



*Empfehlungen zur Behandlung von Urogenital-  
infektionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus*

*Experten-Statement*

**TEILNEHMER:**

**UNIV.PROF. DR. ROBERT KRAUSE, SEKTION INFEKTILOGIE UND TROPENMEDIZIN, UNIV.KLINIK F. INNERE MEDIZIN, GRAZ; UNIV.PROF. DR. MARCUS SÄEMANN, ABT. FÜR NEPHROLOGIE & DIALYSE, UNIV.KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, WIEN; UNIV.PROF. DR. THOMAS C. WASCHER, 1. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, HANUSCHKRANKENHAUS, WIEN; UNIV.PROF. DR. ALAIN G. ZEIMET, UNIV.KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE, INNSBRUCK**

## EINLEITUNG

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung, die aufgrund der inhärenten metabolischen Störung und infolge hämodynamischer Veränderungen im Krankheitsverlauf zu zahlreichen akuten und chronischen Komplikationen wie vaskuläre Erkrankungen und Nierenversagen führen kann. Darüber hinaus zeigen klinische Erfahrungen und epidemiologische Studien bei Diabetikern eine gegenüber Stoffwechselgesunden erhöhte Infektanfälligkeit.

Vor der Entdeckung des Insulins und von Antibiotika waren Infektionen wesentlich für die hohe Morbidität und Mortalität von Diabetes-Patienten verantwortlich. In den 1920er Jahren verstarb einer von fünf Diabetikern an einer Infektion, und noch in den 1960er Jahren lag dieses Verhältnis bei >1:20 Patienten [Peleg et al., 2007]. Trotz aller Fortschritte in der Behandlung von Diabetes und Infektionen ist bei Diabetikern das Infektionsrisiko nach wie vor stark erhöht [Shah & Hux, 2003].

## EPIDEMIOLOGIE

Harnwegsinfekte (HWIs) zählen zu den häufigsten Infektionen bei Diabetikern. Das Risiko, innerhalb eines Jahres eine Infektion zu erleiden, liegt für HWIs bei 25 % und für Infektionen der unteren Atemwege bei 30 % [Muller et al., 2005]. In einer kanadischen Untersuchung mussten Frauen mit Diabetes mellitus 6–15 und Männer 3–17mal häufiger aufgrund einer akuten Pyelonephritis hospitalisiert werden [Nicolle et al., 1996].

In einer US-amerikanischen Untersuchung wiesen Frauen mit Diabetes ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für eine Vaginitis und Männer ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für eine Balanitis gegenüber Nichtdiabetikern auf [Grandy et al., 2013]. Das Risiko für HWIs war in der Diabetiker-Gruppe um den Faktor 1,5 erhöht, und die Rezidivrate lag bei Typ-2-Diabetikern zwischen 23 % (HWI) und 30 % (Vaginitis) [Grandy et al., 2013]. Bei bestimmten seltenen, jedoch potentiell lebensbedrohlichen Infektionen wie rhinocerebrale Mukormykose, emphysematöse Cholezystitis oder nekrotisierende Faszitis ist die Prävalenz bei Diabetikern sogar um 50–75 % erhöht [Smitherman & Peacock, 1995; Weissenbacher et al., 2012]. Komplizierte Krankheitsverläufe mit renalen und perirenen Abszessen und/oder Papillennekrosen kommen bei Diabetikern ebenfalls häufiger vor als bei Personen ohne Diabetes, manche treten fast nur bei Diabetikern auf wie z. B. eine emphysematöse Zystitis (in >62 % der Krankheitsfälle), die maligne Otitis externa (ca. 90 % der Fälle) oder die emphysematöse Pyelonephritis (>90 % der Fälle) [Joshi et al., 1999; Pauw, 2000; Soo Park et al., 2006; Grupper et al., 2007].

Darüber hinaus sind genitale Pilzinfektionen bei Diabetikerinnen doppelt so häufig zu beobachten wie bei

Stoffwechselgesunden (46 % vs. 23 %) [Goswami et al., 2000]. Eine kanadische Fallserie zeigte, dass bei adolescenten Mädchen erst aufgrund von schwerwiegenden Vulvovaginitiden ein Typ-2-Diabetes mellitus diagnostiziert wurde [Curran et al., 2011]. In einer Studie von Goswami et al. war in der Gruppe der Diabetikerinnen mit einer Candida-Infektion der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert signifikant höher als in der Kontrollgruppe ohne Infektion [Goswami et al., 2000]. Auch in anderen Untersuchungen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer instabilen diabetischen Stoffwechsellaage (HbA<sub>1c</sub>-Wert >8 %) und der Infektionshäufigkeit sowie komplizierten Krankheitsverläufen [Hikata et al., 2013]. Andererseits können akute Infektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Insulinresistenz verstärken und eine labile Stoffwechselsituation zusätzlich verschlechtern [Yki-Järvinen et al., 1989; Wagenlehner et al., 2010].

Demgegenüber wird das mikrobielle Wachstum insbesondere durch Glukosekonzentrationen zwischen 100 bis 1000 mg/dl (mäßige bis schwere Glukosurie) begünstigt [Geerlings et al., 1999]. Dies erklärt auch das in klinischen Studien beobachtete häufigere Auftreten von Urogenitalinfektionen unter den neuen SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo oder anderen Antidiabetika. [Johnsson et al., 2013a+b; Nyirjesy et al., 2012; 2014; Nyirjesy & Sobel, 2013; Rudofsky et al., 2013]. Die meisten urogenitalen Infektionen unter den SGLT2-Inhibitoren waren milder bis moderater Ausprägung, wiesen das normale Keimspektrum auf und zeigten ein gutes Ansprechen auf die Standardtherapie [Rudofsky et al., 2013].

## A) HARNWEGSINFEKTE

### URSACHEN ERHÖHTER INFEKTANFÄLLIGKEIT BEI DM

Eine erhöhte Infektionsprädisposition wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, zu denen das Alter des Patienten, die Diabetesdauer, der Schweregrad der metabolischen Veränderungen, aber auch das Ausmaß mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen zählen. Die wichtigsten prädisponierenden Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Inwieweit einzelne Faktoren einen besonderen Einfluss auf Inzidenz und Schweregrad einer Infektion ausüben, ist nicht ausreichend beschrieben. Allerdings

ist v. a. bei Diabetikern mit einer langen Krankheitsdauer auch ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Infektionsverlauf zu erwarten [Fünfstück et al., 2011].

### PATHOGENESE

Die wichtigsten Erreger von HWIs sind uropathogene *E. coli* (UPEC), die bei 70–95 % der ambulant erworbenen HWIs vorkommen [Säemann & Weichhardt, 2005]. Dies betrifft auch Patienten mit Diabetes mellitus, während andere Mikroorganismen wie Enterokokken, Staphylokokken, Proteus- und Klebsiella-Spezies deutlich

**Tabelle 1**  
**Diabetes-bedingte Faktoren, die zu Harnwegsinfektionen prädisponieren**

- Mikroangiopathie und endotheliale Dysfunktion
- Beeinträchtigung glomerulärer und tubulärer Funktionen
- Polyneuropathie und autonome Neuropathie
- Blasenentleerungsstörungen
- Restharnbildung
- Glukosurie (Glukose als Nährboden für Bakterien)
- Chronische Hyperglykämie und oxidativer Stress
- Azidotische Stoffwechselsituation
- Störungen der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen
- Sekretionsdefizite von Tamm-Horsfall-Protein, Defensinen, sekretorischen IgA u. a.
- Beeinträchtigung immunologischer Abwehrmechanismen – Granulozytenfunktionsstörungen
- Mangel an Östrogenen/latenter Hypogonadismus
- Störungen der Laktobazillenflora u. a. Keimen der physiologischen Mikroflora

*modifiziert nach Fünfstück et al., 2011*

seltener nachgewiesen werden [Naber et al., 2008].

Nicht alle im Harntrakt auftretenden Mikroorganismen sind in der Lage, eine Infektion auszulösen. Die Bakterien müssen über spezifische Pathogenitätseigenschaften verfügen, die ihnen die dauerhafte Besiedelung des Harntraktes und ihre Vermehrung erlauben. Zu den wichtigsten Virulenzfaktoren der UPEC zählen Adhäsine, Flagellen, Toxine, Eisenaufnahmesysteme, Bildung einer Polysaccharidkapsel und spezifische Stoffwechselwege (z. B. Glukoneogenese) [Hörl, 2011].

Unter normalen Bedingungen verhindern wirtsspezifische Abwehrmechanismen die Kolonisation pathogener oder fakultativ pathogener Keime im Harntrakt,

deren Adhäsion am Uroepithel und Invasion in das Urogenitalsystem. Die Interaktion zwischen Pathogenen und Wirtszellen führt zu einer Aktivierung und Expression verschiedener Zytokine sowie zum Recruitment von Granulozyten, Makrophagen, Monozyten und anderen immunregulatorischen Zellen am Ort der bakteriellen Invasion [Fünfstück et al., 2011].

Die Wirksamkeit lokaler Abwehrmechanismen hängt überwiegend von der Funktionsfähigkeit der Granulozyten ab [Bagdade et al., 1978; Nolan et al., 1978]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus belegen klinische Beobachtungen eine gestörte Funktion der neutrophilen Granulozyten mit mangelnder Phagozytoseaktivität und reduziertem oxidativen Burst (= geringere Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen; reactive oxygen species=ROS) sowie eine beschleunigte Diapedese und vermehrte Freisetzung früher, proinflammatorischer Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-6) [Joshi et al., 1999; Esposito et al., 2002; Turina et al., 2005].

Urin enthält lösliche Rezeptormoleküle, die vor pathogenen Keimen schützen, indem sie die bakterielle Adhäsion verhindern wie z. B. an Fimbrien gebundene Rezeptoroligosaccharide oder Glykokonjugate.

### DIAGNOSTISCHE ABKLÄRUNG

Die Symptome eines HWI bei Patienten mit Diabetes entsprechen jenen, die auch bei Patienten ohne Diabetes auftreten. Im fortgeschrittenen Diabetesstadium können allerdings die Symptome durch die periphere und autonome Neuropathie weitgehend maskiert vorliegen. Zusätzlich zur ausführlichen Anamnese und Symptomevaluierung ist eine körperliche Untersuchung und bei Vorliegen von Symptomen immer eine Urinuntersuchung einschließlich mikrobieller Diagnostik erforderlich. Dies gilt umso mehr bei persistierenden Symptomen und rezidivierenden Infekten ( $\geq 2$  HWIs/6 Monate; bzw.  $\geq 3$ /Jahr).

**Tabelle 2**  
**Faktoren, die das Ausmaß an Diagnostik und Antibiotikatherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus bestimmen**

<b>Anamnese</b>	Häufig rezidivierende/rekurrierende Infekte (>2 Ereignisse/6 Monate bzw. >3 Ereignisse/Jahr)
<b>Klinische Befunde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsbild (unkompliziert oder kompliziert)</li> <li>• Nachweis von Obstruktionen, manifeste Organschäden (Harnabflussstörung)</li> <li>• Blasenentleerungsstörungen, Reflux</li> </ul>
<b>Stoffwechsellage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämien               <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA<sub>1c</sub>-Wert &gt;9%</li> <li>– BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Nachweis manifester diabetischer Spätkomplikationen</li> </ul>
<b>Renale Situation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifeste/progrediente Nephropathie</li> <li>• Albumin-/Proteinurie</li> <li>• Einschränkung der GFR (&lt;50 ml/min)</li> <li>• Glukosurie</li> </ul>
<b>Mikrobiologische Aspekte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keimzahl, Erreger, Mischinfektion, Resistenz-/Sensibilitätsverhältnisse (ESBL, MRSA)</li> </ul>

*modifiziert nach Fünfstück et al., 2011*





Weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) können im Einzelfall zum Ausschluss komplizierender Faktoren (anatomische Anomalien) erforderlich sein.

Neben dem klinischen Bild der Infektion sind die Lokalisation der Infektion und die Nierenfunktion abzuklären. Darüber hinaus sollte auch die Stoffwechselsituation evaluiert werden, da eine klinisch manifeste Infektion die Neigung zu einer Stoffwechselentgleisung verstärken und den Insulinbedarf massiv erhöhen kann [Fünfstück et al., 2011]. (Tabelle 2)

### **Unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfekte**

Ein HWI gilt als unkompliziert, wenn im Harntrakt weder funktionelle oder anatomische Anomalien noch Nierenfunktionsstörungen und andere Begleiterkrankungen vorliegen, die einen HWI begünstigen oder den Verlauf negativ beeinflussen (z. B. Leberinsuffizienz, HIV).

Eine Harnwegsinfektion bei sonst gesunden Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselslage wird als unkompliziert angesehen [Wagenlehner et al., 2010].

Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten. Harnwegsinfektionen bei ansonsten gesunden Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechselslage können eine Insulinresistenz verstärken und eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern. Hinweise für eine instabile Stoffwechselslage sind: HbA<sub>1c</sub>-Wert >9% mit Neigungen zu Hypo- und Hyperglykämien, Patienten mit einer manifesten diabetischen Nephropathie (ab Stadium 2: Albuminausscheidung >200 mg, Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (IV).

### **Akute unkomplizierte Zystitis**

Die Symptome einer akuten unkomplizierten Zystitis beschränken sich nur auf den unteren Harntrakt: Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), imperativer Harndrang, Strangurie, Pollakisurie oder Schmerzen oberhalb der Symphyse.

Häufig kann die Diagnose bereits anhand der beiden Kardinalsymptome Dysurie und Strangurie gestellt werden.

### **Pyelonephritis**

Eine akute unkomplizierte Pyelonephritis ist meist durch die Symptome Flankenschmerz, ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (>38 °C) charakterisiert, wobei die Kardinalsymptome einer Zystitis fehlen können [Grabe et al., 2011]

## **BEHANDLUNGSSTRATEGIEN**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselslage entsprechen die Therapieempfehlungen für HWIs grundsätzlich jenen, die auch für stoffwechselgesunde Patienten gelten.

Die überwiegende Mehrheit der Urogenitalinfektionen bei Diabetikern sind unkompliziert und können in der Regel mit den etablierten Therapieoptionen für Patienten ohne Risikofaktoren für komplizierte Harnwegsinfektionen erfolgreich behandelt werden.

### **Aktuelle Resistenzsituation und Auswahl des Antibiotikums**

Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sind das Erregerspektrum, die Empfindlichkeit des Erregers, die Effektivität der antimikrobiellen Substanz sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation zu berücksichtigen [Weissenbacher et al., 2012].

Der österreichische Resistenzbericht AURES 2012 weist bei invasiven *E. coli* eine Resistenzrate gegenüber Aminopenicillinen von rund 50% und gegenüber Chinolonen von 21% aus [Apfalter et al., 2013]. Die Resistenzrate gegen Aminoglykoside für *E. coli* liegt bei 6,3%. Die Resistenzrate von *E. coli* bei Dritt-Generationscephalosporinen liegt bei 9%, der ESBL-Anteil bei 14%. Die höchsten Resistenzraten, sowohl für *E. coli* insgesamt als auch im Speziellen für ESBL-bildende *E. coli* zeigen die Fluorochinolone mit rund 18,2% bzw. 78,3% und Sulfamethoxazol/Trimethoprim mit 26,0% bzw. 75,3% [Apfalter et al., 2013].

Die *E. coli*-Resistenz bei Isolatzen aus Harnkulturen liegt bei Chinolonen bei 18%, bei Dritt-Generationscephalosporinen bei 6,6%, bei Aminoglykosiden bei 5,7% und bei Aminopenicillinen bei rund 45%.

Aufgrund der hohen Resistenzraten sind auch Ampicillin und Amoxicillin plus  $\beta$ -Lactamasehemmer für die empirische Kurzzeittherapie unkomplizierter HWIs in europäischen Leitlinien nicht mehr Mittel der ersten Wahl [Wagenlehner et al., 2011; Hörl, 2011]. In Österreich liegt die *E. coli*-Resistenz bei Aminopenicillinen plus  $\beta$ -Lactamasehemmer (Amoxicillin/Claviulansäure oder Ampicillin/Sulbactam) bei 12% (niedergelassener Bereich) und 16% (stationärer Bereich).

In den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology und der deutschen S3-Leitlinie HWI werden daher Fosfomycin, Pivmecillinam und Nitrofurantoin, die auch in Österreich niedrige Resistenzraten aufweisen, als Mittel der ersten Wahl empfohlen (siehe Tabelle 3) [Grabe et al., 2011; Wagenlehner et al., 2010 +2011].

### **Asymptomatische Bakteriurie**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselslage ohne anatomische Obstruktion muss eine asymptomatische Bakteriurie (ASB) nicht antibiotisch behandelt werden [Harding et al., 2002; Meidland et al., 2006]. Bei diesen Patienten hat eine Antibiotika-Therapie weder einen Einfluss auf die Entwicklung einer symptomatischen Infektion noch auf die Häufigkeit einer Zystitis bzw. Pyelonephritis, noch vermag sie, die Hospitalisierungsrate der Patienten zu reduzieren [Semetkowska-Jurkiewicz et al., 1995]. Ferner erwies sich eine antimikrobielle Therapie der ASB auch in Bezug auf die Eradikation der Bakteriurie einer Nichtbehandlung als nicht überlegen [Harding et al., 2002; Dalal et al., 2009].

Eine asymptomatische Bakteriurie gilt nicht als Infektion und muss bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselslage nicht therapiert werden.



Bei Vorliegen einer dekompensierten diabetischen Stoffwechsellaage und von Begleiterkrankungen oder weiteren komplizierenden Faktoren sollte eine antibiotische Behandlung der ASB allerdings erwogen werden [Boyko et al., 2005]. Dabei muss die individuelle klinische Situation gegen die Risiken der Behandlung, wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und eine Reinfektion mit resistenten Erregern, berücksichtigt werden.

Bei diabetischen Schwangeren muss jegliche Form der ASB abgeklärt und Antibiogramm-gerecht behandelt werden, da schon bei nicht-diabetischen Schwangeren eine 20–30-fach erhöhtes Risiko besteht, eine Pyelonephritis zu entwickeln (Gesunde 2%) sowie ein hohes Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges kindliches Geburtsgewicht [Nicolle et al., 2005]. Daher sollte bei allen Schwangeren im ersten Trimenon stets ein Screening mittels Harnuntersuchung und -kultur durchgeführt werden. Bei Schwangeren mit pathologischem OGTT und Diabetes jeglichen Typs, inklusive einem Gestationsdiabetes, je nach Stoffwechsellaage in ein- bis drei-wöchentlichen Abständen, bis eine ASB ausgeschlossen ist.

Insbesondere bei diabetischen Patienten, die sich einer operativen (schleimhauttraumatisierenden) Intervention im Harntrakt unterziehen müssen, ist vor dem Eingriff eine nach Antibiogramm festgelegte antimikrobielle Therapie der ASB durchzuführen [Nicolle et al., 2005].

Tabelle 3 Empfehlung zur oralen Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis		
Substanz	Tagesdosierung	Dauer
<b>Mittel der 1. Wahl</b>		
Fosfomycin/ Trometamol	3000 mg 1-mal	1 Tag
Nitrofurantoin	50 mg 4-mal tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin	100 mg 2-mal tgl.	5 Tage
Pivmecillinam	200 mg 2-mal tgl.	7 Tage
Pivmecillinam	400 mg 2-mal tgl.	3 Tage
<b>Mittel der 2. Wahl</b>		
Ciprofloxacin	250 mg 2-mal tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500 mg 1-mal tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250 mg 1-mal tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400 mg 2-mal tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200 mg 2-mal tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100 mg 2-mal tgl.	3 Tage
<b>Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (Escherichia-coli-Resistenz &lt; 20 %)</b>		
Cotrimoxazol	160/800 mg 2-mal tgl.	3 Tage
Trimethoprim	200 mg 2-mal tgl.	5 Tage
RT = Retardform (= makrokristalline Form)		
<i>modifiziert nach Fünfstück et al., 2011</i>		

### Symptomatische Infektionen

**Akute unkomplizierte Zystitis:** Diabetiker mit einer unkomplizierten Zystitis weisen ein ähnliches Erregerspektrum auf wie Nichtdiabetiker und sollten daher wie diese behandelt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit erst kurzer Diabetesdauer und stabiler Stoffwechsellaage ohne nachweisbare kardiovaskuläre Schäden oder eine diabetische Nephropathie.

Liegen komplizierende Faktoren vor, richtet sich die Behandlung nach der mikrobiologischen Diagnostik und Erregeridentifizierung. Bei ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen bzw. Stoffwechseldekompensationen sollte eine stationäre Behandlung des Patienten erwogen werden.

Bei der unkomplizierten Zystitis sollte eine möglichst kurzzeitige Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden.

**Pyelonephritis:** Die Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Diabetikern mit stabiler Stoffwechsellaage entspricht dem Vorgehen bei Nichtdiabetikern (Tabelle 4). Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind jedoch 10–14 Tage notwendig. Leidet der Patient unter Übelkeit und Erbrechen bzw. drohen eine Stoffwechseldekompensation sowie eine Progression der Organkomplikation und bei Hinweisen auf eine beginnende Urosepsis sind eine stationäre Aufnahme und eine iv.-Therapie indiziert [Joshi et al., 1999]. Bei Fieber sollten zusätzlich Blutkulturen angelegt werden.

Bei einer akuten Pyelonephritis ist eine Behandlung so früh wie möglich zu beginnen, wobei Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. Generation Mittel der Wahl sind.

### PRÄVENTION VON HWIS

Zur Prophylaxe rezidivierender HWIs stehen nach Ausschluss prädisponierender Faktoren sowohl verhaltenstherapeutische als auch medikamentöse und supportive Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Im Allgemeinen ist durch eine sorgfältige Hygiene eine gute Schutzwirkung erreichbar, wobei eine falsche oder übertriebene Intimhygiene durch die Störung der lokalen protektiven Vaginalflora kontraproduktiv ist. Antibakterielle und antiseptische Substanzen sollten zur Hautreinigung vermieden und vorzugsweise Seifen auf Tensidbasis sowie zur Körperreinigung hautschonende und rückfettende Waschlotionen verwendet werden. Dusch- und Halbbäder sind Vollbädern vorzuziehen, da sie ein Aufquellen der Haut mit Rhagadenbildung und damit ein Eindringen von Keimen verhindern [Weissenbacher et al., 2012].

Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung eines HWI ist bei Diabetikern die weitestgehend und langfristig normoglykämische Stoffwechseleinstellung, zumal Hypo- und Hyperglykämien – insbesondere nach operativen Eingriffen – mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines HWI verbunden sind [Golden et al., 1999].

Neben einer kontinuierlichen Antibiotika-Gabe in reduzierter Dosis kommen auch nichtantibiotische



**Tabelle 4**  
**Empfehlung zur oralen Antibiotikatherapie bei der unkomplizierten Pyelonephritis bei leichten bis mittelschweren Verlaufsformen**

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
<b>Mittel der 1. Wahl</b>		
Ciprofloxacin <sup>a</sup>	500–750 mg 2-mal tgl.	7–10 Tage
Ciprofloxacin RT	1000 mg 1-mal tgl.	7–10 Tage
Levofloxacin	(250–) 500 mg 1-mal tgl.	7–10 Tage
Levofloxacin	750 mg 1-mal tgl.	5 Tage
<b>Mittel der 2. Wahl</b> (gleiche klinische Effektivität, mikrobiologisch nicht gleichwertig mit Fluorchinolonen)		
Cefpodoximproxetil	200 mg 2-mal tgl.	10 Tage
Ceftibuten	400 mg 1-mal tgl.	10 Tage
<b>Bei bekannter Erregerempfindlichkeit</b> (nicht zur empirischen Therapie)		
Cotrimoxazol	160/800 mg 2-mal tgl.	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure <sup>b,c</sup>	0,875/0,125 g 2-mal tgl.	14 Tage
Amoxicillin/Clavulansäure <sup>b,c</sup>	0,5/0,125 g 3-mal tgl.	14 Tage
RT = Retardform.		
<sup>a</sup> Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen.		
<sup>b</sup> Nicht bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht.		
<sup>c</sup> Vorzugsweise für grampositive Erreger.		
<i>Wagenlehner et al., 2011</i>		

war die Einnahme von OM-89 (4 Studien, 891 Patienten) mit einer signifikanten Reduktion der Infektepisoden um 39% (RR 0,61) verbunden. Die vaginale Vakzine Urovac zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion (RR 0,81), und die vaginale Östrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen ergab einen Trend einer besseren Wirksamkeit gegenüber Placebo (RR 0,42).

Cranberries (großfrüchtige Moosbeeren) zeigten in dieser Metaanalyse ebenfalls eine signifikante Reduktion rezidivierender HWIs (RR 0,53). Verschiedene klinische Studien zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion von rezidivierenden HWIs, sodass die aktuelle Cochrane-Metaanalyse keine signifikante Überlegenheit von Cranberry-Formulierungen gegenüber Placebo (RR 0,86) erbrachte [Jepson et al., 2012].

Moos- und Preiselbeeren können durch ihren Gehalt an Proanthozyanidin die Bindungsfähigkeit der P-Fimbrien von *E. coli* an der Urothelzelle senken, wobei eine standardisierte Dosis von 72 mg Proanthozyanidin/Tag als effektivste Dosis ermittelt wurde [Howell et al., 2010].

Akupunktur war in zwei kleinen Studien mit einer signifikanten Reduktion von HWI verbunden (RR 0,48) [Beerepoot et al., 2013].

Auch die Einnahme von täglich 2 g D-Mannose (gelöst in 200 ml Wasser) oder 50 mg Nitrofurantoin führte gemäß einer prospektiv randomisierten Studie zu einem signifikant niedrigerem HWI-Risiko ( $p < 0,0001$ ; absolute Risikoreduktion 45%), wobei unter D-Mannose weniger Rezidive (14,6% vs. 20,4%, n.s.) und deutlich weniger Nebenwirkungen auftraten als unter Nitrofurantoin ( $p < 0,0001$ ) [Kranjcec et al., 2013].

Maßnahmen zur Prävention von HWIs zur Anwendung. Zu diesen zählen u. a. orale oder intravaginale Probiotika (Lactobazillen), Moos- und Preiselbeeren, Akupunktur, oraler oder intravaginaler Einsatz von Östrogen, vaginale Vakzination (Urovac) und das orale Immunstimulans OM-89 (Uro-Vaxom). In einer rezenten Metaanalyse Placebo-kontrollierter, randomisierter Studien (17 Studien mit insgesamt 2165 Patienten) wurden nicht-antibiotische Prophylaxemaßnahmen untersucht [Beerepoot et al., 2013]. OM-89 ist ein lyophilisiertes Bakterienlysat von 18 verschiedenen uropathogenen *Escherichia coli*-Stämmen. In der Metaanalyse

## B) VULVOVAGINALKANDIDOSE

Der häufigste Erreger einer Vulvovaginalkandidose ist *Candida albicans* (über 90%), ein sich durch Ab sprossung vermehrender Hefepilz [Mendling, 2012]. Die Hefepilzkolonisation hängt vom Glukoseangebot des Vaginalmilieus ab, das östrogenabhängig zyklisch unterschiedlich ausgebildet ist. *C. albicans* besitzt Östrogenrezeptoren und bevorzugt ein östrogenisiertes Scheidenmilieu. Eine Besiedelung durch *Candida*-Spezies kann daher bei rund 20% der gesunden Frauen im gebärfähigen Alter und bei mindestens 30% in der späten Schwangerschaft sowie bei immunsupprimierten Patientinnen gefunden werden, während Mädchen in der hormonalen Ruhephase und länger postmenopausale Frauen selten von einer vaginalen Kolonisation betroffen sind [Mendling, 2012].

Die Vulvovaginalkandidose ist immer eine opportunistische Infektion, die neben der Kolonisation eine

Disposition des Wirtsorganismus benötigt. Dies zeigt sich insbesondere bei Patientinnen mit Diabetes mellitus, die neben einer Abwehrschwäche auch erhöhte Glukosekonzentrationen in vaginalen Epithelzellen aufweisen, an welche die Hefepilze bevorzugt binden [de Leon et al., 2002]. So war in einer Untersuchung die Funktionsfähigkeit der Neutrophilen unter hyperglykämischen Bedingungen mit Ketose stark beeinträchtigt, und die *Candida*-Pilze wurden glukoseabhängig nur in etwa 13–23% abgetötet [Wilson & Reeves, 1986]. Weiters ist die Phagozytoseaktivität von Leukozyten gegenüber virulenten *Candida*-Stämmen bei Diabetikerinnen mit schlechter Blutzuckereinstellung signifikant beeinträchtigt [Bohannon, 1998], wobei in einer Studie gezeigt werden konnte, dass die Optimierung der Blutzuckerwerte mit einer signifikanten Erhöhung der Phagozytoseaktivität einhergeht [Lecube et al., 2011].

## SYMPTOME

Typische Symptome umfassen Juckreiz, Brennen, Rötung und nicht riechenden Ausfluss, allerdings leiden nur 35–40% der Frauen, die genitalen Juckreiz angeben, tatsächlich unter einer Vulvovaginalkandidose [Mendling et al., 2013].

## DIAGNOSE

Anamnestisch sind bereits Fragen zu oben genannter Symptomatik hinweisend auf eine Vulvovaginalkandidose.

Die klinische Untersuchung und der Nachweis von Hefepilzen ergänzen die korrekte Diagnose. In klinisch und mikroskopisch unklaren Fällen bzw. bei chronisch rezidivierenden Fällen sollte eine Pilzkultur mit Erregerdifferenzierung und Resistenztestung (Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration [MHK]) erfolgen [Mendling et al., 2013].

## THERAPIE

Alle vaginalen Zubereitungsformen von Polyenen, Imidazolen und Ciclopiroxolamin sowie orale Triazole (Fluconazol, Itraconazol) sind bei *Candida albicans* ebenbürtig. Orale Triazole dürfen jedoch in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden. Schließt die Kandidose die Region der Vulva außerhalb des Introitus vaginae oder die Inguinalregion mit ein, sollte eine antimykotische Hautcreme für die Dauer von etwa einer Woche zweimal täglich appliziert werden.

Bei einer Vulvovaginalkandidose ist die antimykotische Therapie in den meisten Fällen erfolgreich.

Eine Infektion mit *Candida glabrata* verursacht bei Nichtdiabetikern meist keine vaginalen Beschwerden und ist durch eine intrinsische Resistenz gegen Azol-Antimykotika gekennzeichnet, sodass ein Therapieversuch nur in Ausnahmefällen empfohlen wird [Mendling et al., 2012; Ginter-Hanselmayer, 2009]. Bei Diabetikerinnen ist nicht nur die Kolonisation durch *Candida glabrata* wesentlich häufiger, sondern diese Subspezies ist nicht selten für rezidivierende symptomatische Schübe von Vulvovaginitiden verantwortlich [Goswami et al. 2006]. Die Therapien der Wahl sind 14 Tage lang intravaginal Ciclopiroxolamin (in Österreich nur über die internationale Apotheke erhältlich) oder Nystatin (Nystatin Ovula 1 (–2)x tgl. über 14 Tage; bzw. als Creme Magistraliter Rezept: 100.000 Nystatin per 4g, preserved with methylparaben 0,24% m/m and propylparaben 0,024% m/m; im äußeren Bereich der Vulva: Candio Hermal Soft- bzw. Mycostatin Zink-Paste); bei Versagen 2x400mg Posaconazol oder Voriconazol 2x400mg Tag 1 gefolgt von 2x200mg ab Tag 2 (CAVE: die beiden letzten Azole sind teuer!) gleichzeitig mit einer lokalen Ciclopiroxolamin- und/oder Nystatin-Therapie für 15 Tage. Flucytosin intravaginal oder Borsäure intravaginal sind in Österreich nicht erlaubt bzw. nicht verfügbar [Ginter-Hanselmayer, 2009].

*Candida krusei* verursacht nur selten eine Vaginalkandidose und sollte wegen der Resistenz gegen orale Triazole lokal mit Imidazolen oder Ciclopiroxolamin bzw. Nystatin behandelt werden. Allerdings liegen dazu keine Studien vor. Eine vaginale Behandlung mit Clotrimazol im ersten Trimester einer Schwangerschaft reduziert die Rate von Frühgeburten [Mendling et al., 2012].

Obwohl es nicht erforderlich ist, die vaginale Candida-Kolonisation bei gesunden Frauen zu therapieren, wird eine vaginale Antimykotikagabe in Deutschland im dritten Trimester einer

**Tabelle 5**  
**Empfohlene Therapie der genitalen Kandidose**

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
<b>Mittel der ersten Wahl: Imidazolderivate</b>		
Clotrimazol	100 mg Vaginaltabletten 1x tgl. oder 200 mg Vaginaltabletten 1x tgl. oder 500 mg Vaginaltablette	6 Tage 3 Tage Einzelgabe
Econazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2x tgl. im Abstand von 12 Stunden oder 150 mg Vaginalzäpfchen 1x tgl.	3 Tage
Fenticonazol	600 mg Vaginalkapsel 1x tgl. (bei Bedarf Wiederholung)	
Isoconazol	150 mg Vaginalzäpfchen 2x tgl. im Abstand von 12 Stunden oder 150 mg Vaginalzäpfchen 1x tgl. oder 600 mg Vaginalzäpfchen	3 Tage Einzelgabe
<b>Alternativtherapie: lokal wirksame Polyenantimykotika</b>		
Nystatin	100.000 IU Vag. Ovula 1x (–2x) täglich äußerlich Vulva/Dammbereich Candio Hermal Soft- bzw. Mycostatin Zink-Paste	10–14 Tage
Amphotericin	Mysteclin Vag. Ovula 1x tgl. 50 mg in Kombi mit Tetrazyklin 100 mg (CAVE KI in Schwangerschaft) Alternativ: Ambisone Spüllösung 50 mg in 250 ml Glucose 2x tgl.	10–14 Tage
<b>Orale systemische Therapie bei massiver Erstinfektion</b>		
Fluconazol	150 mg als Einzeldosis oder 50 mg 1x tgl. bei immunsupprimierten Patienten: 100 mg 1x tgl. oder	7–14 Tage 14 Tage
Itraconazol	100 mg 2x 2 Kapseln tgl. (postprandial) oder 100 mg 1x 2 Kapseln tgl.	1 Tag 3 Tage

Ginter-Hanselmayer, 2009





Schwangerschaft empfohlen, um die Rate des „Mundsoors“ und der „Windeldermatitis“ bei reifen gesunden Neugeborenen zu verringern [Mendling et al., 2012]. Das gilt in besonderem Maße auch bei diabetischen Schwangeren.

### RISIKOFAKTOREN FÜR VULVOVAGINAL-KANDIDOSEN BEI DIABETIKERINNEN

Nyirjesy und Sobel haben folgende prädisponierende Faktoren zu primären und rezidivierenden Episoden von Vulvovaginitiden bei Diabetikerinnen identifiziert: Neben schlecht eingestellten Blutzuckerwerten als Risikofaktor Nummer eins sind Antibiotika-, Glucocorticoid- und andere immunsuppressive Therapien, eine zusätzlich bekannte generelle Atopie, orale Kontrazeption und eine bestehende Schwangerschaft, aber auch oral-genitaler Sexualkontakt als wichtige Faktoren zu nennen [Nyirjesy, 2013].

### REZIDIVPROPHYLAXE BEI CHRONISCHER VULVOVAGINALKANDIDOSE

Bei Diabetikerinnen kommt der optimalen Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage in der Rezidivprophylaxe der Vulvovaginalkandidosen eine absolute Schlüsselfunktion zu.

Auch ist bei Diabetes mellitus die Behandlung des Partners bei geringsten Symptomen und entsprechender Kolonisierung angezeigt [Nyirjesy & Sobel, 2013].

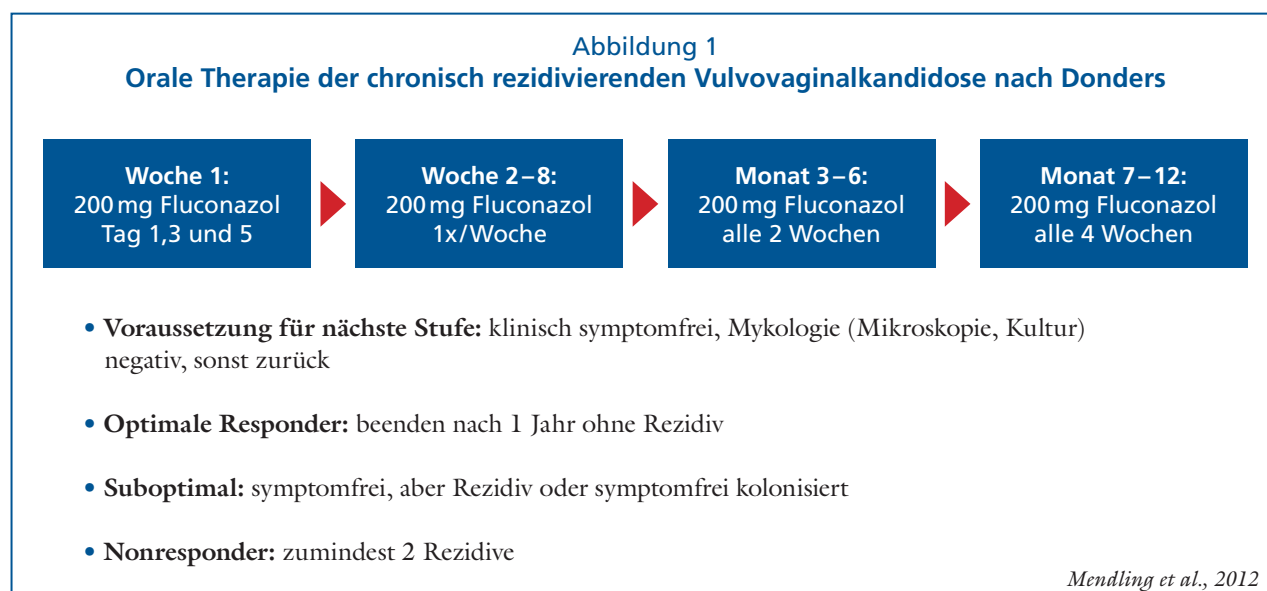
Die chronisch-rezidivierende Vulvovaginalkandidose mit mindestens vier Rezidiven jährlich wird intermittierend mit einer oralen Suppressionstherapie behandelt, wobei vor Beginn der Langzeittherapie stets die Diagnose durch Klinik, Nativpräparat und Pilzkultur mit Artbestimmung bestätigt werden muss [Ginter-Hanselmayer, 2009]. Die Rückfallquote bei wöchentlicher bis monatlicher oraler Fluconazoltherapie über rund sechs Monate liegt in bisherigen Studien nach dem Ende der Suppressionstherapie bei etwa 50% [Mendling et al., 2012].

Patientinnen, die unter häufigen Rezidiven leiden, haben oft einen besonders hohen Leidensdruck.

Gute Ergebnisse werden mit einem Fluconazolregime nach Donders erzielt, bei dem initial in der ersten Woche an drei Tagen je 200 mg Fluconazol und bei Beschwerde- und Pilzfreiheit eine Dosis-reduzierende Erhaltungstherapie über ein ganzes Jahr mit 1x 200 mg pro Monat gegeben werden (Abbildung 1) [Donders et al., 2008]. In dieser Studie waren von 117 eingeschlossenen Frauen mit mindestens vier Episoden einer Vulvovaginalkandidose pro Jahr fast 90% der Patientinnen nach 6 Monaten und 77% der Patientinnen nach einem Jahr krankheitsfrei.

Der Stellenwert von sogenannten probiotischen Therapien inkl. der Milchsäurebakterien, die zum Ansäuern des Scheidenmilieus führen, ist derzeit als effiziente Vorbeugung nicht eindeutig bewiesen und bleibt umstritten, obwohl immer wieder kleinere Studien auf einen prophylaktischen Nutzen hinweisen [Vicariotto et al., 2012]. Die Tatsache, dass jene Umstände, welche die natürlich vorhandene mikrobielle Besiedlung der Scheide zerstören (wie Antibiotikatherapie, Intimpflege mit pH-neutralen Waschlotionen oder Seifen sowie vaginale Applikation von Medikamenten und Präparaten zur Empfängnisverhütung), das Auftreten von Vulvovaginalkandidosen stark begünstigen, weist auf die Wichtigkeit einer lokalen vaginalen Homöostase für deren Vermeidung hin.

Alle Maßnahmen, die ein physiologisches Milieu mit entsprechender Scheidenflora mit einem pH-Wert von 4 bis 4,5 aufrechterhalten bzw. wiederherstellen, sind vorteilhaft und müssen als unterstützende Vorkehrungen in der Vermeidung von rezidivierenden Kandidosen insbesondere beim Diabetes mellitus angesehen werden. Allerdings sind die Hausmittel wie die lokale Anwendung von Naturjoghurt und Buttermilch wegen der Gefahr von Sekundärinfektionen bei Diabetikern mit einer ohnehin reduzierten Immunlage nicht indiziert.





## Fazit für die Praxis

- *Diabetes mellitus ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung urogenitaler Infektionen, da die metabolische Störung mit einer Beeinträchtigung lokaler und systemischer Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus verbunden ist.*
- *Bei Diabetikern ist daher die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie sowie von Harnwegs- und anderen Infektionen deutlich höher als bei stoffwechselgesunden Patienten.*
- *Bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage können Harnwegsinfektionen die Insulinresistenz verstärken und eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern.*
- *Langfristig ist daher die normoglykämische Stoffwechseleinstellung die wichtigste Voraussetzung, um die lokalen Abwehrmechanismen gegenüber potentiell pathogenen Mikroorganismen zu stabilisieren und rezidivierende Infektionen zu vermeiden.*
- *Die überwiegende Mehrzahl der Urogenitalinfektionen bei Diabetikern sind unkompliziert und können in der Regel mit den etablierten Therapieoptionen erfolgreich behandelt werden.*
- *Bei unkomplizierten symptomatischen Infektionen (Zystitis, Pyelonephritis) gelten Fluorchinolone, Pivmecillinam und Fosfomycin als Antibiotika der ersten Wahl. Die Therapiedauer beträgt in Abhängigkeit vom Antibiotikum und der gewählten Dosierung 3 bis 7 Tage.*
- *Komplizierte Harnwegsinfektionen bedürfen einer interdisziplinären Abklärung und meist einer längeren Therapie (z. B. 10 bis 14 Tage).*
- *Die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht indiziert, außer bei Schwangeren und Patienten, die sich einem schleimhautverletzenden endourologischen Eingriff unterziehen müssen.*
- *Die Therapie einer Vulvovaginalkandidose ist mit Candida albicans-wirksamen Antimykotika durchführbar und in über 80% der Fälle erfolgreich.*
- *Viele Diabetiker wissen nicht, dass sie ein erhöhtes Risiko für Urogenitalinfektionen besitzen.*
- *Eine entsprechende Aufklärung über präventive Verhaltensmaßnahmen kann dazu beitragen, dass Infektionen verhindert oder zumindest frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.*



- Apfalter P, Fluch G, Metz-Gercek S, et al. Resistenzbericht Österreich AURES 2012. Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2013. Im Internet abrufbar unter: <http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/>
- Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27(6):677-81
- Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190(6):1981-9
- Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(3):451-6
- Boyko EJ, Fibm SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005;161(6):557-64
- Curran J, Hayward J, Sellers E, Dean H. Severe vulvovaginitis as a presenting problem of type 2 diabetes in adolescent girls: a case series. *Pediatrics* 2011;127(4):e1081-5
- Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, et al. Long-term *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):491-7
- de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002;2:1
- Donders G, Bellen G, Byttebier G, et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):613.e1-9
- Esposto K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072
- Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Stein G. Ursachen und Folgen von Harnwegsinfektionen bei Diabetes mellitus. *Chemother J* 2011;20:193-199
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26(3-4):259-65
- Ginter Hanselmayer G. Genitale Candidose. In: Stary A, Tschachler E, Heller-Vitouch C, et al. Leitlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections erstellt von der Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie 2009;S26-27
- Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(9):1408-14
- Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, et al. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect* 2000;41(2):162-6
- Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglani S, Latif AA, Kochupillai N. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006;52(2):111-7
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2011
- Grandy S, Fox KM, Hardy E. Prevalence and recurrence of urinary tract and genital infections among adult with and without type 2 diabetes mellitus in general population; A longitudinal cohort study. *J Diabetes Res Clin Metab* 2013;2:5
- Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):47-53
- Harding GKM, Zbanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83
- Hikata T, Iwanami A, Hosogane N, et al. High preoperative hemoglobin A1c is a risk factor for surgical site infection after posterior thoracic and lumbar spinal instrumentation surgery. *J Orthop Sci*. 2014;19(2):223-8
- Hörl WH. Harnwegsinfektionen. *Internist* 2011;52:1026-31
- Howell AB, Botto H, Combescurie C, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94
- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321
- Johnson KM, Praszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013a;27(5):473-8
- Johnson KM, Praszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013b;27(5):479-84
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Krachmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;25:1906-1912
- Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2013;32:79-84
- Lecube A, Pachón G, Petriz J, et al. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One*. 2011;6(8):e23366
- Meidland R, Geerlings SE, Stolk RP, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:2222-7
- Mendling W, Brasch J; German Society for Gynecology and Obstetrics; Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics; German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists; German Speaking Mycological Society. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses* 2012;55 Suppl 3:1-13
- Mendling W, Friese K, Mylonas I, et al. Vulvovaginalkandidose. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII), Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG). Publiziert bei: AWMF online, Stand 12/2013
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):281-8
- Naber KG, Schito GC, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *European Urology*. 2008;54: 164-78
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al.; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54
- Nicolle LE, Friesen D, Harding GKM, Roos LL. Hospitalisation for acute pyelonephritis in Manitoba Canada during the period from 1989 to 1992: impact of diabetes, pregnancy and aboriginal origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1051-1056
- Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27(9):889-94
- Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital Mycotic Infections With Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Clinical Studies. *Curr Med Res Opin* 2014 Feb 12
- Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med* 2013;125(3):33-46
- Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012;28(7):1173-8
- Paauw DS. Infectious Emergencies in Patients With Diabetes. *Clinical Diabetes* 2000;18(3):102
- Peleg AY, Weeravathna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:3-13
- Rudofsky G, Rüssmann G H-J, Siegmund T. SGLT2-Inhibition: Ein wirksames Therapieprinzip des Diabetes mellitus? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;1380:1172-1177
- Säemann MD, Weichhart T. Ursachen der rezidivierenden Harnwegsinfektionen: neue Erkenntnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2031-2034
- Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarsz S, Galinski J, Maniutis A, Krupa-Wojciechowska B. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients—14 year follow-up. *Mater Med Pol* 1995;27:91-5
- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-513
- Smitherman KO, Peacock JE Jr. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):53-77
- Soo Park B, Lee SJ, Wha Kim Y, Sik Huh J, Il Kim J, Chang SG. Outcome of nephrectomy and kidney-preserving procedures for the treatment of emphysematous pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):332-8
- Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33(7):1624-33
- Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46 Suppl:S73-80
- Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, et al.: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. S-3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) AWMF-Register-Nr 043/044 2010 [cited 2010 October]; Available from: [www.uni-duesseldorf.de/AWMF/](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/)
- Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, et al. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(24):415-23
- Weissenbacher ER, Autenrith M, Bauer HE, et al. Konsensus für Therapieempfehlungen von Urogenitalinfektionen bei Typ-II- Diabetikern. Klinischer Experten-Konsensus zu Diagnostik und Therapie. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 2012;71:179-184
- Wilson RM, Reeves WG. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol* 1986;63(2):478-84
- Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(2):317-23

## Experten-Meinungen



Univ. Prof.  
Dr. Robert KRAUSE

### *Univ. Prof. Dr. Robert Krause, Graz*

Harnwegsinfektionen sind häufig und durch die zunehmende Resistenz bei E. coli zu einer Herausforderung geworden. Therapieempfehlungen müssen auf lokale epidemiologische Resistenzsituationen angepasst und damit geeignete Behandlungsstrategien für die Patienten gefunden werden.

### *Univ. Prof. Dr. Marcus Säemann, Wien*

Die Glukosurie hat klare Effekte auf die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei diabetischen Frauen. Diabetikerinnen haben darüber hinaus ein deutlich erhöhtes Risiko einer mitunter dauerhaften Kolonisation mit uropathogenen ESBL Escherichia coli sowie auch Klebsiellen. Hier gilt es bei einem manifesten Harnwegsinfekt schon bei der ersten Therapie früh und zielgerichtet sowie in adäquat hoher Antibiotikadosierung vorzugehen, um eine dauerhafte Kolonisierung und damit auch spätere Rekurrenzen möglichst zu verhindern.



Univ. Prof.  
Dr. Marcus SÄEMANN



Univ. Prof. Dr.  
Thomas C. WASCHER

### *Univ. Prof. Dr. Thomas C. Wascher, Wien*

Aus diabetologischer Sicht ist es besonders wichtig, die Urogenitalinfektion von Patienten mit Typ-2-Diabetes im Gesamtbild des Patienten zu sehen. Nephrologische wie auch gegebenenfalls urologische Aspekte müssen unbedingt mitberücksichtigt werden.

### *Univ. Prof. Dr. Alain Gustave Zeimet, Innsbruck*

Intravaginale Maßnahmen zur Optimierung der Scheidenflora können bei Frauen erwiesenermaßen nicht nur Kolpitiden, sondern auch Harnwegsinfekte vermeiden. Die größte Evidenz hierfür liegt für die lokale Östrogentherapie und die sog. Vakzinierung mit „Urovac“-Suppositorien vor.

Bei sehr hartnäckigen und schweren Vulvovaginitiden sollte immer, und dies auch bei Adoleszenten, an eine HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung im Sinne einer Abklärung auf DM gedacht werden, da in den Industriestaaten die Inzidenz von Typ-2-DM bereits im Jugendalter erheblich ansteigt.

In der Therapie und Vermeidung von Vulvovaginalkandidosen spielt die verbesserte Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage eine herausragende Rolle. Dennoch muss häufig bei vermehrten Rezidiven auf eine gestaffelte orale Fluconazol-Langzeit-Prophylaxe zurückgegriffen werden.



Univ. Prof. Dr. Alain  
Gustave ZEIMET

