

Harnwegsinfektionen – Teil 2: Therapie

F.M.E. Wagenlehner, K.G. Naber

Urologische Klinik, Klinikum St. Elisabeth/ Straubing

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektion

Die Therapie der akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektion (HWI) ist fast ausnahmslos medikamentös-antibiotisch. Eine urologisch-chirurgische Intervention ist praktisch nie erforderlich. Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sind im allgemeinen keine Komplikationen oder Residuen zu befürchten. Die Therapieziele sind eine rasche Ausheilung und die Beschwerdefreiheit der Patienten, um die Morbidität möglichst gering zu halten. Ein weiteres Ziel ist, eine Reinfektion oder ein Rezidiv zu verhindern. Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis (AUP) können Komplikationen als Früh- oder Spätfolgen auftreten, wenn die Behandlung nicht rechtzeitig und effektiv begonnen wird. Dies gilt umso mehr im Kleinkind- und Kindesalter. Die nachfolgenden Empfehlungen zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (AUZ) und der AUP stützen sich im wesentlichen auf eine 1999 von der Infectious Diseases Society of America (IDSA) veröffentlichte Meta-Analyse (18) und den Empfehlungen der entsprechenden infektiologischen, urologischen, nephrologischen und gynäkologischen Arbeitsgemeinschaften (9).

Akute unkomplizierte Zystitis

Bei der AUZ ist die Einmalgabe eines Antibiotikums im Allgemeinen weniger effektiv als die Gabe für eine längere Dauer. Die meisten dazu geeigneten Antibiotika sind mit einer 3-tägigen Therapie ebenso effektiv wie bei längerer Therapiedauer (**Tab. 1**). Die in **Tab. 2** aufgeführten Antibiotika können in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Chinolone (Knorpelschäden), Tetracycline (Zahnschäden), Trimethoprim (im 1. Trimenon: Neuralrohrdefekte) und Sulfonamide (im letzten Trimenon: Kernikerus) dürfen während der Schwangerschaft nicht verordnet werden.

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Häufigster Erreger ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Wichtig ist die rechtzeitig eingeleitete (max. 24–48h nach Erkrankungsbeginn) effektive, antibiotische Therapie. Insgesamt kommt es bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Erwachsenen selten zu einem permanenten Nierenschaden, wohingegen bei Kleinkindern unter 5 Jahren Narben entstehen können, aus denen sich unter Umständen ein fortschreitender Nierenschaden entwickelt (4). Eine 14-tägige antibiotische Therapie wird bei schweren Fällen empfohlen. Bei mittelschweren und leichten Fällen reicht eine 7-tägige Therapie.

Leichte Fälle können ambulant und mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei mittelschwerer und schwerer Pyelonephritis mit schweren Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen erfolgt die initiale Behandlung stationär und mit parenteralen Antibiotika, bis die Patienten afebril sind (**Tab. 3**). Nach Besserung der Symptome sollte die parenterale Therapie so bald wie möglich in eine orale Form umgewandelt werden. Hierbei können jederzeit auch nicht verwandte Antibiotika eingesetzt werden (18).

kurzgefasst: Bei der AUZ wird die 3-Tages-Therapie empfohlen. Bei der AUP kann eine Umstellung von parenteraler zu oraler Therapie jederzeit nach Besserung des Allgemeinzustandes erfolgen.

Tab. 1 Therapieempfehlung zur akuten unkomplizierten Zystitis (2,18).

Infektionserreger	Orale Initialtherapie	Therapiedauer
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	Trimethoprim ± Sulfamethoxazol*	3 Tage
	Fluorchinolone**	3 Tage
	Fosfomycin-Trometamol	1 Tag
	Pivmecillinam	7 Tage
	Nitrofurantoin	7 Tage
	Cephalosporin (Gruppe 2 oder 3)	3 Tage

* Falls regionale Resistenz von *E. coli* unter 10-20%;

** mit hoher renaler Ausscheidung

Tab. 2 Antibiotika in der Schwangerschaft (1,9).

Erlaubt (nach der 14. Schwangerschaftswoche)	Keine ausreichende Erfahrung	Kontraindiziert
Penicillin	Neuere orale Cephalosporine	Fluorchinolone
Ampicillin*	Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren	Tetracycline - Doxycyclin
Amoxicillin*		Trimethoprim (1. Trimenon)
Cephalosporine Gruppe 2, 3, a/b		Sulfonamide (letztes Trimenon)
Gentamicin		
Erythromycin (-ethinylsuccinat)		
Clindamycin		
Metronidazol		

* auch im ersten Trimenon unbedenklich

Rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Ein großer Teil der Patientinnen hat rezidivierende HWI. Man unterscheidet prämenopausale Patientinnen von postmenopausalen. Bei ersteren lassen sich extrinsische von intrinsischen Risikofaktoren unterscheiden. Zu den extrinsischen Faktoren zählen Gebrauch von Spermiziden und häufiger Geschlechtsverkehr, zu den intrinsischen Faktoren ein HWI vor dem Alter von 15 Jahren sowie eine positive Anamnese der Mutter (15). In der Postmenopause sind anatomische Veränderungen wie eine Zystozele oder Restharnbildung von größerer Bedeutung (10). Vier Vorgehensweisen zur Reinfektionsprophylaxe bei der rezidivierenden Zystitis in der Prämenopause sind gebräuchlich, die mit der Patientin besprochen werden müssen: Liegt eine enge Assoziation zum Geschlechtsverkehr vor, so kann eine antibiotische Prophylaxe nach dem Geschlechtsverkehr durchgeführt werden. Sind die Rezidive selten, (3–4× pro Jahr), so kann eine Selbsttherapie bei den ersten

Symptomen erfolgen. Die dritte Möglichkeit ist eine kontinuierliche antibiotische Prophylaxe mit niedrigen Dosen. Präparate und Dosierungen zeigt **Tab. 4**. Als Immuntherapie kommt die orale Anwendung von Uro-Vaxom in Frage, wodurch gegenüber Placebo eine signifikante Senkung der Rezidivhäufigkeit erreicht werden kann. Leider gibt es keine direkten Vergleichsstudien mit der Antibiotikaprophylaxe, so dass der Stellenwert der Immuntherapie noch offen ist. In der Postmenopause kann allein durch lokal, intravaginal angewendetes Estriol die Rezidivhäufigkeit signifikant gesenkt werden (11).

kurzgefasst: Zur Prophylaxe einer unkomplizierten HWI sind in der Prämenopause Antibiotika am effektivsten, in der Postmenopause sollte zunächst eine lokale Hormontherapie erfolgen.

In den meisten Fällen wird durch die richtige antibiotische Therapie die Infektion schnell und effektiv behandelt. Persistiert die Infektion, so muss eine urologische Diagnostik erfolgen, um komplizierende Faktoren zu erfassen und gezielt zu behandeln.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Eine Antibiotikatherapie ist bei komplizierten Harnwegsinfektionen nur dann kurativ, wenn die komplizierenden Faktoren behandelt werden können. Bei schweren HWI muss initial eine möglichst wirksame, empirische Antibiotikatherapie erfolgen. Dies gelingt nur in Zusammenhang mit einer regelmäßig durchgeführten Erregerstatistik. Von Bedeutung ist hierbei, ob es sich um eine nosokomial erworbene HWI handelt, da hierbei im Vergleich zu einer im natürlichen Milieu des Patienten erworbenen HWI die Antibiotikaresistenz häufig erhöht ist. Gleichzeitig muss die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der komplizierenden Faktoren angestrebt werden. Hierzu gehören die Wiederherstellung des Harnflusses bei Harntransportstörungen, möglichst komplette Sanierung von Biofilmen (z.B. Harnsteine, nekrotisches Gewebe, Katheter, Schienen) und die Therapie internistischer Begleiterkrankungen und Faktoren (z.B. Diabetes mellitus). Kann dies nicht erfolgen, so hat die Therapie meist nur einen vorübergehenden, sozusagen palliativen Erfolg.

kurzgefasst: Die antibiotische Therapie einer komplizierten HWI ist nur erfolgversprechend, wenn die komplizierenden Faktoren begleitend behandelt werden.

Medikamentöse Therapie

Zur Therapie komplizierter, nosokomialer HWI muss ein Antibiotikum eine möglichst hohe Ausscheidung in unveränderter Form über die Niere und gute antibakterielle Aktivität sowohl im sauren als auch im alkalischen Urin aufweisen. Da bei nosokomialen HWI häufiger resistente, gelegentlich auch multiresistente Erreger vorkommen, ist eine dementsprechende Erweiterung des antibakteriellen Spektrums erforderlich (17). Um den Selektionsdruck zu verringern, sollten Antibiotika aus verschiedenen Gruppen eingesetzt werden. Die empirische parenterale Behandlung beginnt z.B. mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3a (17), einem Fluorchinolon mit guter renaler Elimination (8) oder einem Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Laktamaseinhibitor. Ist nach 2–3 Tagen keine klinische Besserung feststellbar, sollte auf ein pseudomonaswirksames Acylaminopenicillin/ β -Laktamaseinhibitor, ein Cephalosporin der Gruppe 3b oder ein Carbapenem umgestellt werden. Bei der empirischen Therapie sollte die regionale Erreger- und Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der Einsatz parenteraler Antibiotika richtet sich nach dem Allgemeinbefinden des Patienten und sollte so bald wie möglich oral fortgesetzt werden. Nach der Isolierung des Erregers bestimmt das Antibiogramm die weitere Behandlung. Diese sollte 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgesetzt werden. Diese Empfehlung gilt nicht bei

Tab. 3 Therapieempfehlung zur akuten unkomplizierten Pyelonephritis.

Infektionserreger	Parenterale Initialtherapie	Orale Initialtherapie	Therapiedauer
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	Cephalosporin (Gruppe 2 oder 3)	Fluorchinolon*	7–14 Tage
andere Enterobakterien, Staphylokokken	Fluorchinolon	Cephalosporin (Gruppe 2 oder 3)	
	Aminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor	Aminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor	
	Aminoglycosid		

* mit hoher renaler Ausscheidung

Tab. 4 Therapieempfehlungen zur rezidivierenden Zystitis.

Orale Therapie	Dosierung	Besonderheiten
Nitrofurantoin	50–100 mg/Tag	evtl. Nebenwirkungen; nur bei normaler Nierenfunktion
Trimethoprim	50–100 mg/Tag	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	40/200 mg/Tag	evtl. Allergien
Cephalexin	125–500 mg/Tag	auch bei Schwangerschaft
Norfloxacin	200 mg/Tag	nur bei Durchbruchinfektion
Ciprofloxacin	125 mg/Tag	nur bei Durchbruchinfektion

der fokalen oder abszedierenden Pyelonephritis sowie bei der akuten oder chronischen, bakteriellen Prostatitis, die im Regelfall über mehrere Wochen antibiotisch behandelt werden sollte (**Tab. 5**) (9).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer labilen Stoffwechselsituation sollte nach der gezielten Therapie einer HWI eine Reinfektionsprophylaxe durchgeführt werden (3).

Nach einer Nierentransplantation sind HWI besonders häufig. Die antimikrobielle Chemotherapie sollte hierbei möglichst entsprechend der Erregerempfindlichkeit erfolgen. Nephrotoxische Antibiotika sind zu vermeiden. Die Dosierung ist der Nierenfunktion anzupassen. Eine asymptomatische Bakteriurie nach Nierentransplantation ist eine Behandlungsindikation, eine akute Exazerbation einer HWI soll vermieden werden. Eine Reinfektionsprophylaxe kann durch eine niedrig dosierte Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Sulfamerazin bzw. Trimethoprim allein oder von Fluorchinolonen abends erfolgen (9,16), wobei eine beschleunigte Clearance von Cyclosporin A durch Trimethoprim/Sulfamethoxazol demonstriert werden konnte. Gleichzeitig bestehende weitere Infektionen z.B. durch Zytomegalieviren, Pilze und andere Erreger sind auszuscheiden bzw. mit zu behandeln. HWI durch *Candida spp.* nach einer Nierentransplantation sollten therapiert werden, auch wenn keine Symptome bestehen (2). Die Therapie richtet sich nach der Speziesdifferenzierung (**Tab. 6**) (6,13). Zu beachten ist eine verminderte Clearance von Cyclosporin A durch Ketoconazol oder Amphotericin B. Weiterhin gibt es Interaktionen der Antimykotika mit anderen Immunsuppressiva, wie z.B. Tacrolimus und Sirolimus. Die Nephrotoxizität von Amphotericin B ist zu beachten.

Die empirische Therapie einer Urosepsis erfordert parenterale Antibiotika mit entsprechend breitem Wirkspektrum (**Tab. 7**).

Tab. 5 Therapieempfehlung: Akute komplizierte Pyelonephritis, komplizierte und nosokomiale Harnwegsinfektionen.

Infektionserreger	Parenterale Initialtherapie	Orale Initialtherapie	Therapiedauer
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , andere Enterobakterien, <i>Pseudomonas spp.</i> , Enterokokken, Staphylokokken	Cephalosporin (Gruppe 2 oder 3a) Fluorchinolone*	Fluorchinolone Cephalosporin (Gruppe 2 oder 3)***	3–5 Tage** nach Entfieberung
	Aminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor****	Aminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor****	
	Bei Versagen der Initialtherapie:		
	Acylaminopenicillin + β -Lactamase-Inhibitor, Cephalosporin (Gruppe 3b), Carbapenem		

*mit hoher renaler Ausscheidung, **nicht bei fokaler oder abszedierender Pyelonephritis und akuter oder chronischer Prostatitis (im Regelfall mehrwöchige, antibiotische Behandlung), ***Einteilung siehe Scholz (9), ****bei Gram-positiven Bakterien.

Tab. 6 Therapieempfehlung zur Behandlung von *Candida spp.* im Urin bei Risikopatienten.

Infektionserreger	Therapie	Therapiedauer
<i>C. albicans</i>	Fluconazol	14– 30 Tage
<i>C. tropicalis</i>	Fluconazol	14– 30 Tage
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	14– 30 Tage
<i>C. glabrata</i>	Fluconazol* + Flucytosin	14– 30 Tage
<i>C. krusei</i>	Itraconazol*; Amphotericin B**	14– 30 Tage
<i>C. lusitanae</i>	Fluconazol	14– 30 Tage

*in hoher Dosierung; **nephrotoxisch

Urologische Therapie

Die urologisch-chirurgische Therapie der komplizierten HWI teilt sich in eine Soforttherapie bei drohender oder manifester Urosepsis und in eine endgültige Sanierung des Harntraktes. Die Primärtherapie hat zum Ziel, eine Harntransportstörung bei geringer Patientenbelastung zu beseitigen. Hierzu werden in der Regel Katheter und Drainagen verwendet. Die endgültige Sanierung des Harntraktes (z.B. Lithotomie, Prostataresektion, Ureterimplantation) erfolgt mit differenzierten urologischen Methoden, häufig erst in einer zweiten Sitzung, nach Stabilisierung des Patienten und nach mehreren Tagen bis Wochen.

kurzgefasst: HWI bei charakteristischen Krankheitsbildern benötigen eine differenzierte Indikationsstellung der Behandlung. Sind urologische, komplizierende Faktoren vorhanden, so müssen diese immer therapiert werden.

Die komplizierte HWI kann nur durch eine effektive, antimikrobielle Chemotherapie in Verbindung mit der Behandlung der komplizierenden Faktoren kurativ therapiert werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist hierzu notwendig.

Tab. 7 Therapieempfehlung zur empirischen Behandlung der Urosepsis (Therapieentscheidung aufgrund der bakteriologischen Befunde überprüfen; bei Nachweis von *Pseudomonas spp.* und *Enterobacter spp.* ist immer eine Kombinationsbehandlung indiziert).

Infektionserreger	Parenterale Initialtherapie	Therapiedauer
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , andere Enterobakterien, <i>Pseudomonas spp.</i> , Enterokokken, Staphylokokken	Fluorchinolone* Acylaminopenicillin+ β -Lactamase-Inhibitor* Cephalosporin (Gruppe 3a oder 3b) Carbapenem, evtl. in Kombination mit einem Aminoglycosid	3–5 Tage nach Entfieberung**

*mit hoher renaler Ausscheidung, **nicht bei fokaler oder abszedierender Pyelonephritis und akuter oder chronischer Prostatitis (im Regelfall mehrwöchige, antibiotische Behandlung).

Literatur

- Bailey RR: Single-dose/ short-term therapy in children and in pregnant women. *Infection* 1994; 22 (Suppl. 1): 47-48.
- Bishop M: Infections associated with dialysis and transplantation. *Curr Opin Urol* 2001; 11(1): 67-73.
- Geerlings SE, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:744-749
- George NJR: Urinary tract infection. In Mundy AR et al. (eds.) *The scientific basis of urology*, 1999. ISIS Medical Media Ltd., Oxford.
- Howell A, Vorsa N, Marderosian A, Foo L: Inhibition of the adherence of p-fimbriated *E. coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998; 339: 1085-1086.
- Krcmery S, Dubrava M, Krcmery V: Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int J Antimicrob Agents*, 1999; 11 (3-4): 289-291.
- Munoz P, Burillo A, Bouza E: Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida spp.* in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15 (2): 83-90.
- Naber KG, Adam D und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemotherapie Journal* 1998; 7: 66-68.
- Naber KG, Fünfstück R, Hofstetter A et al. Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen. *Chemother J* 2000; 9: 193-199.
- Raz P, Gennesin Y, Wasser J et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *CID* 2000; 30: 152-156.
- Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
- Reid G: Potential preventive strategies and therapies in UTI. *World J Urol* 1999; 17: 359-363.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG et al. Practice guidelines for the treatment of Candidiasis. *CID* 2000; 30: 662-678.
- Scholz H, Naber KG und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Oralcephalosporine. *Chemotherapie Journal* 1999; 6: 227-229.
- Stamm WE: The epidemiology of urinary tract infections [abstract #1353]. In: Programme of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA, Washington, DC, USA. American Society for Microbiology; 1999, p.769.
- Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Urinary tract infection in the renal transplant recipient. In: Bergan T (Hrsg.): *Urinary tract infections*. Infectiology. Karger: Basel, 1997; 1: 27-33.
- Vogel F, Naber KG, Wacha H et al. und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemotherapie Journal* 1999; 8: 2-49.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *CID* 1999; 29: 745-758.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. K.G. Naber
Urologische Klinik
Klinikum St. Elisabeth
St. Elisabeth Str. 23
D-94315 Straubing