnahme bilden allerdings Schwangere, bei denen ohne Behandlung ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, vermindertes Geburtsgewicht sowie symptomatische Infekte bei Mutter und Kind besteht.

Ebenfalls behandlungsbedürftig ist ein unkomplizierter HWI. In den letzten Jahren sei man übereingekommen, dass bei prämenopausalen Frauen, die typische Symptome zeigten und keine gynäkologischen Beschwerden hätten, nicht mehr unbedingt eine Urinkultur angelegt werden müsse, sagte die Referentin. Stattdessen existiert mit dem Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) ein Fragebogen, der eine hohe Sensitivität (94,7%) und Spezifität (82,4%) dafür besitzt, dass tatsächlich ein HWI vorliegt. Die Urinuntersuchung würde hier zu keinem diagnostischen Mehrwert führen. Zwar ist der Fragebogen insgesamt recht umfangreich, aber eigentlich geben schon die ersten 6 Fragen (typische Symptome) einen deutlichen Hinweis auf das Vorliegen eines HWI, sofern hier mehr als 6 Punkte erzielt werden. Mit der zweiten Seite des Fragebogens lässt sich zudem der Therapieerfolg abschätzen.

## Therapie

Weil sich seit etwa 2008 die Hinweise auf zahlreiche gravierende Nebenwirkungen (Tendinitis/Sehnenruptur, Myasthenia gravis, neurologische Beschwerden, Depressionen und weitere psychische Erkrankungen, Hypoglykämie, Aortenaneurysmen) der seit den 1980er-Jahren zur Behandlung von HWI breit eingesetzten Fluorchinolone mehrten, wurde ihre Verwendung inzwischen behördlicherseits deutlich eingeschränkt. Zu den gestrichenen Anwendungsgebieten gehören die Prävention der Exazerbation bei rezidivierenden Infekten bei Frauen sowie die Prophylaxe bei Operationen im Urogenitalraum. Dagegen sind die Fluorchinolone nach wie vor einsetzbar bei komplizierten HWI, Pyelonephritis, Prostatitis, Epididymorchitis, Urethritis, Zervizitis und Infektionen bei immungeschwächten Patienten sowie unter Vorbehalt (Einschränkung auf «last line») bei Zystitiden.

## Unkomplizierte HWI

Bei unkomplizierten HWI (siehe *Tabelle*) könne bei Frauen in der Erstlinientherapie Fosfomycin (1-malige Gabe zur Nacht, Wirkdauer: 2 Tage, relativ gute Resistenzraten) oder Nitrofurantoin eingesetzt werden, empfahl Bausch. Bei Letzterem sollte im Hinterkopf behalten werden, dass es bei Pseudomonas, Proteus und Morganellen per se nicht wirksam ist. Ebenfalls nicht unbedingt gegeben werden sollte Nitrofurantoin bei rezidivierenden Nieren- oder Blasensteinen, welche oft mit Proteus assoziiert sind, oder bei V. a. Pyelonephritis, da die Substanz kaum gewebeängig ist. Zur Zweitlinientherapie können Trimethoprim und Cotrimoxazol (sofortige Gabe ohne Urinkultur möglich, wenn lokale Resistenzlage für E. coli < 20%) sowie Cephalosporine (ebenso wie Fosfomycin auch in der Schwangerschaft) eingesetzt werden. Bei Männern kann als Alternative ebenfalls Cotrimoxazol eingesetzt werden. Da die Substanz gut gewebeängig ist, wirkt sie auch, wenn die Prostata mitbetroffen ist.

## Komplizierte HWI

Bei komplizierten HWI ist stets ein Start mit einem Drittgenerationscephalosporin möglich, falls der Patient nicht immer wieder mit multiresistenten Keimen zu tun hat.

## Rezidivierende HWI

Auch wenn viele Patienten über jährlich wiederkehrende HWI klagten – ein Infektionsgeschehen mit dieser Frequenz

gelte noch nicht als rezidivierender HWI, machte Bausch klar. Ein solcher liegt erst dann vor, wenn mindestens 3 Episoden eines (un-)komplizierten HWI pro Jahr (oder 2 Episoden im halben Jahr) auftreten. Prinzipiell müssen nicht sämtliche Patienten vom Urologen gesehen werden. So ist zum Beispiel bei weiblichen Patientinnen im Alter unter 40 Jahren ohne Vorliegen von RF keine urologische Abklärung empfohlen.

Dennoch haben rezidivierende HWI eine hohe Relevanz: Eine Studie unter Patientinnen (auch aus der Schweiz) ergab, dass bei etwa 25 Prozent 2 Infekte pro Jahr oder 3 pro Halbjahr auftreten. Allerdings hätten genauso viele Frauen 4 bis 5 oder 6 bis 8 HWI-Episoden pro Jahr, bei 10 Prozent seien es 9 bis 12 und bei weiteren 10 Prozent sogar mehr als 12 pro Jahr, merkte die Referentin an. In der Schweiz bekam mehr als ein Drittel dieser Patientinnen mehr als 5 Antibiotika jährlich verschrieben, und die Hälfte musste das Medikament wechseln, weil es nicht gewirkt hat. Die Anzahl der damit einhergehenden Arztkonsultationen und Hospitalisationen ist entsprechend hoch.

Zur Behandlung der rezidivierenden HWI wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Den ersten Schritt bilden dabei Verhaltensmassnahmen (postkoitale Miktion, Hygiene). Als nicht antibiotische Optionen mit guter Evidenz gelten die Immuntherapie mit E.-coli-Fraktionen (Uro-Vaxom®), die Gabe von D-Mannose, an die die Bakterien gebunden und dann ausgeschieden werden, sowie Instillationen von Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat in die Blase zum Wiederaufbau der Glykosaminoglykanschicht auf den Urothelzellen als schützende Bakterienbarriere. Zur Antibiose können schliesslich niedrige Dosen Cotrimoxazol oder Nitrofurantoin als Dauerprophylaxe (über 3 oder 6 Monate; cave: Risiko für Nebenwirkungen und Resistenzen), postkoital oder aber bei Bedarf gegeben werden. Entsprechend adhärennten Patienten kann auch Fosfomycin zum selbstständigen Start der Therapie mit nach Hause gegeben werden. Grundsätzlich sollten einer Antibiose bei rezidivierenden HWI stets eine Urindiagnostik und eine Resistenzprüfung vorausgehen. ▲

## Ralf Behrens

Quelle: «Harnwegsinfektionen», Vortrag von Dr. K. Bausch am virtuellen Update Refresher Allgemeine Innere Medizin des Forums für Medizinische Fortbildung (FOMF) in Basel am 27. Januar 2021.