

Rezidivierende Harnwegsinfektionen

2.4.2022, PD Dr.med. Christine Thurnheer, Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital

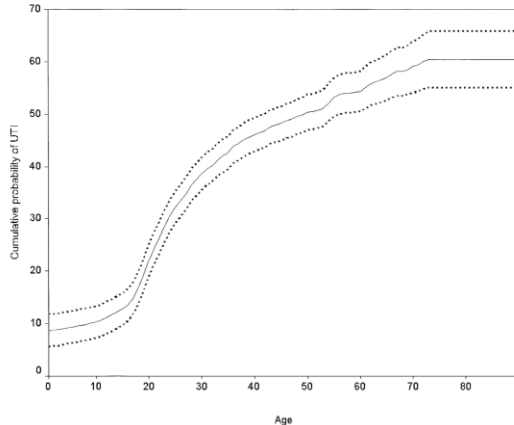


Lernziele / Diskussionspunkte

- Ich kenne die Definitionen für komplizierte vs unkomplizierte Zystitis
- Ich kenne die Definition des rezidivierenden HWI
- Asymptomatische Bakteriurie
- Ich weiss, welche Diagnostik für HWI wann sinnvoll/indiziert ist
- Ich kenne die Abklärungsschritte bei Rezidiv oder Relapse
- Ich kenne mögliche Strategien bei rezidivierenden HWI

Epidemiologie – sind UTI ein Problem?

Kumulative Wahrscheinlichkeit eines (self reported) ärztlich diagnostizierten HWIs, geordnet nach Alter

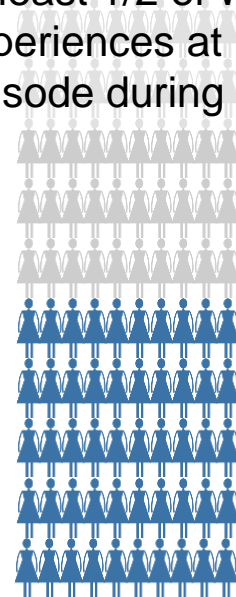


Foxman, Ann Epidemiol 2000;10.8.:509–515

1/3 of women had at least 1 UTI episode by age of 24

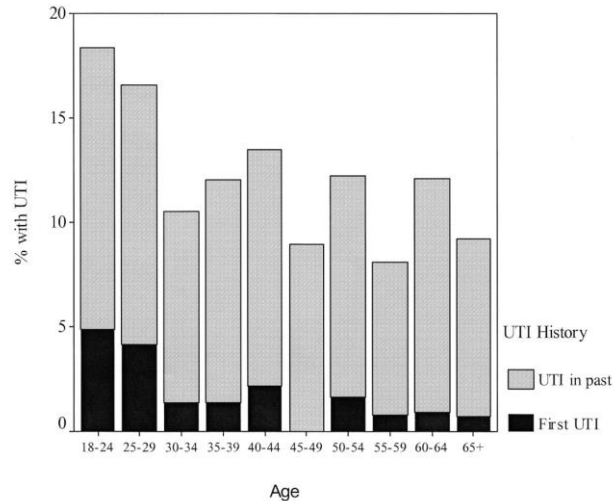


At least 1/2 of women experiences at least 1 UTI episode during lifetime



Foxman, Dis Mon 2003;49:53-70

Epidemiologie – sind rezidivierende UTI ein Problem?



Die meisten Frauen erleiden
mehr als eine HWI Episode

FIGURE 1. Self-reported incidence of physician-diagnosed urinary tract infection during the previous 12 months by age and history of urinary tract infection among 2000 United States women participating in a random digit dialing survey. The average standard error for the total incidences in each of the age groups is 2.3%.

Foxman, Ann Epidemiol 2000;10.8.:509–515

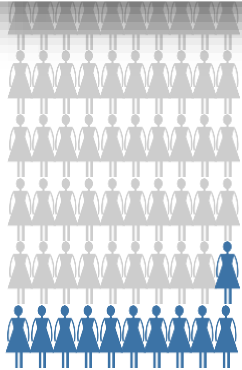
Epidemiologie

– sind rezidivierende UTI ein Problem?

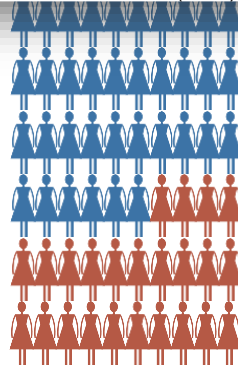
Table 2
Risk of recurrence by urinary syndrome and age group

Age Group	UTI	Pyelonephritis
Children	19%–22% within 5 y	21% within 5 y
Women	30%–50% per year	9% per year
Men	12% per year	6% per year

Foxman, Infect Dis Clin N Am 28 (2014) 1–13



11% of participants reported a UTI within last 12 months



24% of women with a self-reported UTI within last 12 months experience a second UTI episode within 6 months

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010170>

Definitionen/Begriffsklärung

HWI Einteilung

Anatomisch	<table border="1"> <tr> <th>unterer HWI (Zystitis)</th> <th>oberer HWI (Pyelonephritis)</th> </tr> <tr> <td>Algurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen</td> <td>+ Flankenschmerzen, dolente Nierenloge, Fieber > 38 Grad</td> </tr> </table>	unterer HWI (Zystitis)	oberer HWI (Pyelonephritis)	Algurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen	+ Flankenschmerzen, dolente Nierenloge, Fieber > 38 Grad
unterer HWI (Zystitis)	oberer HWI (Pyelonephritis)				
Algurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen	+ Flankenschmerzen, dolente Nierenloge, Fieber > 38 Grad				
Risiko	<table border="1"> <tr> <th>unkompliziert</th> <th>kompliziert</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen </td> <td> angeborende oder erworbene anatomische Veränderungen Funktionelle Störungen Immundefizienz </td> </tr> </table>	unkompliziert	kompliziert	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen 	angeborende oder erworbene anatomische Veränderungen Funktionelle Störungen Immundefizienz
unkompliziert	kompliziert				
<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen 	angeborende oder erworbene anatomische Veränderungen Funktionelle Störungen Immundefizienz				
Sonderfall	Katheter-assoziierte Zystitis				
Sonderfall	asymptomatische Bakteriurie				

adaptiert von Kronenberg BIS 2018

Definitionen/Begriffsklärung

5. Beurteilen Sie: Wer hat einen unkomplizierten Harnwegsinfekt?

Mehrfachauswahl möglich

- a. Nicht schwangere, prämenopausale Frauen ohne Begleiterkrankung
- b. Gesunde Schwangere
- c. 25 jähriger Mann, sexuell aktiv
- d. Gesunde Frau, postmenopausal
- e. Diabetiker mit gut kontrollierter Stoffwechsellage

Definitionen/Begriffsklärung

HWI

Einteilung - relevant für die Behandlungsstrategie (inkl Dauer)

"UNKOMPLIZIERT"

- nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)
- Harnwegsinfektionen bei Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
- Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
- Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen "Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen können Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert angesehen werden»
- Gesunde Männer, ohne anatomisch Abflusshindernisse

Diagnostik

Anamnese

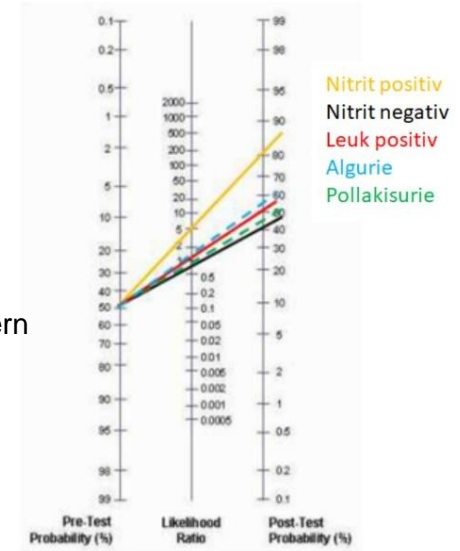
- Relevante Schmerzen beim Wasserlösen, häufige Miktion, imperative Harndrang
- Harnwegsinfektion als Ursache für die Beschwerden vermutet
- Keine vaginale Symptomatik (Schmerzen/Ausfluss)
- Bei einer erstmaligen unkomplizierten HWI kann die Behandlung basierend auf der Anamnese erfolgen

Urin-Streifentest

- Nachweis von Blut/Leukozyten/Nitrit erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines HWI
- Nitrit ist negativ bei *Staphylococcus saprophyticus* und anderen gram positiven Erregern
- Bei erstmaligem unkompliziertem HWI mit typischer Anamnese nicht zwingend nötig

Urinkultur

- Immer bei Rezidiven, in der Schwangerschaft, bei klinischer Pyelonephritis, HWI bei Männern, bei Keimvorselektion (Status nach Antibiotikatherapie), bei unklarer Situation, bei persistierenden Symptomen
- Positive Urinkultur: $\geq 10^5$ Keimen/mL bei asymptomatischen Patienten
 $\geq 10^2$ Keimen/mL bei symptomatischer Patientin
 $\geq 10^3$ Keimen bei symptomatischen Patienten



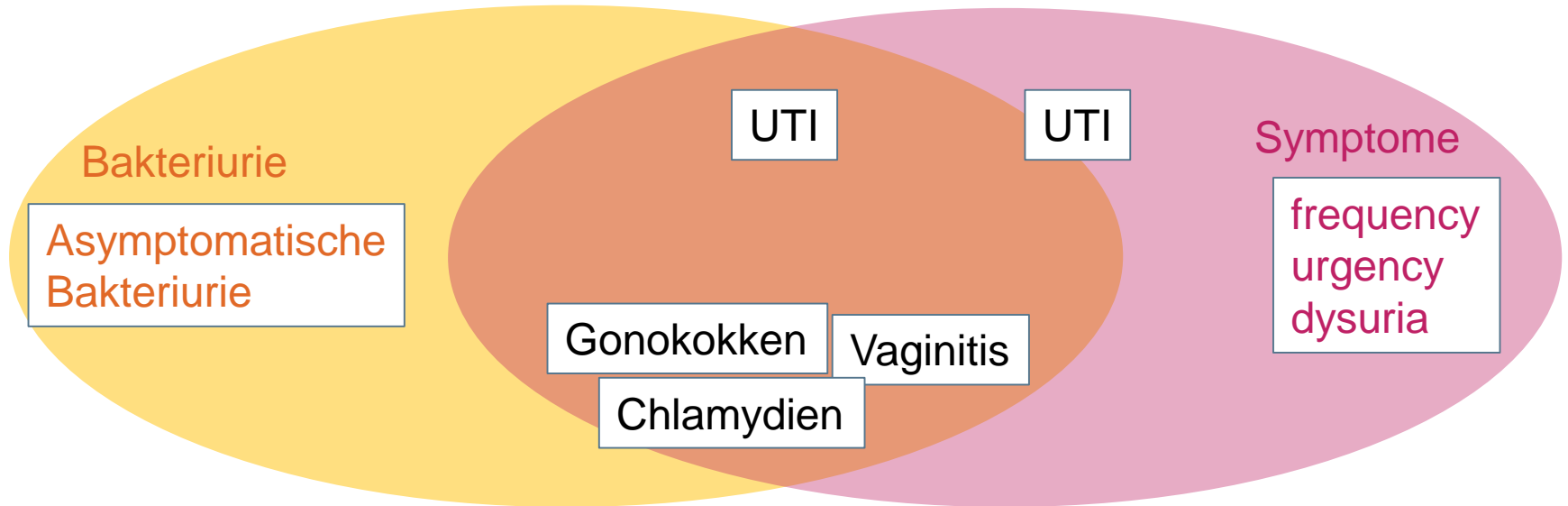
adaptiert von Kronenberg BIS 2018
 Interdisziplinäre S3 Leitlinien April 2017, AWMF-Register-Nr. 043/044

Definitionen/Begriffsklärung

Asymptomatische Bakteriurie		
<p><u>Kein</u> Screening und <u>keine</u> Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kinder - Schwangerschaft ohne Risiko, siehe Text - Ältere Personen - Personen in Pflegeheimen - Diabetes mellitus - Neutropenie - St. n. Nierentransplantation (länger als vor 1 Monat) - St. n. anderen Organtransplantationen 	<p><u>Ältere Personen*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Evidenz, dass asymptomatische Bakteriurie mit irgendeiner Morbidität assoziiert ist - Nicht indizierte Antibiotika tragen ausschliesslich zur Resistenzentwicklung bei
<p>Screening und Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft mit Risiko - Vor urologischen Eingriffen 	

Definitionen/Begriffsklärung

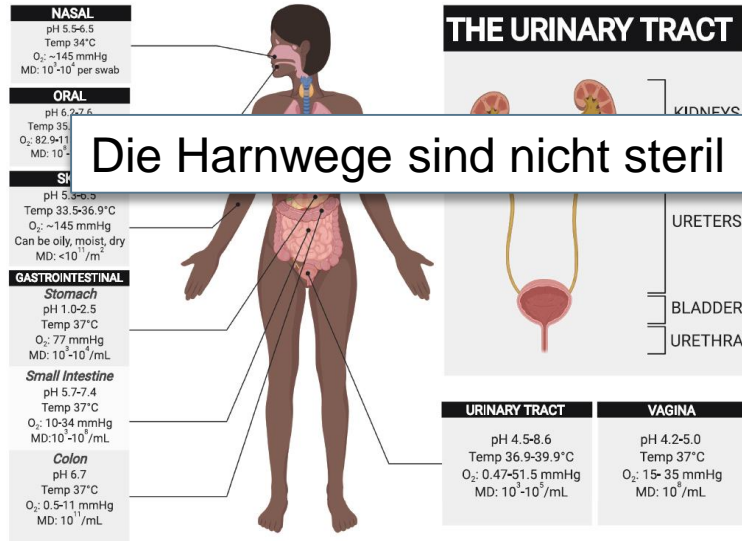
Koinzidenz und Kausalität



Definitionen/Begriffsklärung

Mikrobiom

Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. 2020. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio* 11:e00218-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>.



Bacterial cross talk

Was im Darm passiert bleibt nicht (nur) im Darm



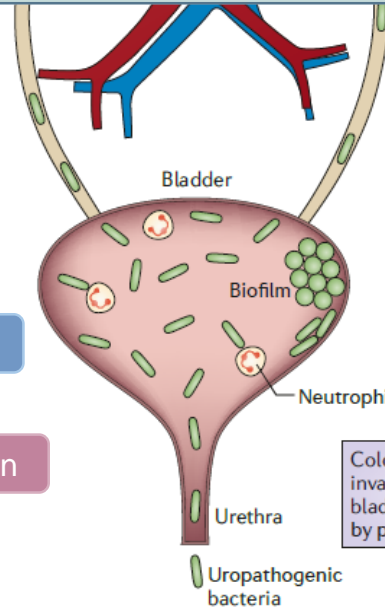
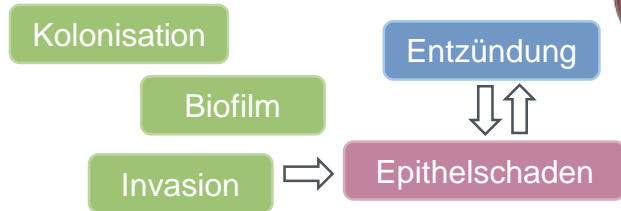
Meštrović, T.; Matijašić, M.; Perić, M.; Čipčić, Pajletak, H.; Barešić, A.; Verbanac, D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics* 2021, 11, 7. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>

Figure 1. Bidirectionally informed communication between the gut, urinary tract, and genital tract: (1) gut–kidney axis that plays a role in various renal disorders; (2) gut–bladder axis and the link between the “intestinal bloom of uropathogens” and UTI development; (3) vagina–bladder axis where vaginal dysbiosis may prompt UTI development acting as a reservoir for *Escherichia coli* or prompting “covert pathogenesis”; (4) gut–vagina axis where intestinal dysbiosis may influence the local vaginal milieu.

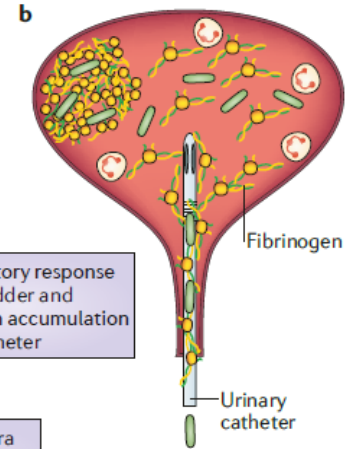
Definitionen/Begriffsklärung

Fremdmaterial (Katheter) begünstigt Kolonisation und Biofilmbildung

Pathogenese



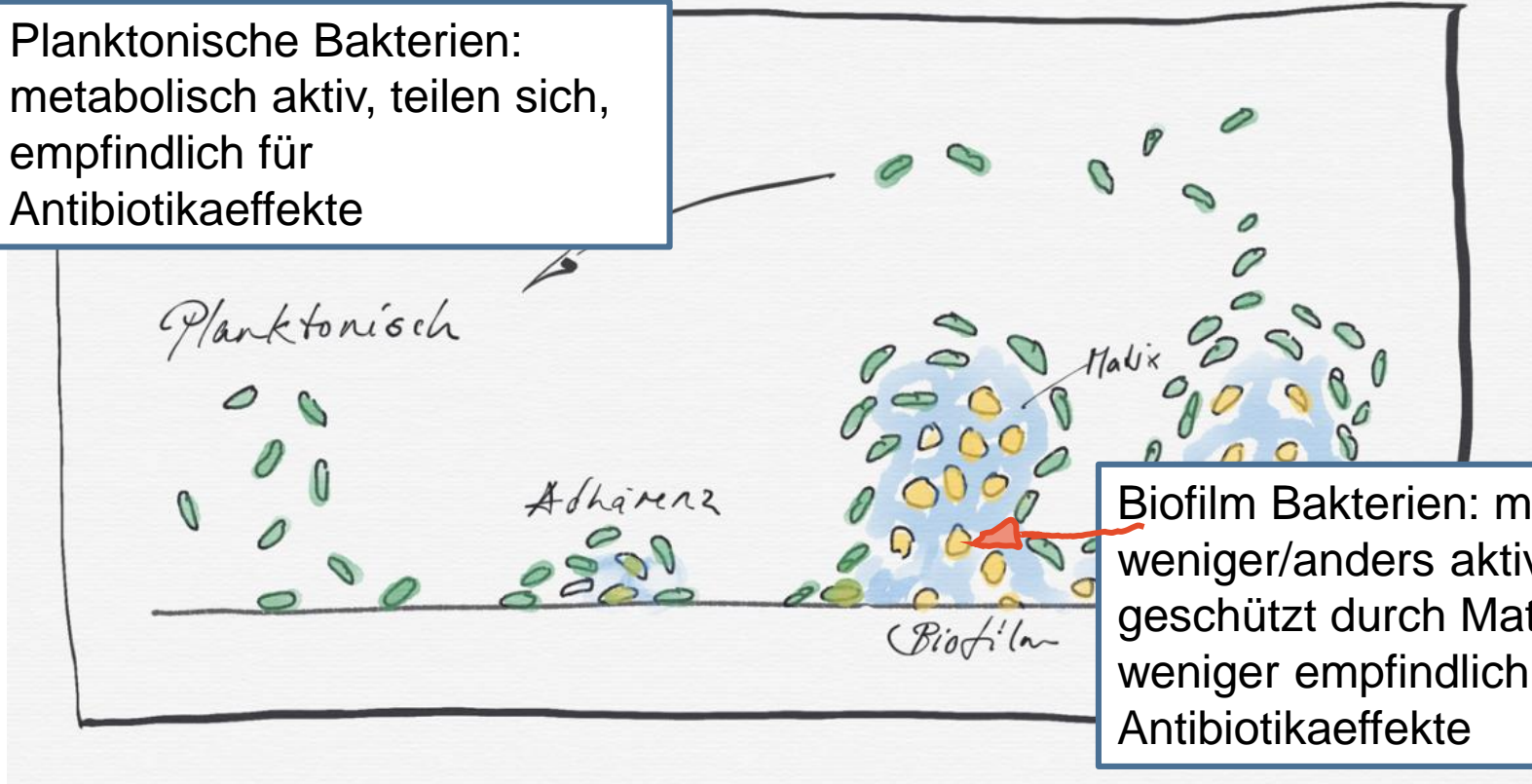
- ⑧ Ascension to the kidneys
- ⑦ Epithelial damage by bacterial toxins and proteases
- ⑥ Biofilm formation
- ⑤ Bacterial multiplication and immune system subversion
- ④ Neutrophil infiltration
- ③ Colonization and invasion of the bladder, mediated by pili and adhesins
- ② Colonization of the urethra and migration to the bladder
- ① Contamination of the periurethral area with a uropathogen from the gut



Nat review Microbiology May2015
doi:10.1038/nrmicro3432
Published online 8 April 2015

Definitionen/Begriffsklärung

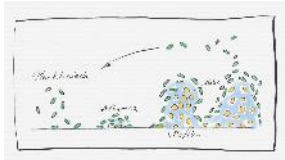
Planktonische Bakterien:
metabolisch aktiv, teilen sich,
empfindlich für
Antibiotikaeffekte



Biofilm Bakterien: metabolisch
weniger/anders aktiv,
geschützt durch Matrix,
weniger empfindlich für viele
Antibiotikaeffekte

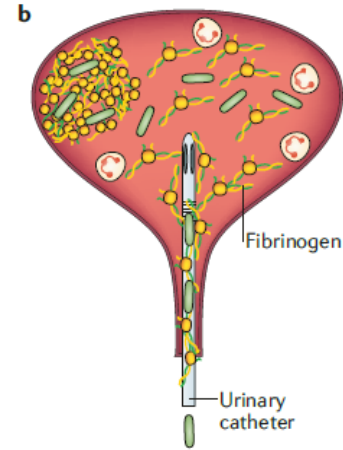
Diagnostik 2: CAVE CATHETER

- Katheter = Fremdmaterial ohne Immunsystem = perfekt für Bakterien
- Jeder Katheter wird kolonisiert (endo- oder extraluminal).
- Ein kolonisierter Katheter kann zu Bakteriurie führen (remember bacteriuria \neq infection)
- Eine positive Urinkultur bei liegendem Katheter ist mit Vorsicht zu interpretieren!



Antibiotika haben kaum Wirkung gegen Biofilm-Bakterien

- Falls bei liegendem Katheter ein HWI behandelt wird \rightarrow Katheterwechsel!



Nat review Microbiology May2015
doi:10.1038/nrmicro3432
Published online 8 April 2015

Definitionen/Begriffsklärung

Rezidivierende HWI: ≥ 2 Episoden innerhalb von 6 Mte
 oder
 ≥ 3 Episoden innerhalb von 12 Mte

TABLE 3. RELATIVE RISK OF URINARY TRACT INFECTION, AS DETERMINED BY FITTING SEPARATE COX MODELS FOR EACH COHORT.*

COVARIATE	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
HMO cohort†		
Married	0.44 (0.25–0.75)	0.002
History of ≥ 2 urinary tract infections at study entry	2.10 (1.23–3.57)	0.006
Any use of spermicide alone in past 7 days	3.24 (1.63–6.47)	<0.001
University cohort‡		
Married	0.48 (0.21–1.13)	0.09
History of ≥ 2 urinary tract infections at study entry	5.58 (3.24–9.63)	<0.001
Any use of spermicide alone in past 7 days	0.77 (0.38–1.55)	0.47

Relapse vs reinfection (etwas arbiträre Einteilung)
“relapse” Symptome innerhalb von 2 Wochen nach Erstbehandlung (man geht von einer Bakteriennpersistenz in den Harnwegen aus)

Die meisten rezidivierenden HWI sind Reinfektionen, oft mit dem gleichen Keim, der Teil der individuellen Flora ist

Management konkret, was tun Sie?



Frau 47j, gut kontrollierter Diabetes sonst gesund
seit 2 Tagen zunehmend Brennen/Schmerzen beim Wasser
lösen und Harndrang
Was klären Sie ab? Was tun Sie?

Management konkret, was tun Sie?



- Unkomplizierte Zystitis
- Anamnese reicht
- Behandlung rein symptomatisch oder mit empirischer Antibiotikatherapie

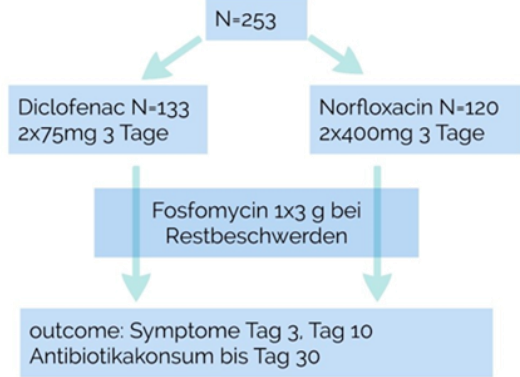
Management konkret, was tun Sie?



HWI...Antibiotika ja, nein, vielleicht?

Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial

Andreas Kronenberg,^{1,2,3} Lukas Bütikofer,^{4,5} Ayodele Odutayo,⁶ Kathrin Mühlemann,^{1,2} Bruno R da Costa,^{6,7} Markus Battaglia,³ Damian N Meli,^{3,7} Peter Frey,⁷ Andreas Limacher,^{4,5} Stephan Reichenbach,^{5,8} Peter Jüni^{6,7} *BMJ* 2017;359:j4784



- Diclofenac-Strategie **reduziert Antibiotikaverbrauch**
- **Symptomkontrolle mit Diclofenac ist schlechter** als mit Norfloxacin
- **6/133 Patientinnen in der Diclofenac-Gruppe vs 0/120 Patientinnen in der Norfloxacin-Gruppe** erlitten eine **Pyelonephritis**

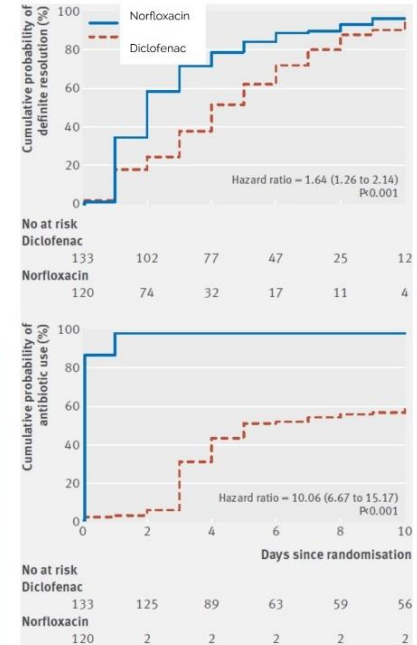


Fig 2 | Kaplan-Meier plot for (top panel) time until definite resolution of symptoms and (bottom panel) time until antibiotic use up to day 10. Nineteen women in the

Management konkret, was tun Sie?

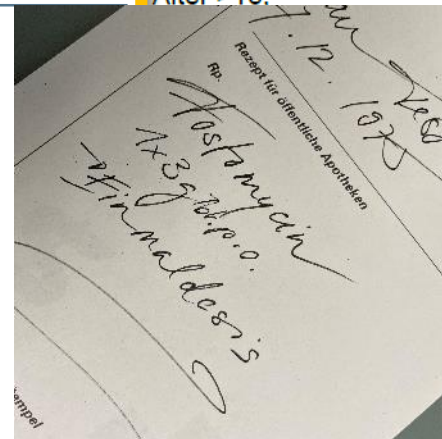
Empirische Therapie



Sie diskutieren die Möglichkeiten, Patientin möchte gerne eine einfache Antibiotikatherapie und Sie verschreiben Fosfomycin als 1x Dosis

antibiotika.insel.ch

umoniae,
Alter >15.



Null.

Management konkret, was tun Sie?



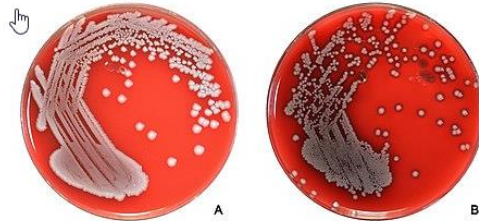
6 Wochen später: Patientin kommt mit erneuten Beschwerden.
Was tun Sie?

- Erweiterte Anamnese inkl Sexualanamnese
- Urinstatus
- Uricult

Management konkret, was tun Sie?



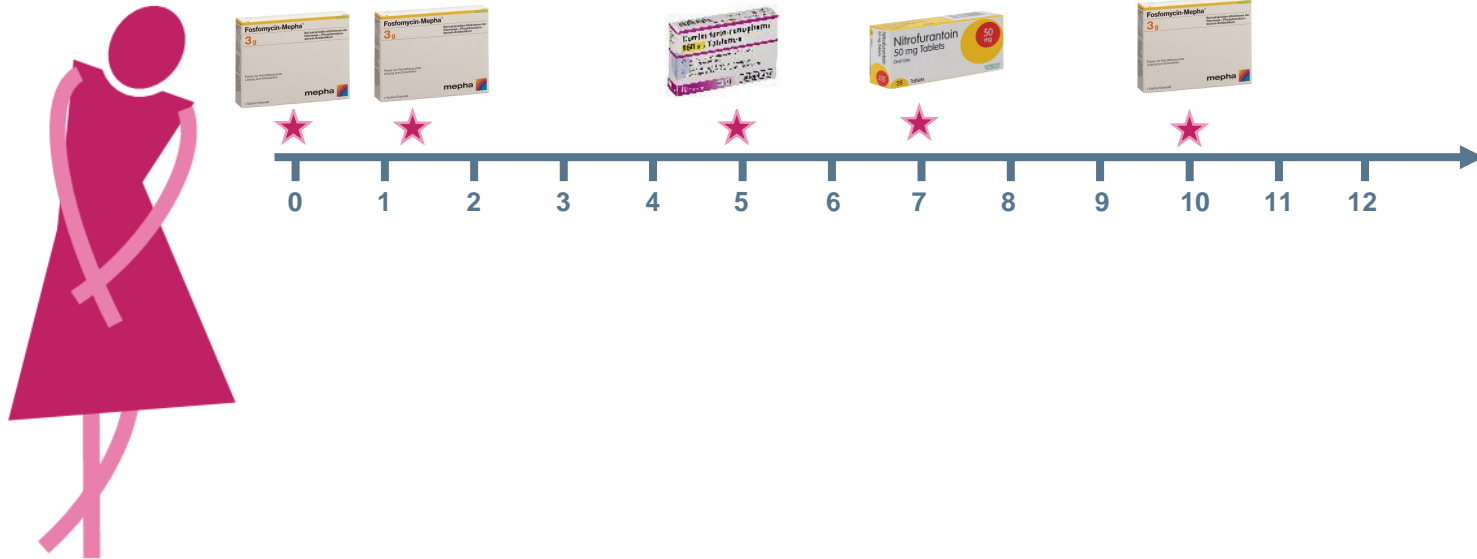
Urinstatus: Nitrit pos, Lc ++, Protein +, Ec+



Urikult: E.coli, 10^5 /mL Keime
Nitrofuantoin S
Fosfomycin S
Ciprofloxacin S
Cotrimoxazol S
Amoxicilin R



Management konkret, was tun Sie?



Management konkret, was tun Sie?

Risikofaktoren für rezidivierende HWI

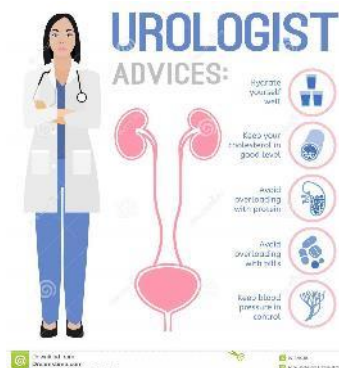
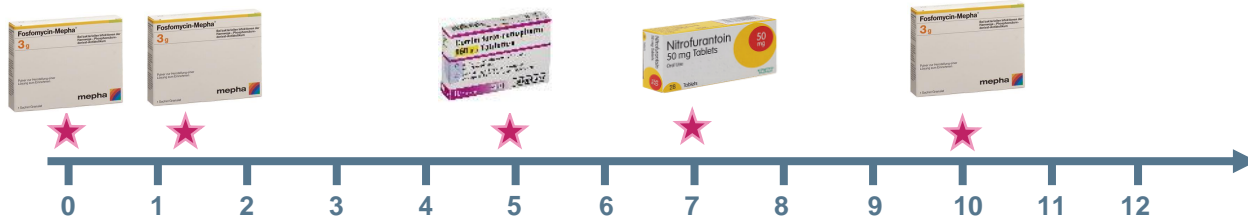
Risikofaktoren	Konkret	
Sexualverhalten	Gebrauch von Spermiziden (letzte 12 Monate) ¹	
	Neuer Sexpartner (letzte 12 Monate) ¹	
HWI Anamnese	Erster HWI im Alter von <15j ¹	
	Mutter mit HWI Anamnese ¹	
Urologische Faktoren	Inkontinenz (postmenopausale Patientinnen) ²	Bei prämenopausalen Frauen: kein anatomischen Unterschiede (Population mit und ohne rez. HWI) ³
	Cystozele (postmenopausale Patientinnen) ²	
	Restharn (postmenopausale Patientinnen) ²	
Genetische / Biologische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginale Kolonisation • Non secretor Genotyp* → vermehrt Glycolipidrezeptor-Expression auf Uroepithelien → bessere Adhärenz von uropathogenen E.coli 	

¹Scholes D. J Infect Dis. 2000;182(4):1177

² Raz R. Clin Infect Dis. 2000;30(1):152

³Clin Infect Dis. 1999;29(6):1600

Management konkret, was tun Sie?



Bei

- relapse
- Nachweis von Proteus oder S.saprophyticus (Stein-assoziierte Erreger)
- Positive Steinanamnese
- Persistierender Hämaturie

Management konkret, was tun Sie?



Verhaltensanpassungen
(Datenlage schwach!)



Ausreichend trinken



Keine Spermizide

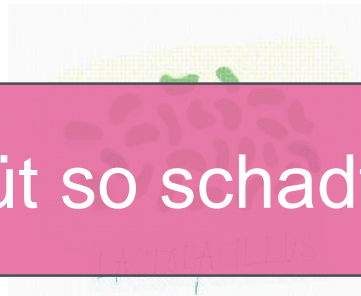


Wasserlösen nach Sex

Nicht pharmakologische
Massnahmen
(klinische Datenlage
sehr schwach!)



cranberry



probiotics



D-mannose

Nützt's nützt so schadt's nützt

Management konkret, was tun Sie?



Topisches Östrogen bei postmenopausalen Frauen

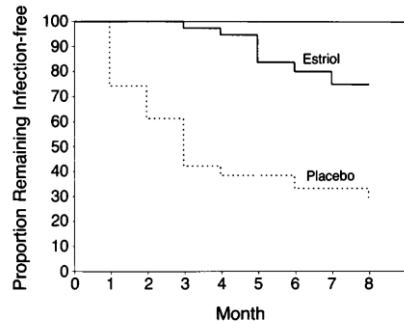


Figure 1. Kaplan-Meier Analysis Showing the Cumulative Proportions of Women Remaining Free of Urinary Tract Infections in the Estriol and Placebo Groups ($P < 0.001$ by the Log-Rank Test).

Am J Obstet Gynecol. 1999;180(5):1072.

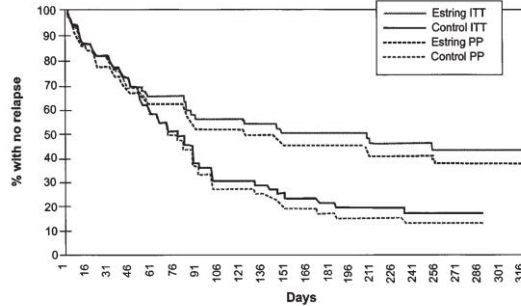


Figure 1. Time to first recurrence curves for control and Estring-treated subjects by intent-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) groupings. Kaplan-Meier analysis shows that cumulative proportion of subjects remaining free of urinary tract infection was significantly higher in vaginal ring group than in control group ($P = .008$ by log-rank test).

N Engl J Med. 1993;329(11):753.

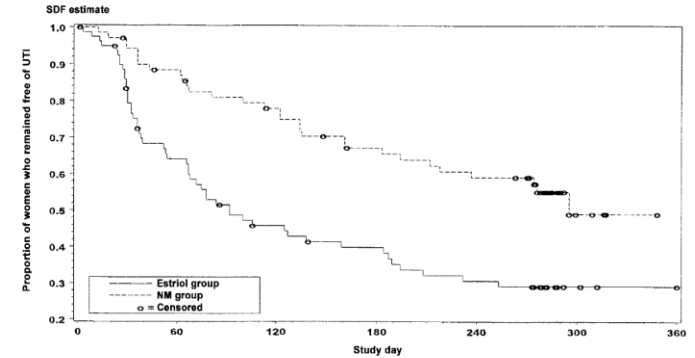


Figure 1. Kaplan-Meier analysis showing the cumulative proportions of women who remained free of urinary tract infection (UTI) during the study ($P < 0.004$, by the log-rank test). Estriol group, women who received estriol-containing pessaries; NM group, women who received nitrofurantoin macrocrystals (NM).

Clin Infect Dis. 2003;36(11):1362.

Management konkret, was tun Sie?



Immunstimulation?

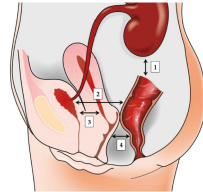
- **Uro-vaxom**
 - Perorales “Immunstimulans”
 - Extrakt aus 18 verschiedenen E.coli-Serotypen, Hitze-inaktiviert, p.o.
 - **Metaanalyse:** risk ratio für UTI **0.61** im Vgl zur Placebopopulation
 - Verträglichkeit sehr gut
- **Urovac**
 - Vaginal
 - Extrakt aus 10 verschiedenen E.coli-Serotypen, Hitze-inaktiviert, plus Proteus plus Klebsiella
 - **Metaanalyse:** risk ratio für UTI **0.81** im Vgl zur Placebopopulation
 - Bis zu 27% der Probandinnen reguierten mit vaginaler Irritation

Management konkret, was tun Sie?



Antibiotikaprophylaxe

- + wirkt (reduzieren Häufigkeit von HWI Rezidiven)
- Nebenwirkungen
- Resistenzselektion
- C.difficile Colitis
- Störung der übrigen Flora/des übrigen Microbioms (was im Darm passiert bleibt nicht im Darm)



Wie?

Kontinuierlich (6-12 Mte) oder **intermittierend** (nach Sex)

- TMP-SMX 40/200- 80/400mg 3x/Woche oder 1x/Tag
- Nitrofurantoin 50-100mg/d
- Fosfomycin 3g alle 10 Tage



Management konkret, was tun Sie?

thebmj Visual abstract Non-antibiotic alternatives for treatment of urinary tract infections (UTIs)

Summary Methenamine hippurate could be an appropriate non-antibiotic alternative to prophylactic antibiotics for women with recurrent UTIs, informed by patient preferences and antibiotic stewardship

Study design Randomised non-inferiority trial | Open label | Recruited women from eight centres across the UK

Population 240 adult women with recurrent UTIs requiring prophylactic treatment | Median average 6 UTIs in 12 months before trial entry in both groups | Peri-/post-menopausal: 59% | Average age: 50 years

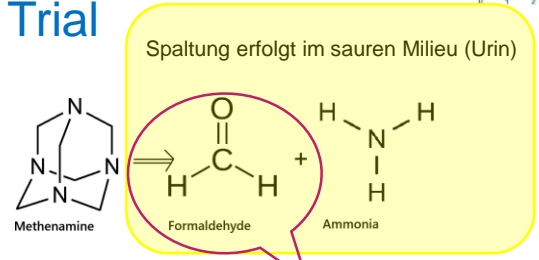
Comparison

Experimental	Control
Methenamine hippurate Taken twice daily for 12 months	Antibiotic prophylaxis Nitrofurantoin, trimethoprim, or cefalexin taken daily for 12 months
120	120



* All participants observed for ≥ six months
† Participants who achieved ≥90% adherence
‡ Methenamine hippurate minus antibiotic prophylaxis

Altar Trial



bakterizid

56%

43%

Of participants needed Abx

Non-inferiority margin was met

Recurrent HWI summary



Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Diagnosis & Treatment Algorithm

HISTORY AND PHYSICAL EXAM

- Confirm prior UTI diagnoses
- Obtain urinalysis, urine culture/sensitivity
- Perform pelvic exam

CONFIRMED DIAGNOSIS OF RECURRENT
UNCOMPLICATED UTI

Recurrent HWI summary 2



EAU Guidelines on Urological Infections

Recommendations Strength rating (strong recommendation, weak recommendation)

- Diagnose recurrent UTI by urine culture.
- Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI.
- Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.
- Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when non-antimicrobial interventions have failed.
- For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.
- Do not perform an extensive routine workup (e.g. cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors.
- Advise pre-menopausal women regarding increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI.
- Advise patients on the use of local or oral probiotics containing strains of proven efficacy for vaginal flora regeneration to prevent UTIs.
- Advise patients on the use of cranberry products to reduce recurrent UTI episodes;
- Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes
- Use endovesical instillations of hyaluronic acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients where less invasive preventive approaches have been unsuccessful.



DANKE!

Definitionen/Begriffsklärung

5.1. Asymptomatische Bakteriurie

Definition

- $\geq 10^5$ Kolonien von einem oder mehreren uropathogenen Keim/ml; mit oder ohne Pyurie (≥ 10 Leukozyten/mm³).

Asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren

- Prinzipiell besteht in der Schwangerschaft bei symptomatischer und asymptomatischer Bakteriurie ein erhöhtes Risiko für eine Pyelonephritis und für Schwangerschaftskomplikationen – sowohl für die Mutter wie für das Ungeborene. Ein systematisches **Screening aller Schwangeren** auf asymptomatische Bakteriurie wird aber **nicht mehr generell empfohlen**
- Ein Screening wird weiterhin **empfohlen** bei **Schwangeren mit Risikofaktoren** wie Diabetes mellitus, Immunsuppression, funktionelle und strukturelle Pathologien der Harnwege, St. n. Pyelonephritis, St. n. Frühgeburt oder Spätabort.

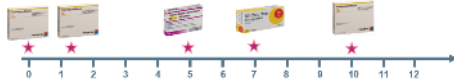
Andere Personen und Situationen (8, 9)

- Eine asymptomatische Bakteriurie **soll weder gesucht noch behandelt werden**, auch nicht bei älteren Frauen, Männern, Personen mit Diabetes mellitus, Personen mit Dauerkatheter oder bei St. n. Nierentransplantation
- **Ausnahmen:** Screening und ggfls. antibiotische Therapie nach Antibiogramm **vor oder bei urologischem Eingriff**.

Summary



Prävention?



Management konkret, was tun Sie?

