

«Einfache» Harnwegsinfektionen: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

Andreas U. Gerber

Einleitung

Hinter dem Begriff «Harnwegsinfektion» (HWI) versteckt sich ein grosses Spektrum von Infektionen unterschiedlicher Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Das Spektrum reicht von der asymptomatischen, nicht therapiebedürftigen Bakteriurie einer adulten, nicht schwangeren Frau bis zur komplizierten, lebensbedrohlichen Urosepsis beim immundeprimierten Mann mit Prostatitis und liegendem Blasenkatheter. Wegen dieser Heterogenität der Harnwegsinfektionen spricht man am besten von HWI-Syndromen.

Die Übergänge zwischen den verschiedenen HWI-Syndromen sind z.T. fliessend. Trotzdem sollen diese einzeln besprochen werden. Der vorliegende Artikel konzentriert sich auf die Labordiagnostik der HWI ganz allgemein sowie auf die Ätiologie, Pathogenese und die Therapie der unkomplizierten HWI und der Pyelonephritis der Frau. Ein an dieser Stelle nachfolgender Artikel fokussiert auf die Harnwegsinfektionen des Mannes und auf die komplizierten, schwierig behandelbaren HWI-Syndrome. Nicht behandelt werden an dieser Stelle Harnwegsinfektionen bei Kindern. Diese haben ihre eigene Pathogenese und Klinik und damit ihre eigene Problematik betreffend Diagnostik, Therapie und Prophylaxe.

Die hier zu besprechenden einfachen HWI definieren wir als HWI, welche unter begünsti-

genden Ko-Faktoren, jedoch ohne Vorliegen von Fremdkörpern meist spontan auftreten und auf die untersten Harnwegsabschnitte (Urethra, Blase) beschränkt bleiben [1] (Tab. 1). Den einfachen HWI ist gemeinsam, dass sie unter einer einfachen antibiotischen Kurztherapie (oder auch spontan) abheilen. Grundsätzlich ist jeder HWI, der unter/nach einer Kurztherapie *nicht* abheilt, suspekt, ein komplizierter HWI zu sein.

Epidemiologie

Im Gegensatz zu Männern sind Frauen sehr viel häufiger von HWI betroffen. Die Hälfte aller Frauen erleiden in ihrem Leben mindestens einen HWI. Die Inzidenz ist in verschiedenen Altersabschnitten sehr unterschiedlich [2]. Bis zum Schuleintritt haben fast 8% aller Mädchen einen ersten HWI durchgemacht [3]. Mit Aufnahme der sexuellen Aktivität steigt die Inzidenz auf ca. 0,5 Episoden pro Jahr («honeymoon cystitis») und sinkt im späteren geschlechtsaktiven Leben auf ca. 0,1 Episoden pro Frauenjahr [4].

Mikrobielle Erreger der einfachen Harnwegsinfektionen, Prädisposition und Pathogenese

Über 90% der einfachen HWI sind durch einen einzelnen Erreger, meist *E. coli*, verursacht. Weniger häufig isolierte Erreger (mit z.T. unklarer pathogenetischer Bedeutung) sind Koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus saprophyticus*), Enterokokken, gelegentlich andere Streptokokken und Pilze. Pseudomonaden, Klebsiellen und andere gramnegative Keime weisen auf einen komplizierten HWI hin, ebenso *Staphylococcus aureus*. Bei «steriler» symptomatischer Pyurie stellt sich die Frage nach einem Erreger, welcher auf den üblichen Kulturmedien (Urikultur etc.) nicht wächst: Chlamydien, Gonokokken, Mykobakterien (Tuberkulose!), Adeno- und Herpesviren. Eine polymikrobielle Bakteriurie weist primär auf eine Kontamination hin.

Die einfache Urethritis/Zystitis ist praktisch immer das Resultat einer aufsteigenden Infek-

Korrespondenz:
Prof. Andreas U. Gerber
Chefarzt, Medizinische Klinik
Spitalzentrum
CH-2500 Biel-Bienne 9

andreas.gerber@szb-chb.ch

Tabelle 1. Definition der «einfachen» Harnwegsinfektion.

1. Fehlen von komplizierenden Faktoren wie

Anamnestisch erste Pyelonephritis in der Kindheit (vor 7jährig)

Anamnestisch schwerere Nierenkrankheit und/oder nephrotoxische Medikamente

Immundeprimierung jeglicher Art inkl. Diabetes mellitus

Zu Grunde liegende Nierenkrankheit (Stein, Reflux, Zystennieren, neurogene Blase oder andere Abflussbehinderung)

Nosokomiale Infektion; St.n. instrumentellen Eingriffen, liegender Blasenkatheter

Dauer der Symptome länger als eine Woche (insbesondere unter antibiotischer Therapie)

Männliches Geschlecht

HWI während der Schwangerschaft

2. Spontanheilung resp. Heilung nach antibiotischer Kurztherapie

3. Rezidivfreies Intervall von mind. zwei Wochen nach antibiotischer Kurztherapie

tion. Am Anfang steht die bakterielle Besiedelung der vaginalen und periurethralen Region, begünstigt durch eine genetische Prädisposition, welche in einem komplexen Zusammenhang steht mit Blutgruppenfaktoren der betroffenen Frauen. Zusätzliche Faktoren, welche die bakterielle Besiedelung der Vagina und der periurethralen Region begünstigen, sind der Gebrauch von Spermiziden und Diaphragmen als Kontrazeptiva und der Östrogenmangel [4]. Das Aufsteigen der Bakterien durch die Urethra in die Harnblase wird begünstigt durch mechanische Faktoren (insbesondere sexuelle Aktivität) und bakterielle Faktoren wie Motilität und Adhäsionsvermögen der Bakterien [5]. Verschiedene Faktoren sind relevant dafür, ob die Bakteriurie nach Besiedelung von Urethra und Blase asymptomatisch bleibt oder nicht. Bakterielle Fimbrien sind gut untersuchte Virulenzfaktoren, welche den Bakterien die Fähigkeit verleihen, sich an den Epithelien des Urogenitaltraktes festzuhalten und inflammatorische Faktoren des Wirtes zu aktivieren. Bakterien, welchen diese Fimbrien fehlen, führen in der Regel zu oligo- oder asymptomatischen Harnwegsinfektionen. Ein weiterer bakterieller Virulenzfaktor ist die Vermehrungsfähigkeit der Bakterien im Urin und deren Anpassungsvermögen an Faktoren im Urin, welche das Bakterienwachstum hemmen (Osmolarität, organische Säuren, lokal produzierte Antikörper etc.). Andererseits ist die physiologische Urodynamik ein unspezifischer Abwehrmechanismus des Wirtes, dessen Wirksamkeit durch Urinflow, Miktionsfrequenz und Residualvolumen bestimmt wird [6].

Klinik

Die Symptomatologie eines klassischen HWI umfasst typischerweise Pollakisurie, Dysurie, gelegentlich Fremdkörpergefühl. Fieber und Schüttelfrost gehören nicht zum einfachen HWI. Sie lenken den Verdacht auf eine Komplikation eines HWI (Infekt bei Harnabflussstörung, Pyelonephritis, Sepsis) oder darauf, dass es sich um einen sekundären HWI bei initial septischem Geschehen handelt (v.a. bei Staphylokokken- oder Pilzsepsis mit oder ohne Endokarditis). Der Anamnese und der klinischen Untersuchung kommen v.a. dann Bedeutung zu, wenn es sich um ein wiederholtes Rezidiv (siehe unten) oder um einen febrilen Harnwegsinfekt handelt (Sexualanamnese, Steinleiden, Genitalatrophie, Prostatahyperplasie mit oder ohne Harn-Abflussstörung, Überlaufblase, Klopfdolenz der Nierenloge bei Pyelonephritis etc.). Aufgrund von Dysurie und Pollakisurie stellt die betroffene Patientin meist selber die Verdachtsdiagnose eines HWI. Dem behandelnden Arzt

kommt die Aufgabe der Differenzialdiagnostik zu:

- Ausschluss einer akuten Vulvitis resp. eines akuten Urethralesyndroms (AUS);
- Ausschluss eines komplizierten HWI (Pyelonephritis, Fremdkörper, Abflussstörung, Reflux);
- Ausschluss resp. Bestätigung einer Schwangerschaft.

Zum Ausschluss einer Vulvitis (Herpes, Bartholinitis) und eines AUS (Chlamydien, Gonorrhoe, Herpes) gehören die (Sexual-)Anamnese, die klinische Untersuchung und eine gezielte Fragestellung an das mikrobiologische Labor, zur Beurteilung von komplizierenden Faktoren eines HWI zusätzlich die Gesamtbeurteilung (Fieber, Palpationsbefund). Schliesslich muss der behandelnde Arzt aufgrund der Gesamtbeurteilung auch entscheiden, ob der ursächliche Erreger (Kultur/Antibiogramm) gesucht werden muss; denn nötig für die initiale Therapie eines einfachen HWI ist der Erregernachweis primär nicht (siehe Therapie) – es sei denn, es liege eine Schwangerschaft vor, welche eine therapeutische Langzeitstrategie erfordert.

Labordiagnostik einer Harnwegsinfektion

Die Diagnostik eines HWI erfolgt in drei Schritten: Interpretation der Klinik, Entnahme von geeignetem Untersuchungsmaterial und Labortests. Nicht nur für die Diagnose, sondern v.a. auch für das Festlegen des therapeutischen Prozedere ist von entscheidender Wichtigkeit, dass alle drei berücksichtigt werden. Allzu häufig verlassen sich Praktiker und v.a. Kliniker allein auf die Labordiagnostik ohne Beachtung von Klinik und Entnahmetechnik des Untersuchungsmaterials. Daraus resultieren häufig Fehlbeurteilungen, unnötige und falsche Antibiotikatherapien mit entsprechenden unliebsamen Folgen (Nebenwirkungen, Entwicklung von bakterieller Resistenz oder Superinfektion) und finanzielle Konsequenzen.

Im Gegensatz zum Routine-Urinstatus ist die mit klarer Fragestellung indizierte, gezielte Untersuchung des sauber entnommenen Urins (Blasenpunktion, Einmalkatheter oder sog. Mittelstrahlurin) für die Diagnose eines HWI von entscheidender Bedeutung. Diese basiert auf dem Nachweis von Pyurie, Proteinurie und (falls angezeigt) semiquantitativer Bakteriologie des korrekt entnommenen Urins.

Die korrekte Abnahme von Urin ist in der Praxis nicht einfach. Die theoretischen Empfehlungen zur Entnahme eines sog. Mittelstrahlurins sind im Alltag allzu oft unrealistisch. Bei klinischem Verdacht auf unkomplizierten Harnwegsinfekt bei einer nicht schwangeren er-

wachsenen Frau gilt die praktische Empfehlung, ohne Zusatzuntersuchungen direkt eine empirische Antibiotikakurztherapie einzuleiten (siehe unten). Dieses Vorgehen ist in jedem Fall besser, als den sogenannten «Spontanurin» im Labor untersuchen zu lassen. Die Labordiagnostik ist dagegen indiziert, wenn

- die Klinik unklar ist und/oder
- der Verdacht eines therapierefraktären HWI oder eines wiederholten HWI-Rezidivs vorliegt und schliesslich, wenn
- ein komplizierter HWI vermutet wird, welcher in jedem Fall zusätzliche Abklärungen und eine längere Antibiotikatherapie erfordert.

In all diesen Fällen sollen die Laboruntersuchungen nicht anhand von Spontanurin erfolgen, sondern aus einem korrekt entnommenen Mittelstrahlurin. Ist in dieser Situation die Entnahme eines Mittelstrahlurins nicht möglich oder nicht zumutbar, so muss entweder katheterisiert oder die Blase suprapubisch punktiert werden.

Für die Interpretation von Laborresultaten einer Urinprobe muss klar ersichtlich sein, welcher Art die Urinprobe war (Spontan-, Mittelstrahl- oder Katheterurin). Kontamination ist bei jeder Art von Urinproben möglich und mit Ausnahme des Blasenpunktionsturins sogar die Regel. Indikator für Kontamination ist die Zahl der mikroskopisch bestimmten Plattenepithelzellen. Übersteigt diese in einer gegebenen Urinprobe die Anzahl Granulozyten, so ist das Untersuchungsmaterial und damit alle in diesem Material bestimmten Infektionsparameter potenziell irreführend und damit unbrauchbar [7].

Der Nachweis einer Pyurie ist in jedem Fall semiquantitativ. Je nach Labor wird die Pyurie definiert durch die Anzahl im unzentrifugierten Urin gefundener Leukozyten, normalerweise >8000/ml Urin [7]; >20 000 Leukozyten/ml ist die Definition in jedem Fall erfüllt. Dies entspricht ca. 2–5–10 Leukozyten pro Gesichtsfeld im zentrifugierten Urin.

Sterile Pyurie in einer korrekt entnommenen Urinprobe ist v.a. dann ein ernstzunehmender Befund, wenn gleichzeitig die Symptome eines HWI vorliegen. Aber auch ohne diese stellt sich die Frage nach einer Ursache: antibiotische Aktivität im Urin (iatrogen), Kontamination des Urins durch Desinfektionsmittel (Chlorhexidine etc.), Kontamination des Urins mit vaginalem Fluor (meist Leukozyten und Epithelzellen), interstitielle Nephritis (v.a. bei Analgetikaabusus), Urothelkarzinom, Nephrolithiasis (gleichzeitig Mikrohämaturie). Insbesondere beim Vorliegen von Symptomen muss die Untersuchung wiederholt werden. Gleichzeitig muss die Anamnese minuziös ergänzt werden. Häufig ergibt diese, dass der/die PatientIn schon

unter einer antibiotischen Therapie stand resp. die erste Antibiotikadosis schon vor der Urinentnahme eingenommen hat. Bei einigen Antibiotika genügen einige Minuten von der Antibiotikaeinnahme bis zur artifizialen «Sterilisierung» des Urins. Persistieren Symptome und sterile Pyurie, so liegt evtl. eine Infektion mit Chlamydien, Ureaplasmen oder eine Urogenitaltuberkulose vor, Infektionen mit Erregern also, welche auf den üblichen Kulturmedien nicht wachsen und ohne klare Auftragserteilung vom mikrobiologischen Labor auch nicht gesucht werden.

Urin-Streifenteste weisen nicht eine bestimmte Zahl von Leukozyten im Urin nach, sondern einen «Surrogat-Marker», die Leukozytenesterase. Diese Tests sind Screening-Tests für den gleichzeitigen Nachweis von «Leukozyten» und von Nitrit im Urin. Nitrit ist ein Hinweis auf Enterobakteriazeen, welche Nitrat zu Nitrit konvertieren. Die Korrelation der Testresultate dieser Streifenteste mit dem Vorliegen eines HWI hat Grenzen. Je nach Studie erwiesen sich Sensitivität und Spezifität als sehr variabel [8–10]. Verschiedene Antibiotika können das Resultat in unterschiedlicher Art verfälschen [11]. Ist der/die PatientIn symptomatisch, so muss der Urin nicht (nur) mittels Streifentest, sondern mittels Mikroskopie und semiquantitativer Bakteriurie (Uricult®) untersucht werden.

Semiquantitative Diagnostik der Bakteriurie

Die semiquantitative Bestimmung der Bakteriurie kann mikroskopisch (Gram-Färbung) oder mittels Eintauchplättchentest erfolgen. Der Plättchentest hat den Nachteil, dass ein Resultat in der Regel nicht vor ca. 18 Std. vorliegt, andererseits aber den Vorteil, dass er in geschulten Augen eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose bezüglich des Erregers und dessen Resistenzprüfung erlaubt.

Entscheidend für die Qualität des Plättchentest-Resultats und dessen Interpretation ist die Qualität der Entnahmetechnik eines Urins und das Wissen, ob die erwartete Entnahmetechnik überhaupt angewendet wurde. Der goldene Standard und damit auch der Vergleichsstandard für den Plättchentest ist der durch Blasenpunktion gewonnene Urin. Dieser ist physiologischerweise steril resp., falls positiv, beweisend für das Vorliegen eines HWI. Die Standarddefinition eines HWI wurde aus verschiedenen Vergleichsstudien zwischen Blasenpunktionsturin und korrekt entnommenem Mittelstrahlurin (Frauen!) abgeleitet. Nach dieser routinemässig angewendeten Definition entsprechen >10⁵ gramnegative Keime einer «signifikanten» Bakteriurie [12, 13].

Diese Definition unterliegt jedoch wichtigen Einschränkungen [13]. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass diese Definition nur für Frauen gilt (bei Männern ist die Kontaminationsgefahr der Urinprobe wesentlich kleiner). Aber auch bei Frauen kann eine wesentlich niedrigere Keimzahl bei symptomatischer Pyurie sehr wohl einem floriden Infekt, allenfalls einem akuten Urethrasyndrom entsprechen [14, 15], welches auf eine entsprechende Antibiotikatherapie verschwindet. Dabei zeigten sich in Studien neben *E. coli* auch Staphylokokken oder Chlamydien als ursächliche Erreger [14, 15].

Weitere mögliche Faktoren, weshalb Frauen mit floridem Harnwegsinfekt eine niedrige Keimzahl im Urin aufweisen können, sind: Anfangsstadium eines Infektes, Auswaschen von Bakterien durch hohen Urinfluss, unterschiedliche Virulenz (und Toxinbildung) der ursächlichen Erreger und nicht selten die (Selbst-)Vorbehandlung mit Antibiotika. Die Schlussfolgerung ist einfach: Nicht eine strikt definierte Keimzahl im Urin ist entscheidend für die Diagnose und die Indikation für die Therapie eines floriden Harnwegsinfektes, sondern die Konkordanz zwischen Symptomen, Pyurie und Keimzahl $>10^2/\text{ml}$ [7].

Praktisches Vorgehen und Therapie

Das praktische Vorgehen richtet sich nach der vermuteten Ursache der Dysurie (Tab. 2). Weit aus am häufigsten liegt ein «einfacher» HWI vor. Doch sind in jedem Fall anamnestisch und klinisch komplizierende Faktoren (Tab. 1) auszuschliessen. Für die Therapie sind schliesslich zwei Situationen zu unterscheiden:

- Patientinnen, welche wegen akuter Dysurie erstmalig ärztliche Hilfe suchen und
- Patientinnen mit rezidivierender Dysurie.

Es ist eine Ermessensfrage, ob bei erstem einfachem HWI aufgrund der gezielten Anamnese (inkl. Sexualanamnese) ein Urinstatus und eine semiquantitative Bakteriurie aus Mittelstrahlurin durchgeführt werden sollen. Von praktisch grösserer Relevanz sind je nach Situation die Labordiagnostik bezüglich Gonorrhoe und Chlamydieninfekt und allenfalls die Beratung bezüglich Sexualverhalten.

Die Therapie ist in der Regel einfach (siehe unten). Nachkontrollen sind bei fehlenden Symptomen nicht nötig (Ausnahme: gesicherte resp. Verdacht auf eine Geschlechtskrankheit), denn die persistierende asymptomatische Bakteriurie ist keine Indikation für eine antibiotische Therapie.

Rezidiv und Reinfekt

Sich wiederholende HWI sind insbesondere bei genetisch prädisponierten Frauen häufig. In einer finnischen Verlaufsstudie erlitten 47% der beobachteten 17–82jährigen Frauen einen zweiten oder dritten HWI innerhalb eines Jahres [16]. In einer anderen Studie wurden bei Studentinnen nach einem ersten HWI in 27% ein zweiter HWI innerhalb von sechs Monaten beobachtet [17].

Von praktisch ausserordentlicher Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Reinfekt. Rezidive sind *selten*, Reinfekte sind dagegen sehr häufig, dies insbesondere bei Vorliegen prädisponierender Faktoren (siehe oben) [18, 19]. Eine Unterscheidung zwischen Rezidiv und Reinfekt kann indes nicht durch einfache mikrobiologische Untersuchungen erfolgen, da sich hinter dem kulturell nachweisbaren *E. coli* unterschiedliche Serotypen verstecken. Serologische und molekularbiologische Untersuchungen haben jedoch sehr schön gezeigt, dass es sich beim Reinfekt (im Gegensatz zum Rezidiv) meist um einen neuen Stamm von *E. coli* handelt [20]. Beim Reinfekt täuscht

Tabelle 2. Differenzialdiagnostik der akuten Dysurie.

Krankheit	Infektlokalisation			Pyurie	Erreger/ml Urin
	Urethra	Blase	Niere		
Vaginitis / Vulvitis ¹	–	–	–	–	0–100
AUS ²	+	–	–	+	0–100
Einfacher Harnwegsinfekt ³	+	+	–	+	$>10^3$
Pyelonephritis (akut oder subakut) ⁴	+	+	+	+	$>10^{4-5}$

¹ Erreger: meist Pilze, eventuell Herpes

² Erreger: Chlamydien, Gonokokken, Herpes, Adenoviren

³ Erreger: *E. coli*; koagulase-negative Staphylokokken; (Streptokokken)

⁴ Erreger: *E. coli*, Enterokokken; Enterobakteriazeen

Tabelle 3.
Abklärung/Behandlung der einfachen HWI-Syndrome.

Klinische Situation	Diagnostik	Therapie
AUS (akutes Urethralesyndrom)	Gezielte Mikrobiologie (Gonokokken; Chlamydien)	Gonorrhoe: 3. Gen. Cephalosporin Chlamydien: Doxycyclin oder Azithromycin
Asymptomatische Bakteriurie	–	–
Einfacher symptomatischer Harnwegsinfekt	–	Antibiotikum (3 Tage) siehe Tabelle 4
Symptomatischer Re-Infekt (>14 Tage nach antibiot. Therapie)	–	Antibiotikum (3 Tage) siehe Tabelle 4
Häufige Re-Infekte (>3–4/Jahr)	Gynäkologische Kontrolle	Prophylaxe (siehe Tabelle 5)
Erstes symptomatisches Frührezidiv (<14 Tage nach Therapie)	Urinstatus; quant. Bakteriurie	Antibiotikum (10–14 Tage)
Zweites symptomatisches Frührezidiv (<14 Tage nach Therapie)	Urinstatus, Mikrobiologie, gynäkologische Kontrolle, Ultraschall (Stein? Reflux?)	gezielte Therapie
Pyelonephritis	Urinstatus, Mikrobiologie, evtl. Ultraschall	Antibiotikum (14 Tage) evtl. initial i.v.

Tabelle 4. Antibiotische Kurztherapie (3 Tage) der «einfachen» Harnwegsinfektion.

Antibiotikum	Dosis pro Tag	Bei Schwangerschaft
<i>Erste Wahl</i>		
TMP-Sulfa	2×960 mg	erste 6 Monate
Nitrofurantoin	3×50 mg	ja
Nalidixinsäure	3×500 mg	(nein)
<i>Zweite Wahl</i>		
Norfloxacin	2×400 mg	(nein)
Ofloxacin	2×200 mg	(nein)
Ciprofloxacin	2×250 mg	(nein)
andere Chinolone	eher nein	(nein)
Cephalosporine	eher nein	ja
Amoxicillin und Amoxi-Clav	eher nein	ja

«E. coli» also häufig ein Rezidiv vor, das keines ist.

In der Praxis erfolgt die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Reinfekt nach einer (serologisch validierten) praktischen Regel: Die Symptome eines «einfachen» HWI heilen in >90% spontan oder nach einer antibiotischen Kurztherapie innerhalb weniger Tage ab. Ist dies nicht der Fall oder kommt es nach Absetzen einer antibiotischen Kurztherapie *schon innerhalb von zwei Wochen* wieder zu Symptomen, so liegt möglicherweise ein echtes Rezidiv vor. Ist das symptomfreie Intervall grösser als zwei Wochen, so handelt es sich in der Regel nicht um ein echtes Rezidiv, sondern um einen Reinfekt. Die therapeutischen (und diagnostischen) Empfehlungen für «rezidivierende» Harnwegs-

infektionen basieren auf dieser praktischen Regel (Tab. 3).

Therapie der einfachen Zystitis

Eine Task-Force-Gruppe der amerikanischen *Infectious Diseases Society* erarbeitete und publizierte im Jahre 1999 Richtlinien für die Behandlung von einfachen HWI bei der nicht schwangeren Frau [21]. Die Empfehlungen sind «evidence based». Sie sind die Arbeit einer Expertengruppe, welche ihre Meinung in einem standardisierten Rangierungs-System kundtut. Dieses System berücksichtigt die Qualität der Evidenz der gesamten heute zur Verfügung stehenden einschlägigen Literatur. Auf dieser Basis wurden die Empfehlungen semiquantitativ gewichtet. Die Empfehlungen werden unterstützt von der Amerikanischen Urologengesellschaft und der Europäischen Infektiologengesellschaft. Die publizierten Richtlinien werden z. Z. reevaluiert, doch sind keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. Damit haben diese auch heute noch ihre volle Gültigkeit. Die wichtigsten Empfehlungen sind folgende (Dosierungen und Therapiedauer: siehe Tabelle 4):

Die einfache Zystitis der nicht schwangeren Frau soll während drei Tagen mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-Sulfa) oder einer TMP-Monotherapie behandelt werden. Dies gilt für geographische Räume mit einer <20prozentiger TMP-Sulfa-Resistenz von *E. coli* (in der Schweiz z.Z. zutreffend). Eine vorgängige Erregeridentifikation ist primär nicht nötig. Die Fluorochinolone Norfloxacin, Ofloxacin, Cipro-

floxacin und Fleroxacin sind dem TMP-Sulfa ebenbürtig, mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenso die neueren Chinolone, dies allerdings mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Die Chinolone werden aber nicht als Erstlinien-Medikamente empfohlen, dies infolge wesentlich höherem Preis und wegen ihrer Wirksamkeit in komplizierten Harnwegsinfektionen. Valable Alternativen zu TMP-Sulfa sind Nitrofurantoin oder allenfalls Fosfomycin. Die Beta-Laktamantibiotika (Aminopenicilline mit und ohne Beta-Laktamase-Inhibitor und Cephalosporine) sind im Vergleich zu TMP-Sulfa und Chinolonen in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis klar weniger wirksam und damit primär nicht empfohlen.

Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft

Patientinnen mit rezidivierenden HWI sind während der Schwangerschaft besonders gefährdet und dementsprechend kontrollbedürftig. Für Prädisposition, Pathogenese und Behandlung des HWI sind in dieser Situation besondere Faktoren von Bedeutung [22]. Infolge Weiterstellung der Ureteren und schlechterem Urinfluss besteht eine erhöhte Gefahr der ascendierenden Pyelonephritis, die Behandelbarkeit ist erschwert und die Rezidivneigung grösser. Andererseits soll der Fötus nicht unnötig lange (potentiell toxischen) Medikamenten ausgesetzt sein; einige Antibiotika sind relativ kontraindiziert (insbesondere die Gruppe der Chinolone und im dritten Trimenon auch TMP-Sulfa). Die Wirksamkeit der Kurztherapie (drei Tage) ist bei der schwangeren Frau schlecht belegt.

Bei symptomatischem HWI in der Schwangerschaft wird in jedem Fall eine Keimidentifikation inkl. Antibiotogramm empfohlen. Bis zum Eintreffen des Resultates kann eine empirische Therapie mit TMP-Sulfa (ausser im dritten Tri-

menon; Gefahr des Kernikterus bei Neugeborenen) oder mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum erfolgen: Amoxicillin oder Amoxi-Clav (3×375 mg), Nitrofurantoin (2×100 mg) oder allenfalls ein Cephalosporin (z.B. Cefuroxim, Cefpodoxim oder Cefepim). Insbesondere nach einer Kurztherapie (drei Tage) wird in der Schwangerschaft eine monatliche Nachkontrolle mittels Urinstatus und Urinkult empfohlen. Nitrofurantoin ist für problematische Fälle das bestdokumentierte Medikament für eine allenfalls notwendige Prophylaxe (siehe unten).

Therapie der Pyelonephritis

Eine milde Pyelonephritis ohne schwerere Allgemeinsymptome (Fieber <38 °C, höchstens leicht erhöhte Leukozytenzahl, Fehlen von Nausea und Erbrechen, gute Patientencompliance) kann und soll ambulant während 14 Tagen (allenfalls nur sieben Tage) oral mit einem Fluorochinolon behandelt werden. Ist der Erreger nachweislich TMP-Sulfa-empfindlich, so ist dieses Medikament ebenbürtig. Ist der ursächliche Erreger grampositiv (Enterokokken, Staphylokokken), so wird Amoxicillin resp. Amoxi-Clav empfohlen. In Zweifelsfällen soll die Therapie initial für 12–24 Std. in einer Notfallstation i.v. erfolgen, wonach je nach Verlauf auf eine ambulante orale Antibiotikatherapie gewechselt wird.

Eine schwere Pyelonephritis (hohes Fieber, schwer beeinträchtigter Allgemeinzustand, Nausea, Erbrechen, Zeichen einer Sepsis, hohe Leukozytose oder gar Zeichen einer Verbrauchsleukopenie) erfordert die Erregeridentifikation (Urinkultur, siehe oben) und eine intravenöse Antibiotikatherapie unter stationären Bedingungen. Die «richtige» empirische initiale Therapie ist in dieser Situation ein Chinolon parenteral oder eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid (z.B. Gentamicin, Tobramycin) plus Aminopenicillin, bei grampositiven Erregern ein Aminopenicillin (Amoxicillin) plus Betalactamase-Inhibitor (Clavulansäure oder Sulbactam), initial allenfalls kombiniert mit einem Aminoglykosid. Nach Stabilisierung der Situation (meist nach 48–72 Std.) wird je nach Erreger auf eine orale Therapie (siehe oben) gewechselt.

Tabelle 5.
Prophylaxe bei gehäuften HW-Reinfektionen (>3–4 Infektionen pro Jahr).

Diaphragma und Spermizide vermeiden
Lokale Östrogentherapie erwägen
Evtl. antibiotische Selbsttherapie (3 Tage: TMP-Sulfa oder Nitrofurantoin; evtl. Norfloxacin)
Evtl. Antibiotikaprophylaxe (1× täglich abends oder postkoital)
Nitrofurantoin 50 mg
Trimethoprim 100 mg
TMP-Sulfa 480 mg
Norfloxacin 200 mg
(Cefalexin 125 mg)

Rezidivierende HWI: Prophylaxe und «prophylaktische» Selbsttherapie

Erleidet eine nicht schwangere Frau sehr häufige HW-Reinfektionen, so muss zunächst versucht werden, die Risikofaktoren zu eliminieren (siehe oben). Dazu gehört eine Be-

Quintessenz

- Einfache Harnwegsinfektionen (HWI) sind bei Frauen in jedem Alter häufig, dies auch bei anatomisch und physiologisch normalen Harnwegen.
- Eine genetische *Prädisposition* begünstigt die Adhärenz von *E. coli* an Harnwegsepithelien und erklärt die familiäre Häufung von einfachen Harnwegsinfektionen.
- *Risikofaktoren* für rezidivierende HWI sind sexuelle Aktivität, Gebrauch von Spermiziden, Diaphragmen und Östrogenmangel.
- *Therapie* und Therapiedauer von sporadischen Harnwegsinfektionen und Reinfektionen sind identisch; sie können empirisch erfolgen: bei Auftreten von typischen Symptomen Trimethoprim-Sulfametoxazole, Furadantin oder ein Quinolon der ersten Generation für drei Tage.
- Als *Prophylaxe* von rezidivierenden HWI sind folgende wissenschaftlich belegt: postkoitale oder kontinuierliche Einnahme von niedrig dosierten Antibiotika und frühzeitige Selbsttherapie durch die betroffenen Patientinnen.
- In der Postmenopause ist die Wirksamkeit von topischen Östrogenen als Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen gut belegt.

ratung bezüglich Antikonzeption (Ersatz von Diaphragma und Spermiziden). In der postmenopausalen Lebensphase führt die lokale

Östrogentherapie (topische und intravaginale Östriolcreme) zu einer 10fachen Abnahme der HWI-Inzidenz und hat damit ihren klar belegten prophylaktischen Wert [23]. Weitere prophylaktische Massnahmen sind dagegen schlecht dokumentiert. Dazu gehören vermehrtes Trinken, häufigere (v.a. postkoitale) Miktion und die Einnahme grösserer Mengen von Preiselbeersaft.

Gut belegt ist dagegen die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe (Tab. 5) [24–28]. Als postkoitale oder als allabendliche Einzeldosis unterdrückt eine solche den Reinfekt in über 90% der Fälle erfolgreich [29, 30]. Nach Absetzen der Antibiotikaphylaxe stellt sich jedoch rasch wieder die prä-prophylaktische HWI-Inzidenz ein. Erfolge wurden in drei klinischen Studien mit der intermittierenden HWI-Selbstdiagnostik und Selbsttherapie (bei Auftreten typischer Symptome Antibiotikum für drei Tage) erreicht [31–33]. Die prophylaktische Selbsttherapie wird jedoch nur bei gut informierten, verlässlichen Patientinnen empfohlen und unter der Bedingung, dass sich die Patientin an den Arzt wendet, wenn die Symptome ihres HWI nicht innerhalb von 48 Std. verschwinden. Die Gefahr einer bakteriellen Resistenzentwicklung scheint unter diesen Bedingungen nicht relevant zu sein.

Literatur

- 1 Johnson JR, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:773–91.
- 2 Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:499–512.
- 3 Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232–4.
- 4 Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468–74.
- 5 Johnson JR, Goulet P, Picard B, Moseley SL, Roberts PL, Stamm WE. Association of carboxylesterase B electrophoretic pattern with presence and expression of urovirulence factor determinants and antimicrobial resistance among strains of *Escherichia coli* that cause urosepsis. *Infect Immun* 1991;59:2311–5.
- 6 O'Grady F, Pennington JH. Synchronized micturition and antibiotic administration in treatment of urinary infection in an in vitro model. *Br Med J* 1967;1:403–6.
- 7 Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:53–8.
- 8 Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991;75:313–25.
- 9 Semeniuk H, Church D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1999;37:3051–2.
- 10 Lammers RL, Gibson S, Kovacs D, Sears W, Strachan G. Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. *Ann Emerg Med* 2001;38:505–12.
- 11 Beer JH, Vogt A, Neffel K, Cottagnoud P. False positive results for leucocytes in urine dipstick test with common antibiotics. *Bmj* 1996;313:25.
- 12 Norden CW. Study of urinary infections by catheterization. *N Engl J Med* 1968;278:966–7.
- 13 Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463–8.
- 14 Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454–60.
- 15 Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980;303:409–15.
- 16 Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996;22:91–9.
- 17 Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194–205.
- 18 Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:55–60.
- 19 Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77–84.
- 20 Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. *J Infect Dis* 1995;172:440–5.
- 21 Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pye-

- lonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
- 22 Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
- 23 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
- 24 Nicolle LE, Harding GK, Thompson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1032-5.
- 25 Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection* 1992;20:S203-5; discussion S206-10.
- 26 Ronald AR, Harding CK, Mathias R, Wong CK, Muir P. Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females: a comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 1975;112:13-6.
- 27 Ronald AR, Harding GK. Urinary infection prophylaxis in women. *Ann Intern Med* 1981;94:268-70.
- 28 Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med* 1999;170:274-7.
- 29 Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42: 363-71.
- 30 Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Jama* 1990;264:703-6.
- 31 Wong ES, McKevitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med* 1985;102:302-7.
- 32 Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
- 33 Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161: 207-11.