



Unkomplizierter Harnwegsinfekt: Antibiotika ja oder nein? Und wenn ja, welches?

Uncomplicated Urinary Tract Infection: Should an Antibiotic be Prescribed, and if so Which One?

Andreas Sönnichsen

Frage

Eine 25-jährige Patientin stellt sich mit Brennen beim Wasserlassen, Pollakisurie und krampfartigen Unterbauchschmerzen bei der Miktion in der Praxis vor. Nach Ausschluss von Warnsymptomen kann man von einem unkomplizierten Harnwegsinfekt ausgehen. Die Leitlinien zur Behandlung in dieser Situation sind widersprüchlich. Soll man hier ein Antibiotikum einsetzen, und wenn ja, welches?

Antwort

Der internationale Standard der Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion ist in Anbetracht der in randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesenen Krankheitsverkürzung und Symptomlinderung die sofortige antibiotische Therapie. Als Mittel der ersten Wahl gelten für Deutschland Nitrofurantoin (2 x 100 mg für 3–5 Tage) und Fosfomycin als Einmalgabe (3000 mg), wobei bestehende Unverträglichkeiten und Kontraindikationen (GFR < 80 ml/min für Fosfomycin) beachtet werden müssen. Wegen der hohen Spontanheilungsrate der Erkrankung ist auch ein sog. *verzögerter Einsatz* von Antibiotika bei Patientinnen möglich, die noch abwarten und dieses erst bei fehlendem Sistieren von Symptomen anwenden wollen.

Question

A 25 year old woman presents with burning pain on micturition, pollakisuria, and crampy lower abdominal discomfort in primary care. After exclusion of red flags, uncomplicated urinary tract infection can be assumed. Guidelines regarding the treatment in this situation are contradictory. Should an antibiotic be prescribed, and if so which one?

Answer

Immediate antibiotic therapy is the internationally accepted state of the art in the treatment of uncomplicated urinary tract infections, because a reduction of symptoms and disease duration has been proven in randomised controlled trials. First line agents in Germany are Nitrofurantoin (2 x 100 mg for 3–5 days) and Fosfomycin (3000 mg single dose). Existing contraindications have to be taken into account (GFR < 80 ml/min for fosfomycin). Due to the high spontaneous resolution also a delayed antibiotic treatment seems to be justified in patients who wish to wait and use it when symptoms do not resolve.

Die DEGAM-Leitlinie aus dem Jahr 2009 besagt: „Da bei einem unkomplizierten Harnwegsinfekt keine abwendbar gefährlichen Verläufe zu befürchten sind, ist der Verzicht auf eine antibiotische Behandlung und eine rein symptomatische Therapie eine vertretbare Option.“ [1] Als symptomatische Behandlung werden Paracetamol oder Ibuprofen genannt. Im Gegensatz hierzu empfiehlt die urologi-

sche S3-Leitlinie in jedem Fall eine antibiotische Behandlung, wobei ein Minderheitenvotum der DEGAM-Vertreter in der Leitlinienkommission angeführt wird, das die Position der DEGAM-Leitlinie wiedergibt [2]. Die britische Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt eine konsequente antibiotische Therapie, es sei denn, die Patienten sprechen sich aus-

drücklich dafür aus, mit der Therapie zu warten, um zu sehen, ob die Symptome auch von alleine wieder vergehen [3]. Wie lange gegebenenfalls gewartet werden soll, wird nicht angegeben.

Die schottische Leitlinie (Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]) empfiehlt ebenfalls generell eine antibiotische Behandlung. Lediglich bei milder Symptomatik könne man

den Einsatz von Antibiotika nach Rücksprache mit der Patientin vom Vorliegen eines positiven Teststreifenergebnisses (Nachweis von Nitrit oder Leukozyten) abhängig machen [4].

Die im internationalen Vergleich einzigartige Position der DEGAM – nämlich primär keine antibiotische Behandlung einzuleiten bzw. diese nur als eine Möglichkeit anzubieten – wird vor allem mit der Vermeidung von Resistenzbildung begründet. In der Tat ist es – abhängig vom eingesetzten Antibiotikum – zu nicht unerheblichen Resistenzraten gekommen, wobei offenbar erhebliche lokale Unterschiede vorliegen. Auf das Problem bestehender Resistenzen sollte auch die Auswahl des Antibiotikums regional Rücksicht nehmen.

Die **deutsche urologische Leitlinie** stützt sich hier auf Daten der sogenannten ARESC-Studie [5]. Etwa 80 % der unkomplizierten Harnwegsinfekte werden durch *E. coli* verursacht. Diese sind in Deutschland in der Regel auf Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Fosfomycin und Nitrofurantoin sensibel (s. Tab. 1). Für die genannten Antibiotika liegen auch im Hinblick auf die übrigen 20 % der Erreger kaum Resistenzen vor.

Eine andere Untersuchung aus Deutschland weist allerdings höhere Resistenzraten auf [6]. In den südeuropäischen Ländern werden deutlich höhere Resistenzraten gegen Chinolone und in den mittel- und nordeuropäischen Ländern gegen die Sulfonamidantibiotika Sulfamethizol und Sulfamethoxazol sowie gegen Trimethoprim beobachtet. Hier ist in Deutschland mit Resistenzraten bis zu 25–30 % zu rechnen, weshalb

	E. coli	Gesamtes Erregerspektrum
Antibiotikum	Sensibel (%)	Sensibel (%)
Ampicillin	59,2	56,6
Amoxicillin/Clavulansäure	88,8	87,0
Cefuroxim	91,3	89,2
Ciprofloxacin	95,4	92,3
Cotrimoxazol	74,0	73,9
Fosfomycin	97,9	96,1
Mecillinam	97,5	97,5
Nitrofurantoin	95,4	86,3

Tabelle 1 Sensibilität des Keimspektrums von Harnwegsinfektionen [nach 5]

die urologische Leitlinie vom Einsatz dieser Substanzen abrät.

Von der deutschen urologischen Leitlinie werden unter Abwägung der Vor- und Nachteile (Resistenzbildung, Nebenwirkungen) Fosfomycin, Nitrofurantoin und Pivmecillinam als gleichwertig nebeneinander zur First-Line-Therapie empfohlen, wobei Pivmecillinam in Deutschland nicht verfügbar ist (jedoch in Österreich unter dem Handelsnamen Selexid). Aminopenicilline ohne Betalaktamase-Hemmstoff, Sulfamethoxazol, Trimethoprim (die beiden letzteren kombiniert auch als Cotrimoxazol verfügbar) werden aufgrund bestehender Resistenzen nicht empfohlen.

Fluorchinolone, Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalosporine sollten schweren Infektionen vorbehalten bleiben und gelten als Reservemedikamente.

Die **DEGAM-Leitlinie** empfiehlt hiervon abweichend eine Monotherapie mit Trimethoprim, da hierbei in Anbetracht der hohen Spontanheilungsrate trotz der vorhandenen Resistenzen dennoch gute Ergebnisse erzielt werden können. Der Standpunkt der DEGAM ist in der urologischen Leitlinie als Minderheitenvotum aufgeführt.

Ein **Cochrane-Review** aus dem Jahr 2010 kommt zu dem Ergebnis, dass letztendlich in der Therapieerfolgsrate zwischen den gängigen Antibiotika keine signifikanten Unterschiede bestehen [7].

International bestehen offenbar unterschiedliche Sichtweisen, was in Anbetracht der doch allseits verfügbaren Studienevidenz verwundert, aber die häufig zu beobachtende unterschiedliche Bewertung von Studienevidenz widerspiegelt [8]. Tabelle 2 zeigt die

Land/Leitlinie	Nitrofurantoin	Pivmecillinam	Trimethoprim	Sulphamethizol	Fluorchinolone	Fosfomycin	Amoxicillin/Clavulansäure
Kroatien	+						
Dänemark		+	+	+			
Deutschland (Urologie)	+	+				+	
Deutschland (DEGAM)	+		+			+	
Schottland (SIGN)	+		+				
UK (NICE)	+		+				
Spanien	+				+	+	+
Schweden							

Tabelle 2 Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte: Vergleich sechs europäischer Länder [nach 8, ergänzt um die DEGAM- und NICE-Empfehlung]

unterschiedlichen Empfehlungen aus sechs europäischen Ländern.

Was ist nun also wirklich „evidenzbasiert“? Schon David Sackett, der Begründer der evidenzbasierten Medizin (EbM), hat den Begriff deutlich weiter gefasst als die bloße Abstrahierung von Studienevidenz. Sackett definierte EbM als eine Synthese aus Studienevidenz, klinischer Expertise und Patientenpräferenzen [9]. Aus heutiger Sicht müssen sowohl gesundheitsökonomische Aspekte als auch epidemiologische Überlegungen zusätzlich mit einbezogen werden.

Bezüglich der Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekts kann festgehalten werden, dass die Studienevidenz eindeutig für den Einsatz eines Antibiotikums spricht, weil hierdurch das Leiden der betroffenen Patientinnen deutlich gelindert und verkürzt wird. Je nach betrachtetem Symptom liegt die Number needed to treat (NNT) für Symptombefreiheit nach drei Tagen Therapie bei 2–10. Die Erkrankung wird in ihrem Verlauf um 1,5–4 Tage verkürzt [10]. In Anbetracht der niedrigen Therapiekosten für die generisch verfügbaren Mittel der Wahl (ca. 12–15 Euro) schlägt eine Verkürzung der mit der Erkrankung verbundenen Arbeitsunfähigkeit deutlich gewichtiger zu Buche als die Therapiekosten. Die Resistenzentwicklung auf Nitrofurantoin und Fosfomycin hält sich auch in Ländern, in denen diese Substanzen bisher deutlich häufiger eingesetzt werden als in Deutschland, in Grenzen [11, 12], sodass auch das Argument der Resistenzentwicklung kaum angeführt werden kann; zumal diese beiden Substanzen auch in der Therapie anderer, schwerer Erkrankungen keine wesentliche Rolle spielen.

Als einziges Argument gegen eine antibiotische Therapie bleibt also die Patientenpräferenz: In Anbetracht der hohen Spontanheilungsrate der unkomplizierten Harnwegsinfektion kann der Patientin angeboten werden, einen symptomatischen Therapieversuch ohne Antibiotikum zu machen, und Antibiotika erst einzusetzen, wenn die Beschwerden nach einem vereinbarten Zeitraum nicht besser geworden sind. Hierdurch lassen sich Nebenwirkungen vermeiden und etwa 20–25 % Antibiotika einsparen, wie in einer 2010 publizierten Studie gezeigt werden konnte [13]. Dies geschieht allerdings mit einer um 37 % länger anhaltenden Symptomatik (also um ein bis

anderthalb Tage) für diejenigen, die erst nach dem Zuwarten Antibiotika nehmen. Vielleicht sind aber auch Patientinnen ohne antibiotische Therapie bisher einfach nicht konsequent genug symptomatisch behandelt worden: So lässt eine ebenfalls 2010 publizierte Pilotstudie vermuten, dass eine konsequente symptomatische Behandlung mit Ibuprofen einer antibiotischen Therapie im Hinblick auf die rasche Symptomkontrolle ebenbürtig sein könnte [14]. Die Studie war aber als Pilotprojekt nicht gewertet, um Äquivalenz tatsächlich nachzuweisen, und wir dürfen gespannt auf die Ergebnisse der gerade abgeschlossenen Hauptstudie warten.

Welche Empfehlungen lassen sich nun aus dem „Empfehlungs-Dschungel“ für die gelebte Praxis ableiten? Der internationale Standard der Behandlung ist die sofortige antibiotische Therapie. Als Mittel der ersten Wahl gelten für Deutschland Nitrofurantoin (2 x 100 mg für 3–5 Tage) und Fosfomycin als Einmalgabe (3000 mg), wobei bestehende Unverträglichkeiten und Kontraindikationen (GFR < 80 für Fosfomycin) beachtet werden müssen. Eine Monotherapie mit Trimethoprim kann auch angeboten werden. Und es kann die Frage an die Patientin gestellt werden, ob nicht sogar zugewartet werden soll und dann erst eines dieser Antibiotika genommen werden soll, wenn die Symptome bei Blasentee und/oder Ibuprofen/Paracetamol nicht in den nächsten Tagen sistieren.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1. Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte. 2009. <http://www.degam.de/leitlinien-51.html> (letzter Zugriff am 20.05.2014)
2. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. 2010. <http://www.awmf.org/> (letzter Zugriff am 20.05.2014)
3. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection (lower) – women. <http://cks.nice.org.uk/urinary-tract-infection-lower-women#!scenariorecommendation:1> (letzter Zugriff am 20.05.2014)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf> (letzter Zugriff am 20.05.2014)
5. Naber KG, Schito GC, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *Europ Urol* 2008; 54: 164–78
6. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Urinary tract infection in men. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 360–6
7. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007182. DOI: 10.1002/14651858.CD007182.pub2
8. McQuiston Haslund J, Rosborg Dinesen M, Sternhagen Nielsen AB, Llor C, Bjerrum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 235–40
9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–72
10. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331: 143
11. Reeves DS. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 34: 853–8
12. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 49–52
13. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c199
14. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30