



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Rezidivierende Harnwegsinfekte beim alten Menschen

Betschart, Cornelia ; Scheiner, David

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-167476>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Betschart, Cornelia; Scheiner, David (2018). Rezidivierende Harnwegsinfekte beim alten Menschen. *Praxis-Depesche*:60-63.

Urologie

Rezidivierende Harnwegsinfekte beim alten Menschen

Harnwegsinfekte (HWI) bei älteren und insbesondere bei betagten Menschen unterscheiden sich von HWI bei jüngeren Patienten durch eine veränderte Symptomlage, durch eine möglicherweise geschwächte Immunitätslage und eine veränderte Mikrobiomkonstellation, deren Wertigkeit noch nicht gänzlich geklärt ist. Welche Therapien die grösste Wirkung erzielen und was die Forschung auf diesem Gebiet für zukünftige Innovationen bereithält, erfahren Sie in diesem Artikel.

Autoren | Dr. med. Cornelia Betschart, Dr. med. David Scheiner

HWI bei älteren Personen werden eingeteilt in asymptomatische nicht-behandlungsbedürftige Bakteriurien und symptomatische HWI, die es zu behandeln gilt. Oftmals sind die Symptome im Alter nicht mehr «klassisch»: Ein HWI kann sich als plötzlich neuauftretende Inkontinenz zeigen oder als vorbestehende Blasenbeschwerden, die sich neu verändern, aber auch sich durch Unwohlsein, Müdigkeit oder zunehmende Vergesslichkeit bemerkbar machen. Die typischen Symptome Dysurie (Brennen beim Wasserlassen), Pollakisurie (häufiges Wasserlassen), Harndrang und Schmerzen im Unterbauch sind keine obligaten Zeichen der HWI im Alter.

Ist jeder HWI beim älteren Menschen ein komplizierter Infekt?

In früheren Guidelines qualifizierte das Alter alleine, meist angesetzt bei 70 Jahren und

älter, für einen komplizierten Infekt. Dieses Kriterium jedoch wurde revidiert.¹ Ebenso gilt nicht mehr jeder HWI beim Mann als komplizierter Infekt. Es ist an dieser Stelle aber anzumerken, dass ältere Männer häufiger eine strukturelle Pathologie der ableitenden Harnwege aufweisen, welche den Harnwegsinfekt zu einem komplizierten HWI machen. Gemäss aktuellem Expertenbrief der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Nr. 58, 2018) gelten HWI nur dann als kompliziert, wenn ein ungenügend eingestellter Diabetes, ein nosokomialer Infekt, eine Nierenerkrankung (St. n. Nierentransplantation, Steinleiden, Karzinom), anatomische oder funktionelle Abnormitäten der Blase (Genitaldeszenus), Immunsuppressiva oder Dauerkatheter vorliegen – und dies unabhängig vom Alter. Bei Männern zählen zu den strukturellen Abnormitäten die Prostatapathologien dazu. Auch ein postoperativer, meist nosokomialer Infekt gilt als kompliziert. Ist jedoch nach einer Operation über eine gewisse Zeit ein Dauerkatheter oder ein intermittierendes Katheterisieren notwendig, so soll nur dann behandelt werden, wenn der Patient symptomatisch ist. Katheträgerum alleine ist somit kein Grund für eine prophylaktische Antibiose.

Diese angepassten Einteilungen zielen auf eine evidenzbasierte medizinische Versorgung mit Verringerung des Antibiotikagebrauchs ab. Hierzu ist eine wichtige Massnahme, dass asymptomatische HWI oder, korrekter ausgedrückt, asymptomatische Bakteriurien nicht behandelt werden. Eine vermeintliche Eradikation der Bakteriurie führte bei jüngeren Personen im Verlauf häufiger zu (symptomatischen) Rezidiven und auch zu Pyelonephritiden.² Gerade bei älteren Menschen sind asymptomatische Bakteriurien häufiger und zwar in 13,6–22,4% der Fälle anzutreffen. Dass die Eradikation von Bakteriurien zu späteren symptomatischen Harnwegsinfektionen führt, könnte auch für ältere Menschen zutreffen.

Die Inzidenzen von hyperaktiver Blase und HWI nehmen beide im Alter zu. Kommt es nach Therapie des HWI nicht zur Beschwerdelinderung oder wird nach korrekter Mittelstrahl-Urinentnahme oder im Katheterurin keine Leukozyturie oder Bakteriurie nachgewiesen, so ist an eine hyperaktive Blase oder ein Bladder Pain Syndrome (BPS) zu denken. Das Augenmerk bei atypischen Blasensymptomen liegt dabei in der Abklärung und Behandlung anderer Ursachen. Ein entsprechender Abklärungsalgorithmus bei älteren Frauen wurde durch Mody et al. vorgeschlagen [ABB. 1].³ Übrigens bedarf es – wie dieser



PD Dr. med. Cornelia Betschart
 Departement Gynäkologie
 Schwerpunkt Urogynäkologie,
 Blasenzentrum USZ
 Frauenklinikstrasse 10
 CH-8091 Zürich
 cornelia.betschart@usz.ch

Algorithmus zeigt – keiner Urinkontrolle nach zufriedenstellender Behandlung. Ob im Algorithmus ein Urinstix nicht schon früher, das heisst bei erstem Verdacht eines HWI gemacht werden sollte, ohne Gefahr zu laufen, zu viele selbstlimitierende Beschwerden zu therapieren, kann man diskutieren.

Diagnose von Harnwegsinfekten

Die Diagnose des akuten HWI kann klinisch gestellt werden. Bei atypischen oder persistierenden Symptomen soll eine Urindiagnostik zum Nachweis einer Bakteriurie und / oder Leukozyturie gemacht werden. Von rezidivierenden HWI spricht man beim Auftreten von mindestens zwei HWI innerhalb von sechs Monaten oder drei und mehr innerhalb von zwölf Monaten.¹

Die korrekte Diagnose des rezidivierenden HWI gelingt nur dann zuverlässig, wenn

der Urinstix nicht kontaminiert ist, das heisst wenn maximal neun Plattenepithelien pro Gesichtsfeld im Mittelstrahlurin vorliegen. Kann eine ältere Person keinen sauberen, das heisst nicht-kontaminierten Mittelstrahlurin abnehmen, kann die Uringewinnung durch Einmalkatheterismus in Erwägung gezogen werden. Auch bei ausgeprägter Adipositas kann der Einmalkatheterismus zur Uringewinnung diskutiert werden.

Wann sollen weitere Abklärungen durch Bildgebung erfolgen?

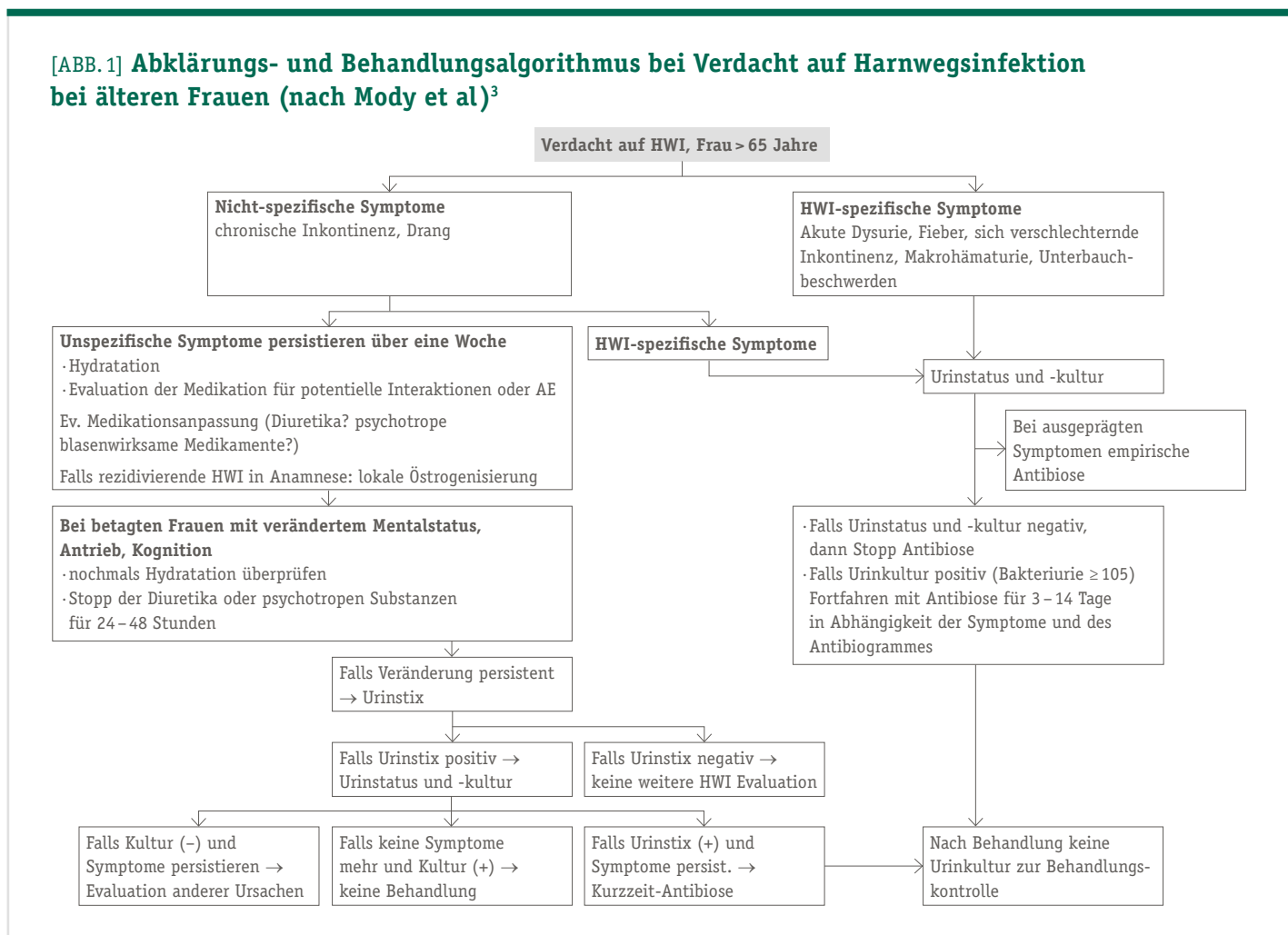
Bei rezidivierenden HWI oder bei Nichtausheilung von HWI trotz resistenzgerechter Antibiose ist eine weiterführende Abklärung indiziert. Ein nächster Schritt kann dabei die Zystoskopie sein mit Frage nach chronischer Zystitis, Ulkus, Steinleiden oder gar Neoplasie. Fremdkörper wie zum Beispiel in die Harnröh-

re oder Harnblase erodierte Netzanteile nach netzunterstützter Senkungsoperation oder Inkontinenzschlingeneinlage können mögliche Quellen wiederkehrender HWI sein. Eine weitere mögliche Ursache stellen Urethraldivertikel dar, die mittels Perinealultraschall diagnostiziert werden können. Meist liegen in diesen Fällen urethrale Schmerzen oder Dysurien vor. Erleidet die betagte Person mehr als zwei Pyelonephritiden pro Jahr oder persistiert bei unauffälliger Zystoskopie eine Mikrohämaturie, so soll die Abklärung des oberen Hartrakts mittels Kontrastmittel-Computertomografie erfolgen.

Welche Antibiose ist Therapie der Wahl?

Basierend auf den bisherigen Ausführungen soll im Falle eines HWI auch im Alter eine kurzzeitige Antibiose gewählt werden. Es ste-

[ABB. 1] **Abklärungs- und Behandlungsalgorithmus bei Verdacht auf Harnwegsinfektion bei älteren Frauen (nach Mody et al)³**



[TAB. 1] Substanz, Dosierung, Einnahmedauer und Antibiotikaresistenzen der Schweiz			
Substanz	Dosierung	Dauer	Bemerkungen, Resistenzlage
Nitrofurantoin	2 × 100 mg/Tag	5 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibel 99,0 % • Keine Wirksamkeit bei Pyelonephritis • Geringe Gewebegängigkeit • Wenig Resistenzentwicklung, wenig «collateral damage» • Schwere UAW selten (Lungenfibrose, Leberinsuffizienz, Neuropathien) • GFR ≥ 60 ml/min (GFR ≥ 40 ml/min)
Fosfomycin	1 × 3 g Für komplizierte HWI: 3 × je 3 g alle 2–3 Tage	Einmaldosis	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibel 98,8 % • Unwirksam bei Pyelonephritis • Abendliche Einnahme 2–3 h vor oder nach dem Abendessen (nüchtern) • Wenig Resistenzentwicklung, wenig «collateral damage» • V. a. gastrointestinale UAW • GFR ≥ 10 ml/min
Trimethoprim / Sulfamethoxazol	2 × 800/160 mg/Tag ⁷	3–5 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibel 77,6 % • NW: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, selten Exanthem (Stevens-Johnson Syndrom), Ikterus, iatrogener Lupus, Leuko- und Thrombopenie • Spiegel oraler Kontrazeptiva erniedrigt

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; NW: Nebenwirkung; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung
Stand Dez. 2017, anresis.ch

hen uns Nitrofurantoin, Fosfomycin und Trimethoprim / Sulfamethoxazol als Erstlinientherapie zur Verfügung [TAB. 1]. Nitrofurantoin hat die beste Resistenzlage und übertrifft Fosfomycin (Einmalgabe) bezüglich klinischer und mikrobiologischer Heilung, wie in einer kürzlich publizierten RCT-Studie gezeigt werden konnte.^{4,5} Zu berücksichtigen ist die Limitation für Nitrofurantoin bei Niereninsuffizienz: Es soll bei Nierengesunden mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von mindestens 60 ml/min eingesetzt werden. Doch gibt es auch Daten, dass Nitrofurantoin auch bei GFR von mindestens 40 ml/min als sicher gelten darf.⁶ Chinolone sind trotz steigender Resistenzlage (Resistenzen von rund 20% für *E. coli*) immer noch relativ gut wirksam, doch sollten sie aufgrund ihrer Breitbandwirkung für wichtigere Indikationen aufgehoben werden. Auch haben sie den Resistenzdruck erhöht und stehen in Zusammenhang mit dem gehäuftem Auftreten von ESBL *E. coli*.

Liegt bei einem betagten Menschen ein komplizierter HWI vor, so soll dieser gemäss Antibiogramm für 7–14 Tage behandelt werden. Ob ein einfacher HWI noch vor Erhalt des

Antibiogrammes empirisch antibiotisch behandelt werden soll oder ob ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) wie zum Beispiel Ibuprofen genauso vertretbar wäre, da bis zu zwei Drittel der Patienten nach zwei bis drei Tagen NSAR-Einnahme symptomfrei werden und nicht mehr antibiotisch behandelt werden müssen, ist auch bei älteren Menschen zu vermuten. Die Spontanheilungsrate dürfte aber bei älteren Menschen mit einem oftmals etwas geschwächten Immunsystem nicht ganz so hoch sein.⁷

Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden HWI

Liegen keine chirurgisch behandelbaren Ursachen eines rezidivierenden HWI vor, so sind zur Rezidivprophylaxe bei zunehmender Resistenzlage primär die antibiotikafreien Massnahmen zu bevorzugen.

Verhaltensänderungen basieren auf empirischer und eher mässiger Evidenz, doch sind sie als erste Informationen und einfache Massnahmen den Patienten weiterzugeben:

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (1.5–2 l/T), respektive auf klaren Urin achten

- Korrekte Analoilette (von vorne nach hinten abwischen)
- Keine intravaginalen Spülungen oder Desinfektionen
- Vermeiden von Unterkühlung und kalten Getränken

Bei postmenopausalen Patientinnen hat die **lokale Östrogenisierung** mit Östriol eine signifikante Reduktion der HWI gezeigt. Es wird initial über zwei Wochen jeden Abend vaginal eingeführt und dann als Erhaltungsdosis zweimal wöchentlich über drei Monate. Eine karzinogene Wirkung konnte bei lokaler Anwendung nicht nachgewiesen werden. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind wir trotzdem zurückhaltend, obwohl für Östriol alleine bezüglich Progredienz des Mammakarzinoms keine negative Wirkung bekannt ist.

Die Prophylaxe mit **D-Mannose**, welche sich an die bakteriellen Pili von *E. coli* bindet und dadurch deren Adhärenz am Urothel vermindert, ist gut verträglich und wirksam. In einer Studie von Frauen mit rezidivierenden HWI wurde während sechs Monaten

D-Mannose mit Nitrofurantoin und Placebo verglichen. Dabei war D-Mannose (2 g/T) dem Nitrofurantoin (50 mg/T) ebenbürtig in der Wirkung, bei jedoch signifikant weniger Nebenwirkungen.

OM-89 (Uro-Vaxom®) als lyophilisierter Extrakt aus 18 verschiedenen uropathogenen *E.coli*-Stämmen reduziert die HWI-Häufigkeit um 40–50%. OM-89 wirkt als lokales Immunstimulans in der Blase und muss einmal täglich für drei Monate eingenommen werden. Die Therapie kann mit Antibiotika oder anderen Medikamenten kombiniert werden.

Für **Cranberry-Extrakte** ist die Studienlage variabel, und eine klare Evidenz zum Einsatz bei rezidivierenden HWI fehlt.

Urinansäuerung mit **Methenamin-Salzen** geschieht über die Produktion von Formaldehyd, welches ein Bakteriostatikum ist. Eine Cochrane-Analyse zeigte günstige Resultate für die Urinansäuerung bei Patientinnen ohne Harntraktanomalien oder DK-Trägern. Methenamin kann als Kurzzeit-Therapie in Erwägung gezogen werden. In der Langzeittherapie könnte es beim Menschen karzinogen sein, wie tierexperimentelle Daten zeigen.

Sind anderweitige Ursachen eines Infekts ausgeschlossen, kann bei häufigen Rezidiven als ultima ratio eine **kontinuierliche antibiotische Prophylaxe** (Dauerprophylaxe) für sechs Monate in Betracht gezogen werden. Da auch bei älteren Menschen *E. coli* der häufigste Auslöser der rezidivierenden HWI ist, empfiehlt sich eine Dauerprophylaxe mit Nitrofurantoin (50–100 mg abends oder 100 mg 3×/Woche), mit Co-Trimoxazol (800/160 mg abends eingenommen oder 800/160 mg 3×/Woche) oder mit Fosfomycin 3 g alle zehn Tage.

Innovationen aus der Forschung – Blick in die Zukunft

Innovative Ansatzpunkte sind intravesikale Instillationen mit Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat, welche die Glykosamino-

glykanschicht der Blase aufbauen und die Rezidivhäufigkeit der Harnwegsinfektionen signifikant senken. Ihre Anwendung ist im Vergleich zu den anderen Therapien jedoch teuer und keine Pflichtleistung der Krankenkasse.

In Erforschung sind auch die alters- und geschlechtsspezifischen Adaptionen des vesikalen Mikrobioms und Impfungen gegen Uropathogene. Das vesikale Mikrobiom verändert sich im Laufe des Lebens und unterscheidet sich bei Männern und Frauen in allen Altersklassen.⁸ Das kommensale Bakterienwachstum könnte einen Schutz vor uropathogenen Keimen bieten. Gewisse Bakterien konnten bis anhin nur bei über 70-jährigen Menschen gefunden werden, zum Beispiel *Jonquetella spp.*, *Parvimonas spp.*, *Proteiphilum spp.* und *Sacharofermentans spp.*, doch ist derzeit nicht klar, wie diese gezielt zur Verbesserung der lokalen Immunität gefördert werden können oder ob sie eine Rolle in der Pathogenese des HWI spielen.

Auch Impfungen gegen Immunpathogene wie das ExPEC4V-Konjugat gegen uropathogene *E. coli*-Stämme sind in Erforschung. In einer Phase-1b-Studie konnte eine deutliche Immunantwort gegen die O-Antigene der vier häufigsten uropathogenen *E. coli* der Schweiz, Deutschland und den USA nachgewiesen werden, jedoch nicht in einem spezifisch älteren Kollektiv. Da das Immunsystem mit dem Menschen altert und die Immunantwort nachweislich tiefer ist als bei jungen Menschen, kann über die Wirksamkeit bei älteren Menschen nur gemutmasst werden. Selbst bei jüngeren Menschen konnte noch nicht nachgewiesen werden, ob es durch die Impfung zu einer Reduktion der *E. coli*-Harnwegsinfekte kommen wird, und diese Impfungen bleiben Gegenstand weiterer Forschung.⁹

Die Behandlung und Prävention der rezidivierenden Harnwegsinfekte beim älteren Menschen sind eine Herausforderung für Patienten und Ärzte und neue Therapieansätze sind von grossem Interesse.

Bibliografie

- ¹ Gupta K, 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(5): e103–120.
- ² Cai T, et al.: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; 55(6): 771–777.
- ³ Mody L, Juthani-Mehta M: Urinary tract infections in older women: a clinical review. *Jama* 2014; 311(8): 844–854.
- ⁴ Huttner A, et al.: Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319(17): 1781–1789.
- ⁵ Hooton TM: Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 1028–1037.
- ⁶ Oplinger M, Andrews CO: Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother* 2013; 47(1): 106–111.
- ⁷ Bleidorn J, et al.: Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30.
- ⁸ Lewis DA, et al.: The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 41.
- ⁹ Huttner A, et al.: Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(5): 528–537.