



Akuter Harnwegsinfekt

Consensus Statement

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher; **Autoren:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Dr. Karl Dorfinger, Dr. Gernot Fritsche, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, O. Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prim. Dr. Klaus Jeschke, Prim. Univ.-Doz. Dr. Claus Riedl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prim. Dr. Hubert Volgger, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.



Österreichische Gesellschaft für
Urologie und Andrologie (ÖGU)



Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)



Berufsverband der
Österreichischen Urologen (BVU)



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
MedUni Wien



Univ.-Doz.
Dr. Stephan Madersbacher
Urologische Abteilung,
SMZ Ost im Donauspital, Wien

Sehr geehrte Kollegin!
Sehr geehrter Kollege!

Einst war die akute Zystitis eine unkomplizierte, leicht zu behandelnde Infektion – primär Dank der Einführung der Chinolone. Inzwischen ist die Behandlung derselben – um den Altbundeskanzler Sinowatz zu zitieren „Alles ist sehr kompliziert“ – recht komplex geworden. Diese Entwicklung ist einerseits dem Siegeszug der Chinolone, ihrem Preisverfall (Generika) und damit parallel gehenden Verschreibungszahlen sowie dem massiven Einsatz von (schlecht resorbierbaren) Cephalosporinen, vor allem der 3. Generation, zu verdanken. Die Folgen waren sowohl drastische Anstiege bei Chinolon-resistenten Escherichia-coli-Stämmen (bis nahezu 30%) als auch die noch immer steigende Zahl an Cephalosporin-III-resistenten (entspricht dem früheren Begriff ESBL-positiv) Enterobakterien.

Zugleich zählt die Harnwegsinfektion zu den häufigsten Infektionskrankheiten, sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich.

Die schwierige Therapiesituation im klinischen Alltag bestärkte die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) darin, den ersten österreichischen Konsens zur Therapie der akuten Zystitis zu initiieren. Wie immer bei diesen Projekten, versuchten wir alle Proponenten einzubinden, sodass neben der ÖGIT auch die Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Berufsverband der Österreichischen Urologen das Konsensus-Statement mittragen.

Im Zeitalter der Transparenz sei vermerkt, dass dieses Projekt dankenswerterweise von der Firma CSC mitfinanziert, die Hauptlast der Kosten aber von der ÖGIT getragen wurde.

Unser Dank gilt auch der interdisziplinären Ärztgruppe, die uns mit Ihrer fachlichen Kompetenz und ihrem Engagement als Co-Autoren zur Verfügung stand.

Wir hoffen, Ihnen mit dieser praxisorientierten Empfehlung eine Hilfestellung bei der Behandlung Ihrer Patienten zu bieten.

Mit kollegialen Grüßen

A blue ink signature of Dr. Florian Thalhammer, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke.

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

A blue ink signature of Dr. Stephan Madersbacher, featuring a stylized 'S' and 'M' followed by a long horizontal stroke.

Univ.-Doz.
Dr. Stephan Madersbacher

1. Begriffsdefinitionen, Pathogenese, Epidemiologie, Klinik und Risikofaktoren

In Tabelle 1 sind einige grundlegende Begriffsdefinitionen angeführt. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der per definitionem asymptomatischen Bakteriurie und dem per definitionem symptomatischen Harnwegsinfekt (HWI) [1]. Der Terminus „asymptomatischer HWI“ ist aufgrund dieser Definitionen in sich widersprüchlich und sollte nicht verwendet werden.

Beim HWI ist zwischen unkomplizierten und komplizierten Situationen zu unterscheiden. Als unkompliziert wird ein HWI dann eingestuft, wenn keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien im Harntrakt, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die einen HWI bzw. Komplikationen begünstigen [1].

Als komplizierende Faktoren kommen angeborene oder erworbene anatomische (z.B. Ureterabgangsstenose, Harnsteine) sowie funktionelle Veränderungen (z.B. Niereninsuffizienz, Harntransportstörungen, Restharn) und/oder Störungen der Immunität (z.B. Diabetes mellitus, HIV-Infektion) infrage. Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Faktoren macht einen HWI wahrscheinlicher, ist jedoch nicht zwingend mit einem solchen assoziiert [1].

Es ist sinnvoll, einen HWI des unteren Harntrakts (Zystitis) von einem HWI des oberen Harntrakts (Pyelonephritis) zu unterscheiden. Es muss jedoch betont werden, dass HWI keineswegs immer eine eindeutig zuzuordnende klinische Symptomatik zeigen.

Ein unterer HWI wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beschränken, z.B.

neu aufgetretene Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse, übelriechender Harn und ev. Makrohämaturie [1, 2].

Ein oberer HWI wird dann postuliert, wenn sich bei den akuten Symptomen z.B. auch Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (>38°C) finden [1].

Erreger sind zumeist Bakterien aus dem Darmtrakt, wesentlich seltener Pilze, Chlamydien oder Protozoen. Fördernde Faktoren für die Entstehung eines HWI sind Störung der Vaginalflora (Hygiene, orale Kontrazeptiva, postmenopausale Veränderungen, vorhergehende Antibiotikaeinnahme), sexuelle Aktivität (Mikrotraumata, Analverkehr), geringe Trinkmenge (Verweildauer des Harns in der Blase) und Virulenzfaktoren der Erreger selbst (Fimbrien, Adhäsine oder Invasine) [3, 4].

HWI sind im Erwachsenenalter bei Frauen häufiger als bei Männern. Die Prävalenz der (asymptomatischen) Bakteriurie beträgt bei prämenopausalen Frauen 5–6% [5], bei postmenopausalen Frauen über 70 Jahren 11–16% [6], bei Männern unter 65 Jahren <1% und bei Männern über 65 Jahren 5–10% [1]. Es gibt Daten, die zeigen, dass nur 8% der weiblichen, nicht schwangeren Patientinnen mit Bakteriurie auch einen (symptomatischen) HWI entwickeln, jedoch 20% der Diabetikerinnen. Schwangere Patientinnen mit asymptomatischer Bakteriurie haben ein 20- bis 30-fach erhöhtes Risiko für eine Pyelonephritis im Vergleich zu Schwangeren ohne Bakteriurie [6].

Ein unkomplizierter HWI tritt bei prämenopausalen, nicht schwangeren Frauen mit einer Inzidenz von bis zu 0,5–0,7 pro Patientin und Jahr auf [3], während bei Männern unter 50 Jahren lediglich eine Inzidenz von 60/100.000/Jahr zu verzeichnen ist [7]. Die Frage, ob es einen unkomplizierten HWI

Tab. 1: Begriffsdefinitionen

Bakteriurie	Nachweis von Erregern im Harn ohne Symptomatik
Urethritis	Isolierte Entzündung der Urethra (meist bei Männern und häufig bei STD*)
Zystitis	(Zumeist) bakterielle Infektion der Blase (bei Männern oft mit Prostatitis assoziiert)
Pyelonephritis	(Aszendierende) Infektion des Nierenbeckens und der Niere
Urosepsis	Sepsis, von einem Herd im Urogenitaltrakt ausgehend
Rezidivierender HWI**	≥2 HWI/6 Monate
	≥3 HWI/Jahr
*STD = Sexuell übertragbare Erkrankungen	
**HWI = Harnwegsinfekt (per definitionem symptomatisch)	

Quelle: [1]



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Petra Apfalter
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, KH der Elisabethinen, Linz



Dr. Karl Dorfinger
Niedergelassener Facharzt für Urologie, Wien



OA
Dr. Gernot Fritsche
Klinische Infektiologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Andrea Grisold
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Engelbert Hanzal
Klin. Abt. f. allg. Gynäkologie u. Gyn. Onkologie, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, MedUni Wien

bei Männern überhaupt gibt oder ob per definitionem jeder HWI bei Männern als kompliziert zu bezeichnen ist, wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert [1].

Für die akute Pyelonephritis werden in einem US-Review mit mehr als 3.000 Patienten folgende Inzidenzen angegeben: für Frauen 15–17/10.000 Einwohner/Jahr, für Männer 3–4/10.000/Jahr [1]; für Schwangere ohne Diabetes wird eine Inzidenz von 14/1.000 Schwangerschaften genannt [8].

2. Mikrobiologische Diagnostik

Die Bedeutung der mikrobiologischen Diagnostik wird von einer britischen Studie unterstrichen, in der die Ergebnisse ei-

ner Diagnostik mittels Klinik und Harnstreifen mit mikrobiologischen Resultaten verglichen wurden [9]. Dabei zeigte sich, dass mittels klinischer Diagnose allein, wie sie für den unkomplizierten HWI auch in aktuellen Leitlinien [1] gefordert wird, eine Fehlerquote von bis zu einem Drittel zu erwarten ist. In der vorliegenden Studie konnten nur 62,5% der vermuteten HWI mikrobiologisch bestätigt werden; auch der negative Vorhersagewert von Klinik/Harnstreifen betrug nur 65% – dies allerdings bei einem Grenzwert von 10^3 koloniebildenden Einheiten (KBE/ml) [9].

Somit bleibt für eine zielführende Abklärung die Harnkultur in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen.

Gemäß den deutschen S3-Leitlinien ist eine kalkulierte Therapie ohne kulturellen Erregernachweis dann vertretbar,

Tab. 2: Indikationen für eine Harnkultur

Asymptomatische Patienten

Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (St. p. Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux)

Nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und kompliziertem HWI

Symptomatische Patienten

Alle Patienten mit klinischem Verdacht auf HWI, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis

Anzeichen eines rezidivierenden HWI bei ambulanten Patienten

Anzeichen eines HWI mit disponierenden Faktoren (z.B. komplizierter HWI bei ambulanten Patienten)

Anzeichen jeglicher Art für einen nosokomialen HWI

Fortbestehen der Symptome unter bzw. nach Antibiotikatherapie

Fieber oder Sepsis unklarer Genese

Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen

Vor und nach Interventionen an den Harnwegen

In der Schwangerschaft

Bei Immunsuppression

Bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen (z.B. bei Meningomyelozele)

Bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

Quelle: [1]

wenn es sich um eine unkomplizierte Zystitis bei einer prämenopausalen Frau mit geringem Komplikationsrisiko handelt [1]. Zu beachten ist aber die lokale bzw. nationale Resistenzsituation.

In allen anderen Szenarien ist allenfalls eine Harnkultur als Goldstandard zu fordern. Bei Verdacht auf Pyelonephritis sollten zusätzlich Blutkulturen abgenommen werden. Eine Übersicht der Indikationen für eine Harnkultur zeigt Tabelle 2. Die wesentlichen Aspekte der Harnkultur sind die Keimzahlbestimmung (Quantifizierung) und Identifizierung des Erregers/der Erreger sowie die Resistenztestung. Möglich ist auch der Nachweis antimikrobieller Hemmstoffe im Harn (Hemmstofftest), da sein Ergebnis die Interpretation der mikrobiologischen Befunde beeinflusst (Einhaltung antibiotikafreier Intervalle). Für diese Untersuchung ist Nativharn erforderlich.

Geräte zur Automatisierung von Harnkulturen sind seit einigen Jahren auf dem Markt, aber in der Routine noch selten im Einsatz. Sie versprechen eine Unterscheidung zwischen negativen und positiven Kulturen bereits nach drei Stunden und bei positiver Kultur ein Antibiogramm nach sechs Stunden. Bei geringen Erregerzahlen sind diese automatisierten Befunde jedoch nicht immer aussagekräftig.

Eine Hauptaufgabe der mikrobiologischen Diagnostik besteht in der Unterscheidung zwischen Infektion und Kontamination. Hinweise auf Infektion sind u.a. Leukozyturie, Monokulturen uropathogener Spezies und Nachweis desselben Erregers in mehreren Proben. Hinweise auf Kontamination sind u.a. wiederholtes Fehlen einer Leukozyturie, niedrige Erregerzahlen, Mischkulturen und verschiedene Spezies in konsekutiven Proben. Bei Dauerkatheträgern können im sterilen Katheterharn bei etwa 25% der Patienten Mischkulturen mit mehreren Erregern nachgewiesen werden. Tabelle 3 zeigt das Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis.

Wichtig ist, dass dem mikrobiologischen Labor die Art der Harngewinnung mitgeteilt werden muss (Mittelstrahlharn/Katheterharn). Zu bevorzugen ist Morgenharn (≥ 4 h nach letzter Miktion) vor Beginn der antibiotischen Therapie. Eine Reduktion der Kontamination ist durch entsprechende Reinigung des Meatus urethrae bzw. der Glans penis mit Wasser und Gewinnung von Mittelstrahlharn zu erreichen. Bei klinischer Indikation (unklare Befunde, Schwierigkeiten bei der Harngewinnung) sollte der Harn durch Einmal-katheterisierung gewonnen werden.

Tab. 3: Erregerspektrum bei unkomplizierter Zystitis (Frauen)

Erreger	ARESC Deutschland		ARESC Gesamt	
	n	%	n	%
Escherichia coli	243	76,7	2.315	76,7
Proteus mirabilis	15	4,7	104	3,4
Klebsiella pneumoniae	8	2,5	107	3,5
Enterobacter spp.	4	1,3	34	1,1
Citrobacter spp.	2	0,6	29	1,0
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6	36	1,2
Non-Enterobacteriaceae	0	0	6	0,2
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8	108	3,5
Staphylococcus aureus	7	2,2	32	1,1
Andere KNS*	14	4,4	68	2,3
Enterococcus spp.	8	2,5	123	4,1
Streptococcus spp.	2	0,6	56	1,9
Gesamt	317	100	3.018	100

* KNS = Koagulase-negative Staphylokokken

Quelle: ARESC-Studie Deutschland [10] und Gesamt [11], hier zitiert nach [1]



Univ.-Prof.
Dr. Alexander Hirschl
Klinische Abteilung
für Mikrobiologie,
Klinisches Institut für
Labormedizin, MedUni Wien



O. Univ.-Prof.
DDr. Walter Hörl
Klin. Abt. für Nephrologie
und Dialyse,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin III, MedUni Wien



Prim.
Dr. Klaus Jeschke
Urologische Abteilung,
LKH Klagenfurt



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abt. für Lungen-
krankheiten/Infektiologie
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Graz



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Claus Riedl
Urologische Abteilung,
Landeskrankenhaus
Thermenregion Baden

Grundsätzlich sollte immer Nativharn eingesendet werden. Dabei ist jedoch auf einen raschen Transport zu achten. Nativharnproben können gegebenenfalls bis zu 18h bei 4–8°C gekühlt werden.

Eintauchnährböden sind nur dann zu verwenden, wenn es zu Verzögerungen beim Transport oder der Bearbeitung im Labor kommt. Eintauchnährmedien ermöglichen nicht das Wachstum seltener Erreger oder die Durchführung von Hemmstofftests und erschweren – vor allem bei der häufig zu beobachtenden unsachgemäßen Beimpfung – die Keimzahlbestimmung und das Erkennen von Mischkulturen.

Transportmedien mit Borsäure als Stabilisator sollten nicht verwendet werden, da die Lagerung von Urin in Borsäure zu einer Keimreduktion führt [12].

Die Wertigkeit des Befundes hängt von der Keimzahl und der klinischen Situation ab. Beim akuten unkomplizierten HWI der Frau kann eine Keimzahl von 10^3 /ml als Grenzwert gelten, bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis

10^4 /ml (in beiden Fällen aus Mittelstrahlharn). Bei der (asymptomatischen) Bakteriurie hingegen liegt der Grenzwert bei 10^5 /ml.

In der Praxis kann beim akuten unkomplizierten HWI auf eine Harndiagnostik verzichtet werden. Erst bei Versagen der Ersttherapie sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

3. Österreichische Resistenzdaten

Für Österreich liegen neben Resistenzdaten aus invasiven Isolaten seit drei Jahren auch Daten nicht invasiver Isolate vor. Im Jahr 2010 wurde laut AURES-Bericht von über 26.000 Primärisolaten aus Harn (je etwa 50% aus dem Krankenhaus- bzw. dem niedergelassenen Bereich) in über 23.000 Fällen (88,3%) E. coli als Erreger gefunden [13]. Zu diesen Daten ist zu bemerken, dass sie den akuten, unkomplizierten Harn-

Abb. 1: Resistenzsituation von E. coli im Harn

E. coli im Harn	n	% Sensibel	% Intermediär	% Resistent	% Resistenzraten	Trend über 3 Jahre
Ampicillin/Amoxicillin	17.961	55,6	0,7	43,7		↘
Pivmecillinam	11.494	94,0	0,3	5,8		↘
Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor	17.590	86,6	3,0	10,5		↘
Cephalosporin der 1. Generation	17.056	83,7	5,8	10,5		↗
Cephalosporin der 2. Generation	15.907	90,9	1,1	8,0		↗
Cephalosporin der 3. Generation	17.674	93,2	0,1	6,7		↗
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	18.034	74,1	0,1	25,9		↘
Nitrofurantoin	14.461	97,7	0,3	2,1		↘
Chinolon	18.045	81,7	0,2	18,1		↘
Fosfomycin	12.473	97,4	0,1	2,5		↘
Aminoglykoside	16.350	94,7	0,2	5,2		↘

Quelle: [13] (gewichtete Mittelwerte aus niedergel. u. KH-Bereich)

resistent intermediär

Tab. 4: Antibiotikakonzentrationen im Harn

Substanz	Dosis	Harnkonzentration
Amoxicillin/Clavulansäure	250mg	381µg/ml
Cefalexin	250mg	2.000µg/ml
Cefuroxim	500mg	1.150µg/ml
Cefixim	400mg	16–305µg/ml
Cefpodoxim	100mg	60µg/ml
Doripenem	500mg	601µg/ml
Gentamicin	1mg/kg	113–423µg/ml
Trimethoprim	100mg	30–60µg/ml
Ciprofloxacin	500mg	350µg/ml
Fosfomycin	3.000mg	706µg/ml
Nitrofurantoin	100mg	50–150µg/ml

Quelle: [15]

wegsinfekt nur bedingt abbilden, da anzunehmen ist, dass der größere Teil der Isolate von komplizierten oder rezidivierenden Infektionen stammt. Dies könnte auch den geringen Unterschied in der Resistenzsituation zwischen dem niedergelassenen Bereich und dem Krankenhaus erklären. Abbildung 1 gibt einen aus diesen Daten gewonnenen Überblick der Resistenzsituation von E. coli im Harn.

Die Auswahl von Antibiotika als Mittel der Wahl bei akutem, unkompliziertem HWI kann nicht nur aufgrund der aktuellen Resistenzsituation erfolgen, sondern muss die Trends der gesamten Resistenzentwicklung im Sinne von „Antibiotic Stewardship“-Bemühungen in Betracht ziehen. So zeigten zwar die Resistenzraten von E. coli sowohl gegenüber Chinolonen (ca. 20%) als auch gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (Ceph 3; ca. 7%) in den letzten Jahren kaum eine nennenswerte Veränderung. Anders ist dies jedoch bei Klebsiella pneumoniae, einem ebenfalls wichtigen HWI-Erreger. Die Resistenzrate von K. pneumoniae gegenüber Chinolonen stieg zwischen 2009 und 2010 von 8,8% auf 18,4% und jene gegen Ceph 3 von 7,7% auf 12,5% an [13].

Die lokalen Resistenzraten sind in jedem Fall zu beachten.

4. Pharmakokinetische und -dynamische Besonderheiten

Eine rezente Studie zeigte, dass eine antibiotische Vorbehandlung innerhalb der vergangenen drei Monate bei HWI-verursachenden E. coli gegen alle getesteten Antibiotika

mit Ausnahme von Fosfomycin erhöhte Resistenzraten nach sich zieht [14]. Die Harnkonzentrationen, die mit verschiedenen Antibiotika erreicht werden, sind äußerst unterschiedlich – siehe Tabelle 4.

Die aktuellsten Daten liegen für die in dieser Beziehung recht gründlich untersuchten Chinolone vor. Die Wirkung von Chinolonen hängt vom Quotienten AUC/MHK (Fläche unter der Kurve/minimale Hemmkonzentration) ab; je höher dieser Quotient, desto besser die Wirkung [16]. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Ciprofloxacin als auch Levofloxacin im Harn eine hohe AUC erreichen [17, 18]. Es gibt Daten, die zeigen, dass aufgrund dieser hohen Konzentrationen Therapieerfolge bei HWI durch an sich Chinolon-resistente Erreger bis zu einer MHK von 16µg/ml möglich sind [19, 20]. Die setzt einen genügend hohen Quotienten AUC/MHK (>14,65) voraus, wie er bei E. coli zumeist vorhanden ist, bei Enterokokken hingegen nicht [21]. Allerdings ist zu beachten, dass Chinolone bei einer Ansäuerung des Harns nahezu wirkungslos werden – so steigt die MHK für Cipro- und Levofloxacin bei einem Harn-pH-Wert von 5,0 im Vergleich zu einem pH-Wert von 8,0 etwa um den Faktor 40 [22].

5. Therapie

Zur Auswahl des Antibiotikums ist zu sagen, dass es sich um eine orale (Ausnahme: Pyelonephritis, bei der anfangs oft i.v. behandelt wird), im Harn ausreichend bioverfügbare Substanz handeln sollte. Bei der empirischen Therapie sind das zu



Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, Klinische
Abteilung für Nephrologie,
MedUni Graz



Prim.
Dr. Hubert Volgger
Abteilung für Urologie,
Bezirkskrankenhaus Lienz



OA
**Dr. Agnes Wechsler-
Fördös**
Krankenhaushygiene,
KH-Rudolfstiftung Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klinische Infektiologie
und Immunologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd – KfJ-Spital der
Stadt Wien

erwartende lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation zu berücksichtigen, weiters individuelle Patientenfaktoren wie Verträglichkeit, Allergien und das bekannte Nebenwirkungsspektrum der Substanz.

5.1 (Asymptomatische) Bakteriurie

Die (per definitionem asymptomatische) Bakteriurie ist zu meist nicht behandlungsbedürftig. Es gibt jedoch einige klinische Situationen, in denen eine Bakteriurie häufiger zu Komplikationen führt und daher behandelt werden sollte. Bei älteren Patientinnen und Patienten besteht keine Behandlungsindikation einer Bakteriurie, da kein Nutzen einer Therapie nachgewiesen werden konnte [6].

Das Gleiche gilt auch für Diabetiker, die zwar ebenfalls eine erhöhte Bakteriurie-Inzidenz aufweisen [23], bei denen aber bezüglich der Progression zum symptomatischen HWI, dem Auftreten diabetischer Komplikationen und der Letalität kein Unterschied zwischen behandelter und nicht behandelter Bakteriurie nachgewiesen werden konnte [6, 24].

Anders ist die Situation in der Schwangerschaft. Hier besteht durch Bakteriurie ein 20- bis 30-fach erhöhtes Risiko für Pyelonephritis [8, 25, 26]. In alten Studien wurde auch ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht gefunden [27, 28]. Auch die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie bei Bakteriurie zur Verhinderung einer Pyelonephritis in der Schwangerschaft scheint gegeben zu sein, beruht jedoch ebenfalls auf sehr alten Daten [6]. Dass ein Screening auf Bakteriurie in der Schwangerschaft die Pyelonephritissrate signifikant reduziert, wurde in zwei Studien nachgewiesen [29, 30]. Eine Metaanalyse von 14 Studien kommt zu dem Schluss, dass die Therapie der Bakteriurie in der Schwangerschaft ein wirksames Mittel ist, um die Pyelonephritissrate und möglicherweise (bei schlechter Datenlage) auch Fälle von niedrigem Geburtsgewicht zu reduzieren [31]. Ein Screening sollte mittels Harnkultur einmalig in der 16. Schwangerschaftswoche erfolgen, da das Risiko für eine Bakteriurie zwischen der 9. und 17. Woche am höchsten ist [32]. Falls eine Therapie durchgeführt wird, sind Nachkontrollen zu empfehlen [6].

Tab. 5: Therapieempfehlungen bei Bakteriurie in der Schwangerschaft (alphabetische Reihung)

Substanz	Dosierung	Kommentar	Austria Codex	FDA
Ampicillin	4x 500mg/die, 7d		NR ¹	B ²
Cefalexin	2x 1g/die, 3d		KNB ³	NZ ⁷
Cefuroxim	2x 125mg/die, 5d		KI ⁴	B
Fosfomycin	3g, einmalig		SI ⁵	B
Nitrofurantoin	2x 100mg/die, 3–5d	Cave G6PD ⁶ -Mangel; nicht im 3. Trimenon!	KI	B
Pivmecillinam	3–4x 400mg/die, 7d		SI	NZ ⁷
Trimethoprim	1 x 400 mg/die 3–5d	TMP im 1. Trimenon vermeiden	KI/SI	C ⁸

1 Nutzen-Risiko-Abwägung; **2** FDA-Kategorie B = keine Teratogenität in Tierversuchen, keine guten, kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen; **3** keine negativen Wirkungen bekannt; **4** kontraindiziert; **5** strenge Indikationsstellung; **6** Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase; **7** in den USA nicht zugelassen, daher keine Kategorisierung, dürfte als Betalaktam jedoch in Kategorie B fallen; **8** FDA-Kategorie C = Teratogenität in Tierversuchen, keine guten, kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen, Anwendung mit Nutzen-Risiko-Abwägung;

Quellen: [33-39]

Die Therapieempfehlungen für die Bakteriurie in der Schwangerschaft zeigt Tabelle 5.

Für Transplantationspatienten existieren Daten zum Stellenwert der Bakteriurie lediglich für die Nierentransplantation (NTX), und auch hier fehlen prospektive Studien, so dass derzeit keine konklusive Therapieempfehlung möglich ist [6, 40, 41]. Das Gleiche gilt auch für eine antibiotische Prophylaxe in den ersten Monaten post NTX [42].

Gut untersucht ist der Nutzen der antimikrobiellen Therapie einer Bakteriurie bei der transurethralen Prostataresektion, wobei eine Gabe unmittelbar vor dem Eingriff ausreicht [43-48].

Für die Praxis bedeutet dies, dass eine (asymptomatische) Bakteriurie in der Schwangerschaft sowie bei urologischen Prozeduren, bei denen mit Schleimhautblutungen zu rechnen ist, behandelt werden muss und ev. auch in den ersten 1–6 Monaten nach NTX behandelt werden sollte, nicht jedoch bei Diabetikern und älteren Patienten.

5.2 Ambulante Therapie der akuten Zystitis

Grundsätzlich zu beachten ist, dass die Spontanheilungsrate der akuten Zystitis bei 30 bis 50% liegt und Komplikationen selten auftreten. Allerdings ist mittels antibiotischer Therapie eine raschere Symptombesserung und eine raschere Elimination der Erreger zu erwarten [1]. Weiters ist die Gefahr von Chronifizierungen bzw. sekundären Infektionen zu bedenken, sodass grundsätzlich – von Ausnahmefällen abgesehen – jede akute bakterielle Zystitis (insbesondere bei Männern) antimikrobiell behandelt werden bzw. der Patientin eine Behandlung empfohlen werden sollte. Wenn möglich, ist eine Kurzzeittherapie zu bevorzugen, da sie die Compliance verbessert, die Rate an unerwünschten Wirkungen reduziert und einen geringeren Resistenz-Selektionsdruck auf die periurethrale, vaginale und fäkale Standortflora ausübt [1]. Unter einer Kurzzeittherapie ist entweder eine Single-Shot-Therapie oder eine Therapiedauer bis zu drei Tagen zu verstehen, während die konventionelle Therapie fünf bis sieben (in Einzelfällen bis zu zehn Tagen und länger) dauert.

Tabelle 6 (s. S. 10 u. 11) zeigt die Therapieempfehlungen bei akuter Zystitis. Dabei soll betont werden, dass diese Empfehlungen für den ambulanten und niedergelassenen Bereich gedacht sind.

Was die Therapiedauer angeht, so sind Kurzzeittherapien konventionellen Therapien hinsichtlich der symptomatischen Heilung gleichwertig, zumindest dann, wenn auch ein Analgetikum (meist ein NSAR) verabreicht wird. Bezüglich bakteriologischer Heilung sind Kurzzeittherapien allerdings unterlegen, hingegen sind sie hinsichtlich der Nebenwirkungsraten den konventionellen Therapien überlegen [49]. Wichtig ist, dass bei Beschwerdepersistenz unbedingt eine Kontrolle erfolgen sollte, um das weitere therapeutische Vorgehen bestimmen zu können.

Die Verabreichung eines Analgetikums ist auch theoretisch begründbar, da der Schmerz bei akuter Zystitis nicht durch die Infektion per se, sondern durch die Entzündung entsteht, die auch nach bakterieller Eradikation noch weiterbestehen kann. In einer Pilotstudie mit knapp 80 Patienten zeigte sich die alleinige Verabreichung von 3x 400mg Ibuprofen einer Gabe von 2x 250mg Ciprofloxacin hinsichtlich Symptombefreiung nach vier und sieben Tagen und hinsichtlich der Nebenwirkungsraten annähernd gleichwertig, wenngleich unter Ibuprofen eine numerisch (aber nicht signifikant) höhere Rate an sekundären Antibiotikatherapien erforderlich wurde [50].

In der Praxis sollte jede akute Zystitis antibiotisch therapiert werden, von begründeten Ausnahmefällen abgesehen. Kurzzeittherapien (bis zu drei Tagen) sind aus mehreren Gründen zu bevorzugen. Die gleichzeitige Gabe eines Analgetikums ist empfehlenswert (siehe Tabelle 6 auf Seite 10/11).

5.3 Pyelonephritis

Auch bei unkomplizierter Pyelonephritis ist E. coli der häufigste Erreger. Die antibiotische Therapie muss hier zehn bis 14 Tage dauern und zumindest initial i.v. verabreicht werden.

Mittel der ersten Wahl ist ein hoch dosiertes parenteral verabreichtes Cephalosporin der dritten Generation in Monotherapie oder ein hoch dosiertes parenterales Aminopenicillin mit Betalaktamase-Inhibitor. Weiters können auch die Chinolone Levofloxacin oder Ciprofloxacin parenteral (oder auch oral) verabreicht werden.

Patienten mit Immunsuppression oder komplizierenden Komorbiditäten und Verdacht auf Pyelonephritis sollten sofort an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. ■

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021 754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhl. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher, Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Dr. Karl Dorfinger, Dr. Gernot Fritsche, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal, Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl, O. Univ.-Prof. Dr. Walter Hörl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prim. Dr. Klaus Jeschke, Prim. Univ.-Doz. Dr. Claus Riedl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prim. Dr. Hubert Volgger, OA Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, Fotos: Archiv; **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 16.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma CSC Pharmaceuticals sowie der ÖGIT.

Literatur

- Naber KG et al. 2010: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (AWMF-Register-Nr. 043/044). <http://www.awmf.org/leitlinien.html>. Zuletzt aufgerufen 2012/01/27.
- Bent S et al.: Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287(20):2701-2710
- Hooton TM et al.: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335(7):468-474
- Naber KG et al.: „EAU/International Consultation on Urological Infections“, 2010. European Association of Urology
- Hooton TM et al.: A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343(14):992-997
- Nicolle LE et al.: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-654
- Krieger JN et al.: Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149(5):1046-1048
- Hill JB et al.: Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23
- Little P et al.: Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;56(529):606-612
- Wagenlehner FM et al.: [Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study]. *Urologe A* 2010;49(2):253-261
- Naber KG et al.: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54(5):1164-1175
- Gatermann SG et al.: „MiQ 02: Harnwegsinfektionen, Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2. Auflage“, 2005 ISBN 978-3-437-22606-9
- Bundesministerium für Gesundheit: Resistenzbericht Österreich – AURES 2010. http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/Zuletzt_aufgerufen_2012/06/05.
- Kronenberg A et al.: Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1845-1851
- Mandell GL et al.: „Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases“. 7. Ed., 2010. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia. ISBN 9780443068393
- Forrest A et al.: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-1081
- Wagenlehner FME et al.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000mg) versus levofloxacin (500mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(1):7-14
- Blondeau JM: Current issues in the management of urinary tract infections: extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option. *Drugs* 2004;64(6):611-628
- Chen YH et al.: The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011
- Jeffres MN et al.: Treatment of ciprofloxacin nonsusceptible urinary tract infections with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 2011;45(6):824-825
- Deguchi T et al.: Microbiological outcome of complicated urinary tract infections treated with levofloxacin: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(6):573-577
- Erdogan-Yildirim Z et al.: Impact of pH on bacterial growth and activity of recent fluoroquinolones in pooled urine. *Res Microbiol* 2011;162(3):249-252
- Renko M et al.: Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):230-235
- Harding GK et al.: Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576-1583

Tab. 6: Ambulante Therapie der akuten Zystitis (alphabetische Reihung)

Wirkstoff	Tagesdosis mg	Therapiedauer (d)	Aktivität gegen (basierend auf AURES 2010)			
			E. coli	S. saprophyticus	Enterokokken	ESBL
Amoxicillin	2–3x 1.000mg	5	nein	ja	ja	nein
Amoxicillin / Clavulansäure	2x 1.000mg	5	ja	ja	ja	ja, wenn ausgetestet
Ampicillin/Sulbactam	2x 375–750mg	5	ja	ja	ja	ja, wenn ausgetestet
Cefalexin	2–3x 1.000mg	5	ja	ja	nein	nein
Ciprofloxacin	1x 500mg 2x 250mg	3	ja	ja	nein	nein
Fosfomycin- Trometamol	1x 3.000mg	1	ja	nein	nein	ja, wenn ausgetestet
Levofloxacin	1x 500mg	3	ja	ja	nein	nein
Nitrofurantoin ret.	2x 100mg	5	ja	nein	E. faecalis	ja
Pivmecillinam	2–3x 400mg	3	ja	nein	nein	ja, wenn ausgetestet
Prulifloxacin	1x 600mg	1	ja	ja	nein	nein
Trimethoprim	1x 400mg	5	ja	nein	nein	nein

Quellen: Autoren

25. Kass EH: Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med* 1962;56:46-53
26. Kincaid-Smith P und Bullen M: Bacteriuria in Pregnancy. *Lancet* 1965;1(7382):395-399
27. Mittendorf R et al.: Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):927-932
28. Romero R et al.: Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):576-582
29. Gratacos E et al.: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169(6):1390-1392
30. Uncu Y et al.: Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29(4):281-285
31. Small F und Vazquez JC: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD000490
32. Stenqvist K et al.: Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989;129(2):372-379
33. Pfau A und Sacks TG: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):810-814
34. Grabe M et al. 2011: Guidelines on Urological Infections. www.uroweb.org. Zuletzt aufgerufen 2012/02/19.
35. Bayrak O et al.: Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18(5):525-529
36. Birt A et al.: A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. *Infection* 1979;7(6):290-293
37. McFadyen IR et al.: Single-dose treatment of bacteriuria in pregnancy. *Eur Urol* 1987;13 Suppl 1:22-25
38. FDA zitiert nach www.drugs.com. Zuletzt aufgerufen 2012/02/19.
39. Austria Codex Fachinformation. www.pharmazie.com. Zuletzt aufgerufen 2012/02/19.
40. Fiorante S et al.: Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78(8):774-781
41. El Amari EB et al.: Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):4109-4114
42. Green H et al.: Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2011;13(5):441-447
43. Grabe M et al.: Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6(1):11-17
44. Olsen JH et al.: Cefotaxime for prevention of infectious complications in bacteriuric men undergoing transurethral prostatic resection. A controlled comparison with methenamine. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17(3):299-301
45. Allan WR und Kumar A: Prophylactic mezlocillin for transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1985;57(1):46-49
46. Grabe M et al.: The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18(1):37-42
47. Grabe M et al.: A short antibiotic course given in conjunction with and after catheter removal consecutive to transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18(3):193-199
48. Cafferkey MT et al.: Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. *J Antimicrob Chemother* 1982;9(6):471-477
49. Milo G et al.: Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD004682
50. 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
51. Jensen KS et al.: Pivmecillinam: estimation of adequate dosage for susceptible and ESBL-producing *E. coli* by Monte Carlo PK/PD simulation. *ECCMID 2008; oral presentation*

Heilungsrate	Kollateralschaden	FDA Schwangerschaft*	Therapiekosten AVP pro Pkg./Therapiezyklus	Kommentar
70–85%	gering	B	€ 13,35/14,30	
79–98%	gering	B	€ 15,60/11,14	In Abhängigkeit von der MHK kann eine Aminopenicillin/BLI-Kombination gemäß EUCAST auch bei ESBL-positiven E.-coli-Stämmen bei akuter Zystitis gegeben werden.
	gering	B	€ 24,40/40,67	
	ja	NZ	€ 18,80/23,50	
85–98%	ja	C	€ 13,75/8,25	Abendliche Gabe aus PK/PD-Überlegungen empfehlenswert
70–75%	gering	B	€ 9,15/9,15	Aus PK/PD-Überlegungen könnte die optimale Dosierung 2x 3.000mg im Abstand von 72 Stunden sein
85-98%	ja	C	€ 27,90/23,65	Abendliche Gabe aus PK/PD-Überlegungen empfehlenswert
84–95%	gering	B	€ 8,20/8,20	Bei Niereninsuffizienz kontraindiziert
55–82%	gering	NZ	€ 12,20/24,40	Bei ESBL-pos. E. coli 4x 800mg diskutiert [51]
	ja	C	€ 35,70/3,57	Abendliche Gabe aus PK/PD-Überlegungen empfehlenswert
90–100%	gering	C	€ 4,65/4,65	Mittel der Wahl nur bis zu einer Resistenzrate von max. 20%

*) siehe Fußnoten 2, 7 und 8 zu Tabelle 5, Seite 8

Mit finanzieller Unterstützung von



Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

