



Nicht immer sind Antibiotika notwendig.....bei einer positiven Harnkultur

**Kurt G. Naber, apl. Prof. Dr. med.
Technische Universität München, München**

Weimar, 16. Oktober 2014

Klassifikation von Harnwegsinfekten (HWI)

- **akute unkomplizierte Zystitis**
- **akute Pyelonephritis**
 - ❖ unkompliziert
 - ❖ kompliziert
- **Komplizierte/ nosokomiale HWI**
 - ❖ aufgrund einer Grunderkrankung
 - ❖ aufgrund von urologischen Missbildungen
- **Sepsissyndrom - Urosepsis**
- **andere**
 - ❖ Urethritis
 - ❖ Prostatitis
 - ❖ Epididymitis

M. Sundquist and G. Kahlmeter (Sweden)
S. Takahashi and T. Muratani (Japan)

Antimicrobial resistance of uropathogens is increasing worldwide

Antimikrobielle Resistenz von Uropathogenen steigt weltweit

**Es gibt eine klare
Korrelation zwischen**

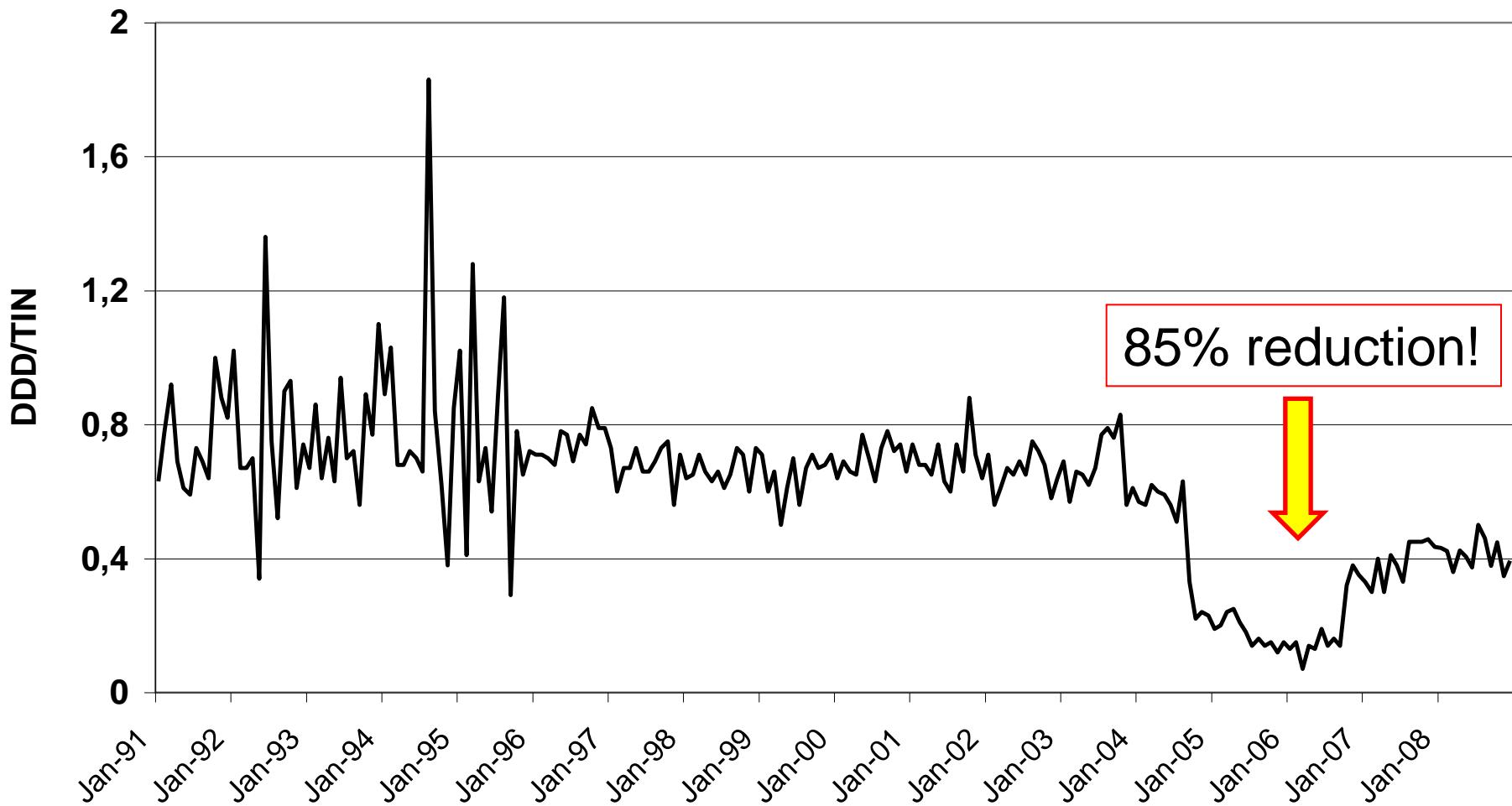
Antibiotika
Einnahme

und

Antibiotika
Resistenz

Trimethoprim intervention study

Intervention with 85% reduction in the use of trimethoprim among 187 000 inhabitants 2004 OCT – 2006 SEP.



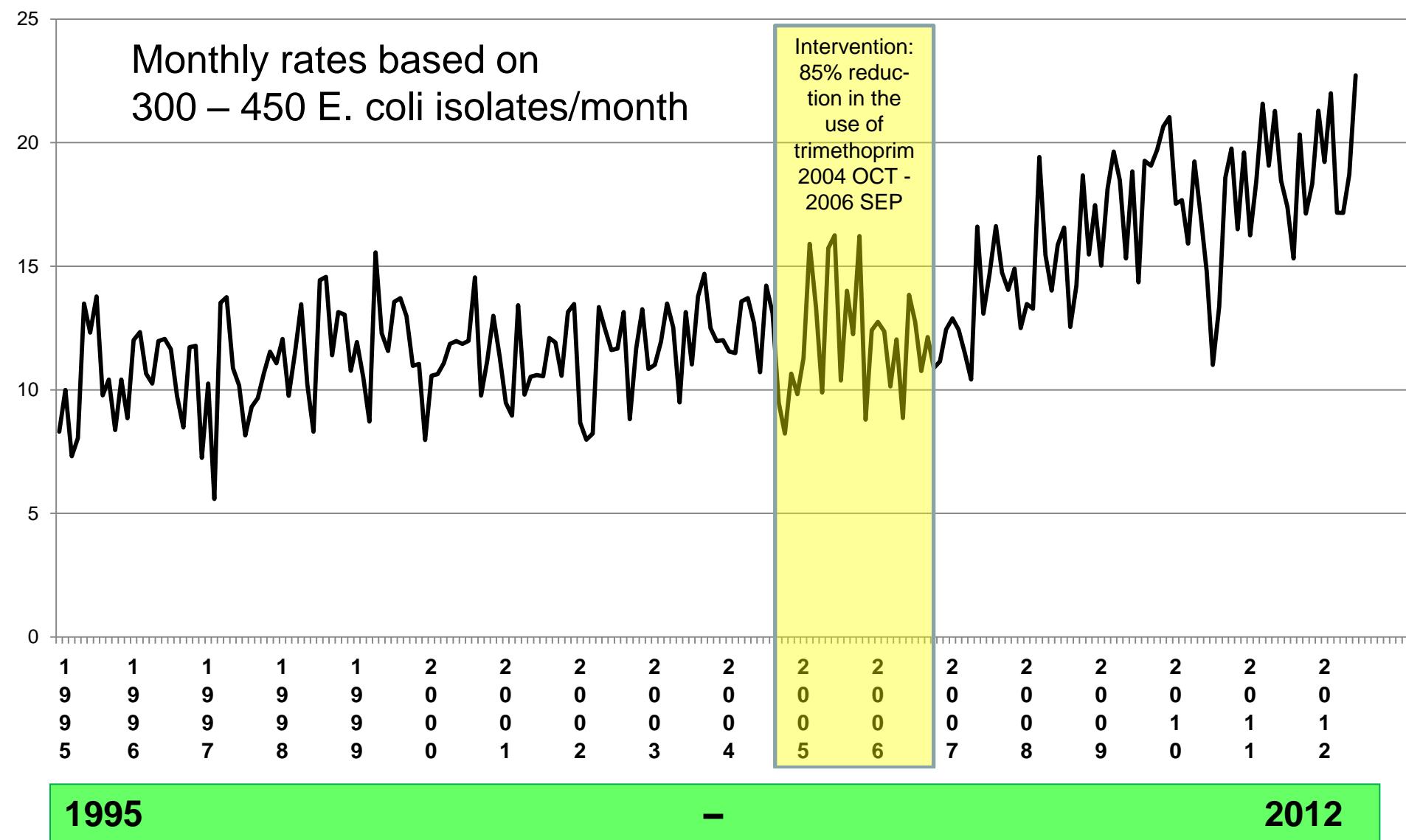
1991

-

2008

Trimethoprim resistance in *E. coli* from UTI 1995 JAN – 2012 JUL

Intervention with 85% reduction in the use of trimethoprim among 187 000 inhabitants 2004 OCT – 2006 SEP.



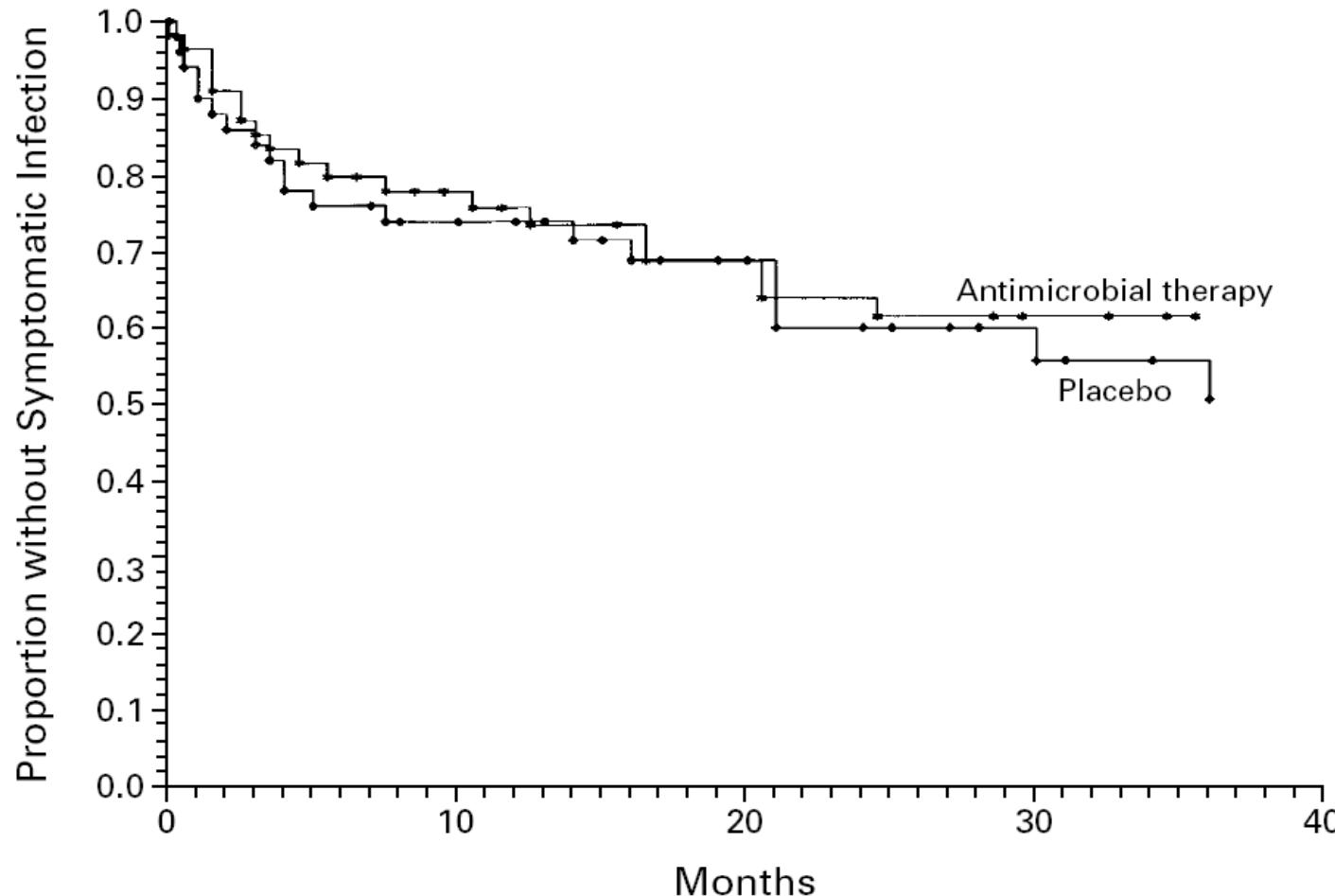
Asymptomatische Bakteriurie/Candidurie

> 10⁵ cfu/ml in zwei Urinkulturen (>24 Std Abstand)

- **Antibiotische Therapie ist NUR indiziert:**
 - Während Schwangerschaft (?)
 - Vor urologischen Eingriffen
 - bei Nieren transplantierten Patienten (relative Indikation)
- **Antibiotische Therapie ist NICHT indiziert:**
 - Diabetes mellitus
 - Frauen (prä-, postmenopausal, in Heimen)
 - Patienten mit Verweilkatheter oder Schiene

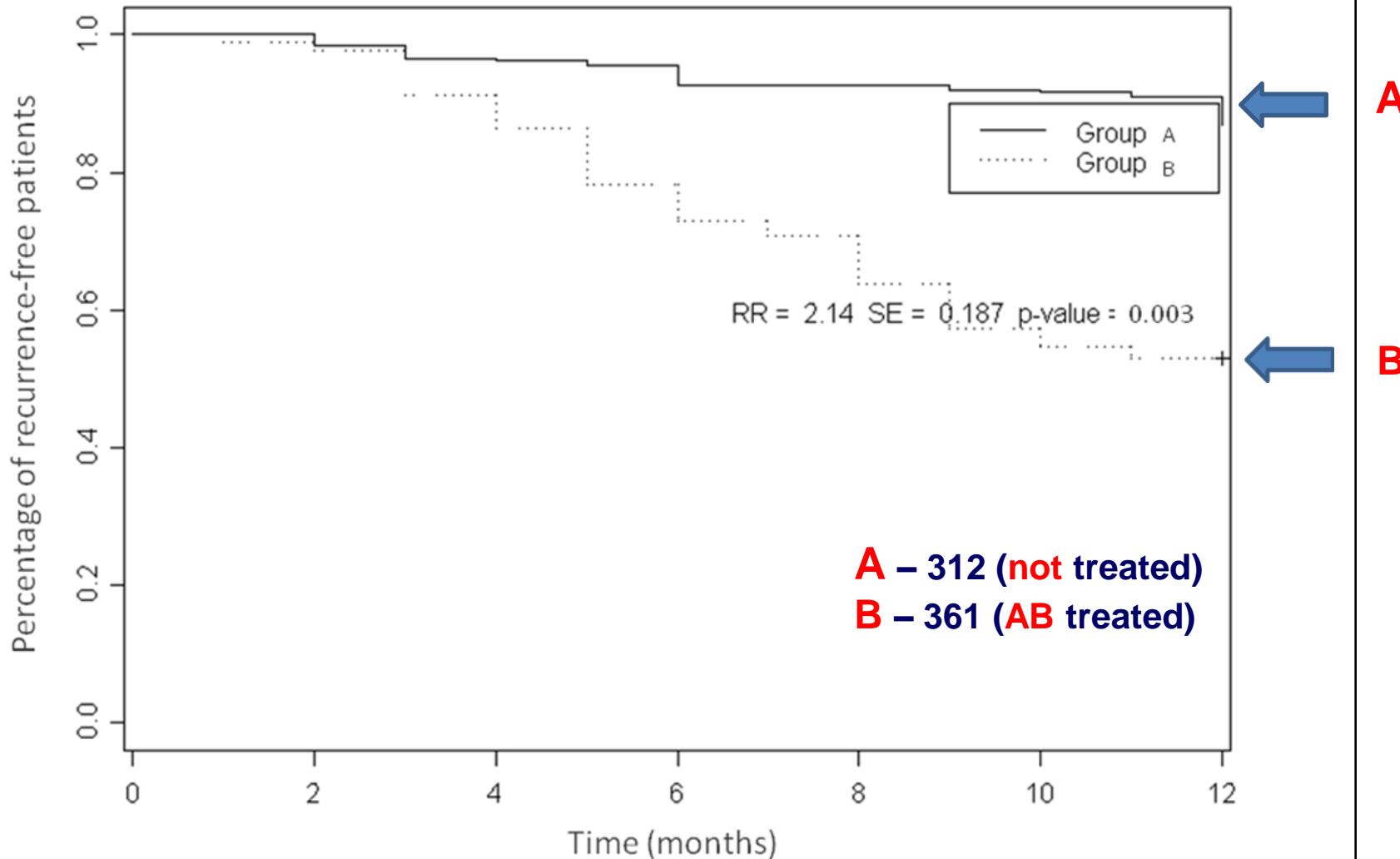
Antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (ABU) bei Diabetes-Patienten

Verum versus Placebo



Asymptomatic Bacteriuria in Young Women with Recurrent UTI

TO TREAT OR NOT TO TREAT



Cai et al (2012) CID

Maternal and neonatal consequences of (un)treated asymptomatic bacteriuria (ASB) in pregnancy

	untreated ASB positive	ASB negative		
	N=159	N=3807	adj OR *	95% CI
Composite outcome*	4 (2.5%)	74 (1.9)	1.3	0.46 to 3.6
Pyelonephritis	3 (1.9)	17 (0.5)	4.5	1.3 to 16
Delivery <34 wks	1 (0.6)	58 (1.5)	0.41	0.06 to 3.0
Women with ASB pos. in the RCT received nitrofurantoin or placebo for 5 days				
	Nitrofurantoin N=40	Placebo N=44		
Composite outcome*	1 (2.5)	1 (2.3)		
Pyelonephritis	0 (0)	1 (2.3)		
Delivery <34 wks	1 (2.5)	0 (0)		

*pyelonephritis and/or preterm birth <34 weeks

Maternal and neonatal consequences of (un)treated asymptomatic bacteriuria (ASB) in pregnancy

B.M. Kazemier.... S. Geerlings, Poster, ICAAC 2014

CONCLUSIONS

- ❖ ASB is present in **5% of pregnant women in the Netherlands**
- ❖ Women with untreated ASB are at **increased risk of pyelonephritis and UTI during pregnancy.**
- ❖ The absolute risk of pyelonephritis with untreated ASB is **small (2%)** and much lower than currently reported in the literature (21%).
- ❖ Women with untreated ASB are not at increased risk for preterm birth or small for gestational age neonates.
- ❖ These data **question a routine screen-and-treat policy for ASB in pregnancy.**

Asymptomatic Bacteriuria—Shift of Paradigm

Florian M. E. Wagenlehner¹ and Kurt G. Naber²

¹Technical University of Munich, and ²Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

(See the Major Article by Cai et al, on pages 771–7.)

- ❖ **Gute klinische und molekularbiologische Studien haben unser Verständnis der ABU in den letzten Jahren stark verändert.**
- ❖ **ABU wird inzwischen als **benigne** Kolonisation und manchmal sogar als **protektiver** Zustand betrachtet.**
- ❖ **Heute gilt: ABU sollte grundsätzlich nicht behandelt werden (ausgenommen in der Schwangerschaft und vor (!) invasiven Eingriffen an den Harnwegen)**

HWI – “eine soziale Bürde”

HWI (hauptsächlich Zystitis) gehören zu den häufigsten Infektionen mit bakteriellem Ursprung und betreffen hauptsächlich Frauen.

- ❖ 40% der Frauen erleiden wenigstens einen HWI in ihrem Leben
- ❖ 11% der Frauen erleiden HWI jedes Jahr
- ❖ 30% der Frauen haben einen HWI im Alter von <26 Jahren
- ❖ 20 - 30% der erwachsenen Frauen, die einen HWI hatten, erleiden wiederkehrende HWI (≥ 3 HWI/Jahr or $\geq 2/0.5$ Jahr)
- ❖ **Geschlechtsverkehr** scheint in 30% aller HWI die Ursache bei sexuell aktiven Frauen zu sein

KVB 2012 - Unkomplizierte HWI

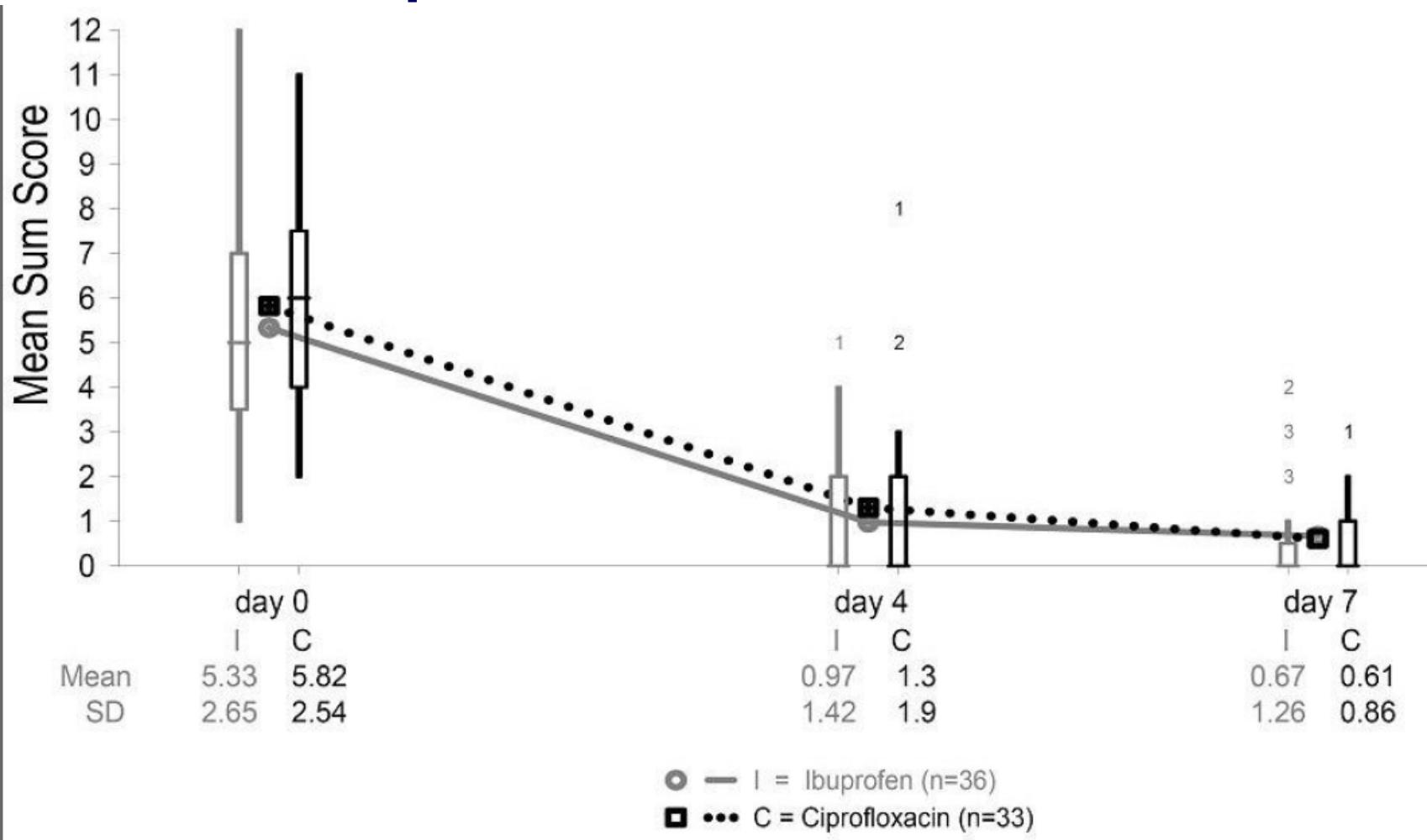
Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotikatherapie
Unkomplizierte Zystitis	<p>Antibiotikatherapie indiziert: Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algorie, Unterbauchschmerzen einhergehen</p> <p>Keine Antibiotikatherapie indiziert: asymptomatische Bakteriurie</p>	<p><i>E. coli</i> (80–90 %), <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, Staphylokokken</p>	<p>Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Fosfomycin-Trometamol▫ Nitrofurantoin <p>Alternativen:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Trimethoprim*▫ Cotrimoxazol*▫ Fluorchinolone, bevorzugt Norfloxacin▫ Cephalosporine Gruppe 2/3 <p>Dauer der Antibiotikatherapie: Fosfomycin-Tromethamol (Einmaldosis) Nitrofurantoin (5–7 Tage) Trimethoprim* (5 Tage) Cotrimoxazol* (3 Tage) Fluorchinolone (3 Tage) Cephalosporine Gruppe 2/3 (3 Tage)</p>

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie

Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E
BMC Medicine 2010, 8:30 doi:10.1186/1741-7015-8-30

- Achtzig gesunde Frauen zwischen 18 und 85 Jahren mit wenigstens einem der Haupt-Symptome Dysurie und Pollakisurie und ohne Komplikationsfaktoren wurden randomisiert behandelt mit:
 - Entweder Ibuprofen 3 x 400 mg oral oder
 - Ciprofloxacin 2 x 250 mg (+1 placebo) oral, beides über 3 Tage
- Die Intensität der Hauptsymptome Dysurie, Pollakisurie und abdominaler Schmerz wurden nach Einschluss, an Tag 4, 7 und 28 bewertet (0= nicht vorhanden, 4= sehr stark)
- Der primäre Endpunkt war der Symptomenrückgang bis Tag 4.
- Sekundäre Endpunkte waren der Leidensdruck unter den Symptomen an Tag 4 und 7 (basierend auf dem Summenscore der Symptome), Symptomenrückgang bis Tag 7 und die Rezidivrate.

Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie



Symptomatische Therapie (Ibuprofen) vs Antibiotika (Ciprofloxacin) bei unkomplizierten HWI – eine Pilotstudie

Table 2: Symptom resolution Day 4/ Day7

	Ibuprofen n = 36	Ciprofloxacin n = 33	P-value
Day 4	21/36 (58.3%)	17/33 (51.5%)	0.744
Day 7	27/36 (75%)	20/33 (60.6%)	0.306
Complete symptom resolution (sum score = 0), per protocol analysis			

Antibiotische Therapie – Phase 2/3

HWI	Studiensubstanz	Vergleichspräparat	Sponsor	Jahr
Uncomplicated UTI/cystitis				
uHWI	Finafloxacin	Ciprofloxacin	MerLion	2009
uHWI	Ceftitoren	Ciprofloxacin	Tdec-Meiji	2010
uHWI	Nitrofurantoin	Cotrimoxazol	Univ. Washington	2011*
uHWI	Ibuprofen	Fosfomycin Tr	Univ. Goettingen	laufend
uHWI	Diclofenac	Norfloxacin	Univ. Bern	laufend
uHWI	Acriflavine+Methenamine+Methylthioninium	Placebo	CAEO, Sao Paulo	laufend

*Publikation

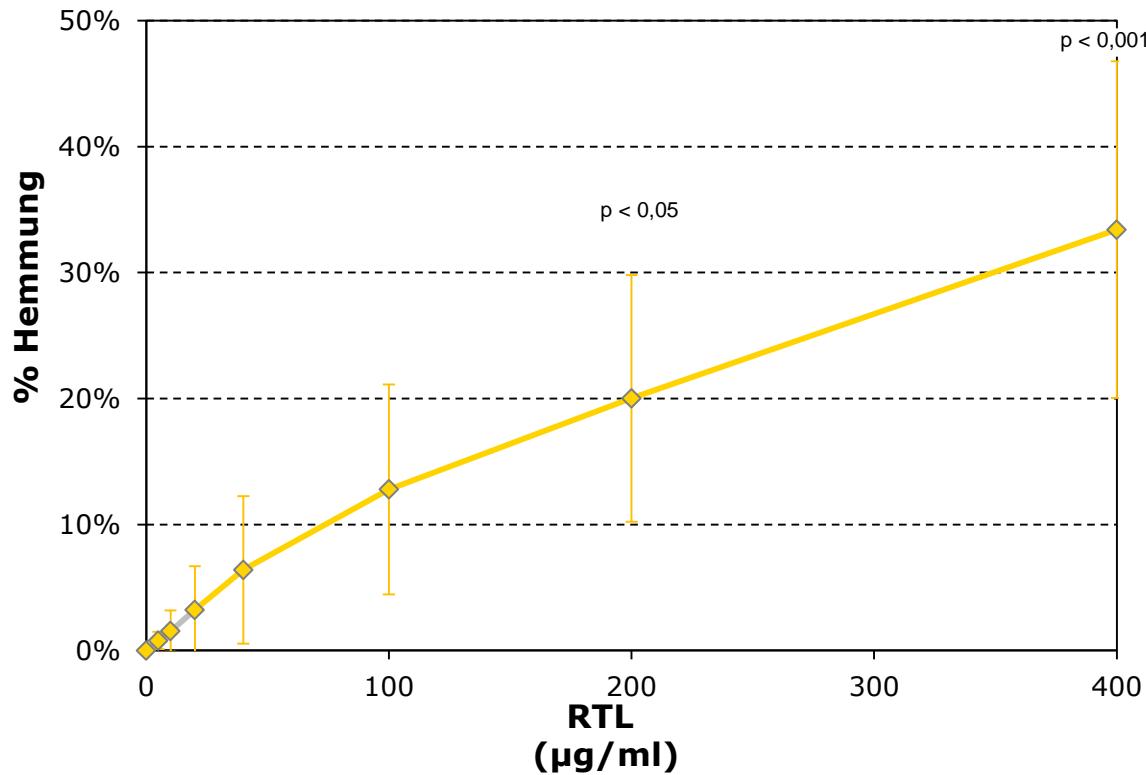
Ist Phytotherapie eine Alternative für die Behandlung und Prophylaxe von unkomplizierten HWI?

Pflanzenkombination aus RTL*:

- Rosmarinblätter
- Tausendgüldenkraut
- Liebstöckelwurzel

Zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege

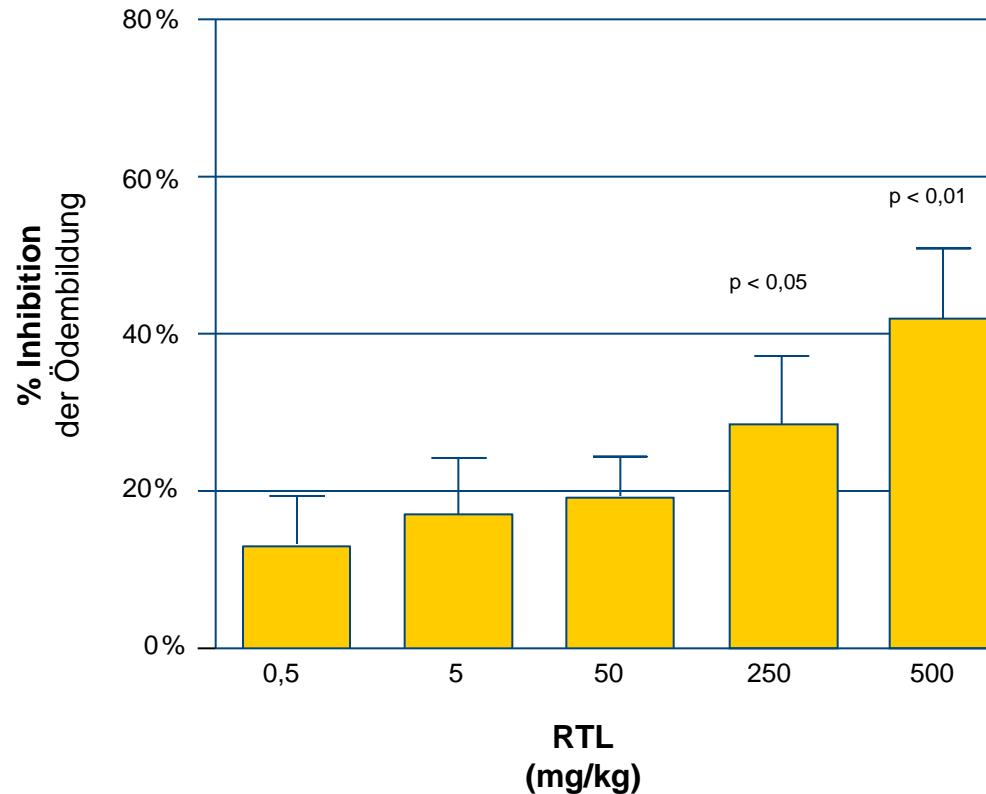
Spasmolytische Wirkung



RTL reduziert dosisabhängig und signifikant die durch Kalium Chlorid induzierten Kontraktionen an humaner Blasenmuskulatur **in vitro ab 200 µg/ml.**

Antiphlogistische Wirkung

Rattenpfotenödemtest



RTL hemmt dosisabhängig und signifikant die durch Carrageein* verursachte Ödembildung in der Rattenpfote *in vivo* ab 250mg/kg

*Polysaccharid aus Algen

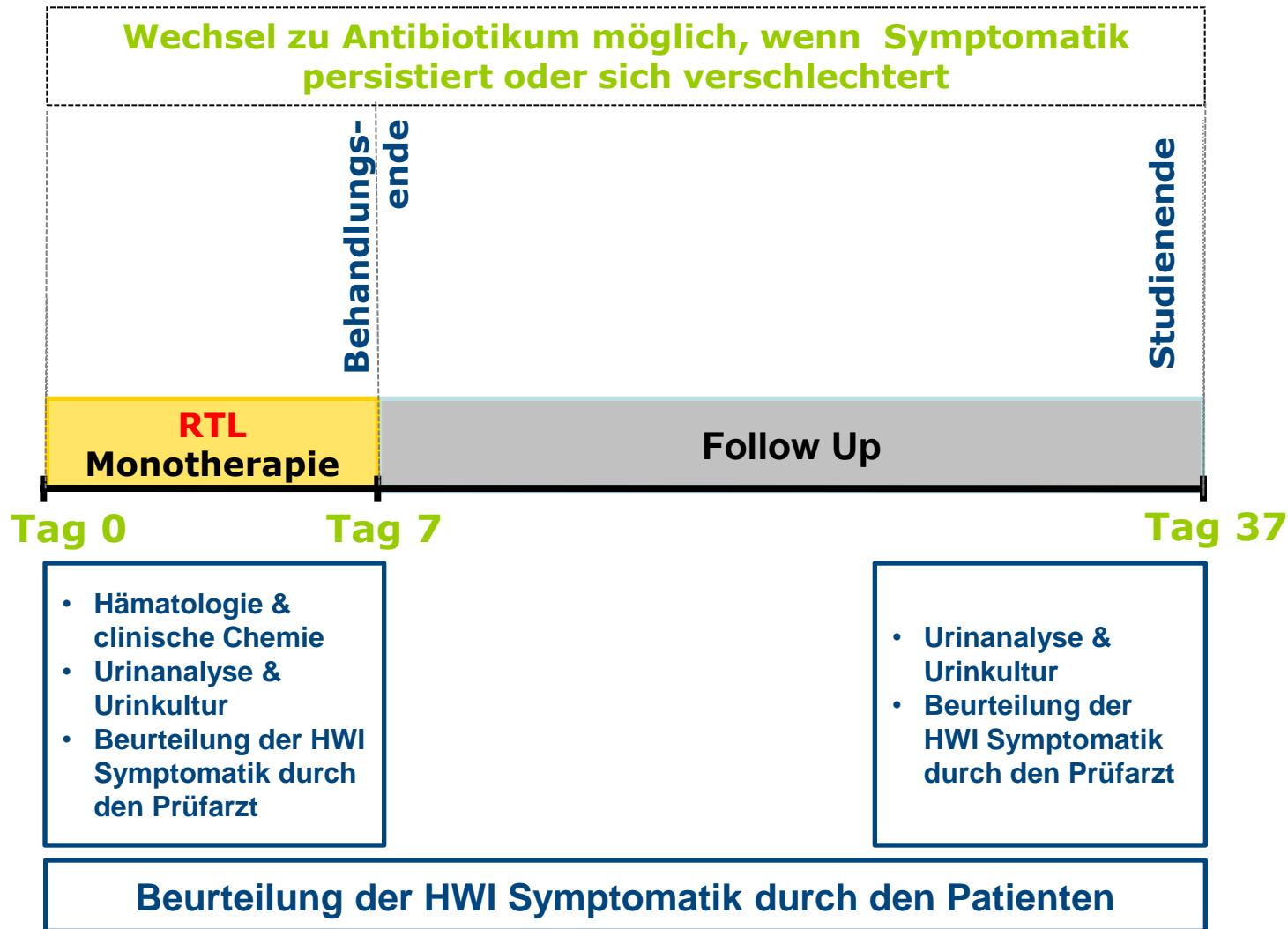
Künstle et al 2013 Poster # 671, EAU-Kongress, Mailand

**Eine offene, nicht-randomisierte
interventionelle Multizenter Studie
zur Sicherheit und Wirksamkeit von RTL
bei der Behandlung von unkomplizierten HWI**

**D. Ivanov and the Author's Group
and BIONORICA SE
Kiev, Ukraine**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01478620. Safety and efficacy of Canephron®N
in the management of uncomplicated urinary tract infections.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01478620&Search=Search>

Studiendesign



Schwere der Symptome*

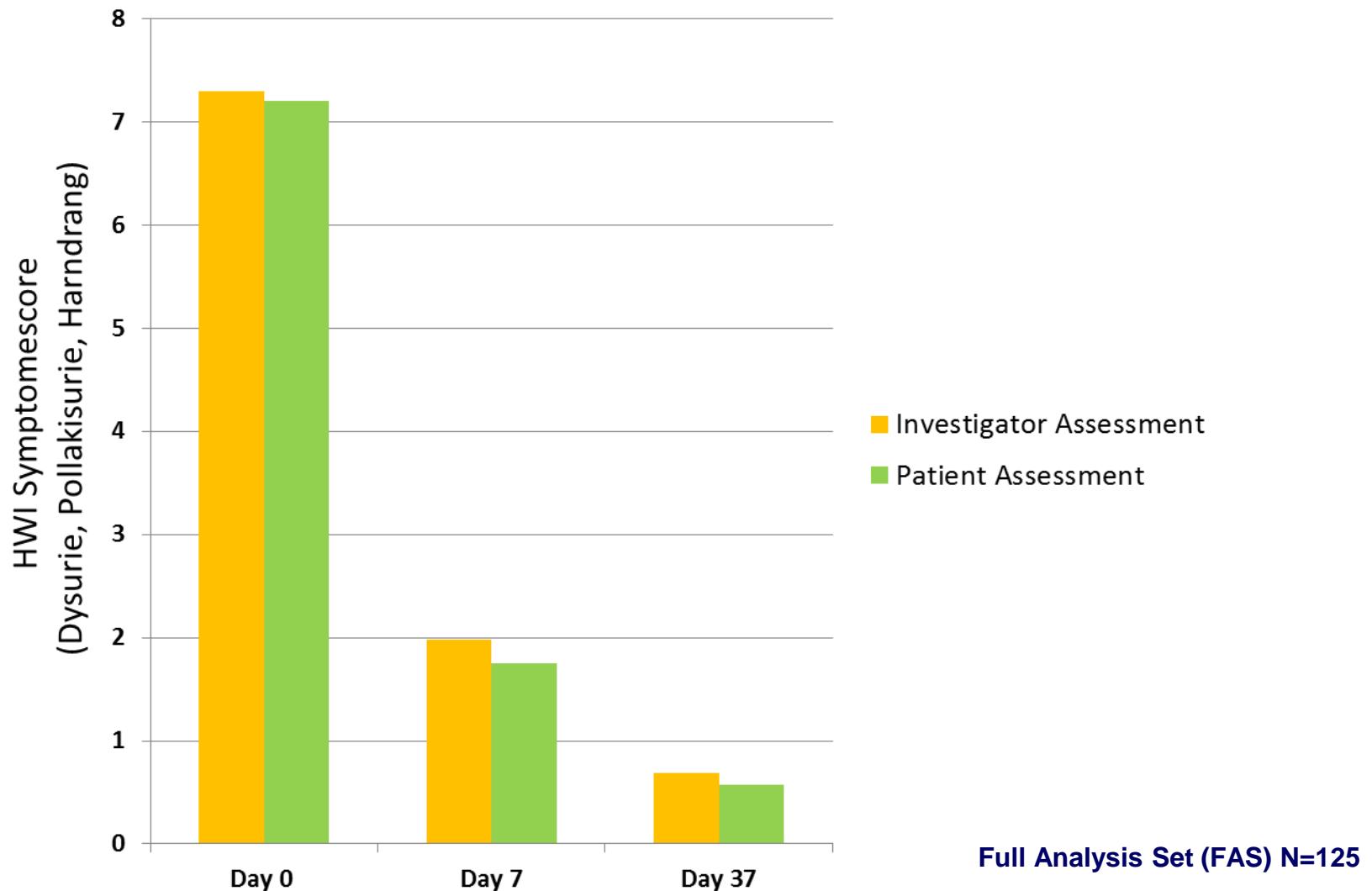
Punkte (P)	Schweregrad	Fieber
0	abwesend	$\leq 37,0^\circ\text{C}$
1	mild	37,1 – 37,9°C
2	mäßig	38,0 – 38,9°C
3	schwer	39,0 – 39,9°C
4	sehr schwer	$\geq 40,0^\circ\text{C}$

*mit Einfluss auf die täglichen Aktivitäten bzw. den Schlaf

- Hauptsymptome:** Schmerzen bei Miktions, Häufigkeit der Miktions, Harndrang,
Einschluss: Punkte der drei Symptome am Tag 0 wenigstens: $P \geq 6$
Responder: Hauptsymptome weg oder höchstens mild am Tag 7 ($P \leq 3$)
Verbesserung: Hauptsymptome: $P > 3$, aber $P < 6$
Versager: Hauptsymptome: $P \geq 6$

Sekundärer Endpunkt: Symptomenschwere des HWI

- Dysurie, Pollakisurie, Harndrang -



Sekundäre Endpunkte*

Responderrate an Tag 7 71,2%

Anzahl der Patienten mit keinen oder milden (0-1) Symptomen (Dysurie, Pollakisurie, Harndrang)

Antibiotikabedarf bis Tag 7 2,4%

Nur 3 Patienten (2,4%) benötigten einen antibiotische Therapie

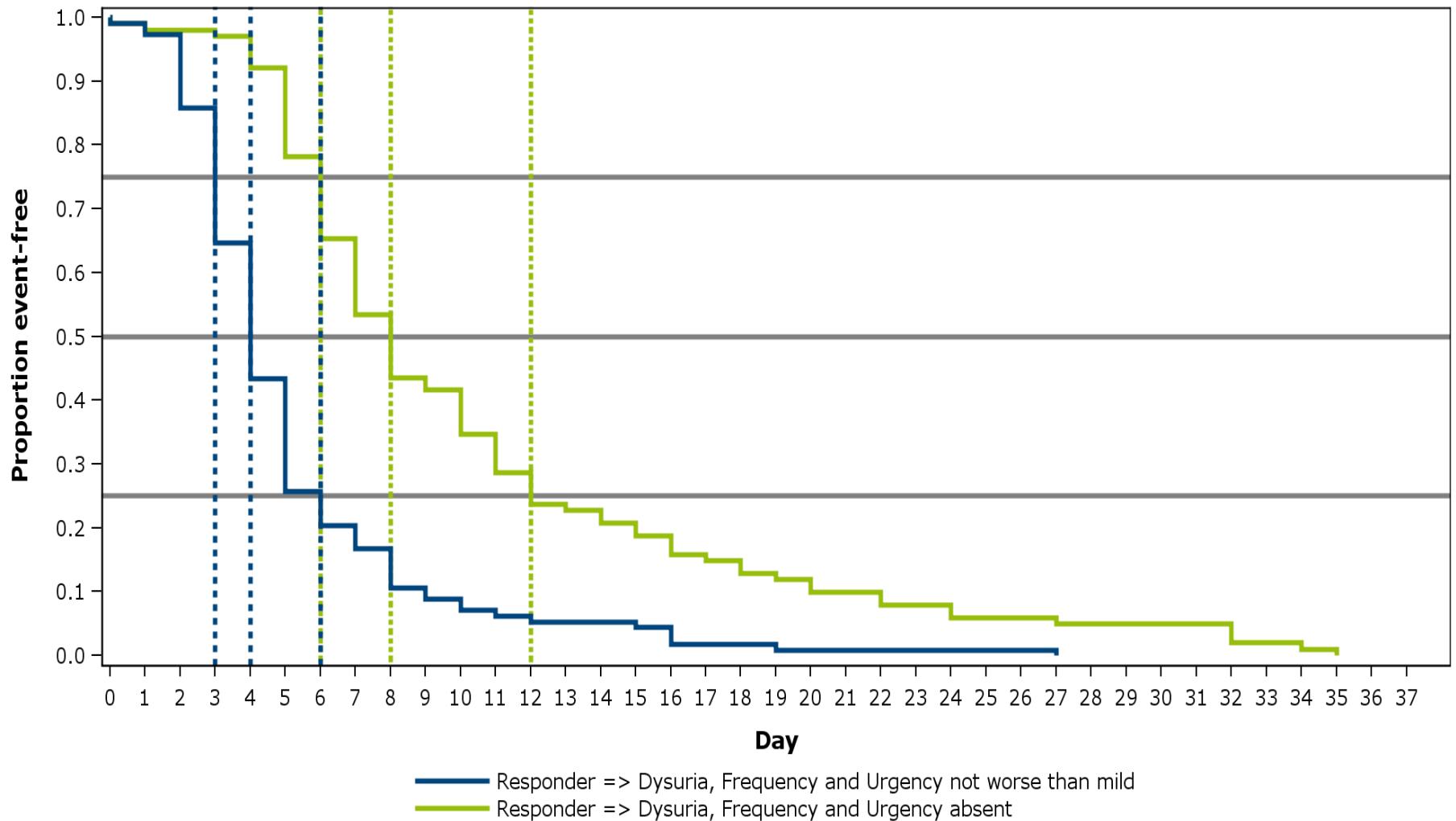
Rezidive bis Tag 37 Tag 0%

Gesamtpunkte der o.g. Symptome ≥ 6 und HWI mikrobiologisch bestätigt (Bakteriurie $\geq 10^4$ KBE/mL).

.

*Full Analysis Set (FAS) N=125

Responders defined as main symptoms not worse than mild (blue line) or symptoms absent (green line) (FAS, N = 125)



Dynamics of Bacteriuria (CFU/mL)

Bacteriuria	DAY 0	Day 7	Day 37
Total patients	125	125	125
Unknown/Lost	10	9	17
Evaluable	115 (100%)	116 (100%)	107 (100%)
<10 ³ /mL	50 (43.5%)	52 (44.8%)	46 (43.0%)
≥10 ³ /mL	65 (56.5%)	64 (55.2%)	61 (57.0%)
	Dynamics	107 (100%)	98 (100%)
Higher ¹		23 (21.5%)	23 (23.5%)
Equal ²	CFU/mL	66 (61.7%)	51 (52.0%)
Lower/absent ³		18 (16.8%)	24 (24.5%)

¹from <10³/ml to ≥10³/ml or 2-log increase;

²±1-log or always <10³/ml ;

³decrease of 2-log or to <10³/ml

Keimspektrum (N,%) bei Patienten mit signifikanter Bakteriurie ($\geq 10^3$ KBE/ml)

	Day 0	Day 7	Day 37
Alle Patienten	125 (100%)	122 (100%)	121(100%)
Patienten mit Bakteriurie	65 (52.0%)	65 (53.3%)	61 (50.4%)
Alle Isolate	87 (100%)	83 (100%)	79 (100%)
Escherichia coli	35 (40.2%)	36 (43.4%)	31 (39.2%)
Klebsiella spp.	4 (4.6%)	4 (4.8%)	4 (5.1%)
Proteus spp.	3 (3.4%)	2 (2.4%)	5 (6.3%)
Sons. Enterobacteriaceae	1 (1.1%)	3 (3.6%)	2 (2.5%)
Enterokokken	34 (39.1%)	28 (33.7%)	32 (40.5%)
Staphylokokken	4 (4.6%)	4 (4.8%)	3 (3.8%)
Streptokokken	1 (1.1%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Sonst. Gram-positive	5 (5.7%)	4 (4.8%)	2 (2.5%)

- Von **65** Pat. mit Bakteriurie am Tag 0, hatten **40** $\geq 10^3$ KBE/ml bis Tag 37 (6 unbekannt)
- Von **50** Pat. ohne Bakteriurie, entwickelten **14** eine Bakteriurie bis Tag 37 (8 unbekannt)
- Von **10** Pat. mit unbekannter Bakteriurie am Tag 0, hatten **7** eine Bakteriurie am Tag 37

Patients clinical outcome on Day 7 and Day 37 (FAS, N = 125)

Bacteriuria on Day 0	Day 7		Day 37		
	N	%	N	%	
<10 ³ /ml (n=50)	Cured	44	88.0*	49	98.0*
	Improved	5	10.0	1	2.0
	Failure	1	2.0	0	-
≥10 ³ /ml (n=62)	Cured	39	62.9*	48	77.4*
	Improved	16	25.8	9	14.5
	Failure	7	11.3	4	6.5
Unknown (n=10)	Cured	6	60.0	10	100.0
	Improved	1	10.0	0	-
	Failure	3	30.0	0	-
Total (n=122)	122	100.0	121	100.0	

Scores of the three main symptoms (dysuria, frequency and urgency) :

Cured - sum score* ≤3; Improved - <3 sum score <6; Failure - sum score ≥6

*p<0.05

Fazit:

- In dieser nicht-kontrollierten offenen Studie zeigte sich **RTL** als Monotherapie für die Behandlung eines **unkomplizierten HWI (Zystitis)** als sehr vielversprechend.
- Weitere **gut kontrollierte Studien** sind notwendig, um ggf. den erforderlichen Evidenzgrad für **Empfehlungen und Leitlinien** zu erreichen.

Recurrent Cystitis

Epidemiology

- **40% women will have a UTI in their lifetime**
- **about 25% of them will experience another episode within 6-12 months**
- **about 4-10% of total women suffer from recurrent UTI**



Antibiotic treatment of the acute UTI episode is not sufficient
Effective prevention strategy is urgently needed

Prophylaxis of Recurrent Cystitis*

- daily/weekly reduced doses of antimicrobials
- postcoital reduced dose of an antimicrobial
- self short term therapy
- **hormonal replacement (local)**
- **cranberry product**
- **D-mannose**
- **probiotics**
- **immunoprophylaxis (eg. Urovaxom, Strovac)**

*in women with >3 episodes per year



EAU Guidelines 2014

- 1. Antimicrobial prophylaxis for prevention of recurrent UTI should be considered only after counseling and **behavioral modification** have been attempted (GoR A).
- 2. ...and only in women in whom **non-antimicrobial measures** have been unsuccessful (GoR A).

Recurrent* UTIs: Postmenopausal Women

number	estriol 0.5 mg/g vaginal cream once each night for 2 weeks followed by twice-weekly for 8 months	placebo
women (total)	50	43
completed 8 months of study	36	24
patients with bacteriuria	8	27
episodes of bacteriuria	12	111
☒ symptomatic	8	s
☒ asymptomatic	2	s
UTI per patient and year	0.5	s
		5.9

Raz et al (1993) NEJM 329:753-756

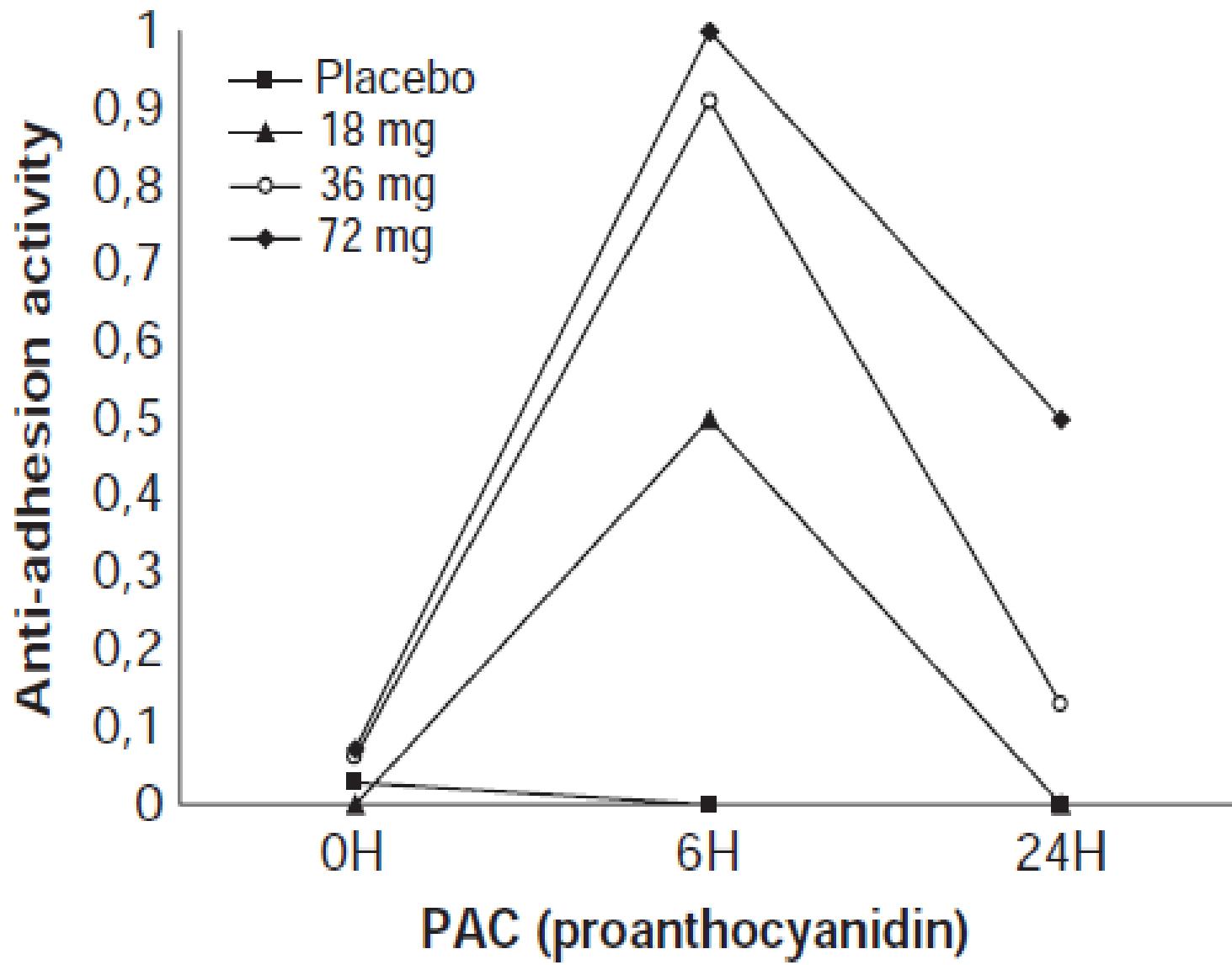
*3 or more microbiologically confirmed symptomatic UTI
s = significant

Cochrane Review 2012

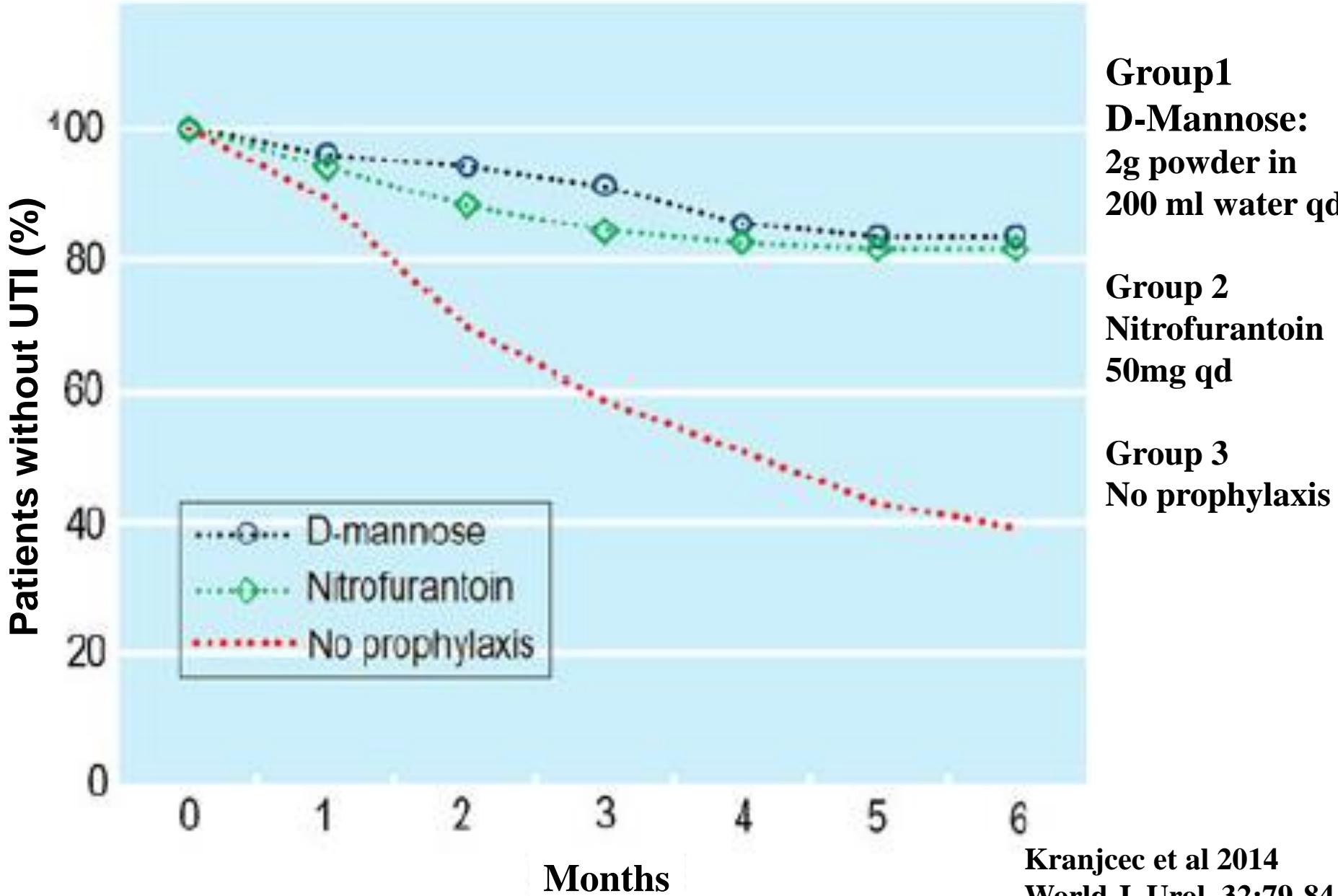
Cranberry Products

- Total of 24 studies (4473 participants)
- Cranberry products did not significantly reduce the occurrence of symptomatic UTI overall (RR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.04)
- and for any subgroups:
 - women with recurrent UTIs (RR 0.74, 95% CI 0.42 to 1.31);
 - older people (RR 0.75, 95% CI 0.39 to 1.44);
 - pregnant women (RR 1.04, 95% CI 0.97 to 1.17);
 - children with recurrent UTI (RR 0.48, 95% CI 0.19 to 1.22);
 - cancer patients (RR 1.15 95% CI 0.75 to 1.77); or
 - people with neuropathic bladder/spinal injury (RR 0.95, 95% CI: 0.75 to 1.20)

Anti-adhesion Activity in Urine



Adhesion Blockers: D-Mannose



Adhesion Blockers: D-Mannose

	D-mannose (n = 103)	Nitrofurantoin (n = 103)	No prophylaxis (n = 102)	p
E. coli	81 (76.6%)	78 (75.7%)	77 (75.5%)	0.98
rec.UTI during prophylaxis*	15 (14.6%)	21 (20.4%)	62 (60.8%)	0.001
Median time (range) - days	43 (15-50)	24 (15-36)	28 (20-42)	0.12
Adverse events (total)	8 (7.8%)	29 (27.2%)		0.001
- Diarrhea	8 (100%)	10 (34.4%)		
- Nausea		6 (30.7%)		
- Headache		3 (10.3%)		
- Skin rash 6 months		1 (3.6%)		
- Vaginal burning		9 (31.0%)		

Probiotics

- ❖ Zur Prophylaxe rez. HWI können Probiotika verwendet werden, die *L. rhamnosus* GR-1 und *L. reuteri* RC-14 enthalten (C).
- ❖ **Vaginale** Produkte mit den Stämmen **GR-1** und **RC-14** können ein- bis zweimal pro Woche angewendet werden (C).
- ❖ Die tägliche Einnahme von **oralen** Produkten mit den Stämmen **GR-1** und **RC-14** können die Vaginalflora mit Laktobazillen restaurieren. Sie stehen dann in Konkurrenz zu Uropathogenen und Erregern der bakteriellen Vaginose, die rez. HWI begünstigen (C).

Urinary Tract Infection Rates by Intervention and Lactobacillus crispatus Colonization Pattern

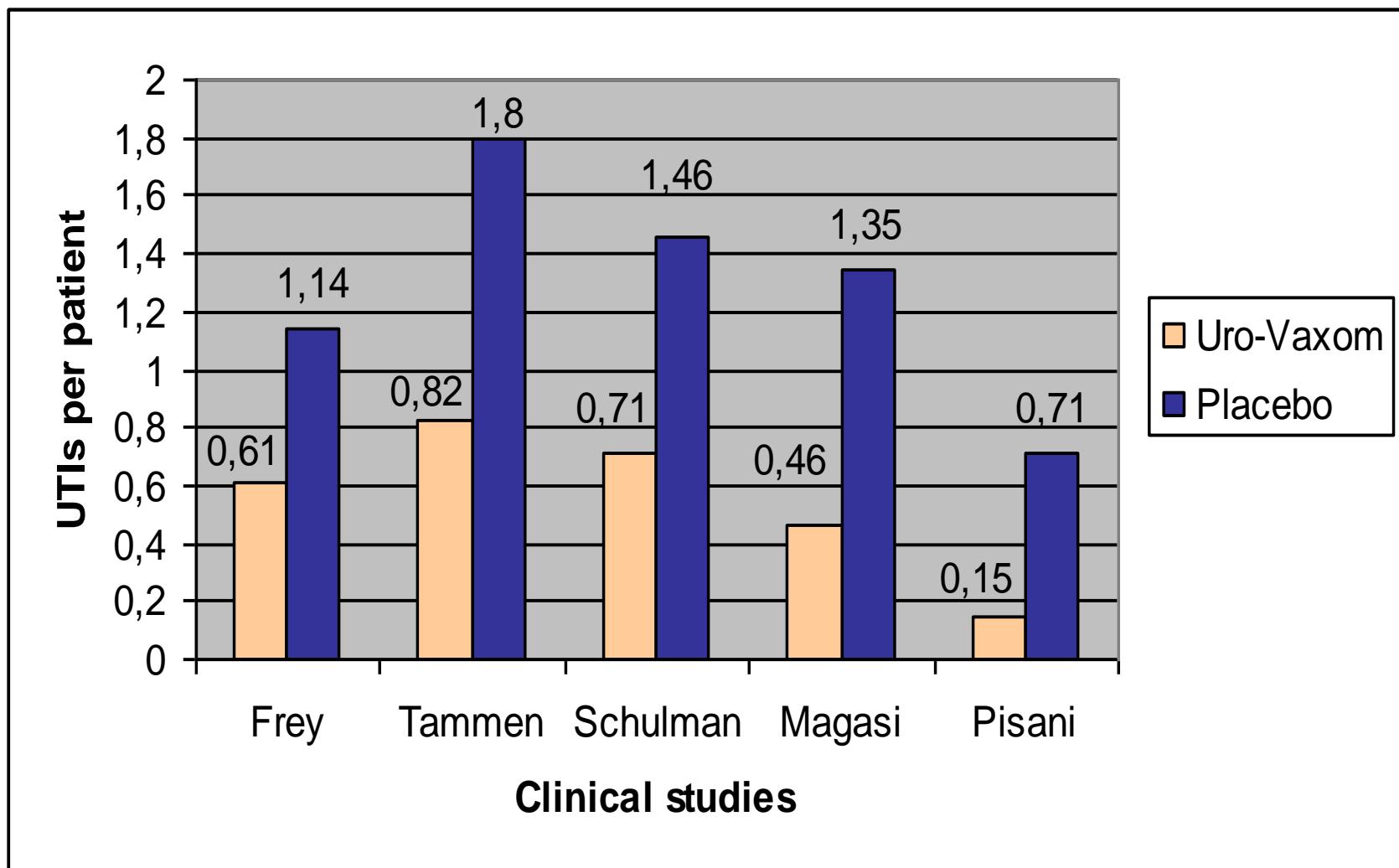
Intervention	No. (%) of participants developing recurrent UTI	Relative risk (95% CI)
Lactin-V (<i>n</i> = 48)	7 (15)	.5 (.2–1.2) 
Placebo (<i>n</i> = 48)	13 (27)	...
Intervention, <i>L. crispatus</i> colonization pattern		
Lactin-V, High level (<i>n</i> = 41)	2 (5)	.07 (.02–.3)
Lactin-V, Low level (<i>n</i> = 7)	5 (71)	...
Placebo, High level (<i>n</i> = 32)	9 (28)	1.1 (.4–3.1)
Placebo, Low level (<i>n</i> = 16)	4 (25)	...

NOTE. CI, confidence interval; Lactin-V, *L. crispatus* intravaginal suppository probiotic (Osel); UTI, urinary tract infection

Lactin-V
(gelatin capsules;
10⁸ CFUs/mL)
or
placebo vaginal
suppositories
once daily
for 5 d.

Follow up:
at 10 weeks

Clinical studies with Uro-Vaxom over 6 month concerning reduction of recurrent UTIs



Unkomplizierte HWI

- ❖ **Viele Patienten sind betroffen**
- ❖ **Starker negativer Einfluß auf die tägliche Arbeit und die Lebensqualität**

Nicht-antimikrobielle Therapie und Prophylaxe

- ❖ **asymptomatische Bakterurie:** generell keine Behandlung*
- ❖ **Unkompl. Zystitis:** nur symptomatische Therapie vielleicht möglich (Studienergebnisse abwarten)
- ❖ **Prophylaxis bei rez. Zystitis:** Nicht-antimikrobielle Methoden zuerst

*Ausnahmen: vor traumatisierenden urologischen Eingriffen, Schwangerschaft (?), nach Nierentransplantation (?)