



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

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

Year: 2020

Therapie der Harnwegsinfekte im Zuge der Antibiotikaresistenzen neu betrachtet

Betschart, Cornelia ; Perucchini, Daniele ; Scheiner, David Amos

Abstract: Antibiotikaverschreibungen wegen Harnwegsinfektionen (HWI) gehören nach jenen bei den oberen Atemwegsinfektionen zu den häufigsten Antibiotikaverschreibungen in der ambulanten Praxis.^{1, 2} Der weitverbreitete Antibiotikaeinsatz führte in den vergangenen Jahren zur Zunahme von Antibiotikaresistenzen. Verschiedene nationale und internationale Guidelines haben deshalb zum kritischen Einsatz von Antibiotika in der Behandlung der unkomplizierten HWI aufgerufen.^{3–6} In dieser Übersichtsarbeit werden die Evidenz des Einsatzes und die verzögerte Gabe von Antibiotika bei einfachen und komplizierten Harnwegsinfektionen erläutert und es wird auf Alternativen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen eingegangen.

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

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-195954>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Betschart, Cornelia; Perucchini, Daniele; Scheiner, David Amos (2020). Therapie der Harnwegsinfekte im Zuge der Antibiotikaresistenzen neu betrachtet. *Leading Opinions. Gynäkologie Geburtshilfe*, (1):10-14.



Therapie der Harnwegsinfekte im Zuge der Antibiotikaresistenzen neu betrachtet

Antibiotikaverschreibungen wegen Harnwegsinfektionen (HWI) gehören nach jenen bei den oberen Atemwegsinfektionen zu den häufigsten Antibiotikaverschreibungen in der ambulanten Praxis.^{1,2} Der weitverbreitete Antibiotikaeinsatz führte in den vergangenen Jahren zur Zunahme von Antibiotikaresistenzen. Verschiedene nationale und internationale Guidelines haben deshalb zum kritischen Einsatz von Antibiotika in der Behandlung der unkomplizierten HWI aufgerufen.^{3–6} In dieser Übersichtsarbeit werden die Evidenz des Einsatzes und die verzögerte Gabe von Antibiotika bei einfachen und komplizierten Harnwegsinfektionen erläutert und es wird auf Alternativen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen eingegangen.

Ausgangslage 2020

In der Humanmedizin hat die Zahl der Infektionen durch antibiotikaresistente Bakterien zugenommen. Im Zuge dieser ungünstigen Veränderungen wurde die

Strategie Antibiotikaresistenz Schweiz (StAR) vom Bundesamt für Gesundheit lanciert. Der Erreger *E. coli*, dem wir gynäkologisch tätigen Ärzte häufig begegnen, macht fast ein Drittel der resistenten Bakterien aus. Neue Schweizer Daten haben

KEYPOINTS

- *Analgetika (Ibuprofen), Immunmodulanzen/Vakzine und Phytotherapeutika sollen primär in der Behandlung der unkomplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfekte eingesetzt werden.*
- *Antibiotikafreie Massnahmen verringern die HWI-Rezidivrate.*
- *Bei aufsteigenden Infekten und älteren Patientinnen (>65 Jahre) sind Antibiotika nach wie vor die 1. Wahl.*
- *Die Behandlung asymptomatischer Bakteriurien (ASB) ist obsolet. Dies gilt zunehmend auch für ASB in der Schwangerschaft bei noch etwas schwacher Studienlage.*

	Unkomplizierter HWI	Komplizierter HWI
Patientinnen	Frauen ohne anatomische oder funktionelle Abnormität des Urogenitaltrakts	Schwangerschaft, ungenügend eingestellter Diabetes mellitus, im Spital erworbener Infekt, Nierenerkrankung, St. n. Nierentumor, Steinleiden, anatomische, funktionelle Auffälligkeiten (Genitaldeszenus), Immunsuppressiva, Trägerinnen von Dauerkathetern, postoperativ, Männer
Klinik	HWI (Dysurie, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen) Acute Cystitis Symptome Score (ACSS; kein Urintest) mit Sensitivität von 94% und Spezifität von 90%	Komplizierter HWI, Pyelonephritis: Urinkultur Rezidivierende HWI: Urinkultur Bei älteren Personen, wenig Symptomen oder unspezifischen Symptomen (Müdigkeit, Unruhe, Inkontinenz)
Diagnostik	Keine erforderlich beim ersten HWI; empfohlen bei Rezidiv: Urinstatus, Urinkultur Bei Verdacht auf Pyelonephritis: Sonografie Keine Verlaufsurinkultur oder -kultur nach abgeschlossener Behandlung	Urinstatus, Urinkultur Bei Verdacht auf Pyelonephritis: Sonografie der Nieren, Restharnmessung, in der Schwangerschaft Messung der Zervixlänge (Risiko für Frühgeburtlichkeit) Fieber >38,3°C und hospitalisierte Patientinnen: Blutkulturen (2x) Nach abgeschlossener Behandlung: Urinkontrolle
Mikrobiologie	<i>E. coli</i> (>80%) (auch ESBL), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>S. saprophyticus</i> , Enterokokken	<i>E. coli</i> (auch ESBL), Enterokokken, Enterobacter, <i>Pseudomonas</i>

Tab. 1: Einteilungen der Harnwegsinfektionen

die steigenden Resistenzraten von Antibiotika gegenüber *E. coli* weiter belegt.²

Die Spontanheilungsrate der unkomplizierten HWI ist mit 50–70% hoch. Nur 1–3% der unkomplizierten HWI gehen unbehandelt in eine Pyelonephritis über.⁷ In Tabelle 1 findet sich die Aufteilung der unkomplizierten und komplizierten HWI. Das Patientinnenalter wird in dieser Aufteilung nicht gesondert betrachtet. Neue Studien zeigten jedoch, dass höheres Alter eine Prädisposition für Urosepsen ist, da im Alter die Abwehrmechanismen schwächer werden.⁸ Daraus erschliessen sich die besonderen Empfehlungen für die Altersgruppe der über 65-jährigen Patientinnen, welche untenstehend erläutert werden.

Behandlung des unkomplizierten und des komplizierten HWI

Neue Behandlungsguidelines empfehlen beim unkomplizierten Harnwegsinfekt und Patientinnen unter 65 Jahren zuerst antibiotikafreie Behandlungen wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit einem Phytotherapeutikum oder D-Mannose und erst bei Beschwerdepersistenz nach 48 Stunden Antibiotika einzusetzen. Flankenschmerzen weisen auf einen möglichen aufsteigenden Infekt hin, weshalb hier die direkte Antibiotikagabe indiziert bleibt. Aber gerade auch bei älteren Personen >65 Jahre soll direkt ein Antibiotikum verschrieben werden, da dieses Patientenkollektiv empfänglicher für eine Urosepsis bzw. HWI-assoziierte Komorbiditäten ist: So führte die Umsetzung der neuen Antibiotikarichtlinie mit Verzicht oder verzögerter Antibiotikagabe bei über 65-jährigen Patientinnen mit HWI zu einem Anstieg der Pyelonephritiden und Urosepsen, wie eine dänische nationale Studie zeigte.⁸

Wird ein unkomplizierter HWI antibiotisch behandelt, so ist die erste Wahl³:

- Nitrofurantoin 100 mg 1–0–1 für 5 Tage oder
- Fosfomycin 3 g als Einmaldosis oder

- Trimethoprim/Sulfamethoxazol 2 x 800/160 mg/Tag für 3–5 Tage.

Eine randomisierte Dreiländerstudie (Schweiz, Polen und Israel) mit 513 Patientinnen mit unkompliziertem HWI zeigte, dass die fünftägige Nitrofurantoingabe der Einmalgabe von Fosfomycin hinsichtlich Beschwerdefreiheit (70% versus 58% symptomfrei nach 28 Tagen) und Eradikationsraten (74% versus 63%) überlegen ist.⁹ Gerade *E. coli* wurde in der Nitrofurantoingruppe in 78% eradiziert (Fosfomycin nur 50%), was insofern relevant ist, da *E. coli* der weitaus häufigste uropathogene Keim ist. Chinolone dagegen sind in der unkomplizierten Situation möglichst zu vermeiden, da sie zu potenziell dauerhaften Nebenwirkungen, die Sehnen, Muskeln, Gelenke, Nerven und das zentrale Nervensystem betreffen, führen können.¹⁰ In der Behandlung der komplizierten Infekte gilt es, strukturelle Anomalien wenn möglich zu beheben und die Antibiose 7–10 Tage durchzuführen.

Asymptomatische Bakteriurie (ASB)

Asymptomatische Bakteriurie (ASB) ist definiert als $\geq 10^5$ Bakterien/ml im Mittelstrahlurin bei symptomfreier Patientin. Die mit steigendem Alter zunehmende Prävalenz der ASB hat in den vergangenen Dekaden zu häufigeren Antibiotikaverschreibung geführt.¹¹ Verzichtet man jedoch auf die antibiotische Behandlung der ASB, so reduzieren sich die HWI-Rezidive, da Antibiotika immer auch die Mikrobiota und die Immunitätslage beeinflussen.¹² Es besteht heute der Konsensus, die ASB nicht mehr zu behandeln. Dies gilt auch für Patientinnen mit Dauerkatheterträgerschaft.

Sonderfall: Screening asymptomatischer Bakteriurie in der Schwangerschaft?

Die meisten europäischen und nordamerikanischen Guidelines empfehlen bis vor Kurzem das Screening auf asymptomatische Bakteriurie (ASB) bei Schwan-



Abb. 1: Antibiotika-freie Anwendungen bei akuten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Handelsübliche Präparate und Phytotherapeutika in Form von Kräuterinfusionen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

geren und beim Nachweis einer ASB die antibiotische Behandlung. Diese Empfehlung basierte auf Studien aus den 1950er- bis 80er-Jahren, die zeigten, dass ASB und HWI zu Frühgeburten führten. Mit der Antibiotikagabe sollten Pyelonephritiden und vorzeitige Wehen verhindert werden. Drei Studien, welche diese Mass-

nahmen unterstützen, wurden in den 1960er-Jahren mit Antibiotika durchgeführt, welche heute obsolet sind (Sulphasymazin, Sulphadimethoxin und Sulphadimidin), und weisen methodische Schwächen auf. Hingegen wurden für eine aktuellere Studie aus dem Jahr 2015 40 Schwangere mit ASB in eine Nitro-

furantoingruppe und 45 in eine Placebogruppe randomisiert.¹³ Der kombinierte Endpunkt war die Verringerung der Rate an Pyelonephritiden, das Auftreten von HWI in der Schwangerschaft oder Frühgeburtlichkeit. Frühgeburten (<37 SSW) waren in der Nitrofurantoin- und Placebogruppe mit 5,0% und 4,4% vergleichbar

Massnahme	Prinzip	Anwendung	Evidenzlevel
Verhaltensänderung	Trinkvolumen erhöhen	mindestens 2 Liter pro Tag	IV
	pH-neutrale Seifen verwenden	Vermeidung von übermässiger Hygiene Alternativ: Waschen mit Wasser	III
	Dusch-WCs	nur für den analen Bereich, nicht aber für die Vulva	III
	Stuhlhygiene	Reinigung von vorne nach hinten	III
	Hautpflege	mit fettenden, lipophilen Salben perineal/-anal und vulvär	III
	Wasserlassen nach Geschlechtsverkehr		IV
	Vermeiden von Unterkühlung		IIb
Lokale Östrogenisierung	Beheben des postmenopausalen Östrogenabfalles	2x/Woche intravaginale Anwendung Senkung des vaginalen pH und Förderung der Laktobazillen	Ib
Immunmodulation	Perorale Impfung mit lyophilisierten E. coli (18 Stämme)	Präparat Uro-Vaxom® IgA-Exkretion in der Blase wird erhöht	IIa
	Impfung (6 E.-coli-Stämme, Proteus mirabilis, Morganella, Enterococcus, Klebsiella)	Präparat Strovac® i. m. Applikation 3x im Abstand von 2 Wochen, Auffrischung nach einem Jahr (in der Schweiz nicht erhältlich)	III
	Beeinflussung der Darmkeime durch Probiotika	Milchsäurebakterien, Bifidobakterien 1 Tablette/Tag für 3 Monate	IIa
Phytotherapeutika	Birkenblätterpräparate Bärentraubenblätter (Arctostaphylos uva-ursi)	Arbutin und Hydrochinon werden aus den Darmbakterien freigesetzt und wirken desinfizierend	Ib
	Kombinationen von Xyloglukan und Gelatine, Propolis und Hibiskus	Harnansäuerung Bildung eines Biofilms und Reduktion der Bakterienadhärenz im Darm (Veränderung des intestinalen Mikrobioms)	IIb
	Cranberrysaft	verhindern das Anhaften der E. coli Pili ans Urothel 3dl pro Tag oder Kapseln	III
	Kapuzinerkresse und Meerrettich	Angocin® – antibakterielle, immunstimulierende Wirkung	IIa
Blaseninstillationen	Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat	Aufbau der Glykosaminoglykan-Schicht über dem Urothel der Blase	Ia
Verminderung E. coli Adhärenz	D-Mannose	Bindung der bakteriellen Pili und dadurch Verminderung der Adhärenz von E. coli am Urothel	Ib
Urinansäuerung	L-Methionin	Acimethin® 3x tgl. 1–2 Tabletten à 500 mg	IIa

Tab. 2: Übersicht der verschiedenen Massnahmen in der Behandlung rezidivierender HWI

selten (CI: 0,15–8,35; $p=0,975$), wobei die einzige Frühgeburt, die als relevant betrachtet wurde (<32 SSW), sogar in der Nitrofurantoingruppe auftrat. Es konnte für die Endpunkte kein Benefit für Nitrofurantoin gegenüber Placebo gezeigt werden. Diese gute geplante RCT wurde allerdings aufgrund geringer primärer Endpunktereignisse gestoppt (zu wenige Pyelonephritiden oder Frühgeburten). Aufgrund der spärlichen Datenlage mit insgesamt nur vier und methodisch meist mangelhaften RCT, wovon 3 Studien schon Dekaden zurückliegen, kann zur Zeit weder das Screening noch die Behandlung einer ASB in der Schwangerschaft propagiert werden.¹⁴

Rezidivierende Harnwegsinfektionen

Die Rezidivprophylaxe basiert einerseits auf evidenzbasierten Erkenntnissen wie der Antibiotikaprophylaxe, vaginaler Östrogenanwendung, Probiotika, Impfung oder Blaseninstillationen, andererseits auch auf empirischen, aber sinnvollen Verhaltensweisen wie lokaler Hautpflege oder genügend Trinken und auf Behandlungsansätzen, welche in Studien divergierende Aussagen ergeben haben (Cranberry) (Abb. 1).

Im umfassenden Gespräch sollen der Patientin der nicht selten Geduld erfordernde Charakter der Erkrankung und das multimodale Behandlungskonzept erklärt werden. Dieses beinhaltet die Verhaltensänderung, die Anwendung phytotherapeutischer, hormoneller und immunmodulierender Therapien, welche in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Diese Anwendungen können auch in Kombination erfolgen. Dabei ist aber zu bedenken, dass auch Phytotherapeutika potente p450-Enzym-Inhibitoren sein können. Daher sollen Bärentraubenblätteranwendungen nicht länger als 7 Tage und maximal fünfmal jährlich angewendet werden. Auch ist deren Sicherheit in der Schwangerschaft nicht untersucht worden.

Eine Studie zur Rezidivprophylaxe verglich die Wirksamkeit von 2 g D-Mannose

täglich mit der Antibiotikaprophylaxe mit 50 mg Nitrofurantoin täglich und mit einer dritten Gruppe ohne jegliche Prophylaxe. D-Mannose und Nitrofurantoin waren gleich wirksam, indem 85 % der Frauen rezidivfrei wurden, während es ohne Prophylaxe nur 40 % waren. Bei ebenbürtiger Wirkung traten aber unter D-Mannose signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen auf als unter Nitrofurantoin.¹⁵ In Zukunft wird die Beeinflussung des vesikalen Mikrobioms in der HWI-Behandlung eine Rolle spielen.

Gibt es eine Indikation für Bildgebung?

Bei unkomplizierten Blasenentzündungen bringen bildgebende Untersuchungen wenig oder keinen Nutzen, sondern erhöhen nur die Kosten und verursachen Verzögerungen in der Behandlung. Werden anatomische Ursachen oder Steinleiden vermutet, so wurde in einer kürzlich durchgeführten Studie eine klinische Vorhersage aufgestellt, die aus der Anamnese von Urolithiasis, einem Urin-pH-Wert von $\geq 7,0$ und/oder Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≤ 40 ml/min/1,73 m²) besteht und für den selektiven Einsatz von radiologischer Bildgebung bei Erwachsenen mit fiebriger Harnwegsinfektion verwendet werden soll.¹⁶ Unter klinischer Anwendung der drei Parameter können relevante radiologische Befunde mit einem negativen Prädiktionswert (NPV) von 93 % und einem positiven Prädiktionswert (PPV) von 24 % vorausgesagt werden. Diese Regel kann zu einer 40-prozentigen Reduzierung der Anzahl der bildgebenden Untersuchungen führen, ohne dass klinisch relevante Ergebnisse wie z. B. eine Pyelonephritis oder ein Nierenabszess verpasst werden. ■

Autoren:

PD Dr. med. **Cornelia Betschart Meier**

PD Dr. med. **Danielle Perchhini**

Dr. med. **David Amos Scheiner**

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich

Korrespondierende Autorin:

PD Dr. med. **Cornelia Betschart Meier**

E-Mail: cornelia.betschart@usz.ch

■1206

Literatur:

- 1 Aabenhus R et al.: Clinical indications for antibiotic use in Danish general practice: results from a nationwide electronic prescription database. *Scand J Prim Health Care* 2017; 35(2): 162-9
- 2 Zanichelli V et al.: Antimicrobial resistance trends in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* urinary isolates from Switzerland: retrospective analysis of data from a national surveillance network over an 8-year period (2009-2016). *Swiss Med Wkly* 2019; 149: w20110
- 3 Betschart C et al.: Akute und rezidivierende Harnwegsinfektionen. Expertenbrief No. 58 SGGG 2018
- 4 Interdisziplinäre S3 Leitlinie. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nr 043/044
- 5 Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG109)
- 6 Anger J et al.: Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol* 2019; 202(2): 282-9
- 7 Foxman B: The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7(12): 653-60
- 8 Gharbi M et al.: Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study. *BMJ* 2019; 364: 1525
- 9 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): 1781-9
- 10 FDA updates warning for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions. FDA 2018
- 11 Kass EH, Finland M: Asymptomatic infections of the urinary tract. *J Urol* 2002; 168(2): 420-4
- 12 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): 771-7
- 13 Kazemier BM et al.: Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(11): 1324-33
- 14 Angelescu K et al.: Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1): 336
- 15 Kranjčec B et al.: D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32(1): 79-84
- 16 van Nieuwkoop C et al.: Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2010; 51(11): 1266-72