

### Der symptomatische Harnwegsinfekt: Ist eine alleinige Ibuprofen-Therapie ausreichend?

Beim unkomplizierten Harnwegsinfekt der Frau ist eine ein-, drei- oder fünftägige Antibiotika-Therapie nach wie vor der Goldstandard. Sie sorgt für eine rasche Beseitigung der verursachenden Bakterien und im Gefolge dann auch der Symptome. Diese Behandlungsstrategie hat einen immer spürbarer werdenden Nachteil: Insbesondere wegen der Häufigkeit dieser Anwendung trägt diese Antibiotikaaanwendung mittlerweile erheblich zum Anstieg der Antibiotika-Resistenzraten bei (CMAJ 2009; 180:416–421). Gleichzeitig weiss man heute auch, dass ein restriktiveres Antibiotikaabgabemanagement einen günstigen Einfluss auf die Resistenzentwicklung hat (Br. J. Gen. Pract. 2007; 57:785–792). In dieser Situation stellt sich also die Frage, ob nicht der banale Harnwegsinfekt, der ja kein nennenswertes gesundheitliches Risiko darstellt, eine gute Möglichkeit sein könnte, um Antibiotika sinnvoll einzusparen. Dass das grundsätzlich möglich ist, haben Placebo kontrollierte Studien für diese Indikation gezeigt: 24 % der Placebo behandelten Frauen mit einem Harnwegsinfekt waren am Endpunkt dieser Studie, also nach 5–7 Wochen symptom- und bakterienfrei (Scand. J. Infect. Dis 2004; 36:296–301). Wegen der zunächst persistierenden Symptomatik waren allerdings nur 58 % der Frauen im Placeboarm bereit, die Studie bis zum Ende durchzuhalten.

Genau an diesem Punkt setzt eine kürzlich veröffentlichte randomisiert kontrollierte Studie an. Anstatt die Anti-

\*Laut Dr. Marco Rossi, Infektiologe Luzerner Kantonsspital, sind Gyrasehemmer bei den Harnwegsinfekten nicht mehr Medikament der ersten Wahl. Grund: 1. Resistenzentwicklung; 2. Selektion von MRSA, Clost. diff, ESBL-resistenten Keimen.

Den Verantwortlichen dieser Studie war dieser Sachzusammenhang klar. Ciprofloxacin wurde deshalb gewählt, weil trotz dieser bekannten Probleme Ciprofloxacin das am meisten verwendete Antibiotikum bei Harnwegsinfekten ist.

#### Kernaussagen

- Unter einer Ibuprofen-Therapie ( $3 \times 400$  mg für 3 Tage) sind 58.3 % der Frauen mit einem akuten Harnwegsinfekt nach 4 Tagen beschwerdefrei, bei der Ciprofloxacin-Therapie ( $2 \times 250$  mg für 3 Tage) 51.5 %
- 67 % benötigen bis zum Tag 9 keine Antibiotika-Therapie
- Bei 18 % in der Ciprofloxacin-Gruppe ist ein Antibiotikawechsel notwendig

biotikagabe (Ciprofloxacin\*) gegenüber Placebo zu vergleichen, wurde die Substanz Ibuprofen gewählt, welche durch die Kombination von Analgesie und antiinflammatorischer Aktivität einen bekannt guten analgetischen Effekt beim schmerzhaften Harnwegsinfekt hat (Fam. Pract. 2005; 22:71–77). Primärer Endpunkt der Studie mit insgesamt 79 Teilnehmern war die Symptombefreiheit am Behandlungstag 4. Abgegeben wurden  $3 \times 400$  mg Ciprofloxacin bzw.  $2 \times 250$  mg Ibuprofen (plus 1 Placebo) über 3 Tage. Am Tag 4 waren aus der Ibuprofen-gruppe 21/36 Pat. (58.3 %) schmerzfrei, in der AB-Gruppe 51.5 %. Bis zum Tag 9 war bei 12 von 36 Patienten (33 %) eine sekundäre Antibiotikatherapie notwendig. Aber auch in der Ciprofloxacin-Gruppe musste in 18 % der Fälle das Antibiotikum gewechselt werden (BMC Medicine 2010; 8: 30).

#### Kommentar

*Diese Studie hat durchaus das Zeug, einen Paradigmenwechsel bei der Behandlung des symptomatischen Harnwegsinfekts einzuleiten. Wie schon Placebo-kontrollierte Studien gezeigt haben, ist der Körper durchaus selbständig in der Lage, in einem nicht unerheblichen Prozentsatz auch ohne Antibiotika mit einer bakteriellen Harnwegsinfektion fertig zu werden. Will man diesen Effekt ausnut-*

zen und die Patientin für dieses Konzept bei der Stange halten, braucht es aber offensichtlich ein wirksames Medikament zur Bekämpfung der Beschwerden. Ibuprofen ist dazu offensichtlich sehr erfolgreich in der Lage. Eine solche Schmerztherapie hat aber auch noch einen Zusatznutzen. Weil nämlich der Schmerz von Beginn weg direkt bekämpft wird, also die durch die Bakterien gesetzte Läsion in der Blasenwand lindern hilft, schneidet dieser Behandlungsarm auch am Tag 4 verständlicherweise mindestens genauso gut ab, wie die Antibiotikagabe selbst. Natürlich sind die mit dieser Pilotstudie gezeigten Ergebnisse noch sehr dürftig. Grössere Fallzahlen und eine längere Beobachtungszeit sind notwendig, um diese Behandlung besser verstehen zu können. Eine solche Behandlungsstrategie dürfte aber nicht nur bei den Infektiologen auf fruchtbaren Boden fallen, sondern auch bei einem Grossteil der betroffenen Patienten selbst. Gerade Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten fürchten die Antibiotikatherapie wegen diverser Nebenwirkungen, insbesondere z.B. konsekutive Candidainfektionen. Es dürfte also in den meisten Fällen nicht schwerfallen, Patientinnen von einer solchen Vorgehensweise zu überzeugen.

Bernhard Schüssler

### Der Langzeit-Effekt von Tamoxifen und Strahlentherapie bei Frauen mit lokal exzidiertem DCIS.

Im UK/ANZ DCIS Trial liegen nun die Ergebnisse der Nachbeobachtung von 1694 Patientinnen mit DCIS vor, welche zwischen 1990 und 1998 behandelt wurden. Die Patientinnen wurden randomisiert in eine Gruppe mit Bestrahlung und Tamoxifen, eine weitere Gruppe erhielt nur eine postoperative Bestrahlung, eine dritte Gruppe erhielt nur Tamoxifen und die Kontrollgruppe keine weitere Therapie (Cuzick J. et al. Lancet Oncol. 2011; 12:21–29). Die Strahlentherapie erfolgte mit 50 Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen (2 Gy pro Tag), Tamoxifen wurde mit einer Dosis von 20 mg täglich über 5 Jahre

verabreicht. Untersucht wurden ipsilaterale neue invasive Mammakarzinome und DCIS Rezidive in der Strahlentherapiegruppe und jede neue Brustkrankung einschließlich der kontralateralen Ereignisse (invasiv und DCIS) für die Tamoxifen- und Kontrollgruppen. In der mittleren Nachbeobachtungszeit von 12.7 Jahren wurden 376 Neuerkrankungen festgestellt, 163 invasive Karzinome (122 ipsilateral und 39 kontralateral), 197 DCIS (174 ipsilateral und 17 kontralateral) sowie 16 Erkrankungen, die unklar blieben. Die Strahlentherapie reduzierte die Häufigkeit neuer Brustkrankungen hoch signifikant (Hazard ratio HR 0.41,  $p < 0.0001$ ) und zwar sowohl die ipsilateral invasiven Karzinome (HR 0.32,  $p < 0.0001$ ) als auch das ipsilaterale DCIS Rezidiv (0.38,  $p < 0.0001$ ), zeigte aber erwartungsgemäß keinen Effekt auf die kontralaterale Brust. Tamoxifen reduzierte zwar die Zahl neuer Ereignisse (HR 0.71,  $p = 0.002$ ), im Wesentlichen aber nur ipsilaterale DCIS- Rezidive (0.70  $p = 0.03$ ) und kontralaterale invasive Tumore, (0.44,  $p = 0.005$ ). Tamoxifen zeigte in dieser Studie erneut keinen protektiven Effekt im Bezug auf ipsilaterale neu aufgetretene invasive Karzinome (HR 0.95,  $p = 0.8$ ).

### Kommentar

Die ersten Ergebnisse der Studie hatten keinen signifikanten Vorteil in den Tamoxifengruppen gezeigt (Houghton J. et al., Lancet 2003; 362:95–102). Dies stand im Gegensatz zur Evaluation der NSABP B-24 Studie (Fisher B. et al., Lancet 1999; 353:1993–2000), welche eine Reduzierung auch der ipsilateralen invasiven Karzinome bei Strahlentherapie und Tamoxifen im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie gezeigt hatte (8.2 vs 13.4%  $p = 0.0009$ ). Aktuell zeigt sich auch bei Langzeitnachbeobachtung kein Benefit der Tamoxifen-therapie bezüglich der ipsilateralen invasiven Karzinome, wohl aber bei der Prävention des ipsilateralen DCIS und kontralateraler Karzinome. Soll man Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem DCIS zur zusätzlichen Therapie raten? Unter Berücksichtigung des Patientinnenkollektivs und der unbestreitbaren Tamoxifennebenwirkungen ist

dies generell schwer zu beantworten, zumal ein Effekt auf das Gesamtüberleben nicht gesichert ist. Aufklären über die Option sollte man Patientinnen wohl schon, man muss sie aber nicht drängen.

H. Peter Scheidel

### Partogramm: Einst wie heute?

Vor bald 60 Jahren publizierte Friedman einen bahnbrechenden Artikel über die graphische Analyse der Geburt: Das Partogramm war geboren (Friedman, E.A., „The graphic analysis of labor“ Am. J. Obstet. Gynecol. 1954; 68:1568–75). Friedman teilte den Geburtsprozess ein in verschiedene Stadien und Phasen. Ein pathologischer Geburtsfortschritt in der aktiven Phase (ab 4 cm) der Geburt wurde definiert als < 1.2 cm Muttermundsdilatation pro Stunde bei Erstgebärenden und < 1,5 cm pro Stunde bei Mehrgebärenden. Als Geburtsstillstand wurde bei „adäquater“ Wehentätigkeit definiert eine stagnierende Muttermundseröffnung über zwei Stunden. Diese Vorgaben haben weltweit das Management unter der Geburt beeinflusst.

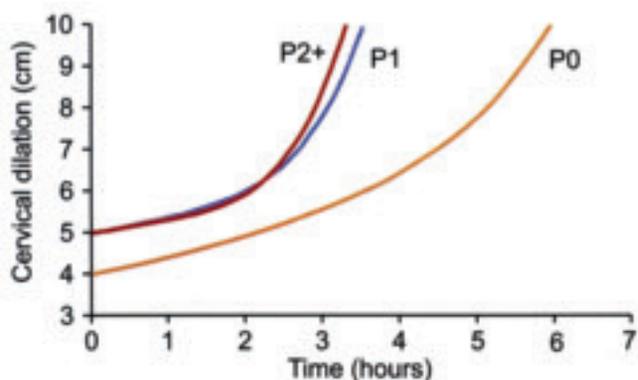


Abb. 1. Durchschnittliches Partogramm bei Erst- und Mehrgebärenden.

Tab 1. Geburtsdauer in Stunden bei Erst- und Mehrgebärenden mit spontanem Wehenbeginn

Zervikaldilatation (cm)	Nulliparae (n = 25,624)	Primiparae (n = 16,755)	Multiparae (n = 16,219)
3–4	1.8 (8.1)	–	–
4–5	1.3 (6.4)	1.4 (7.3)	1.4 (7.0)
5–6	0.8 (3.2)	0.8 (3.4)	0.8 (3.4)
6–7	0.6 (2.2)	0.5 (1.9)	0.5 (1.8)
7–8	0.5 (1.6)	0.4 (1.3)	0.4 (1.2)
8–9	0.5 (1.4)	0.3 (1.0)	0.3 (0.9)
9–10	0.5 (3.6)	0.3 (0.9)	0.3 (0.8)
Austreibungsperiode mit Periduralanaesthesie	1.1 (3–6)	0.4 (2.0)	0.3 (1.6)
Austreibungsperiode ohne Periduralanaesthesie	0.6 (2.8)	0.2 (1.3)	0.1 (1.1)

Heutzutage bei zunehmendem mütterlichem Alter, zunehmendem fetalem und mütterlichem Körpergewicht, häufiger Verwendung von Oxytocin und vor allem auch Periduralanaesthesie stellt sich die Frage ob, was früher „normal“ war, heute noch so ist.

Dieser Frage gingen die Autoren einer gross angelegten Studie zum zeitlichen Geburtsablauf nach. Basierend auf elektronischen Klinikinformationssystemen in 14 Geburtskliniken quer durch die USA wurden 62 415 Gebärende mit Einlingsschwangerschaft, spontanem Wehenbeginn, Schädellage, Vaginalgeburt und normalem perinatalem Outcome selektiert. Die Geburtsdauer wurde je nach Zervixdilatation bei Eintritt ausgerechnet und Zentimeter für Zentimeter Muttermundsdilatation analysiert.

### Ergebnisse

Abb 1 stellt das durchschnittliche Partogramm je nach Parität dar.

Bei Mehrgebärenden beginnt die Akzelerationsphase erst nach 6 cm Muttermundsdilatation. Bei Primiparae ist kein

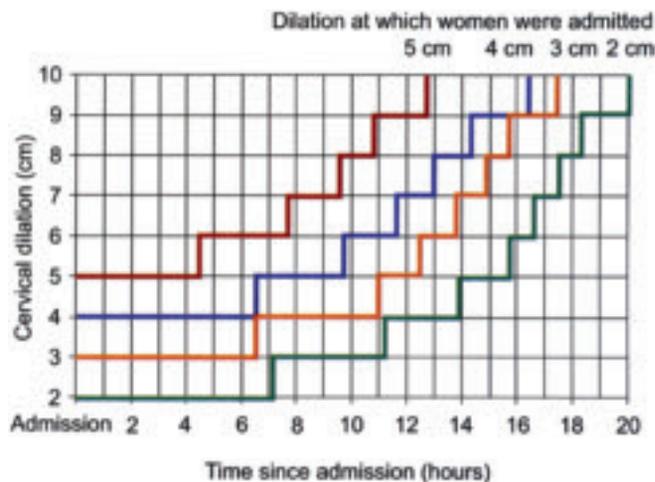


Abb. 2. 95. Perzentile der Kumulativen Geburtsdauer in Bezug auf die Zervixdilatation bei Eintritt.

deutlicher Beginn der Akzeleration festzustellen. Der Übergang ist eher schleichend. In Tabelle 1 ist die Geburtsdauer von Zentimeter zum nächsten Zentimeter abgebildet.

Während es median etwa 1,3 Stunden dauert bis zur Dilatation 5 cm, zeigt die 95. Perzentile, dass es auch mehr als 6 Stunden dauern könnte, bei 5 cm mehr als drei Stunden. Multiparas zeigten erst ab 6 cm einen schnelleren Fortschritt als Primiparae. In der Tabelle geht aber auch hervor, dass bei Muttermundsdilatation 6 cm oder mehr, bei fast alle Frauen, welche eine vaginale Geburt und normalen Outcome hatten, das erste Stadium der Geburt (Eröffnungsphase), dann weniger als 2 Stunden dauerte, vor allem bei Mehrgebärenden. In der Austreibungsperiode (zweites Stadium) zeigt sich wie erwartet ein grösserer Unterschied zwischen Mehr- und Eingebärenden und ein deutlicher Einfluss der Epiduralanaesthesie (Verlängerung der Austreibungsperiode).

In Abb. 2 sind die 95. Perzentile der kumulativen Geburtsdauer in Bezug auf die Muttermundsdilatation bei Eintritt bei Nulliparen aufgezeichnet.

Man spricht dann von einer protrahierten Geburt, wenn das tatsächlich aufgezeichnete Partogramm die vorgegebene Kurve nach der rechten Seite verlässt.

(Zhang J. et al. „Contemporary Patterns of Spontaneous Labor With Normal Neonatal Outcomes“ *Obstet. Gynecol.* 2010; 116:1281–87).

#### Kommentar

Die Definition von „normalem“ Geburtsverlauf und „Geburtsstillstand“ haben einen grossen Einfluss auf das Geburtsmanagement und sicher auch die Kaiserschnitttrate. Es ist wichtig festzustellen, dass es in der Eröffnungsphase mehr als 6 Stunden dauern kann, für die Muttermundsdilatation von 4–5 cm, mehr als 3 Stunden von 5–6 cm. Auch wichtig ist die Feststellung, dass Nulliparae und Multiparae ähnlich (langsam) vor 6 cm fortschreiten. Nach 6 cm schreiten Multiparae wesentlich schneller fort. Auch die Dauer der Austreibungsperiode ist wesentlich länger als man klassischerweise dafür gestattet hat. Insbesondere sind die Daten wichtig, weil hier auch ein Vergleich mit und ohne Periduralanaesthesie vorliegt. Der grosse Unterschied zum alten Partogramm Friedman ist die Erkenntnis, dass die Eröffnungsphase weitaus langsamer laufen kann und man trotzdem mit einer spontanen Vaginalgeburt rechnen kann! Ganz wesentlich ist die Erkenntnis, dass die Aktivphase offenbar erst bei 6 cm Muttermundsdilatation beginnt. Das heisst der bisherige „Meilenstein“ 4 cm gilt heute nicht mehr so. Diese Erkenntnisse haben selbstverständlich eine grosse Auswirkung bei der Diagnose „Geburtsstillstand“. Die Autoren schlagen zu Recht vor, dass man ein oberes Limit für das was man noch als normalen Geburtsfortschritt betrachtet, definieren sollte (s. Stufenkurve). Es folgt auch, dass man sicher länger zuwarten kann, vorausgesetzt der Zustand des Kindes und der Mutter(!) erlaubt dies. Kein Fortschritt während 4 Stunden kann normal sein in der frühen Geburtsphase, aber zu lang nach 6 cm (s. Tabelle 1). Der Hauptunterschied des „neuen“ Partogramms der Autoren im Vergleich zur

WHO Vorlage ist, dass die 95. Perzentilelinie eher wie eine Stufenleiter aussieht, da man die Zervixdilatation nicht als kontinuierlichen Prozess ansieht. Dieses Design entspricht mehr der Physiologie der Dilatation und Akzeleration in der späten Eröffnungsperiode. Natürlich sollten die vorliegenden Daten auch in anderen Ländern erhoben und eventuell modifiziert werden. Ich denke jedoch,

dass allein die Erkenntnis, dass die Latenzphase heutzutage wesentlich länger dauert als noch vor 60 Jahren, einen Beitrag leisten könnte „unnötige“ Kaiserschnitte wegen sog. Geburtsstillstand durchzuführen.

Michael K. Hohl

## Mit **Andreafol**<sup>®</sup> beugen Sie Neuralrohrdefekten vor!

Das BAG empfiehlt: «Folsäure-Supplementierung von 0.4 mg 4 Wochen präkonzeptionell bis zur 12. SSW, evtl. ab der 12. SSW Vitamin-Supplementierung.»\*



Z: Folsäure 0.4 mg, I: Primärprophylaxe von Neuralrohrdefekten. D: 1 Tablette täglich.  
KI: Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. UW: Selten allergische Reaktionen, sehr selten gastrointestinale Beschwerden. IA: Folsäureantagonisten, Antiepileptika, Kontrazeptiva, Analgetika in Dauertherapie, gleichzeitige Einnahme von Antacida, die Aluminium- oder Magnesiumsalze enthalten, Zink, Colestyramin. P: 30 und 90 Tabletten. Liste C.

Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Andreafal AG, Binningerstrasse 95, 4123 Allschwil  
Tel. 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch

\*BAG Broschüre: Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit. Dezember 2008.

Kassenpflichtig

**Andreafol**<sup>®</sup>