

Peter M. Keller¹

Aktueller Stand der Diagnostik von Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) zählen im klinischen Alltag zu den häufigsten Infektionen. Sie gehören zu den häufigsten Gründen für einen ambulanten Besuch und für den Einsatz von Antibiotika in der erwachsenen Bevölkerung. Die zunehmende Prävalenz der antibakteriellen Resistenz unter den Uropathogenen beeinflusst die Diagnose und die Behandlung dieses klinischen Syndroms. Die Diagnostik basiert auf systemischen oder lokalisierten Symptomen in Verbindung mit einer positiven Kultur. Seit einigen Jahren kommen vermehrt durchflusszytometrische Verfahren zum Einsatz.

Einleitung

Harnwegsinfektionen (HWI) können klassifiziert werden als verschiedene klinische Syndrome abhängig von den Symptomen und Patientencharakteristika. Die häufigste Form eines HWI ist die akute, unkomplizierte Zystitis bei Frauen. Aufgrund der ansteigenden Resistenzraten bei den häufigsten Uropathogenen kommt der Diagnostik heute ein höherer Stellenwert zu als in der Vergangenheit. Evidenz hinsichtlich der optimalen diagnostischen Strategie bei unkomplizierter, akuter Zystitis bei jungen, gesunden Frauen, bei Frauen mit Diabetes und bei Männern mit Verdacht auf HWI wird adressiert.

Diagnostik

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion basiert normalerweise auf systemischen oder lokalisierten Symptomen in Verbindung mit einer positiven Urinkultur. Patientencharakteristika können das Harnwegsinfektionssyndrom in kompliziert oder unkompliziert klassifizieren (Kasten 1).

Eine Urinkultur steht in der ambulanten Versorgung in der Regel nicht zur Verfügung, um die Diagnose oder Therapie bei der akuten Präsentation zu leiten. Eine Metaanalyse ergab, dass Frauen, die sich mit mindestens zwei Symptomen einer Harnwegsinfektion (Dysurie, Dringlichkeit [Urge] oder Häufigkeit) und fehlendem Vaginalausfluss ambulant vorstellten, mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90% an einer akuten Zystitis litten [1]. Eine zusätzliche Urinanalyse mit einem Urinteststäbchen auf Leukozyten-Esterase würde die Wahrscheinlichkeit einer echten Infektion angesichts der

hohen Vortestwahrscheinlichkeit nicht weiter verbessern. Eine randomisierte Studie über Behandlungsstrategien ergab, dass die Entnahme einer Urinprobe entweder für den Test mit einem Teststäbchen oder für eine Kultur bei Frauen mit Symptomen einer akuten Zystitis im Vergleich zu einer sofortigen empirischen Therapie nicht mit Vorteilen bei den Symptom-Scores oder der Zeit bis zur erneuten Konsultation verbunden war [2]. Bisweilen galt ein Management ohne Entnahme einer Urinkultur bei akuter Zystitis als breit akzeptiert. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen (mehr als zwei innerhalb von sechs Monaten), bei Frauen mit komplizierten Infektionen oder bei Patientinnen mit Verdacht auf multiresistente Organismen basierend auf früheren mikrobiologischen Befunden sollte immer eine Urinkultur durchgeführt werden. In Anbetracht der hohen Inzidenz der akuten Zystitis und der hohen Rekur-

renzrate besteht ein hoher Bedarf für eine sichere, effektive und gestraffte Diagnostik.

Der Präanalytik kommt bei der HWI-Diagnostik ein hoher Stellenwert zu. Die ideale Urinprobe für die Beurteilung der HWI-Fragestellung ist eine Urinprobe, welche die Bakterienzahl in der Blase genau darstellt mit minimaler Kontamination durch Bakterien, welche die distale Harnröhre und die Genitalschleimhaut besiedeln. Theoretisch wäre eine sauber aufgefangene Probe der ersten Miktion des Tages ideal. Diese Probe ist wahrscheinlich am stärksten konzentriert, und die Bakterien in der Blase hatten Zeit, sich über Nacht zu vermehren. Tatsächlich gibt es keinen klinischen Beweis dafür, dass diese ideale Probe genauere Ergebnisse liefert. Die Entnahme eines Mittelstrahlurins, mit oder ohne Reinigung des Harnröhren-Meatus, zum Zeitpunkt der klinischen Beurteilung ergibt wahrscheinlich eine vernünftige Probe für die Analyse. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Reinigung des Meatus nicht mit einer geringeren Kontaminationsrate einhergeht [3]. Bei Patientinnen, bei denen ein Reinigungsschritt unpraktisch oder schwierig sein könnte, ist daher ein gesammelter Mittelstrahlurin (mit gespreizten Schamlippen) eine geeignete Probe. Grundsätzlich sollte eine nativ entnommene Urinprobe so schnell wie möglich ins Labor gesandt werden, da sich Bakterien in warmem, frisch gewonnenem Urin vermehren, was zu erhöhten Bakterienzahlen führt. Wenn ein sofortiger Transport nicht möglich ist, können Probengefässe mit pulverförmigen Stabilisatoren (Borsäure oder Mannitol) verwendet werden, wodurch eine weitestgehende Konstanz der Keimzahl bei Raumtemperatur für bis zu 48 Stunden erzielt werden kann. Eine Kühlung ei-

Definitionen

Unkomplizierte Harnwegsinfektion: der akute Beginn einer Dysurie, Häufigkeit oder Dringlichkeit bei einer gesunden, nicht zuckerkranken, erwachsenen, nicht schwangeren Frau ohne bekannte funktionelle oder anatomische Anomalien der Harnwege.

Akute komplizierte Harnwegsinfektion: Akute Harnwegsinfektion mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale, welche darauf hindeuten, dass die Infektion über die Blase hinausgeht:

- Fieber (>37,7 °C).
- Andere Anzeichen oder Symptome einer systemischen Erkrankung (einschliesslich Schüttelfrost, signifikanter Müdigkeit oder Unwohlsein)
- Flankenschmerzen
- Becken- oder Damm-Schmerzen bei Männern, die auf eine begleitende Prostatitis hinweisen können

¹ Dr. med. Peter Keller, Universität Bern, Institut für Infektionskrankheiten



ner stabilisierten Probe ist nicht erforderlich. Manche Bakterien reagieren sehr empfindlich auf Temperatur- oder Lageveränderungen und sind daher unter nicht optimalen präanalytischen Bedingungen oft nur mehr eingeschränkt nachweisbar. Der Transport ins Labor sollte daher unter möglichst schonenden Bedingungen erfolgen.

Stellenwert von Schnelltests

Oft setzen Praxislaboratorien Urineststreifen ein, um die Leukozyten-Esterase und Nitrit als Screening-Analyte zu verwerten. Generell sollten Urineststreifen bei Patientinnen ohne HWI-Symptome nicht verwendet werden. Der Nitrit-Test hängt vom Vorhandensein von Nitrat (aus Nahrungsmetaboliten) im Urin ab, das dann von Bakterien, die ebenfalls im Urin vorhanden sind, in Nitrit umgewandelt wird; normalerweise ist kein nachweisbares Nitrit vorhanden. Wenn die Bakteriurie signifikant ist, ist der Test in etwa 80% der Fälle positiv, in denen der Urin mindestens vier Stunden in der Blase lag. Negative Nitrit-Analysen kommen vor bei bestimmten HWI-Erregern (*Enterococcus faecalis*) und erniedrigtem Urin-pH. Falsch positive Tests sind möglich bei Substanzen, die den Urin rot verfärben. Der diagnostische Stellenwert des Urineststreifens wurde sowohl im ambulanten Primärversorger-Setting als auch in der vorstationären Notfalldiag-

nostik untersucht. Eine Meta-Analyse mit 70 Publikationen schlussfolgerte, dass ein Urineststreifen als alleiniger Test dann nützlich ist, wenn beides – d.h. Leukozyten-Esterase und Nitrit – positiv ist [4].

Urinsedimentuntersuchung und Urinzytometrie

Die Urinsedimentuntersuchung per Mikroskopie oder mittels automatisierter Urinzytometrie kann gut zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden. Bei wirklich infizierten Patientinnen ist eine signifikante Anzahl Leukozyten ($> 10/\mu\text{L}$) vorhanden (Pyurie). Die Abwesenheit von Pyurie in der Sediment-Mikroskopie bzw. Urinzytometrie auch bei vorhandener Bakteriurie legt eine Kolonisation anstelle einer Infektion nahe. In einer stetig auf rasche Diagnostik und Kostenbewusstsein (Diagnostic Stewardship) ausgelegten Notfallmedizin kommt der Validierung von Entscheidungsalgorithmen zur Vorhersage von Urinkulturergebnissen eine hohe Bedeutung zu (Abb. 1). Eine potenzielle Einsparung der Kultur bei technisch anderweitig negativ charakterisierten Urinproben würde eine grosse Zeit- und Kostenersparnis bedeuten. Erste Studien zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie haben gezeigt, dass die akkurate Vorhersage eines positiven oder negativen

Urinkulturergebnisses mittels der Messparameter für Bakterienpopulationen und die Leukozytenzahl möglich ist. Die verwendeten Geräte müssen hinsichtlich der Referenzbereiche auf das am jeweiligen Ort verwendete präanalytische Material (wegen Stabilisatoren usw.) validiert werden. Nach Festlegung klinisch und mikrobiologisch validierter Grenzwerte für die Bakterien- und Leukozytenzahl (alters- und geschlechtsabhängig) können durchflusszytometrische Ergebnisse in Entscheidungsalgorithmen zur Einleitung einer antibiotischen Therapie eingesetzt werden [5, 6]. Je nach verwendeter Gerätegeneration bestehen unterschiedliche Leistungszahlen hinsichtlich der Vorhersage einer polymikrobiellen Bakteriurie. Eine gemischte Flora kann mittels Auswertung der epithelialen Zellzahl als Surrogat-Marker im Material annäherungsweise abgeschätzt werden. Neuere Geräte verfügen über durchflusszytometrische Gating-Strategien, die gar eine Vorhersage des Gram-Typs der allfällig vorhandenen Bakterien erlauben. Diese neueren Geräte halten Einzug in die Laboratorien und werden gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Es bestehen noch Unklarheiten bezüglich der geeigneten Platzierung der Geräte (Point-of-Care oder Labor) und in der Entschädigung solcher Untersuchungen.

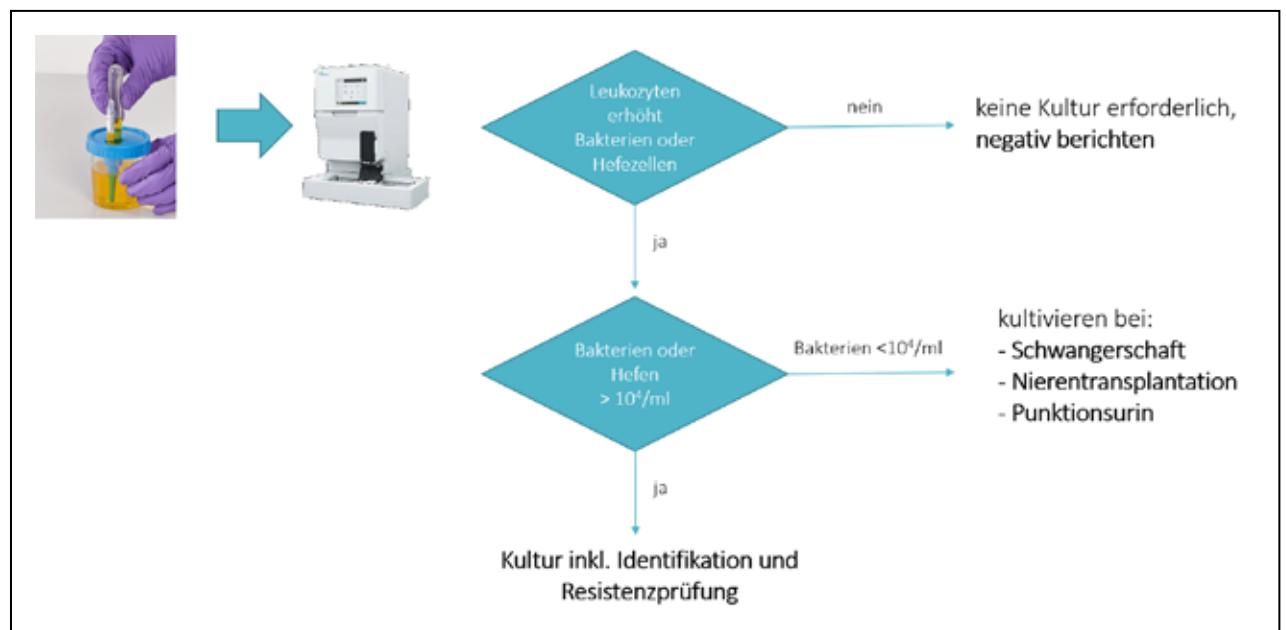


Abbildung 1: Möglicher Entscheidungsalgorithmus für die Anlage einer Kultur

Die Kultur ist weiterhin der akzeptierte Goldstandard zum Ausschluss bakterieller Harnwegsinfektionen. Die automatisierten Laborstrassen in der Mikrobiologie erlauben bereits nach fünf bis acht Stunden eine raschere Beurteilung von Kulturmedien, da die häufigsten Gramnegativen Uropathogene (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) bereits nach wenigen Stunden sichtbare Kolonien auf den Medien bilden. Ebenso ist eine automatisierte Bildauswertung in der Lage, negative Urine zur medizinischen Freigabe vorzuschlagen bzw. bei kulturpositiven Materialien die Keimzahl automatisch zu bestimmen. Chromogene Medien erlauben eine rasche Stratifizierung in die wichtigsten Keimgruppen. In gewissen Fällen ist gar auf Basis der Koloniefarbinformation und der zeitabhängigen Koloniengrösse eine präsumtive Identifikation der Bakterien ohne weitere Verfahren möglich. Bei beiden grösseren Laborstrassenanbietern (BD und COPAN) sind für Urinmaterialien mit geeigneten, validierten Nährmedien automatisierte Algorithmen implementierbar, die eine weitestgehend automatische Urinbeurteilung

ermöglichen [7]. Der Resistenzprüfung kommt je nach Resistenzraten eine wachsende Bedeutung zu. Die Laboratorien leisten in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Infektiologie und anderen Einsendern wichtige Beiträge in der Festlegung der berichteten Antibiotika (Antibiotic-Stewardship-Programme). Die sorgfältige Auswahl der getesteten und berichteten Antibiotika ermöglicht eine optimale individuelle Therapie unter strategischer Schonung von Second-Line-Medikamenten.

Korrespondenz
peter.keller@ifik.unibe.ch

Referenzen

1. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002;287(20):2701–2710.
2. 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.
3. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE. Clin Microbiol Rev. 2016 Jan;29(1):105–47.
4. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. BMC Urol. 2004;4:4.
5. Müller M, Seidenberg R, Schuh SK, Exadaktylos AK, Schechter K, Leichtle AB, Hautz WE. PLoS One. 2018 Feb 23;13(2):e0193255.
6. Schuh SK, Seidenberg R, Arampatzis S, Leichtle AB, Hautz WE, Exadaktylos AK, Schechter CB, Müller M. Disease Markers. 2019, Article ID 5853486, 10 pages. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5853486>
7. Quiblier C, Jetter M, Rominski M, Mouttet F, Böttger EC, Keller PM, Hombach M. Journal of Clinical Microbiology. 2016, 54(3):585–592. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02577-15>

Etat actuel du diagnostic des infections urinaires

Les infections urinaires (IU) peuvent être classées en différents syndromes cliniques selon les symptômes et les caractéristiques du patient. La forme la plus courante d'infection urinaire est la cystite aiguë non compliquée chez la femme. En raison du taux de résistance croissant des uropathogènes les plus courants, le diagnostic est plus important que par le passé. Les preuves concernant la stratégie diagnostique optimale pour les cystites aiguës non compliquées chez les femmes jeunes et en bonne santé, chez les femmes diabétiques et chez les hommes chez qui on soupçonne une infection urinaire sont examinées.

NEWS

Strassen in Basel: Salznass oder Regenass?

10 Jahre im Dienste der «pipette» – ein herzliches Dankeschön an Stephan Regenass.

Dr. med. Stephan Regenass war von 2010 bis 2020 als Delegierter der SSAI im Redaktionsteam des Journals of Swiss Laboratory Medicine «pipette» tätig. Er brachte eine breite klinische und laborische Erfahrung in Immunologie und Genetik mit, die er auf seinen interessanten Stationen, u.a. im Institut für Labormedizin des Kantonsspitals Aarau, aber auch in Seattle, USZ, USB, Privatlabore, erfahren und erarbeiten konnte. Er hat ein eindrückliches

wissenschaftliches Oeuvre (H-Index 25). Wir danken ihm für die sehr gelungenen «Immunologie-Hefte», die er für die «pipette» zusammenstellte. Die Zusammenarbeit mit ihm war immer sehr angenehm, freundlich und positiv. Es ist heute nicht mehr selbstverständlich, dass Fachpersonen gratis, im Milizsystem ihr Wissen und ihre Zeit zu Verfügung stellen oder leisten. Lieber Stephan, da Du nun quasi aus der Laborwelt weitergezogen bist,

muss ich Dich leider aus unserem Gremium verabschieden, aber wünsche Dir bei Deiner spannenden neuen Tätigkeit viel Erfüllung und Erfolg. Im Namen des Redaktionsteams vielen Dank!

Andreas Huber
Chefredaktor

**Das Redaktionsteam wünscht Ihnen ein glückliches,
gesundes und erfolgreiches 2021!**