

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Die "Single-Shot-Therapie" für
Patientinnen mit unkompliziertem
Harnwegsinfekt**

Hanzal E

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1999; 6 (5) (Ausgabe
für Österreich), 31-36*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

DIE „SINGLE-SHOT-THERAPIE“ FÜR PATIENTINNEN MIT UNKOMPLIZIERTEM HARNWEGSINFEKT

DIE „SINGLE-SHOT-THERAPIE“ FÜR PATIENTINNEN MIT UNKOMPLIZIERTEM HARNWEGSINFEKT

Summary

Urinary tract infections range among the most common acquired diseases. According to the results of a survey performed in 1998, generally 50 % of the Austrian population (3.25 Mio) and 61 % of all adult women were estimated to have at least one infection during their lifetime. Given the grave complications that can occur if the infection is left untreated, therapeutic nihilism is not warranted. But while antimicrobial agents are held as the cornerstone of effective treatment, difficulties in patient

compliance to long treatment cycles are not uncommon. This can lead to increased risks of reinfection rates and contributes to the development of resistant bacterial strains. Therefore, scientific research in recent years has focused on antibiotics suitable for short-term and even single-dose therapy regimens. Among the latter, fosfomycin-tromethamol appears to be a useful drug for single-shot treatment, which has been shown to have excellent bactericidal properties, with a low risk of bacterial resistance formation and a low side-effect profile.

einer oralen Einmaldosis eine hohe Wirksamkeit bietet, die sich mit der mehrtägigen Gabe anderer Substanzen auch im Nebenwirkungsprofil vergleichen läßt. Aus gynäkologischer Sicht ist außerdem beachtenswert, daß Fosfomycin-Tromethamol auch beim Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann. Die Single-Shot Therapie mit Fosfomycin-Tromethamol (Monuril®) kann somit als wirksame und sichere Behandlungsmethode des akuten unkomplizierten Harnwegsinfektes gelten.

ZUSAMMENFASSUNG

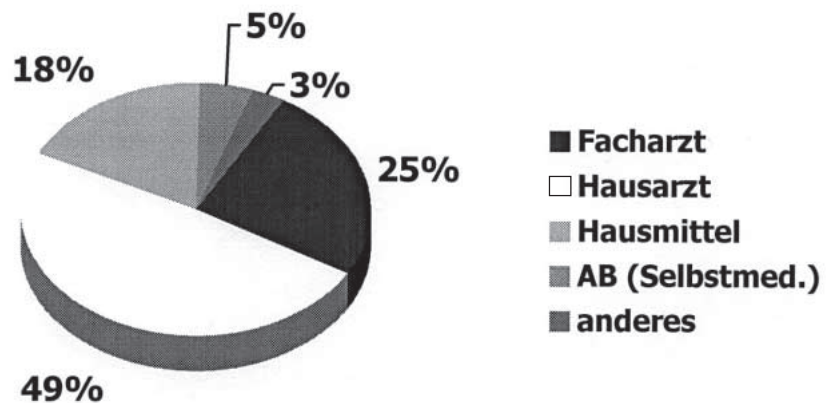
Der Harntrakt ist bei der Frau aus anatomischen und hormonellen Gründen einer der häufigsten Angriffspunkte bakterieller Infektionen. Als Risikofaktoren gelten Kohabitationen, die Verwendung bestimmter Kontrazeptiva (spermizide Creme und/oder Scheidendiaphragma) und vorangegangene Zystitiden. Unkomplizierte Harnwegsinfekte sind mittels gezielter Anamnese, klinischer Untersuchung und Streifenfest im Rahmen einer abgekürzten Diagnostik leicht festzustellen. Der Verzicht auf eine antibiotische Therapie ist aufgrund der möglichen gefährlichen Folgen (Pyelonephritis, Urosepsis, Nierenversagen) medizinisch nicht vertretbar. Erfahrungsgemäß ist allerdings die Patientencompliance ein Problem, die neben der Gefahr der

Reinfektion auch die Möglichkeit der Resistenzentwicklung birgt. Der Trend in der Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion geht daher zur Kurzzeitbehandlung (3 Tage) mit potenten bakteriziden Substanzen. Mit der Zulassung von Fosfomycin-Tromethamol (Monuril®) steht darüberhinaus neuerdings ein Präparat zur Verfügung, das mit

Einer aktuellen Studie des Fessel-Institutes zufolge haben 50 % der Österreichischen Gesamtbevölkerung (3,25 Mio.) und 61 % der österreichischen Frauen (2,03 Mio.) Erfahrungen mit Harnwegsinfekten [1]. Diese Ergebnisse decken sich mit jenen aus einer Vielzahl an epidemiologischen Studien vor allem aus dem anglo-amerikanischen Raum. Neben

EINLEITUNG

Abbildung 1: Verhalten von Patienten mit symptomatischen Harnwegsinfekten (Ergebnisse einer Umfrage [1])



dem Respirationstrakt ist somit der Urogenitaltrakt eines der am häufigsten betroffenen Organsysteme für bakterielle Infektionen überhaupt. Durch die anatomischen Voraussetzungen sind Frauen wesentlich häufiger von Harnwegsinfekten betroffen als Männer, daher ist neben der Allgemeinmedizin und der Urologie auch die Gynäkologie nicht selten mit der Diagnostik und Therapie befaßt (Abb. 1). Bemerkenswert ist, daß nur drei Viertel der Patienten trotz der starken Beschwerden, die mit einer Zystitis verbunden sind, ärztliche Hilfe suchen. Etwa ein Drittel geht bei Beschwerden sofort, ein Drittel am 2. Tag und ein weiteres Drittel erst am dritten Tag zum Arzt.

ÄTIOLOGIE UND DIAGNOSTIK

Die zwei Leitsymptome der Harnwegsinfektion sind Schmerz und gehäufter Harndrang. Differentialdiagnostisch ist aus gynäkologischer Sicht dabei vor allem eine Kolpitis und eine Urethritis auszuschließen. Bei Scheideninfektionen steht dabei vor allem die *Candidia*- und *Trichomonadenkolpitis* im Vordergrund, während für eine akute Harnröhrenentzündung hauptsächlich *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* oder *Herpes simplex* in Frage kommen. Mit den aus Tabelle 1 ersichtlichen, einfachen, diagnostischen Methoden gelingt es meist, diese drei Diagnosen sicher zu unterscheiden. Das Risiko, eine Zystitis zu akquirieren, ist bei der erwachsenen, sexuell aktiven Frau mit der Anzahl der Kohabitationen sowie

mit der Verwendung von speziellen Kontrazeptiva (vor allem Diaphragma mit spermizidem Gel) korreliert. So steigt das relative Risiko bei 1, 3 und 5 Sexualkontakten innerhalb einer Woche auf das 1,4-, 2,6- beziehungsweise 4,8-fache an [2]. Weiters scheint eine verzögerte Blasenentleerung nach dem Geschlechtsverkehr ebenfalls zu einer Häufung von Harnwegsinfekten zu führen. Schließlich erhöht auch eine vor kurzem durchgemachte Zystitis das Risiko einer Reinfektion.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der im gynäkologischen Bereich im Zusammenhang mit Infektionen des Urogenitaltraktes beachtet werden muß, ist der Hormonstatus. Mit dem Ausfall der Ovarialfunktion in der Menopause treten tiefgreifende Veränderungen im Organismus der Frau ein. Nicht nur der Stoffwechsel der Östrogene, sondern auch jener der Gestagene und

Androgene erfährt Modifikationen, die individuell die unterschiedlichsten Symptome und Erkrankungen verursachen können. Dies betrifft vor allem den Fettstoffwechsel, die Vasomotorik, den Elektrolyt- und Mineralhaushalt und damit auch die Regulation des Knochenbaus, sowie das Genitale und den unteren Harntrakt. Durch die hormonbedingte Atrophie des Vaginal- und Urethralepithels entsteht aber auch ein erhöhtes Infektrisiko, das über die atrophe Kolpitis zum Harnwegsinfekt und, falls der Hormonmangel therapeutisch nicht berücksichtigt wird, auch zum rezidivierenden Harnwegsinfekt führt. Außerdem können durch genitale Senkungszustände Restharmengen verursacht werden, die wiederum zu Harnwegsinfekten prädisponieren. In der Diagnostik ist neben der Anamnese, der klinischen Beurteilung, dem Harnsedimentbefund und dem Streifenfestest vor allem die Harnkultur von ent-

Tabelle 1: Differentialdiagnose des Harnwegsinfektes (nach: [12])

Diagnose	Symptome	Pyurie	Hämaturie	Harnkultur	Keimspektrum
Zystitis	rascher Beginn, ausgeprägte Dysurie, starker Drang, suprapubischer Schmerz	meist	manchmal	$10^2 \rightarrow 10^5$	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i> , Proteus, Klebsiella
Urethritis	langsamer Beginn, mäßiger Drang, mäßige Dysurie, Fluor vaginalis, Cervicitis, Vaginale Blutung, Unterbauchschmerz	meist	selten	$<10^2$	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , Herpes simplex
Kolpitis	Fluor vaginalis, Pruritus, Dyspareunie, kein Drang	selten	selten	$<10^2$	<i>Candida</i> , <i>Trichomonas</i>

scheidender Bedeutung. Bei der akuten unkomplizierten Zystitis der jungen Frau kann aber ein abgekürztes diagnostisches Work-up, bestehend aus Anamnese und Streifenfest, eingesetzt werden. Dies vor allem deshalb, da das Keimspektrum in dieser Situation in einem hohen Ausmaß vorher-sagbar ist (80 % *E. coli*, 5–15 % *S. saprophyticus*, seltener *Klebsiella*, *Proteus*) und sofort mit einer empirischen antibiotischen Therapie begonnen werden kann [3]. In solchen Fällen ist auch keine Kontrolluntersuchung notwendig, solange die Patientin auf die Behandlung anspricht und asymptomatisch bleibt. Für komplizierte Harnwegsinfekte und Situationen, in denen die abgekürzte Diagnostik inkonklusive Befunde liefert, ist stets eine Harnkultur empfehlenswert, die immer vor Beginn einer Therapie abgenommen werden sollte.

THERAPIE

Neben einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr, die auf eine Verdünnung der Keimkonzentration im Harn abzielt, ist die akute Zystitis eine Domäne der antibiotischen Behandlung. Das Ziel ist, wie bei allen chemotherapeutischen Maßnahmen, die möglichst gezielte und radikale Keimeliminierung bei möglichst geringem Nebenwirkungsprofil und niedriger Resistenzentwicklung. Der frühere Goldstandard bei der Behandlungsdauer lag bei 7 Tagen. Dieser Therapiezeitraum hat eine höhere Nebenwirkungsrate und eine schlechte Patientencompliance zur Folge, da die Patientinnen

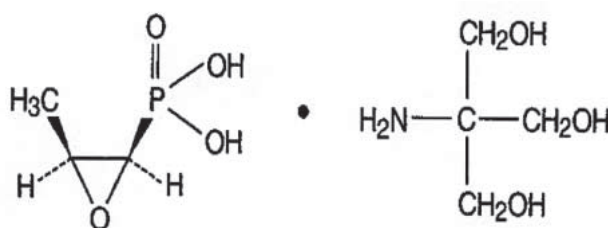
meist schon innerhalb von 2–3 Tagen asymptomatisch werden und im beschwerdefreien Zustand das Präparat dann oft trotz entsprechender Information nicht mehr einnehmen. Konsequenterweise wurden daher 5- und 3-Tagesregime in prospektiven Studien untersucht, so daß mittlerweile die 3-tägige Behandlungsdauer beim unkomplizierten Harnwegsinfekt weit verbreitet ist.

Zieht man die eingangs erwähnte Telefonumfrage zu Rate, ist es jedoch mit der Compliance der Patienten beim Harnwegsinfekt auch bei einer kürzeren Behandlungsdauer derzeit nicht gut bestellt. 21 %, also mehr als ein Fünftel, halten die vorgeschriebenen Therapiezeiträume nicht ein, und es ist zu vermuten, daß ein Teil davon auf die Einnahme des Medikamentes sogar bewußt verzichtet. Es lohnt sich daher ein Blick auf jene wissenschaftlichen Studien, die die Einmalgabe von Antibiotika im Sinne einer Single-shot-Therapie beim Harnwegsinfekt untersucht haben, da diese Behandlungsform Einnahmefehler und mangelnde Mitarbeit von Patientinnen auf ein Minimum reduzieren könnte. Hier findet man in der rezenten Literatur Erfahrungen mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Fluoroquinolonen und der neuesten Substanz auf diesem Sektor,

dem Fosfomycin-Tromethamol. Bei den beiden ersten Antibiotika zeigte sich, daß die 3-tägige Gabe der Single-shot-Behandlung überlegen war, während bei Fosfomycin-Tromethamol, dem einzigen Präparat, das in den USA von der FDA zur Einmalgabe beim Harnwegsinfekt zugelassen ist, eine Wirksamkeit von um die 90 % zu verzeichnen war. Hier tut sich also eine neue Behandlungsmöglichkeit auf, die es wert ist, näher beleuchtet zu werden.

Fosfomycin-Tromethamol (Abb. 2) greift in einem sehr frühen Stadium in die Biosynthese der bakteriellen Zellwand ein und blockiert die Umwandlung von 1-Phosphat-N-Azetylglukosamin zum Uridin Diphosphat-N-Azetylglukosamin. Es zählt somit, wie z. B. auch die Penicilline und Vancomycin, zu den Zellwandsynthesehemmern. Fosfomycin besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegen Uropathogene im grampositiven und -negativen Bereich, darunter *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Wirksamkeit ist dabei in den meisten Fällen mit jener der gängigen Antibiotika vergleichbar. Die Resistenzentwicklung scheint bei Fosfomycin hauptsächlich chromosomal bedingt zu sein, obwohl in *in vitro*-Studien auch Plasmid-medierte Mechanismen

Abbildung 2: Strukturformel Fosfomycin-Tromethamol



nachgewiesen werden konnten. Die Häufigkeit einer Resistenzentwicklung war in den bisherigen Untersuchungen dosisabhängig und erfreulich niedrig. Bei geringen Konzentrationen (1000 mg/l Fosfomycin) waren in wenigen Fällen resistente Stämme von *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* und *Proteus* (10^{-7} bis 10^{-9}) nachweisbar [4].

Eine Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika scheint kaum zu bestehen, da die chemische Struktur und der Angriffspunkt in der Zellwandsynthese sich bei dieser Substanz erheblich von den anderen unterscheidet. Fosfomycin kann daher bei bestehenden Resistenzproblemen mit anderen Antibiotika mit einer hohen Erfolgswahrscheinlichkeit eingesetzt werden [5]. Bereits in Phase-I-Studien zeigte sich, daß bei einer Einmaldosis von 3 g der Effekt von Fosfomycin-Tromethamol auf die normale bakterielle Flora der Haut und des Darmes gering war, insbesondere wurde kein vermehrtes Wachstum von *Clostridium difficile*, *P. aeruginosa* oder *Candida* gefunden [6]. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fosfomycin weisen die Substanz als hauptsächlich für Harnwegsinfektionen geeignet aus. Während die maximale mittlere Plasmakonzentration, die etwa 2–2,5 Stunden nach oraler Gabe einer 3 g-Einmaldosis erreicht wird, zwischen 22 und 32 mg/l liegt, wurde die Bioverfügbarkeit der Substanz im Harn, die in unveränderter Form über die Niere ausgeschieden wird, mit Werten zwischen 54 und 65 % der oralen Dosis angegeben [7]. Lediglich 0,5 % werden über die Leber metabolisiert. Von hoher

klinischer Relevanz ist die Tatsache, daß Wirkstoffkonzentrationen von > 128 mg/l, die für die Eliminierung der meisten Uropathogene ausreichen, über 24–48 Stunden nach 3g-Einmaldosis aufrechterhalten werden [8]. In prospektiven randomisierten Doppelblindstudien an erwachsenen Patienten, meist Frauen, wurde eine Erfolgsrate von 75–90 % nach 5–11 Tagen dokumentiert, wobei die Häufigkeit einer Reinfektion mit 8–13 % angegeben wurde [9].

Der Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft stellt ein besonderes Problem dar, da er mit einem erhöhten Risiko von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert ist. Es wird daher von den meisten Geburtshelfern eine längere Therapiedauer (7 Tage) und engmaschige Kontrollen empfohlen. Dennoch wurde Fosfomycin auch an schwangeren Frauen im Rahmen klinischer Prüfungen eingesetzt. In einer prospektiv randomisierten Studie an 291 schwangeren Patientinnen mit Harnwegsinfekt, in der Fosfomycin 3 g-Einmaldosis mit 2 x 400 mg Pipemidsäure durch 7 Tage verglichen wurde, ergab sich eine Erfolgsrate von 96 versus 93 % und damit kein signifikanter Unterschied [10]. Die FDA in den Vereinigten Staaten hat Fosfomycin in bezug auf Schwangerschaften in die Kategorie B ge- reiht, dies bedeutet, daß dort ein Einsatz bei schwangeren Frauen mit klarer Indikationsstellung zulässig ist.

An Nebenwirkungen von Fosfomycin-Tromethamol ist vor allem die Diarrhoe, deren Auftreten bei einer oralen 3 g-Einmaldosis mit 9 % angegeben wird, erwähnenswert. Kolpitis, Übelkeit,

Kopfschmerz und Schwindel treten mit 5, 4, 4 und 1% seltener auf [11].

Literatur:

1. Fessel-GfK Institute for Market Reseach. Urinary Tract Infections in Austria – Population-based Survey 1998.
2. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468–74.
3. Carlson KJ, Mulley AG. Management of acute dysuria. A decision-analysis model of alternative strategies. *Ann Intern Med* 1985; 102: 244–9.
4. Grassi GG, Ferrara A, Navone A, Peona V, Sala P. Antibacterial activity of fosfomycin. II. Determination of minimal bactericidal concentration in association with other antibiotics. *G Ital Chemioter* 1977; 23: 87–94.
5. Greenwood D, Brown J, Edwards R. The influence of anaerobiosis on the activity of fosfomycin trometamol. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): S305–9.
6. MacGowan AP, Bailey RA, Egnor W, Picken DM, Reeves DS. An open study of the efficacy and safety of single dose fosfomycin trometamol in treatment of hospitalised patients with urinary tract infection (pilot study). *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): S107–8.
7. Segre G, Bianchi E, Cataldi A, Zannini G. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol (Monuril). *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl 1): 56–63.
8. Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy* 1993; 39: 297–301.
9. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53: 637–56.
10. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 50–2.
11. Produktinformation Monuril. Sanova Pharma GmbH., Industrieg. 7, A-1231 Wien.
12. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328.



a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Engelbert Hanzal

Medizinstudium von 1979–1985 in Wien, 1985–1988 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am A.ö. Krankenhaus Klosterneuburg. Von 1989 bis 1993 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der II. Universitäts-Frauenklinik in Wien bei Prof. Janisch, seit 1993 stationsführende Oberarzt an der Klinischen Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien, seit 1996 unter der Leitung von Prof. Leodolter, 1994 Fellowship in Gynäkologischer Onkologie am Royal Hospital for Women, Sydney bei Prof. Hacker. 1995 Habilitation zum Thema „Erweiterte Diagnostik der Beckenbodeninsuffizienz“, 1996 Berufstitel a.o. Universitätsprofessor, seit 1996 Privatordination als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe in Klosterneuburg.

Seit 1996 Präsident der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und rekonstruktive Beckenbodenchirurgie, Leiter der urogynäkologischen Ambulanz an der Klinischen Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien, seit 1999 Vorstandsmitglied der Medizinischen Gesellschaft für Inkontinenzhilfe Österreich, Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, darunter der International Continence Society, der International Urogynecological Association und der International Gynecological Cancer Society. Wissenschaftliche Publikationstätigkeit mit Schwerpunkt Urogynäkologie, zahlreiche Einladungen zu Vorträgen im In- und Ausland.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal
Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: EngelbertHanzal@compuserve.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)