Arbeitsgemeinschaft „Harnwegsinfektion“ der PEG

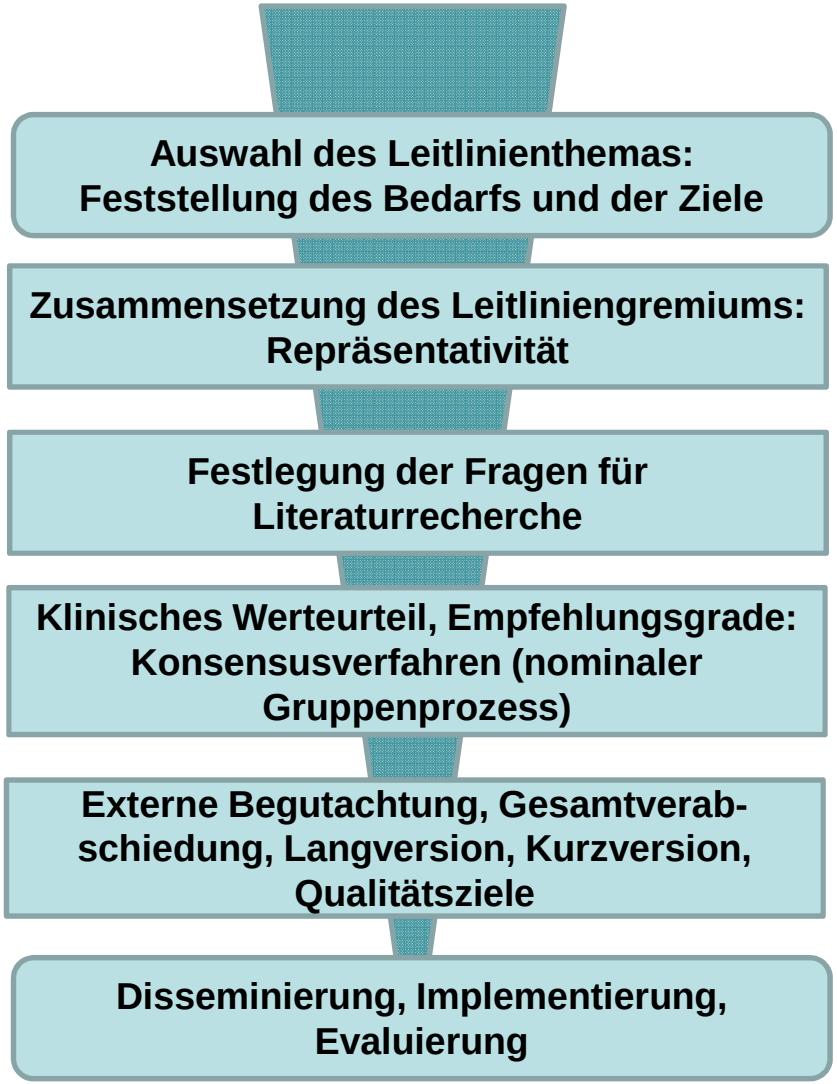
S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten

F.M.E. Wagenlehner, G. Schmiemann, U. Hoyme, R. Fünfstück, E. Hummers-Pradier, M. Kaase, E. Kniehl, I. Selbach, U. Sester, W. Vahlensieck, D. Watermann und K.G. Naber

Fachgesellschaft / Arbeitsgemeinschaft / Organisation	Stimmberechtigte Autoren
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) federführend	Prof. Dr. Dr. K.G. Naber PD Dr. W. Vahlensieck Prof. Dr. F.M.E. Wagenlehner
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. E. Hummers-Pradier Dr. G. Schmiemann
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. U. Hoyme Prof. Dr. D. Watermann
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)	Dr. M. Kaase Dr. E. Kniehl
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Prof. Dr. Dr. K.G. Naber
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. R. Fünfstück PD Dr. U. Sester
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)	Prof. Dr. R. Fünfstück Dr. M. Kaase Dr. E. Kniehl Prof. Dr. Dr. K.G. Naber Prof. Dr. F.M.E. Wagenlehner
Patientenvertreter	I. Selbach

Mitglieder der Leitliniengruppe im Juni 2009

Entwicklungsprozess der S3-Leitlinie „unkomplizierte Harnwegsinfektionen“



S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Evidenzgrad (I-V) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine

Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie	
Evidenzgrad	**Beschreibung**
Ia	Systematische Übersicht über kontrollierte Studien (RCT).
Ib	Eine geeignet geplante RCT (mit engem Konfidenzintervall).
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip.
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien.
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität.
IIc	Wirkungs- und Erfolgsstudien, pharmakoökonomische und ökologische Studien.
IIIa	Systematische Übersicht gut geplanter Fall-Kontrollstudien.
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie.
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität.
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung.

Studien zu Diagnostik	
Evidenzgrad	**Beschreibung**
Ia	Systematische Übersicht über Grad1 diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren.
Ib	Validierungs- Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum.
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts).
IIa	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard.
IIb	Systematische Übersicht über Grad 2 diagnostische Studien.
IIIa	Systematische Übersicht über Grad 3 diagnostische Studien.
IIIb	Nicht-konsekutive Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards.
IV	Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards.
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung.

Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen

1.a. Eine Harnwegsinfektion wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen (A-V). Konsens 12/12

1.b. Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, zum Beispiel neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse (A-V). Konsens 12/12.

1.c. Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den akuten Symptomen zum Beispiel auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (> 38℃) finden (A-V) Konsens 10/12 (2 Enthaltungen)

1.d. Eine klinisch symptomatische Harnwegesinfektion wird von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden (A). Der Begriff „asymptomatische Harnwegsinfektion“ sollte nicht verwendet werden (B-V) Konsens 12/12.

1.e.Eine rezidivierende Harnwegsinfektion wird angenommen, wenn eine Rezidivrate von > 2 symptomatischen Episoden pro Halbjahr oder > 3 symptomatischen Episoden pro Jahr vorliegen (B-V). Konsens 12/12

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen

Art des komplizierenden Faktors	
Anatomische Veränderungen	**Funktionelle Veränderungen**
Angeborene anatomische Veränderungen, z.B. -Ureterabgangsstenose -obstruktiver, refluxiver Megaureter -Harnblasendivertikel -Harnröhrenklappen -Phimose	Funktionelle Veränderungen, z.B. -Niereninsuffizienz -Harntransportstörungen -Entleerungsstörungen der Harnblasenspeicher -Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie -Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z.B. -Nierensteine -Harnleitersteine -Harnleiterstrikturen -Harnblasentumore -Prostatavergrößerung -Urethrastriktur -Schwangerschaft -operative Veränderungen -Veränderungen durch Strahlentherapie	Störungen der angeborenen Immunität, z.B. -Diabetes mellitus -Leberinsuffizienz Störungen der erworbenen Immunität, z.B. -HIV Intraoperative, postoperative Immundysregulation Fremdkörper, z.B. -Nephrostomie -Harnleiterschienen -Harnblasenkatheter

Wahrscheinlichkeiten für eine Harnwegsinfektion bei Vorliegen unterschiedlicher klinischer Zeichen und deren Kombinationen

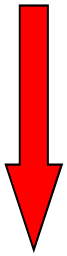
Klinische Zeichen	Positive LR (95% KI)	Negative LR (95% KI)
Dysurie	1,5 (1,2 – 2,0)	0,5 (0,3 – 0,7)
Pollakisurie	1,8 (1,1 – 3,0)	0,6 (0,4 – 1,0)
Hämaturie	2,0 (1,3 – 3,0)	0,9 (0,9 – 1,0)
Rückenschmerzen	1,6 (1,2 – 2,1)	0,8 (0,7 – 0,9)
Pathologischer Fluor vaginalis	0,3 (0,0 – 0,9)	3,1 (1,0 – 9,3)
Kombinationen		
Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang bei fehlendem pathologischem Fluor vaginalis / vaginaler Irritation	22,6	
Pathologischer Fluor vaginalis oder Irritation ohne Dysurie	0,1 – 0,2	
Dysurie oder Pollakisurie und pathologischem Fluor vaginalis oder Irritation	0,3 – 0,5	
Trüber Urin	2,32 (1,4 –3,85)	
Stinkender Urin	2,02 (1,05 - 3,90)	

S3-Leitlinie Harnwegsinfektion 2010

Urindiagnostik bei einer Harnwegsinfektion

Uringewinnung:

- **Mittelstrahlurin**
- **Katheterisierung**
- **(Blasenpunktion)**



Urinbefund:

- **Urinstatus**
- **Teststreifen**
- **Urinmikroskopie**

Urinkultur:

- **Keimidentifikation**
- **Keimzahl**
- **Sensibilitätstestung**

► **Kontrolle des Behandlungsergebnisses**

Grenzwerte des Bakteriennachweises bei der Diagnostik unterschiedlicher Harnwegsinfektionen

Diagnose	Bakterien-nachweis	Uringewinnung
Akuter unkomplizierter HWI bei Frauen	10^3 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	10^4 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Asymptomatische Bakteriurie	10^5 KBE/ml	Bei Frauen: Nachweis in 2 konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen, bei Männern in 1 Mittelstrahlurinkultur, bei Gewinnung durch Katheter und einzelner Bakterienspezies 10^2 KBE/ml

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Fehlerträchtige Einflussfaktoren auf Teststreifen

	Leukozytennachweis	Nitrit-Test
Falsch positiv	Kontamination mit Vaginalflüssigkeit Antibiotika : Meronem, Imipenem, Clavulansäure, Cefalexin, Gentamycin oder Formaldehyd	Langes Stehenlassen des Urins Farbstoff im Urin (z.B. Rote Beete)
Falsch negativ	Vitamin C Doxycyclin Proteinurie Reaktionsfarbe wird überdeckt durch • hohe Konzentration an Bilirubin • hohe Konzentrationen Nitrofurantoin Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch • Eiweißausscheidung > 5 g/l • Glukoseausscheidung > 20 g/l	Luftexposition Ungenügende Blasenverweilzeit stark verdünnter Urin sehr saurer Urin hohe Konzentration an Urobilinogen Nitritarmer Kost Vitamin C

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Vorgehen bei verschiedenen Teststreifenergebnissen bei symptomatischen Patienten

Teststreifenergebnis	Diagnosestellung
Nitrit positiv, Leukozytenesterase positiv Nitrit positiv, Leukozytenesterase negativ Leukozytenesterase positiv, Blut positiv	Harnwegsinfektion annehmen, keine weitere Diagnostik
Nitrit negativ, Leukozytenesterase positiv	Harnwegsinfektion wahrscheinlich
Nitrit negativ, Leukozytenesterase negativ	Harnwegsinfektion weniger wahrscheinlich

Indikationen zur gezielten mikrobiologischen Diagnostik (*Urinkultur*)

A. Asymptomatische Patienten
-Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (Z.n. Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux) -nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen
B. Symptomatische Patienten
-alle Patienten mit klinischem V.a. Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis -Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten -Anzeichen einer Harnwegsinfektion mit disponierenden Faktoren z.B. komplizierte Harnwegsinfektionen bei ambulanten Patienten -Anzeichen jeder Art von einer nosokomialen Harnwegsinfektion -Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie -Fieber oder Sepsis unklarer Genese
C. Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen
-vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen -in der Schwangerschaft -bei Immunsuppression -bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen, z.B. Meningomyelozele -bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis

	ARESC Deutschland[1]		ARESC Gesamt[2]	
Erreger	**n**	**%**	**n**	**%**
Escherichia coli	243	76,7	2.315	76,7
Proteus mirabilis	15	4,7	104	3,4
Klebsiella pneumoniae	8	2,5	107	3,5
Enterobacter spp.	4	1,3	34	1,1
Citrobacter spp.	2	0,6	29	1,0
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6	36	1,2
Non Enterobacteriaceae	0	0	6	0,2
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8	108	3,5
Staphylococcus aureus	7	2,2	32	1,1
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4	68	2,3
Enterococcus spp.	8	2,5	123	4,1
Streptococcus spp.	2	0,6	56	1,9
Gesamt	**317**	**100**	**3018**	**100**

[1]Wagenlehner FM et al. Urologe 2010; 49: 253-261
[2]Naber KG et al. Eur Urol 2008; 54: 1164-1178

Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* und dem gesamten Erregerspektrum von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland für 9 Antibiotika (Grenzwerte nach CLSI) . ARESC Studie[1]

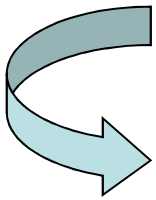
	Escherichia coli				Gesamtes Erregerspektrum			
	sensibel		resistent		sensibel		resistent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	144	59,2%	85	34,9%	157	56,6%	105	37,9%
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8%	3	1,2%	241	87,0%	9	3,2%
Cefuroxim	222	91,3%	1	0,4%	274	89,2%	7	2,2%
Ciprofloxacin	232	95,4%	11	4,5%	291	92,3%	21	6,6%
Cotrimoxazol	180	74,0%	63	25,9%	227	73,9%	80	26,0%
Fosfomycin	238	97,9%	2	0,8%	274	96,1%	4	1,4%
Mecillinam	235	97,5%	3	1,2%	235	97,5%	3	1,2%
Nalidixinsäure	220	90,5%	23	9,4%	251	90,6%	26	9,3%
Nitrofurantoin	232	95,4%	11	4,5%	272	86,3%	15	4,7%

[1]**Wagenlehner FM et al. Urologe 2010; 49: 253-261**

Resistenzsituation uropathogener E.coli

Ergebnisse der ARESC-Studie (2005-2007):
es wurden 4100 Patienten untersucht

Empfindlichkeit von E. coli:	Fosfomycin	97,9 %
	Ciprofloxacin	95,4 %
	Nitrofurantoin	92,5 %
	Cefuroxin	91,3 %
	Amoxicillin/Clavu-lansäure	88,9 %
	Cotrimoxazol	74,0 %
	Ampicillin	59,2 %

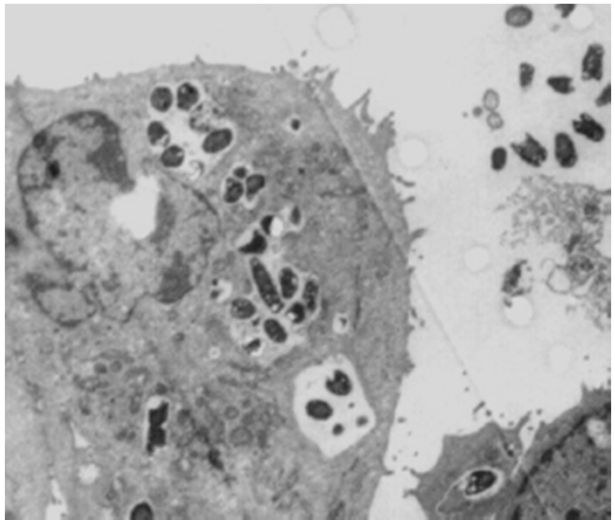


Für empirische Therapien sollte eine Empfindlichkeit >(80)-90% vorausgesetzt werden.

Naber et al. Eur Urol 2008; 54: 1164-1178

Ziele der Behandlung einer akuten Infektion

Therapie-strategien



besondere Situationen:

- metabolische Situation
- funktionelle / strukturelle Störungen
- suppurative Komplikationen
- Grad der Nierenfunktionsstörung

chronische Infektion und rezivierende Verläufe

L.E. Nicolle, 1997 and 2005; EAU Guidelines (K.G. Naber et al. 2001)
T.M. Hooton et al, 2004; P. Rega, 2008.
S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren) in der Prämenopause.

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl (A)		
Fosfomycintrometamol	3000mg 1 ×	1 Tag
Nitrofurantoin	50mg 4 × tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT	100mg 2 × tgl.	5 Tage
Pivmecillinam*	200mg 2 × tgl.	7 Tage
Pivmecillinam*	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Mittel der zweiten Wahl (B)		
Ciprofloxacin	250mg 2 × tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500mg 1 x tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250mg 1 × tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200mg 2 × tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100mg 2 × tgl.	3 Tage
Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (Escherichia coli Resistenz < 20%) (B)		
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl	3 Tage
Trimethoprim	200mg 2 × tgl.	5 Tage
RT= Retardform (= Makrokristalline Form) *nicht in Deutschland, aber in Österreich und Skandinavien gelistet		

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren) in der Prämenopause.

Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen			
Mittel der ersten Wahl (A)[4]	**Tagesdosis**	**Dauer**	
Ciprofloxacin[1]	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage	
Ciprofloxacin RT	1000mg 1 × tgl.	7-10 Tage	
Levofloxacin[1]	(250-) 500mg 1 × tgl.	7-10 Tage	
Levofloxacin	750mg 1 × tgl.	5 Tage	
Mittel der zweiten Wahl (B) (gleiche klinische Effektivität, mikrobiologisch nicht gleichwertig mit Fluorchinolonen)			
Cefpodoximproxetil	200 mg 2 × tgl.	10 Tage	
Ceftibuten	400 mg 1 × tgl.	10 Tage	
Bei bekannter Erregerempfindlichkeit (B) (nicht zur empirischen Therapie)			
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl.	14 Tage	
Amoxicillin/Clavulansäure[2,3]	0,875/0,125 g 2 × tgl.	14 Tage	
Amoxicillin/Clavulansäure[2,3]	0,5/0,125 g 3 × tgl.	14 Tage	
[1] Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen. [2] Nicht bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht. [3] Vorzugsweise für Gram-positive Erreger. [4] Falls Escherichia coli-Resistenz <10%			
RT = Retardform			

S3-Leitlinie Harnwegsinfektion 2010

Klassifikation und Bewertung einer Harnwegsinfektion bei einer Niereninsuffizienz

- Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion (bis Stadium 3; GFR bis 30 ml/min) und regulären anatomischen Verhältnissen kann eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) als unkompliziert eingeschätzt werden. Eine Progression der Niereninsuffizienz ist nicht zu erwarten.
- Eine akute Pyelonephritis muss aber, bes. bei einer Niereninsuffizienz (Stadium 3 bis 5) als komplizierte Erkrankung bewertet werden.Dadurch können sich eine Progression der Niereninsuffizienz und eine Urosepsis entwickeln.

---

[1] Stein G, Eichhorn T, Fünfstück R. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2007; 36: 288 – 291
[2] Smith JW. Am J Med Sci 1989; 297: 53 – 62

Dosierungsempfehlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Medikament	Dosierung	Dosisanpassung (GFR ml/min./1,73 m^2)		
		> 50	50 – 10	<10
Ciprofloxacin	400 mg i.v. 500 bis 750 mg oral, alle 12 Stunden	100 %	50 – 75 %	50 %
Levofloxacin	250 bis 750 mg alle 24 Stunden	100 %	500 bis 750 mg init. Dosierung, dann 250 bis 750 mg alle 24 Stunden	500 mg init. Dosierung, dann 250 bis 500 mg alle 48 Stunden
Gatifloxacin	400 mg alle 24 Stunden	100 %	400 mg als init. Dosierung, dann 200 mg täglich	400 mg als initiale Dosis, dann 200 mg
Amoxicillin	250 bis 500 alle 8 Stunden	alle 8 Stunden	alle 8 Stunden	alle 24 Stunden
Ampicillin/ Sulbactam	1 bis 2 g Ampicillin und 0,5 bis 1 g Sulbactam alle 6 bis 8 Stunden	100 % (GFR > 30)	alle 12 Stunden (GFR 15 bis 29)	alle 24 Stunden (GFR 5 bis 14)
Cefaclor	250 bis 500 mg alle 8 Stunden	100 %	50 bis 100 %	50 %
Cefmandole	0,5 bis 1 g alle 4 bis 8 Stunden	alle 6 Stunden	alle 6 bis 8 Stunden	alle 8 bis 12 Stunden
Cefazolidine	0,25 bis 2 g alle 6 Stunden	alle 8 Stunden	alle 12 Stunden	50 % alle 24 bis 48 Stunden
Cefotaxime	1 bis 2 g alle 6 bis 12 Stunden	alle 6 Stunden	alle 12 Stunden	alle 24 Stunden oder 50 %
Cefixime	200 mg alle 12 Stunden	100 %	75 %	50 %
Trimethoprim	100 mg alle 12 Stunden	alle 12 Stunden	alle 12 Stunden (GFR > 30%); alle 18 Stunden (GFR 10 to 30 %)	alle 24 Stunden

[1] Munjar MY, Singh H. Am Fam Physician 2007; 75: 1487 – 96
[2] Fünfstück R, Naber KG, Bishop MC. in: Urogenital Infections 2010; 426 - 437

Therapieprobleme
Asymptomatische Bakteriurie (ASB) bei alten Menschen

Erkenntnisse aus klinischen Studien

1. **Nur begrenzte Beeinflussung des Auftretens symptomatischer Episoden und chronische Beschwerden durch Antibiotikatherapie möglich**
2. **Steigendes Risiko für Arzneimittelinteraktionen**
3. **Komplikationen: Steigende Resistenzproblematik**
4. **Beeinflussung weiterer Komplikationen ist kritisch zu bewerten**

Antibiotikatherapie einer ASB hat bei alten Menschen keinen Nutzen, unabhängig ob eine Dauerkatheterversorgung vorliegt oder nicht

[1] Harding GKM et al. New Engl. J Med. 2002; 347: 1576 – 1583
[2] Meidland R et al. Arch Intern Med 2006; 166: 2222 – 2227
[3] Nicolle LE et al. Clin. Infect Dis 2005; 40: 643 - 654

Asymptomatische Bakteriurie

- ✸ Ältere Frauen und Männer
- ✸ Dauerkatheter-Träger
- ✸ Diabetes mellitus (stabile Stoffwechselsituation

- ● Diabetes mellitus (nur bei Stoffwechselinstabilität)
- ● Zustand nach Organtransplantation
- ● progredienter Krankheitsverlauf bei deutlicher klinischer Beeinträchtung
- ● vor operativen Maßnahmen am Urogenitaltrakt

Therapieindikation:
- ✸ NEIN
- ● JA

S3-Leitlinie: Harnwegsinfektion 2010

Publikationen der Leitlinien Harnwesinfektion 2010

- AWMF-homepage: http://www.awmf.org
- Frauenarzt 2010; 51: 548-555
- Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011; 1:2-20
- Deutsches Ärzteblatt 2011; 24: 415-423
- Arzneimitteltherapie 2011; 29: 176-184
- Chemotherapie Journal 2011; 20:158-68
- Urologe 2011; 50:153–169
- Aktuelle Urologie 2011; 42:33-37
- Med. Monatsschr. Pharm. (MMP) 2011; 34: 164-168
- AVISO Verlag, Berlin 2011; ISBN-13: 973-3938669-10-5