

Der rezidivierende Harnwegsinfekt bei der Frau

Ursachen, Differenzialdiagnostik und Therapie

Harnwegsinfekte zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen bei Frauen. Zu beachten sind verschiedene Formen, Ursachen und spezielle Risikosituationen, welche spezifische Therapien und Prophylaxemaßnahmen erfordern. Rezidivierende Harnwegsinfekte sind streng von Infektrückfällen (relapses) abzugrenzen. Neben der gezielten Antibiotikabehandlung und -prophylaxe haben sich flankierende Massnahmen bewährt.

STEFAN ZACHMANN, DAVID SCHEINER

Von Harnwegsinfekten sind Frauen sieben- bis zehnmal häufiger als Männer betroffen. Grund dafür sind die Kürze der weiblichen Harnröhre sowie der kurze Abstand zwischen Anus und Urethra – was sich insbesondere bei Urin- und Stuhlinkontinenz sowie falscher Hygiene (v.a. bei Hochbetagten) als krankheitsfördernd auswirkt.

Daten zur Ätiologie

20 bis 50% aller Frauen leiden an einer rezidivierenden Harnwegsepisode. Die Erreger entstammen in aller Regel aus der Darmflora; meist ist mit über 70% *E. coli*, bei sexuell aktiven Frauen auch *Staphylokokkus albus* hauptverantwortlich.

Bezüglich der Häufigkeit zeigt sich eine zweipfelige Altersverteilung: Bei den *jüngeren Patientinnen* steht die Übertragung durch sexuelle Kontakte im Vordergrund («Honeymoon-Zystitis»). Zu den Hauptfaktoren gehören neben Geschlechtsverkehr die Verwendung von Diaphragma und Spermiziden. Bei *älteren Frauen* bildet das durch Östrogenmangel entstandene atrophe Vaginalepithel einen guten Nährboden für pathogene Keime. Aber auch Restharnbildung infolge von Senkungszuständen, Operationen oder Steinbildung spielen eine massgebliche Rolle. Besonders gefährdet für Harnwegsinfektionen ist die pflegebedürftige Patientin, bei der Dauerkatheterismus, Urin- und/oder Stuhlinkontinenz, Verwirrtheit und schlechte Hygiene zu chronischen Keimverschleppungen führen können.

Formen der Harnwegsinfekte

Heute wird zwischen verschiedenen Infektformen unterschieden (vgl. *Tabelle 1*):

■ Asymptomatische Bakteriurie

Diese ist bei 20 bis 25% aller Frauen und bei 10% aller Männer nach dem 70. Lebensjahr sowie bei bis zu 50% aller Frauen nach dem 80. Lebensjahr feststellbar. Dazu gehören ferner Dauerkatheträger/innen, bei denen stets eine Leukozyturie anzutreffen ist. (Screeninguntersuchungen auf Leukozyten oder Nitrit sind bei asymptotischen Patientinnen daher nicht angebracht.) Die asymptomatische Bakteriurie ist prinzipiell nicht behandlungsbedürftig (Level of Evidence [LOE]: Ia).

Erhöhte Vorsicht ist bei Auftreten in der Schwangerschaft geboten. Hier kann die asymptomatische Bakteriurie bei der Mutter eine vorzeitige Wehentätigkeit, arterielle Hypertonie, erhöhte Abortrate oder sogar Sepsis provozieren. Beim Kind kann sie zu niedrigem Geburtsgewicht, Retardierung oder einer fetalen Enzephalopathie führen.



Abbildung: Perinealsonografie: Abknicken der Harnröhre durch Defekt im vorderen Kompartiment der Scheide (Zystozele) unter Valsalva, insbesondere nach Implantation einer suburethralen Schlinge (roter Pfeil).

Auch nach Nierentransplantation sowie bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus sollte die asymptomatische Bakteriurie wie ein akuter Harnwegsinfekt behandelt werden. Bei Diabetikern über 45 Jahren liegt das Risiko für eine Pyelonephritis drei- bis fünffach höher als bei Nichtdiabetikern. Jugendlicher Diabetes (Typ I) hat dagegen keine Relevanz für ein erhöhtes Risiko.

■ **Akuter unkomplizierter Harnwegsinfekt**

Bei diesem Infekt erfolgte die Infektion in der Regel ausserhalb von Krankenhäusern oder Pflegeheimen. Es liegen keine Zeichen einer Infektion des oberen Harntraktes wie Fieber, Schüttelfrost oder Flankenschmerzen vor. Sofern frühzeitig eine Antibiotikatherapie verordnet wird, ist die Prognose sehr gut; Folgeschäden sind nicht zu erwarten. Eine körperliche Untersuchung ist nicht erforderlich, die Untersuchung mittels Urinstix mit Nachweis von Nitrit und/oder Leukozyten ist ausreichend.

Massgeblich für die Intervention sind typische Beschwerden wie Dysurie, Schmerzen und Pollakisurie. Als Therapie bei Infekten ausserhalb pflegerischer oder medizinischer Einrichtungen empfiehlt sich Bactrim® forte oder Nitrofurantoin. Bei Infekten, die bei einem Aufenthalt in pflegerischen oder medizinischen Einrichtungen auffällig werden, sind wegen zu erwartenden Resistenzen Chinolone wie Noroxin® Mittel der Wahl. Nach klinisch erfolgreicher Therapie eines unkomplizierten Harnwegsinfekts sind die erneute Konsultation und Urinkontrolle nicht erforderlich (da eine evtl. asymptomatische Bakteriurie nicht behandlungsbedürftig ist). Bei Schwangeren sollten dagegen monatliche Urinkontrollen bis zur Entbindung erfolgen.

■ **Komplizierter Harnwegsinfekt**

Als Personen mit erhöhten Risikofaktoren oder Risikosituationen für einen schweren Verlauf respektive Folgeschäden eines Harnwegsinfekts gelten:

- **Kinder:** Sie sind grundsätzlich als «komplizierte Fälle» zu betrachten, da anatomische oder funktionelle Anomalien mit Harnabflussstörungen (Reflux) die Ursache sein können.

Table 1:

Therapie der verschiedenen Formen des Harnwegsinfektes (HWI)

HWI-Form	Besonderheit	Therapie
Asymptomatische Bakteriurie		Ist prinzipiell nicht behandlungsbedürftig
	Ausnahme: Schwangerschaft	Augmentin® 1g (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) für 7 Tage, anschliessend Kontrollurin
Akuter unkomplizierter HWI	Ausnahme: Nierentransplantation und insulinpflichtiger Diabetes mellitus	Therapie wie akuter HWI
	Ausserhalb von Kliniken	Bactrim® forte (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) oder Nitrofurantoin 100 mg (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) jeweils für 3 Tage
Komplizierter HWI	Innerhalb von Kliniken	Noroxin® 400 mg (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) für 3 Tage
	I. Wahl:	Ciproxin® 500 mg (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) für 7–14 Tage
	II. Wahl:	Bactrim® forte (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) oder Augmentin® 1 g (2 x 1 Tbl./Tag p.o.) jeweils für 7–14 Tage
	Schwerer Infekt	Tazobac® 2,5 g (3 x i.v./Tag) für 2–3 Tage, anschliessend peroral, gemäss Resistenzprüfung, insgesamt für 14 Tage
Relapse		Antibiotika zweiter Wahl bzw. Chinolone, abhängig von der Resistenzprüfung des Uricults Dauer: mindestens 10 Tage
Rezidivierender HWI	Jüngere Patientin	Allgemeine Massnahmen: – möglichst baldige Miktion nach GV – Wechsel der kontrazeptiven Methode (kein Diaphragma oder Spermizide) – keine übertriebene Genitalhygiene – Partnermitbehandlung – Geschlechtsverkehr mit Kondomen Medikamentöse Therapie: Bactrim® forte 1 Tbl. postkoital Bactrim® (80/400 mg) 3 x 1 Tbl./Wo p.o.
	Sonderfall: Urethritis	Nicht nur durch Chlamydien verursacht: (z.B. N. gonorrhoeae) Ciproxin®, Einmaldosis 500 mg p.o. plus Zithromax® (Azithromycinum), Einmaldosis 1 g, p.o. Durch Chlamydien verursacht: Zithromax® Einmaldosis 1 g p.o. oder Vibramycin® 1 x 100 mg/Tag p.o. für 10 Tage
	Ältere Patientin	Allgemeine Massnahmen (neben der üblichen Prophylaxe): – Beseitigung der Restharnbildung (Physiotherapie, medikamentös, Pessare, operativ, usw.) Medikamentöse Therapie: Bactrim® (80/400 mg) 3 x 1 Tbl./Wo p.o. Lokale Östrogenisierung: 0,5 mg Estriol alle 3 Tage vaginal Alternative insbesondere bei Mammakarzinom: Colpotrophine®, 10 mg/Kapsel vaginal

Tabelle 2:

Antimikrobielle Prophylaxe bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten (HWI)

(adaptiert und aktualisiert nach Hooton TM.: Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 259–68)

Therapie	HWI pro Jahr
Kontinuierliche Prophylaxe:	
■ TM/SMZ 40/200 mg täglich	■ 0–0,2
■ TM/SMZ 40/200 mg dreimal wöchentlich	■ 0,1
■ Nitrofurantoin 50 mg täglich	■ 0–0,6
■ Nitrofurantoin 100 mg täglich	■ 0–0,7
■ Norfloxacin 200 mg täglich	■ 0
■ Ciprofloxacin 125 mg täglich	■ 0
Postkoitale Prophylaxe:	
■ TM/SMZ 40/200 mg	■ 0,3
■ TM/SMZ 80/400 mg	■ 0
■ Nitrofurantoin 50 oder 100 mg	■ 0,1
■ Norfloxacin 200 mg	■ 0
■ Ciprofloxacin 125 mg	■ 0

TM/SMZ = Trimethoprim/Sulfamethoxazolium

- Kalibrierung
- gynäkologischer Untersuchung: Senkungszustände, Trophik, Kolpitis?
- Zystoskopie: Fremdkörper, Tumor, Trigonomleukoplakie?
- Urodynamik
- Nierenabklärung
- neurologischer Diagnostik.

Therapiemassnahmen

Wahl des Antibiotikums

Das ideale Antibiotikum in der Behandlung von Harnwegsinfekten sollte nierendüngig sein und seine Wirksamkeit auch im sauren Urin bewahren. Es sollte ferner die körpereigene Vaginal- und Darmflora erhalten. Bei der Behandlung mit heutigen Antibiotika ist zu beachten, dass eine zwei bis vier Wochen zurückliegende Therapie durch Schädigung der physiologischen Vaginalflora ein Rezidiv provozieren kann.

Für die ambulante Behandlung, das heisst ausdrücklich ausserhalb der Anwendung in Kliniken, sind *Trimethoprim (TMP)*, insbesondere in Kombination mit Sulfamethoxazolium und Nitrofurantoin, die Antibiotika der ersten Wahl. Sie sind für die Kurz- wie Langzeittherapie geeignet und dabei preisgünstig. Die Resistenzbildung bei Kontakt mit Hospitalismuskernen liegt für Trimethoprim/Sulfamethoxazolium (TM/SMZ) bei 18 bis 22%. Bei anderen Keimen liegt die Resistenzbildung unter 2%.

Antibiotika der weiteren Wahl sind *Cephalosporine* aller Generationen, die allerdings auch die normale vaginale Flora angreifen und somit einer Kolonisation durch Enterobakterien oder auch *Candida albicans* Vorschub leisten können. Die Studiendaten zeigen aber für Cephalexin, kombiniert mit TMP oder Nitrofurantoin, ähnlich gute Resultate in der Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen.

Einen besonderen Stellenwert hat *Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®)*: Im Spektrum den Cephalosporinen ähnlich, ist es erwiesenermassen in der Schwangerschaft gut verträglich und findet daher hier seinen wichtigsten Einsatz.

Fosfomycin-Trometamol (Monuri® 3 g) ist als Einzeldosistherapie wirksam und gut verträglich, wenn auch teuer. Empfehlenswert ist es nach invasiven Unter-

- **Männer:** Bei ihnen gilt ein Harnwegsinfekt immer als kompliziert, da die Erreger nicht sicher vorhergesagt werden können. Eine Prostatabeteiligung ist nicht selten.
- **Schwangere:** Hier besteht die Gefahr einer Pyelonephritis mit schwerem Verlauf.
- **Diabetiker mit verminderter Immunantwort:** Eine diabetische Neuropathie kann Harnabflussstörungen verursachen. Jugendlicher Diabetes (Typ I) hat diesbezüglich keine Relevanz.
- **Im Spital erworbene Harnwegsinfekte** mit resistenten Keimen.
- **Bei Harnabflussstörungen (Obstruktion) und Restharn** wegen Senkungszuständen, vorangegangenen Operationen, herabgesetzter Detrusorfunktion, Bakterienhabitats (z.B. Fremdkörper, Nieren- bzw. Blasensteine, Tumoren). Diese Fälle verlangen eine aufwändige Diagnose mit Harnkultur und Resistenzbestimmung, gegebenenfalls spezieller Erregerdiagnostik, Restharnbestimmung und Urinzytologie.

■ **Relapse**

Rückfälle eines Harnwegsinfekts beruhen auf einer Persistenz resistenter Erreger trotz initialem klinischen Therapieerfolg. Sie treten innerhalb von 14 Tagen auf. Wichtig ist die klare Unterscheidung zum rezidivierenden Harnwegsinfekt.

■ **Rezidivierender Harnwegsinfekt**

Ein solcher liegt vor, wenn mehr als zwei Harnwegsinfekte innerhalb eines halben Jahres oder mindestens drei innerhalb eines Jahres auftreten. In über 90% der Fälle handelt es sich um Neuinfektionen mit gleichem Erregerspektrum wie bei der Erstinfektion. Darm- und Vaginalflora bilden hierfür das Erregerreservoir.

Diagnostik in der Praxis

Dazu gehört zunächst die ausführliche Anamneseerhebung bezüglich

- Hygiene
- Dauer und Stärke der Symptome (Schmerzen, Fieber, Krankheitsgefühl)
- Grad der Beeinträchtigung durch die Beschwerden
- Dysurie, Drang, geringe Urinmengen, Pollakisurie, Geruch
- vorhergehenden Harnwegsinfekten
- Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr
- Kontrazeption (Diaphragma?)
- vaginalem Ausfluss
- gynäkologischen Operationen insbesondere gegen Harninkontinenz.

Eine erweiterte Diagnostik sollte möglichst in der urogynäkologischen Sprechstunde erfolgen mittels

- Restharnkontrolle
- Miktionsprotokoll
- bildgebender Diagnostik (US, Röntgen)

suchungen, wie zum Beispiel einer urodynamischen Messung.

Über ein hervorragendes Wirkungsspektrum verfügen die *Fluorochinolone* (z.B. *Norfloxacin*, *Ciprofloxacin*, *Ofloxacin*, *Pefloxacin*, *Fleroxacin*). Sie sollten streng als «Reserveantibiotika» eingesetzt werden aufgrund der Gefahr erhöhter Resistenzbildung und potenzieller Nebenwirkungen wie phototoxische Hautreaktionen, zentralnervöse Störungen und Sehnenschäden. Sie sind verhältnismässig teuer und in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei entsprechendem Keimspektrum sind sie als First-Line-Therapie in den meisten Kliniken etabliert.

Flankierende Massnahmen

Insbesondere beim rezidivierenden Harnwegsinfekt haben sich flankierende Massnahmen bewährt.

Für die Prävention sind zu empfehlen:

- ausreichenden Trinkmenge (mind. 2 Liter/Tag) (LOE*: IV)
- vollständige, regelmässige Entleerung der Blase (LOE: IV)
- Miktion nach Geschlechtsverkehr (LOE: IV)
- keine übertriebene Genitalhygiene (LOE: III)
- gegebenenfalls Wechsel der kontrazeptiven Methode (LOE: III)
- Vermeiden von Unterkühlung (LOE: II).

Als *komplementäre Therapie* kommt *Preiselbeersaft* seit langer Zeit zur Anwendung. Plazebokontrollierte, randomisierte Studien zeigten eine signifikante Verminderung von Bakteriurie, Pyurie oder Harnwegsinfekten bei regelmässigem Verzehr von Preiselbeersaft. Er soll die Anbindung gramnegativer Uropathogene an das Uroepithel verhindern. Die tägliche Einnahme von 300 ml Cranberrysaft oder zwei bis drei Esslöffeln Preiselbeerextrakt ist als additiver Versuch empfehlenswert.

Zur Wirkung der *Akupunktur* gibt es wenig zuverlässige Daten. Lediglich eine sechsmonatige kontrollierte, dreiarmige klinische Studie zeigte bei 85% der Patientinnen in der Akupunkturgruppe Rezidivfreiheit, was verglichen mit 58% in der fingierten Akupunkturgruppe und 36% in der unbehandelten Kontrollgruppe statistisch signifikant war (LOE:

* LOE = Level of Evidence

lb). Weitere Studien sind wünschenswert, um die Ergebnisse zu bestätigen (bzw. zu entkräften).

Mit den weitverbreiteten *pflanzlichen Medikamenten und Tees* (z.B. Goldrute) gegen Harnwegsinfektionen wurden nie randomisierte kontrollierte Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Daher genügen diese nicht den Anforderungen an eine rationale Pharmakotherapie.

Vielversprechend ist dagegen eine *Immuntherapie* mit Uro-Vaxom®. Eine prospektiv randomisierte Multizenterstudie verglich die Wirksamkeit eines E.-coli-Extrakts (OM-89, Uro-Vaxom®) mit Plazebo bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen: Während der zwölfmonatigen Studie mit drei Behandlungsmonaten und drei zehntägigen Boostern erlitten die immuntherapierten Patientinnen statistisch signifikant weniger Rezidive. Im Vergleich zu Plazebo kam es zu einer Reduktion um 34%. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse, sodass als komplementäre Therapie eine Vakzine insbesondere bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu empfehlen ist. Ganzzellvakzine aus hitzegetöteten uropathogenen Stämmen führten bisher nur zu Teilerfolgen.

Eine *Sanierung des Scheidenmilieus* mit Döderlein-Extrakten (z.B. Gynoflor®) nach vorheriger Behandlung mit Hexidin® supp. über eine Woche kann einen Versuch wert sein. Zufriedenstellende Studien existieren dazu allerdings nicht. Eine herausragende Bedeutung hat die *lokale Östrogenisierung* bei der postmenopausalen Frau (LOE: Ib). Häufig geht einer Infektion eine symptomlose, vaginale oder urethrale Besiedelung mit Enterobakteriazen voraus. Sie wird durch den häufig erhöhten pH-Wert und Läsionen in der atrophischen Vaginalhaut erleichtert. Steigert sich die Proliferationsrate des Vaginalepithels und somit die Abschilferungsrate von Epithelzellen, nimmt die Population von Laktobazillen durch das vermehrte Nahrungsangebot zu. In einer randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie mit postmenopausalen Frauen wurden durch die tägliche vaginale Applikation von 0,5 mg Estriol die Harnwegsinfekte auf 0,5/Patientenjahr (Plazebo 5,9/Patientenjahr!) gesenkt. Die vaginale Besiedelung mit Enterobakteriazen sank von

67% auf 31% ab. Bei dieser Form und Dosis der Applikation sind keine gynäkologischen Nebenwirkungen zu befürchten.

Behandlungsschwerpunkte je nach Alter

Da bei den *jüngeren Patientinnen* die Übertragung durch sexuelle Kontakte eine grosse Rolle spielt, haben sich zur Prophylaxe folgende Massnahmen als sinnvoll erwiesen:

- möglichst baldige Miktion nach Geschlechtsverkehr (LOE: IV)
- Wechsel der kontrazeptiven Methode, Verzicht auf Diaphragma und Spermiziden (LOE: III)
- keine übertriebene Genitalhygiene (LOE: III)
- Partnermitbehandlung und Geschlechtsverkehr mit Kondomen
- einmalig Bactrim® forte (1 Tbl. postkoital).

Als Sonderfall wird die Diagnostik und Therapie durch eine Urethritis erschwert. Abhängig davon, ob diese durch Chlamydien oder andere Keime verursacht wurde, müssen andere Antibiotika eingesetzt werden (siehe *Tabelle 1*).

Bei den *älteren Frauen* muss neben dem Östrogenmangel auf die Restharnbildung geachtet werden. Durch Senkungen im vorderen Kompartiment der Scheide kann der Harnabfluss behindert werden. Dieses sogenannte Quetschhahnphänomen tritt insbesondere bei Patientinnen auf, deren Inkontinenz mit einer suburethralen Schlinge behandelt wurde (vgl. *Abbildung S. 8*). Je nach Ausmass muss dieses Band durchtrennt werden. Auch kann unter Umständen die operative Sanierung einer Zystozele, die normalerweise asymptomatisch geblieben wäre, erforderlich werden.

Als lokale Östrogenisierung hat sich die vaginale Applikation von 0,5 mg Estriol alle drei Tage bewährt. Durch die Einnahme einer halben Ovestin®-Tablette vermeidet man einen lästigen Ausfluss. Alternativ und insbesondere bei Frauen mit Mammakarzinom empfiehlt sich Promestrien (Colpotrophine®) als 10-mg-Kapsel, ebenfalls alle drei Tage.

Bei *beiden Patientinnengruppen* gilt die Effektivität einer kontinuierlichen Anti-

biotikaprophylaxe als erwiesen. Mehrere Studien zeigen bei einer Behandlung über sechs Monate, dass sich damit die Rezidivrate um 95% reduziert, im Vergleich zu Plazebo. Auch die zwei- bis fünfjährige Prophylaxe wird als effektiv und gut tolerierbar beschrieben. Stehen die Harnwegsinfekte in Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr, ist die postkoitale Prophylaxe aber effizienter und besser akzeptiert.

Zusammenfassung

Rezidivierende Harnwegsinfekte müssen streng von einem Relapse abgegrenzt werden. Die Abklärung von Restharnbildung sollte in einer urogynäkologischen Sprechstunde erfolgen. Suburethrale Schlingen sollten bei gleichzeitig bestehenden Senkungszuständen, insbesondere des vorderen Kompartimentes, erst nach dessen fachgerechter operativer Sanierung implantiert werden.

Als Therapie der ersten Wahl gilt weiterhin Trimethoprim/Nitrofurantoin. Bei Resistenzen sind zunehmend Chinolone zulässig. Jüngere Frauen profitieren von Verhaltensänderungen und postkoitaler Antibiotikaprophylaxe. Bei der älteren Patientin sollte die lokale Östrogenisierung inzwischen obligat sein. ■



Dr. med. Stefan Zachmann
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: Stefan.Zachmann@usz.ch
Departement Frauenheilkunde
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

und

Dr. med. David Scheiner
Departement Frauenheilkunde
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Literatur beim Verfasser.