

Verhaltensmassnahmen und alternative Therapieoptionen zur Rezidivprophylaxe

Rezidivierende Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionen der Frau. Mehr als 200 000 Frauen in der Schweiz sind von rezidivierenden Harnwegsinfektionen betroffen. Diese benötigen weitergehende Abklärungen. Bei steigender Prävalenz von Antibiotikaresistenzen liegt der Schwerpunkt auf Prophylaxe und Verhaltensveränderungen.

Les infections urinaires récidivantes (ou «à répétition») font partie des infections de la femme les plus fréquentes. En Suisse, 200 000 femmes en souffrent. Par définition, une infections urinaires est récidivante si ≥ 2 épisodes se produisent en 6 mois ou ≥ 3 en une année. Les infections urinaires récidivantes imposent des investigations approfondies. Vu la prévalence croissante de résistances aux antibiotiques, l'accent doit être mis sur la prévention et le changement comportemental.

Bei einem unkomplizierten Harnwegsinfekt handelt es sich um eine einfache Zystitis ohne Fieber, Risikofaktoren oder begleitende Erkrankungen. Ein komplizierter Harnwegsinfekt liegt dann vor, wenn er bei Patienten mit Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auftritt. Bei der Pyelonephritis besteht ein Harnwegsinfekt mit Nierenbeteiligung und entsprechenden Symptomen wie Fieber, Nierenschmerzen und Krankheitsgefühl. Die asymptomatische Bakteriurie zeichnet sich durch den Nachweis von $\geq 100\,000$ Bakterien auf 1ml Urin ohne typische Zystitissymptome aus.

Von rezidivierenden Harnwegsinfektionen spricht man, wenn mindestens 2 innerhalb von 6 Monaten oder 3 Infektionen innerhalb eines Jahres auftreten.

Epidemiologie

Harnwegsinfekte zählen zu den häufigsten Gründen für eine Arztkonsultation. 50% aller Frauen erleben mindestens einmal in ihrem Leben einen Harnwegsinfekt. Es wird davon ausgegangen, dass mindestens 5% aller Frauen unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen leiden. Hochgerechnet auf die Schweiz betrifft das mehr als 200 000 Frauen.

Der erste Häufigkeitsgipfel liegt beim ersten sexuellen Kontakt, weitere Häufungen im Rahmen der Schwangerschaft und dann in der Menopause.

Diagnostik

Mit der Anamnese sollen Häufigkeit von Harnwegsinfekten sowie Risikofaktoren erfasst werden. Zudem gilt es, komplizierte Harnwegsinfekte von unkomplizierten zu unterscheiden. Es sollte nach Voroperationen vor allem im Beckenbodenbereich und der Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr erfragt werden.

Neben der einfachen Urindiagnostik mittels Urinstreifentest und Bestimmung von Nitrit und Leukozyten können mit dem Urinsedi-



Dr. med. Gloria Ryu
Aarau



Prof. Dr. med. Gabriel Schär
Aarau

ment zusätzlich quantitative Angaben gemacht werden. Zur Keimbestimmung und Resistenztestung sollte eine Urinkultur angelegt werden. Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ist eine gynäkologische Untersuchung mit vaginalbefund, Abstrichuntersuchung des vaginalsekretes und der Urethra zu empfehlen. Es sollen Zeichen der Genitalatrophie gesucht werden sowie Hinweise auf Senkungszustände, vor allem Zystozele, Prolaps des Uterus oder des Apex vaginae und allfälliger Restharn.

Bei vorausgegangenem Eingriffen im Urogenitaltrakt oder einer persistierenden Hämaturie sind eine Sonografie des Harntraktes inklusive Niere sowie eine Zystoskopie zu empfehlen.

Pathogenese von Harnwegsinfekten

Meistens entstehen Zystitiden durch Aszension von Keimen (Abb. 1), welche im Bereich von Damm, perianal oder intravaginal vorkommen. Durch mechanische Manipulationen wie z.B. Geschlechtsverkehr, Katheterisieren oder Duschstrahl des Dusch-WCs können die Keime transurethral in die Blase gelangen. Auch der hämatogene oder lymphogene Infektionsweg ist bekannt.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen können dadurch entstehen, dass der früher behandelte Keim erneut zu einer Infektion führt oder ein neuer Erreger eine weitere Infektion verursacht. Die Ursachen rezidivierender HWI zeigt Tabelle 1.

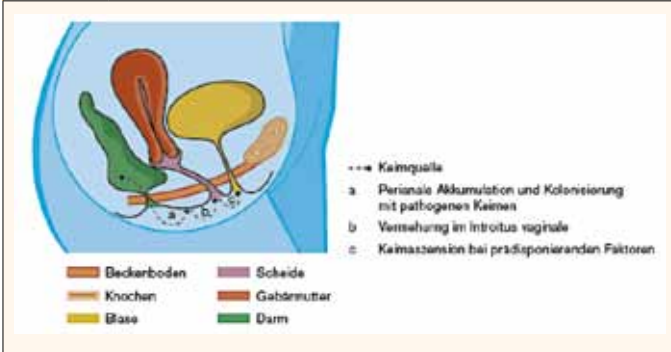
Prädisponierende Faktoren

Folgende Situationen können zu Harnwegsinfekten und rezidivierenden Harnwegsinfekten führen.

Von Patientenseite:

- Immunologische Abwehrdefekte in der Blase mit fehlenden Antikörpern wie z. B. Immunglobulin A

ABB. 1 Zystitiden durch Aszension von Keimen



TAB. 1 Risikofaktoren für wiederholte Harnwegsinfektionen

Blasentleerungsstörungen mit Restharnbildung
Zystozele mit Restharnbildung
Keimreservoir des Darmes und der Vagina mit uropathogenen Keimen
Immunologische Abwehrdefekte der Harnblasenschleimhaut
Neurologische Erkrankungen
Dauerkatheter
Sexualität und gehäufte Partnerwechsel oder spezielle Praktiken
Verwendung von spermiziden Substanzen mit Veränderung des Vaginalmilieus
Schwangerschaft
Diabetes mellitus
Kolpitis

TAB. 2 Keimspektrum der HWI

Ambulant erworben	Im Spital erworben
E. coli (~80%)	E. coli (~50%)
Staph. Saprophyticus	Klebsiellen
Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa
Enterococcus faecalis	Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa	Streptokokken
Klebsiellen	Staph. Epidermidis
	Proteus mirabilis

TAB. 3 Antibiotische Therapien

HWI		Dauer	Medikament	Dosierung
Unkomplizierte Cystitis	1. Wahl	Single-dose	Fosfomycin	1 x 3 g
	1. Wahl	5 Tage	Nitrofurantoin	2 x 100 mg
	2. Wahl	3 Tage	Norfloracin	2 x 400 mg
E.coli Resistenz >20%	2. Wahl	3 Tage	Ciprofloxacin	2 x 250 mg
	2. Wahl	3 Tage	Ofloxacin	2 x 200 mg
	2. Wahl	3 Tage	Trimethoprim / Sulfamethoxazol	2 x 160 / 800 mg
Komplizierte Cystitis		10–14 Tage	Trimethoprim / Sulfamethoxazol	2 x 160 / 800 mg
			Norfloracin	2 x 400 mg
			Ciprofloxacin	2 x 250 mg
			Ofloxacin	2 x 200 mg
			Amoxicillin / Clavulansäure	2 x 875 / 125 mg

IDSA & ESCMID Guidelines, Gupta, Clin Infect Dis, 2011

- Uromukoidstörungen mit Defekten in der Blasenschleimhaut, welche wiederum die Adhärenz von Bakterien ermöglichen
- Postmenopausale Veränderungen des Vaginalsekretes; Laktobazillen fehlen, was zu einem Anstieg des pH-Wertes führt, uropathogene Keime finden damit ihr ideales Milieu

Von Bakterienseite:

- Virulenzfaktoren: Fimbrien gelten als Virulenzfaktor und können die Anhaftung von Bakterien erleichtern (Fimbrien von E. coli)

Bakterienspektrum der Harnwegsinfektionen

Ca. 80% der ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen sind durch E. coli verursacht, während die im Spital erworbenen Infekte lediglich in 40–50% E.-coli-bedingt sind. Die Häufigkeit anderer Erreger wie Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Streptokokken, Staph. epidermidis, Proteus mirabilis etc. nimmt unter Spitalbedingungen zu (Tab. 2). Sie weisen häufiger Resistenzen gegenüber Antibiotika auf. In der Schweiz sind Fluorchinolone bei E. coli verursachten HWI zu 20% nicht mehr wirksam, die Resistenz auf Bactrim® beträgt sogar bis 26%.

Antibiotische Therapie von HWI

Unkomplizierte Harnwegsinfekte können spontan abheilen. Dabei können unterstützende Massnahmen wie Trinkvolumen erhöhen, Bärentraubenblättertee, Cranberry- oder Preiselbeersaft trinken den Heilungsverlauf beschleunigen. Meistens bedürfen symptomatische Harnwegsinfekte zur sofortigen Wiedererlangung der Lebensqualität aber einer antibiotischen Behandlung (Tab. 3). Typischerweise werden komplizierte Harnwegsinfekte länger behandelt; die Dauer von 10 bis 14 Tagen sollte nicht unterschritten werden.

Antibiotische Therapie von rez. HWI

Die antibiotische Therapie von rezidivierenden Harnwegsinfektionen kann verschiedene Strategien befolgen.

Patientin-induzierte Selbstabgabe

Voraussetzung ist einerseits die Motivation und andererseits die Fähigkeit zur Selbstdiagnose. Wenn die HWI-Beschwerden beginnen und ggfs. ein selbst durchgeführter Urinstreifentest positiv ist, kann die erfahrene Patientin die antibiotische Behandlung selbst beginnen und meldet sich nur zur ärztlichen Kontrolle, wenn die Symptomatik nicht abklingt. Die Patientin erhält meistens ein Dauerrezept für ein entsprechendes Antibiotikum.

Postkoitale Therapie

Besteht eine Assoziation zwischen Sexualkontakt und Harnwegsinfekt, so kann eine postkoitale Therapie mit einer Tablette eines Antibiotikums durchgeführt werden (Tab. 4). Die Effektivität der situationsbedingten Einmalgabe konnte gut in Studien belegt werden.

Antibiotische Langzeitprophylaxe

Eine antibiotische Rezidivprophylaxe sollte für 4 bis 6 Monate niedrig dosiert durchgeführt werden. Dabei werden verschiedene Schemata angewendet (Tab. 4):

TAB. 4 Postkoitale Therapie	
Postkoitale Antibiotika-Prophylaxe	
Antibiotikum	Dosierung
Nitrofurantoin	100mg Tabl
Trimetoprim/Sulfamethoxazol	40/200mg Tabl
Norfloxacin	400mg Tabl
Kontinuierliche Antibiotika-Prophylaxe	
Antibiotikum	Dosierung
Nitrofurantoin	100mg Tabl 2–3x wöchentlich
Trimetoprim/Sulfamethoxazol	40/200mg Tabl. 2–3x wöchentlich
Fosfomycin	3g Sachet alle 10 Tage
Norfloxacin	400mg Tabl. 2–3x wöchentlich

TAB. 5 Verhaltensveränderung	
Trinkvolumen von mindestens 2 Liter pro Tag	
Cranberrysaft 3dl pro Tag oder Preiselbeersaft 2dl pro Tag	
Bärentraubenblättertée	
Hautpflege mit unparfümierten, fettenden Cremes perianal und vulvär	
Vermeidung von übermässiger Hygiene mit häufigen Seifenanwendungen an Vulva und perianal	
pH-neutrale Seifen verwenden	
Dusch-WCs nur für den analen Bereich, nicht aber für Vulva und Introitus vaginae verwenden	
Reinigung nach Stuhlgang immer von vorne nach hinten	
In der Menopause Anwendung von lokalen Östrogenpräparaten	
Beeinflussung der Darmkeime durch Probiotika (Milchsäurebakterien, Bifidusbakterien)	
Perorale Impfung mit Uro-Vaxom®, 1 Tablette pro Tag für 3 Monate	
Einnahme D-Mannose 2g pro Tag in 1 Glas Wasser	
Utipro® plus 1Kapsel pro Tag für 15 Tage gefolgt von 15 Tagen Pause, Wiederholung monatlich	
Ialuril® Instillationen	
1. Mon.: 1 Instillation/Wo., 2. Mon.: 1 Instillation alle 2 Wo., dann 1 Instillation/Mon	

Eine Tablette eines der obigen erwähnten Medikamente jeden 2. Tag oder 2x pro Woche. Eine häufigere Anwendung scheint keine Verbesserung der Prophylaxe zu ergeben, führt aber häufiger zu Nebenwirkungen.

Die zunehmende Prävalenz von Antibiotikaresistenzen stellt ein weltweites Problem dar. Infektionen mit multiresistenten Erregern haben zu einer beträchtlichen Zunahme der Morbidität und Mortalität geführt. Bis anhin wurden häufig antibiotische Rezidivprophylaxen angewendet, angesichts der Resistenzentwicklung sind alternative Strategien erforderlich.

Verhaltensänderung

Die Basis jeder Behandlung von rezidivierenden Harnwegsinfekten ist die Beratung hinsichtlich Verhaltensänderung (Tab. 5).

Trinken erhöht den Harnfluss und damit die Elimination der Bakterien. Pflanzenextrakte wie Cranberry-Saft gehören zu den beliebten Optionen zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten. In Cranberries ist das Tannin Proanthocyanidin (PAC) enthalten, das die Adhäsion von E. coli mittels P-Fimbrien an den uroepithelialen Zellen der Blasenwand verhindert. Es wird eine Tagesdosis von 36 mg PAC empfohlen. Verschiedenen Blasentees werden ebenfalls antibakterielle Eigenschaften zugesprochen. So verhindert Bärentraubenblätterextrakt in Tee oder Tablettenform das Anhaften von Bakterien im Harntrakt und wirkt durch den Hauptwirkstoff Arbutin desinfizierend.

Hautpflege

Die Hautpflege verhindert eine Besiedelung der Haut mit uropathogenen Keimen. Dabei gilt es, den natürlichen Säure-Talg-Film auf der Haut nicht zu zerstören und die Haut mittels Rückfetten abwehrfähig zu halten.

Dusch-WCs können für die anale Hygiene sinnvoll sein. Sie können aber auch, falls im Introitus vaginae angewendet, Keime in Urethra und Blase spülen.

Da die Keimbeseidelung meist vom Darm herrührt, ist die Reinigung nach dem Stuhlgang von vorne nach hinten zu empfehlen.

Lokale Östrogenisierung

Die lokale Anwendung von Östrogencremen oder -ovula ermöglicht die Glykogenbildung und damit die Besiedelung der Vagina mit Laktobazillen. Dadurch wird der pH-Wert des Vaginalsekretes gesenkt, was antibakteriell wirkt. Diese Prophylaxewirkung ist in Studien erwiesen, während die weiter oben erwähnten Punkte vernunftgemäss empfohlen werden, ohne dass es klare Daten dazu gibt.

Probiotika

Probiotika wurden gemäss neueren Studien als «freundliche» Bakterien für das intestinale Wohlbefinden deklariert. Die am häufigsten verwendeten probiotischen Organismen sind Laktobazillen und Bifidusbakterien. Es wurde gezeigt, dass Probiotika zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen benützt werden können. Diese helfen auch bei der Vermeidung von bakterielle Vaginosen und Soorkolpituden. Probiotika werden meistens mittels Joghurt eingenommen.

Immuntherapie

Die perorale Impfung wird mit lyophilisiertem Bakterienlysat OM-89 (Uro-Vaxom®) von E. coli durchgeführt. Dadurch wird die IgA-Exkretion in der Blase stimuliert. Es kommt zu einer Immunisierung gegenüber uropathogenen E. coli Bakterien. In Studien wurde unter OM-89 eine Reduzierung von HWI-Rezidiven um 30 bis 50 Prozent beobachtet.

Take-Home Message

- ◆ Rezidivierende Harnwegsinfektionen sind häufig und betreffen über 5% aller Frauen.
- ◆ E.coli ist der häufigste Erreger.
- ◆ Postkoitale und kontinuierliche Antibiotikaprophylaxe sind erprobt und wirksam.
- ◆ Die zunehmende Prävalenz von Resistenzen gegenüber Antibiotika stellt ein grosses Problem dar.
- ◆ Verhaltensmassnahmen sind in der Rezidivprophylaxe unvermeidbar.
- ◆ Alternative Therapieoptionen wie D-Mannose, Utipro® plus, Chondroitinsulfat/Hyaluronsäure können die Rezidivrate senken.
- ◆ Weitere Studien sind erforderlich

Messages à retenir

- ◆ Les infections urinaires récidivantes (ou à répétition), définies comme ≥ 2 infections urinaires en 6 mois ou ≥ 3 en une année, sont fréquentes. Elles touchent 5% des femmes.
- ◆ *Escherichia coli* représente de loin le germe le plus fréquent.
- ◆ L'antibioprophylaxie post-coïtale ou de longue durée sont deux méthodes préventives prouvées d'efficacité.
- ◆ La prévalence croissante de résistances aux antibiotiques pose un gros problème.
- ◆ Les quinolones ne doivent pas être employées en premier choix.
- ◆ Des changements comportementaux sont indispensables pour une prophylaxie de la récurrence efficace.
- ◆ Des mesures thérapeutiques dites alternatives comme la D-Mannose (se liant aux bactéries sensibles ce qui perturbe leur adhésion à l'épithélium de la vessie), Utipro® plus (association de xyloglucane (= hémicellulose) et de gélatine, exerçant une action mécanique dans la lumière intestinale) et le chondroïtine sulfate/acide hyaluronique (deux glycosaminoglycanes) réussissent à baisser le taux de récurrence.
- ◆ Des études complémentaires sont nécessaires

D-Mannose

Es handelt sich um einen Einfachzucker, der auf Grund seiner speziellen chemischen Struktur im menschlichen Körper nicht verstoffwechselt werden kann. D-Mannose wird unverändert über den Urin ausgeschieden und bindet an bakterielle Pili. In der Folge werden die Bakterien an der Adhäsion und Invasion von uroepithelialen Zellen verhindert. Unter Einnahme von 2 g D-Mannose täglich konnte eine Reduktion der HWI gezeigt werden.

Utipro® plus

Durch einen Biofilm aus Xyloglucan-Gelatine wird die Vermehrung der Bakterien im Darm verhindert. Hibiscus und Propolis führen begleitend zu einer Urinansäuerung und können das Bakterienwachstum in der Blase hemmen.

Chondroitinsulfat/Hyaluronsäure

Ein weiterer Therapieansatz besteht im Schutz der Blasenwand durch die Instillation von Chondroitinsulfat mit Hyaluronsäure (Ialuril®), die Hauptbestandteile der Glykosaminoglykan-Schicht (GAG-Schicht) sind, soll die Infektrate gesenkt werden. Diese Behandlungsmethode ist nicht von der Krankenkasse anerkannt und bedarf immer einer vorherigen Kostensprache.

Dr. med. Gloria Ryu, Oberärztin

Prof. Dr. med. Gabriel Schär, Chefarzt

Zertifiziertes Beckenbodenzentrum
Frauenklinik Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau
gloria.ryu@ksa.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

Guay DR: Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008; 68(9): 1169-205

Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1177-82

Duane R. Hickling, MD, Victor W. Nitti, MD: Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Healthy Adult Women *Rev Urol.* 2013;15(2)

Ha US, Cho YH. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 63-7

Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S: Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006; 66: 1253-61

Jepson RG, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD001321

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17

Kranjčec B1, Papeš D, Altarc S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women *World J Urol* 2014 Feb

Alejandro Garcia-Larrosar and Octavian Alexe Efficacy and Safety of a Medical Device versus Placebo in the Early Treatment of Patients with Symptoms of Urinary Tract Infection: A Randomized Controlled Trial *Clin Microbiol* 2016,