

Harnwegsinfektionen in der täglichen Praxis

Antibiotika gehörten zu den häufigsten Arzneimitteln, die in Deutschland im Jahr 2010 verordnet wurden – wenn auch mit regionalen Unterschieden. So hat das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (ZI) einen West-Ost-Gradient konstatiert. Die ZI-Erkenntnis ist auch bedeutend für die Tatsache, dass Harnwegsinfekte (HWI) eine der häufigsten Ursachen für Erwachsene sind, einen Arzt zu konsultieren und ein Antibiotikum zu erhalten. Mindestens jede dritte bis vierte Frau im Alter zwischen 20 und 40 Jahren ist von einem HWI betroffen, viele auch mehrmals.

Laut einem Survey des Robert-Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2008 zur Verordnung von Antibiotika bei akuter Zystitis wurden Sulfonamide mit einer Häufigkeit von 61 % und Fluorchinolone mit 21 % verordnet (65 % der Verordnungen kamen von Allgemeinmedizinern, weitere 21 % von Gynäkologen).

Inzwischen nehmen Verordnungen von Fluorchinolone zu – trotz der 2010 publizierte S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF-Register-Nr. 043/044). Die darin gegebenen Antibiotikarempfehlungen sind nahezu identisch mit den Leitlinien der *European Urological Association*. Wie wenig die S3-Leitlinie von der Ärzteschaft akzeptiert wird, zeigt ein aktuell publizierter Text im Deutschen Ärzteblatt (DÄB, Nr. 18 vom 03.5.2013). Das darin angeführte Hauptargument besagt, dass Erregerverteilung und Erregerresistenz unkomplizierter HWI in den einzelnen Versorgungsebenen (Allgemeinmediziner, Fachärzte) nicht vergleichbar sind. Studien, wie die internationale ARES-Studie, auf deren Daten die S3-Leitlinie basiert, aber auch die vom RKI koordinierte Antibiotika-Resistenz-Surveillance (<https://ars.rki.de>)¹, würden Resistenzdaten unkomplizierter HWI, die ja leitlinienkonform empirisch behandelt werden, nicht widerspiegeln, so die Ausführungen im DÄB.

Die S3-Leitlinie wurde zwar federführend von der Deutschen Gesellschaft für Urologie erstellt, an ihr haben aber auch Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Hygiene und Mikrobiologie, Infektiologie und Nephrologie sowie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie mitgearbeitet.

Zunächst einige Fakten:

Ein HWI gilt als *unkompliziert*, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten einen HWI begünstigenden Begleiterkrankungen vorliegen.

Von einer *Zystitis* spricht man, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beschränken. Typische Symptome hier sind Dysurie, Pollakisurie und imperativer Harndrang.

Eine *Pyelonephritis* wird angenommen, wenn sich zusätzlich zu den akuten Symptomen Flankenschmerzen, ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber $>38^\circ$ finden.

Von einem *rezidivierenden* HWI spricht man bei zwei und mehr HWI in den letzten sechs Monaten oder drei und mehr in den letzten 12 Monaten.

Die Grenzwerte im Mittelstrahlurin für eine unkomplizierte Zystitis bei Frauen liegen bei $\geq 10^3$ KBE/ml, für eine unkomplizierte Pyelonephritis bei $\geq 10^4$ KBE/ml, für eine asymptomatische Bakteriurie bei $\geq 10^5$ KBE/ml in zwei konsekutiven Urinkulturen. Zu beachten ist, dass mit Eintauchnährböden keine Erregerzahlen $< 10^4$ KBE/ml nachgewiesen werden können. Eine asymptomatische Bakteriurie sollte nur bei Schwangeren (sofern in einer zweiten Urinkultur bestätigt) oder vor operativen Eingriffen am Harntrakt behandelt werden. Unklar ist, ob eine asymptomatische Bakteriurie das Krankheitsbild der überaktiven Blase beeinflusst und ob der Versuch einer Antibiose unter diesen Umständen

gerechtfertigt ist. Eine Diagnosestellung einer unkomplizierten Zystitis allein aufgrund klinischer Kriterien ist mit einer Fehlerquote von bis zu 30% behaftet. Selbst der Einsatz von Urinesteststreifen vermag die diagnostische Genauigkeit nur in einem geringen Umfang zu erhöhen. Der Nachweis von Blut im Stix zeigt eine hohe Sensitivität zur Entdeckung eines HWI, ist jedoch wenig spezifisch und rechtfertigt somit in keiner Weise eine Antibiotikagabe.

Leukozytennachweis im Stix kann kontaminationsbedingt durch eine Kolpitis verursacht sein; Nitrit ist nicht beweisführend für einen HWI, zumal nicht alle Bakterien Nitrit bilden und eine bestimmte Bakterienkonzentration erforderlich ist, die erst nach einer Urinverweilzeit von > 4 Stunden in der Blase gegeben ist (was bei einem akuten HWI mit Pollakisurie kaum möglich sein dürfte). Die Urinmikroskopie kann einen HWI weitgehend ausschließen, so die Leitlinie. Sie ist aber im breiten Einsatz in der allgemeinmedizinischen bzw. internistischen Praxis zu aufwendig. Bei der unkomplizierten Zystitis könne daher auf eine Urinuntersuchung verzichtet werden, sofern es sich entsprechend der Leitlinie nicht um eine Erstmanifestation handelt.

Resistenzlage

Als Goldstandard der Diagnostik gilt eine Urinkultur, die aber im klinischen Alltag und vor dem Hintergrund der Häufigkeit der HWI nicht ökonomisch wäre. Daher ist eine empirische Therapie die Regel. Nur bei rezidivierenden unkomplizierten, bei allen komplizierten Cystitiden und bei jeder Pyelonephritis sollte eine Urinkultur durchgeführt werden, was die Kenntnis der aktuellen Resistenzlage umso wichtiger macht. Die im Jahr 2008 publizierte ARES-Studie (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis mit ausgewerteten Daten von 2003–2006) ergab bei Frauen mit einer unkomplizierten Zystitis für *Escherichia coli*-Stämme die geringste Resistenz gegenüber Fosfomycin (0,8%), ▶

Fortsetzung von Seite 39

gefolgt von Nitrofurantoin (4,5 %) und Ciprofloxacin (4,5 %); die Cotrimoxazolresistenz lag bei 25,9 %; Trimethoprim wurde nicht getestet. Die ARS-Daten verzeichnen für die Urologie im ambulanten Bereich für das Jahr 2012 bei *Escherichia coli* eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol von 30,1 % und gegenüber Ciprofloxacin von 22,1 % bzw. 22,2 %. Angaben zu Nitrofurantoin, Fosfomycin und Trimethoprim existieren nicht. Schmiemann et al. konnten in einer Beobachtungsstudie (2011) in allgemeinmedizinischen Praxen bei Frauen mit Zystitis zeigen, dass die *Escherichia coli*-Resistenz gegenüber Fosfomycin und Nitrofurantoin bei 4,5 % bzw. 2,2 % lag, gegenüber Trimethoprim bei „nur“ 17,5 % und gegenüber Ciprofloxacin bei 8,5 %. In eigenen Daten (der Autorin², d. R.) aus 2012 (530 Urinkulturen) fanden sich folgende *Escherichia coli*-Resistenzen: Fosfomycin 0 %, Nitrofurantoin 6 %, Cotrimoxazol 25 % und Ciprofloxacin 13 %.

Erregerverteilung

Häufigster Erreger der HWI ist laut der ARESC-Studie *Escherichia coli* mit 76,7 %, gefolgt von Staphylokokken (9,4 %), *Proteus mirabilis* (4,7 %), *Klebsiella pneumoniae* (2,5 %) und Enterokokken (2,5 %). Diese Erregerverteilung gilt nicht für nosokomiale HWI, auf die im Weiteren aber nicht eingegangen wird. Schmiemann et al. fanden *Escherichia coli* mit 72,8 %, gefolgt von Enterokokken (13,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,3 %) und *Proteus mirabilis* (6 %). Die ARS-Daten für die Urologie im ambulanten Bereich ergaben *Escherichia coli* mit 40,2 %, gefolgt von Enterokokken (14,9 %), Staphylokokken (11,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (5 %) und *Proteus mirabilis* (4,7 %). In eigenen Daten (der Autorin², d. Red.) fanden sich *Escherichia coli* mit 63 %, *Klebsiella pneumoniae* mit 14 %, Enterokokken und *Proteus mirabilis* mit je 5 %. In der ARESC-Studie lag in 96,1 % eine Monoinfektion vor, in eigenen Daten war dies in 89 % der Fall, bei Schmiemann et al. hingegen in nur 63,9 %. Das bedeutet, dass die Schmie-

mannsche Erregerliste durch vaginalstandortflora verfälscht sein dürfte.

Therapie

Die S3-Leitlinie empfiehlt bei einer unkomplizierten HWI eine empirische Kurzzeittherapie mit Fosfomycin oder Nitrofurantoin (s. Tabelle 1). Als Resistenzgrenze für eine empirische Therapie gilt eine *Escherichia coli*-Resistenz < 20 %; in der ARESC-Studie fand sich eine Resistenz von 25,9 % für Cotrimoxazol; Trimethoprim war nicht erfasst. Fosfomycin und Nitrofurantoin werden aber nicht nur wegen ihrer niedrigen Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* empfohlen, sondern auch deswegen, weil sie im Gegensatz zu Breitbandantibiotika keine Störung der bakteriellen Mikroflora des Darms (bis hin zur *Clostridium-difficile*-bedingten Colitis) und der Vaginalflora verursachen und somit das Immunsystem nicht schwächen. Außerdem sind sie auch in der Schwangerschaft einsetzbar und schränken im Gegensatz zu Cotrimoxazol und Trimethoprim die Wirkung oraler Kontrazeptiva nicht ein.

So optimal sie auch gegenüber *Escherichia coli* wirken – es gibt dennoch Vorbehalte gegenüber Fosfomycin und Nitrofurantoin. Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Antibiogrammnorm benennt für Nitrofurantoin Grenzwerte nur bei *Escherichia coli*, Enterokokken und *Staphylococcus saprophyticus*. Für Fosfomycin gibt es keine Angaben zu Staphylokokken.

Nitrofurantoin ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert; wegen der Gefahr einer Leberschädigung muss bei anamnestisch bekannter Lebererkrankung eine Transaminasenkontrolle erfolgen. Die Gefahr einer Lungenfibrose besteht allerdings erst bei längerer Gabe von mehr als sechs Monaten. Bei Fosfomycin ist zu beachten, dass die Einnahme zwei Stunden vor bzw. zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgt. Die Trinkmenge von 1,5 bis 2 Liter ist nicht zu überschreiten. Aber selbst in den Empfehlungen

zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Antibiotika bei HWI im KBV-„Wirkstoff AKTUELL“ (Ausgabe 2/2012) sind Nitrofurantoin und trotz hoher Behandlungskosten auch Fosfomycin die Mittel der ersten Wahl. Den kostengünstigen Cotrimoxazol und Trimethoprim werden für die empirische Therapie ganz klar eine Abfuhr erteilt.

Leichte und mittelschwere Pyelonephritiden sollten mit oralen Antibiotika behandelt werden; die Behandlungsdauer beträgt je nach Antibiotikum zwischen 5 und 10 Tagen (s. Tabelle 2). Fluorquinolone sollten nur als First-line-Therapie eingesetzt werden, wenn die *Escherichia coli*-Resistenz < 10 % liegt. Bei schweren Infektionen mit Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufinstabilität sollte initial eine hochdosierte parenterale Antibiotikagabe erfolgen. Dafür kommen neben Ciprofloxacin 400 mg 2 × täglich, Levofloxacin (250-) 500 mg 1 × täglich oder Levofloxacin 750 mg 1 × täglich auch Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3, Aminopenicilline, Acylureidopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor, Carbapeneme und Aminoglykoside infrage.

Harnwegsinfektionen bei Männern

Die AWMF-Leitlinie empfiehlt bei Männern weder Fosfomycin noch Nitrofurantoin, sodass nur die Second-line-Substanzen bleiben. Aufgrund der aktuellen Resistenzlage von Fluorquinolonon > 10 % gegenüber *Escherichia coli* ist mit Therapieversagern zu rechnen. Eine kalkulierte Antibiose ist daher wenig sinnvoll, stattdessen sollte eine Urinkultur primär erfolgen.

Fazit und Ausblick

Dass *Escherichia coli* der Haupterreger einer unkomplizierten Zystitis ist, gilt als unbestritten. Über die tatsächliche *Escherichia coli*-Resistenzrate von Trimethoprim und Fluorchinolonen gibt es sicher praxisbezogene Unterschiede. Aber noch niedrigere Resistenzraten als die von Fosfomycin und Nitrofurantoin



Fortsetzung von Seite 40

Tabelle 1: Empirische Therapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen

Leitlinie	Antibiotika der 1. Wahl	Antibiotika der 2. Wahl	Andere
AWMF 2010	Fosfomycintrometamol 3000 mg 1 ×	Ciprofloxacin 250mg 2 × täglich für 3 d	Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (E-coli-Resistenz < 20 %)
	Nitrofurantoin 50 mg 4 × täglich für 7 d	Ciprofloxacin retard 500 mg 1 × täglich für 3 d	Cotrimoxazol 160 / 800 mg 2 × täglich für 3 d
	Nitrofurantoin retard 100 mg 2 × täglich für 5 d	Levofloxacin 250mg 1 × täglich für 3 d	Trimethoprim 200 mg 2 × täglich für 5 d
	Pivmecillinam nicht in D verfügbar	Norfloxacin 400 mg 2 × täglich für 3 d Ofloxacin 200 mg 2 × täglich für 3 d Cefpodoximproxetil 100 mg 2 × täglich für 3 d	
European Association of Urology (EAU) 2013	Fosfomycintrometamol 3000 mg 1 ×	Ciprofloxacin 250 mg 2 × täglich für 3 d	Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (E-coli-Resistenz < 20 %)
	Nitrofurantoin 50 mg 4 × täglich für 7 d	Levofloxacin 250 mg 1 × täglich für 3 d	Cotrimoxazol 160 / 800 mg 2 × täglich für 3 d
	Nitrofurantoin retard 100 mg 2 × täglich für 5–7 d	Norfloxacin 400 mg 2 × täglich für 3 d	
	Pivmecillinam nicht in D verfügbar	Ofloxacin 200 mg 2 × täglich für 3 d Cefpodoximproxetil 100 mg 2 × täglich für 3 d	Trimethoprim 200 mg 2 × täglich für 5 d

Tabelle 2: Empirische orale Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen

Leitlinie	Antibiotika der 1. Wahl (falls E-coli-Resistenz < 10 %)	Antibiotika der 2. Wahl	Bei Kenntnis der Erregerempfindlichkeit (nicht zur empirischen Therapie)
AWMF 2010	Ciprofloxacin 500–750 mg 2 × täglich für 7–10 d	Cefpodoximproxetil 200 mg 2 × täglich für 10 d	Cotrimoxazol 160 / 800 mg 2 × täglich für 14 d
	Ciprofloxacin retard 1000 mg 1 × täglich für 7–10 d	Ceftibuten 400 mg 1 × täglich für 10 d	Amoxicillin / Clavulansäure 0,875 / 0,125 g 2 × täglich für 14 d
	Levofloxacin (250–)500 mg 1 × täglich für 7–10 d		Amoxicillin / Clavulansäure 0,5 / 0,125 g 3 × täglich für 14 d
	Levofloxacin 750 mg 1 × täglich für 5 d		
European Association of Urology (EAU) 2013	Ciprofloxacin 500–750 mg 2 × täglich für 7–10 d	Cefpodoximproxetil 200 mg 2 × täglich für 10 d	Cotrimoxazol 160 / 800 mg 2 × täglich für 14 d
	Levofloxacin 250–500 mg 1 × täglich für 7–10 d	Ceftibuten 400 mg 1 × täglich für 10 d	Amoxicillin / Clavulansäure 0,5 / 0,125 g 3 × täglich für 14 d
	Levofloxacin 750 mg 1 × täglich für 5 d		

sind von Antibiotika nicht zu erwarten. Hier stellt sich die Frage, warum man Frauen mit Trimethoprim oder Fluorchinolonen behandeln und Therapieversager in Kauf nehmen soll? Warum soll man Kollateralschäden verursachen, also zunehmende Resistenzraten und eine Störung der Darm- und Vaginalflora und somit das nächste Rezidiv und die nächste Antibiose vorprogrammieren?

Die Bestätigung liefern Schmiemann et al.: 18,3% der teilnehmenden Frauen hatten rezidivierende HWI; in dieser Gruppe betrug die Escherichia-coli-Resistenzrate gegenüber Trimethoprim 25% und gegenüber Ciprofloxacin 17%, hingegen bei Nitrofurantoin und Fosfomicin 3,4% bzw. 0%. Diese Daten unterscheiden sich unwesentlich von den ARS-Daten. Sie zeigen im Vergleich zur ARES-Studie die alarmierende Fluorchinolon-Resistenzentwicklung, die in den Jahren 2003 bis 2006 noch bei 4,5% lag und sich in den letzten Jahren deutlich in Richtung der 20%-Marke bewegt. Die Daten verdeutlichen den kausalen Zusammenhang zwischen Antibiotikaaufwendung und Antibiotikaresistenz.

Naturheilkunde und Erfahrungsmedizin bieten mögliche Alternativen. Evidenzbasierte Daten zu Senfölen (Angocin[®]) wird es demnächst geben. Mikrobiotika, wie z. B. Laktobazillen während und im Anschluss an eine Breitbandantibiose, helfen bei der Senkung von Rezidivraten. Außerdem sollte eine frühzeitige Prophylaxe bei rezidivierenden HWI erfolgen – allerdings nicht mit Cranberries (so die aktuellste Cochrane-Analyse vom Oktober 2012) oder durch kontinuierliche Breitbandantibiotikagabe, sondern mit Immunprophylaxe (Uro-Vaxom[®], Stro-Vac[®], Autovaccine) und/oder Mikrobiotika.

Dr. med. Elke Heßdörfer
Fachärztin für Urologie
14052 Berlin

- ¹ Erregerliste von 24 Laboren, aufgeteilt nach stationärem und ambulantem Bereich
- ² Die Praxis hat einen Anteil von ca. 80% weiblichen Patienten



DÄGfA · Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur e.V.

Ärztliche Akupunktur

Zusatzbezeichnung Akupunktur · Beginn neuer Reihen:
06.09.13 Berlin | 11.10.13 Düsseldorf | 30.10.13 Baden-Baden
SOMMERKOMPAKT: 27.06.13 Berlin | 07.08.13 München

Curriculare „Meister der Akupunktur DÄGfA“
Ausbildung „Meister der Ost-Asiatischen Medizin DÄGfA“
Alle Kurse der Meister-Ausbildung einzeln belegbar · Beginn neuer Ausbildungsgänge:
12.10.13 Düsseldorf | 30.10.13 Baden-Baden

ZANG FU Organe der TCM Berlin 07./08.09.13 | 26./27.10.13 | 09./10.11.13

Fachbezogene Kurse inkl. 2 KV-Fallkonferenzen/Tag

Augen 21./22.09.13 Freudenstadt | **Orthopädie** 28./29.09.13 Düsseldorf
Gynäkologie 19./20.10.13 Berlin | **Innere/Allgemein** 23./24.11.13 Berlin

Die DÄGfA setzt seit 60 Jahren Standards in der Ausbildung!

Informationen unter: www.daegfa.de · Telefon 089/71005 11

Anzeigen

Study Nurse Ausbildung

Berufsbegleitendes Intensivtraining für medizinisches Fachpersonal als berufliche Qualifizierung im Bereich der klinischen Forschung

Wochenkurs (Mo-Fr)

Termine: 17. - 21. Juni 2013 / 08. - 12. Juli 2013 / 26. - 30. August 2013

Wochenendkurs (Fr/Sa/So/Sa/So)

Termin: 11. / 12. / 13. Oktober 2013 und 26. - 27. Oktober 2013

Teilnahmekosten: 1.200,- Euro zzgl. MwSt.

Programm und Anmeldeformular: www.parexel-akademie.de

Prüferztkurs

Leitfaden Klinische Studien für Prüferzte unter besonderer Berücksichtigung von ICH-GCP/AMG

Theoretische Grundlagen und Übungen zur praktischen Durchführung.

Termine: 21. Juni 2013 / 05. Juli 2013 / 23. August 2013

Teilnahmekosten: 550,- Euro zzgl. MwSt.

1-tägiger Kurs

Programm und Anmeldeformular: www.parexel-akademie.de

PAREXEL
ACADEMIC INSTITUTE



PAREXEL International GmbH
PAREXEL Academic Institute

akademie@parexel.com

www.parexel-akademie.de

Telefon: (030) 30685-3091

Am Bahnhof Westend 15
14059 Berlin