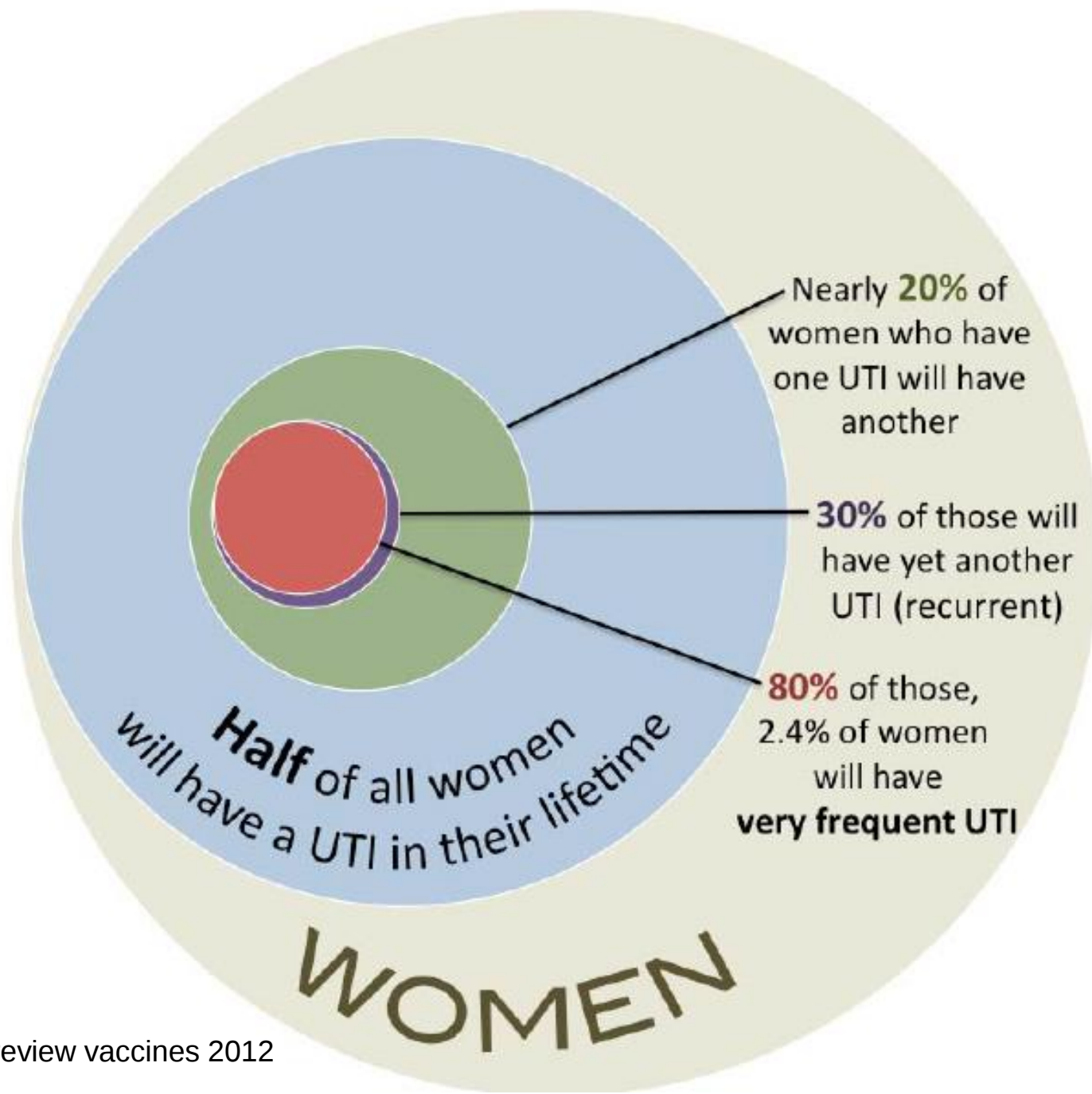




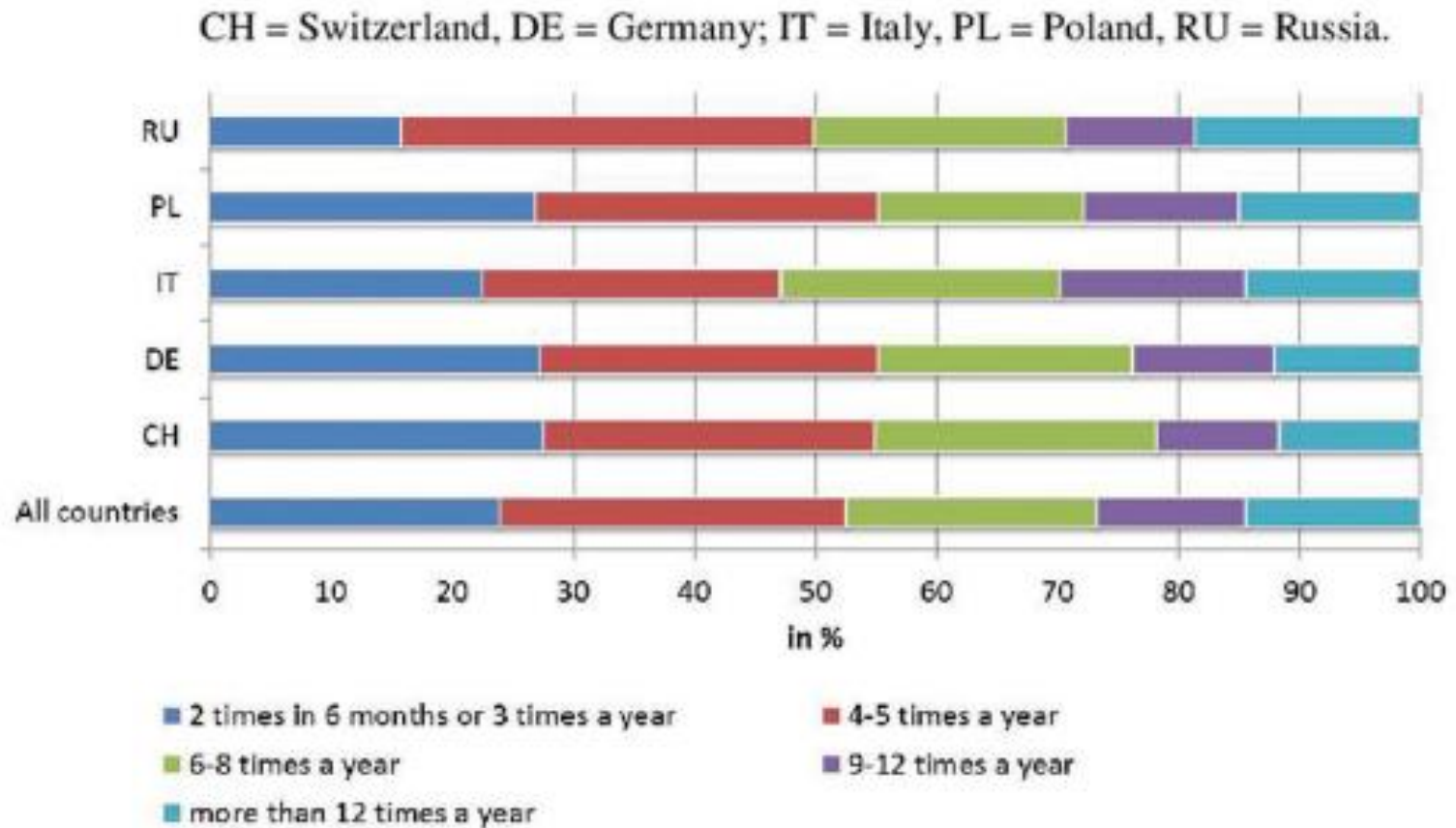
Chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen – wie vermeiden und behandeln?

Florian M.E. Wagenlehner

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Standort Gießen -
Justus-Liebig-Universität Gießen



Soziale Auswirkungen rez. HWI (Gesprit Studie)



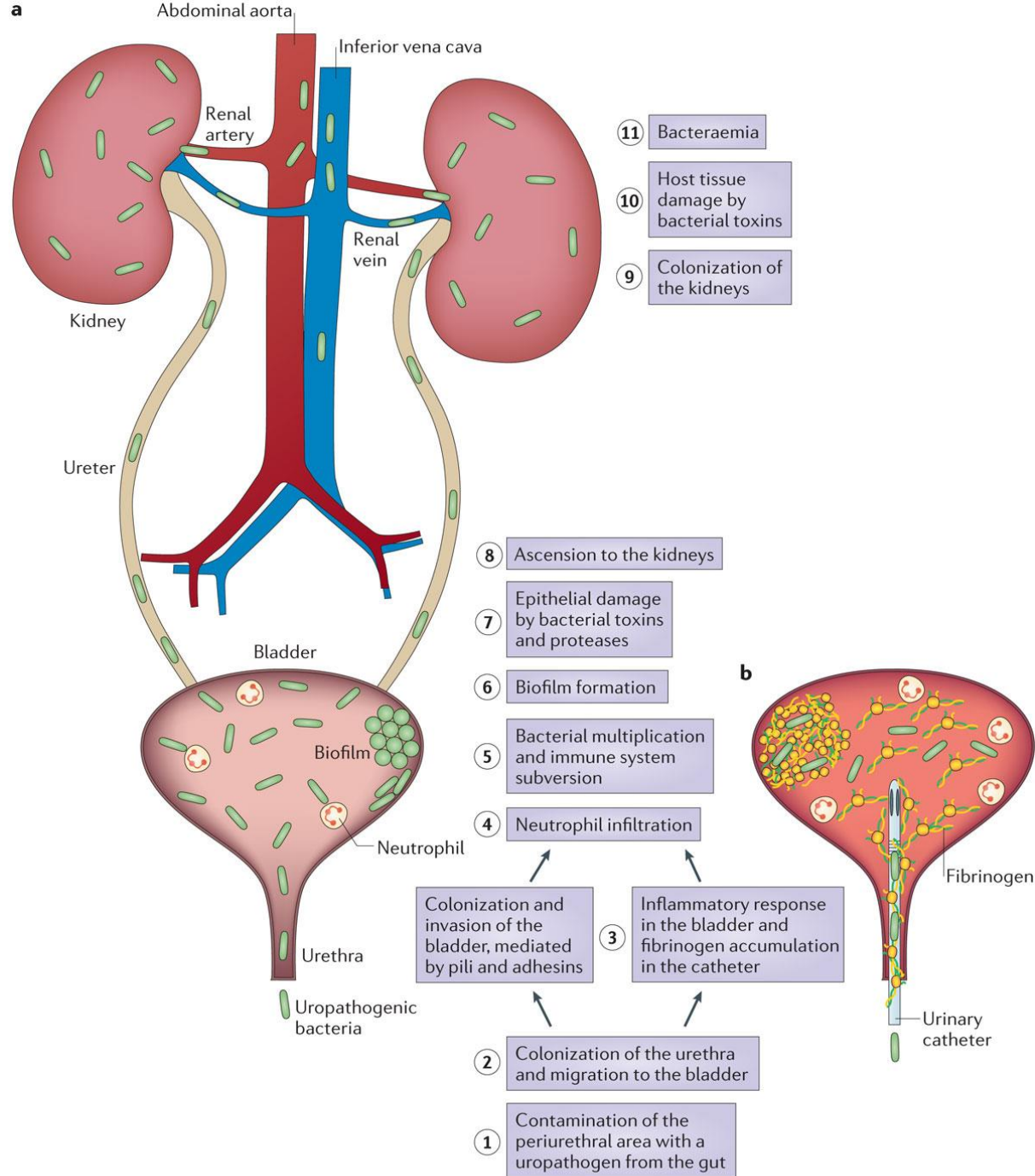
Soziale Auswirkungen rez. HWI (Gesprit Studie)

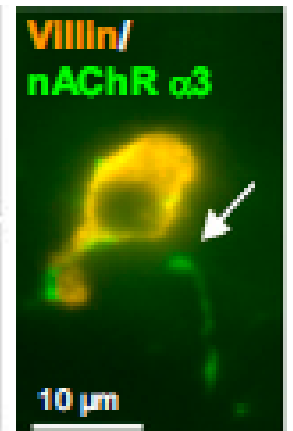
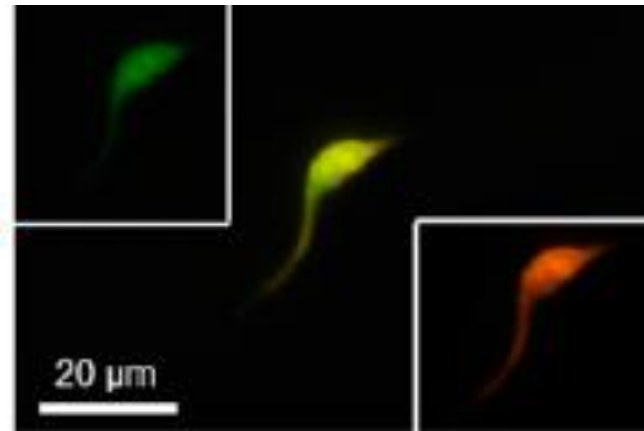
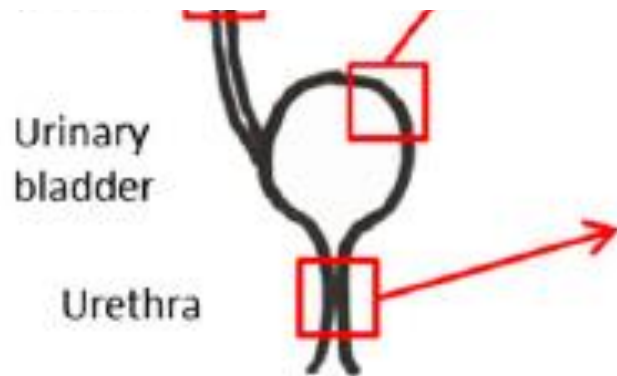
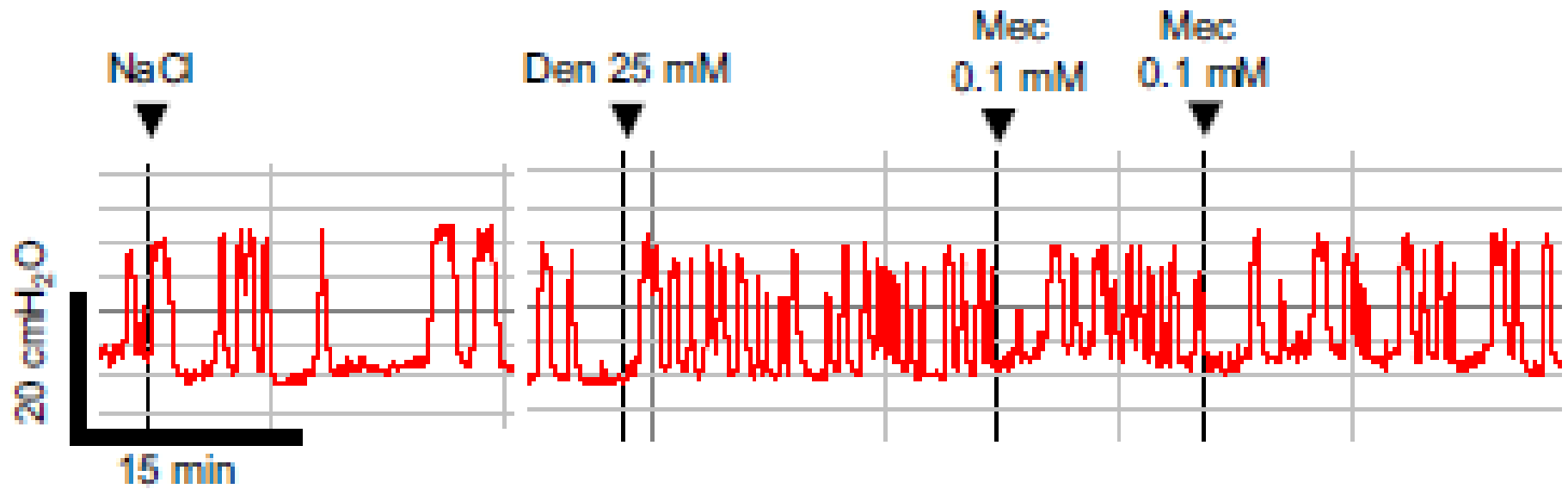
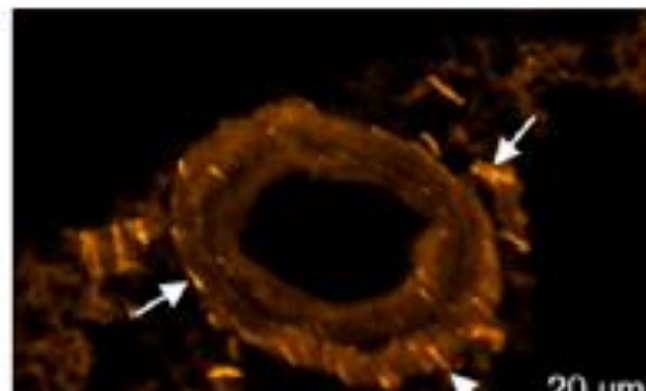
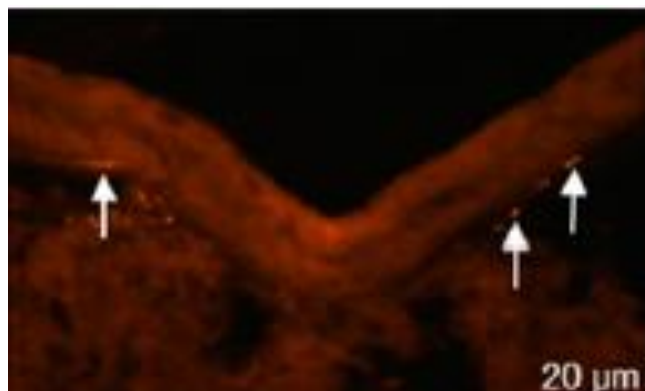
	Overall	Switzerland	Germany	Italy	Poland	Russia
Number of doctor visits (average):	2.78	3.46	3.71	2.18	2.90	1.74
Number of antibiotics prescriptions (average)	2.89	3.42	3.36	3.5	2.17	2.28
Patients with ≥ 1 antibiotic prescriptions per year (%)	80.3	88.0	89.7	86.1	71.4	69.8
Patients with ≥ 5 antibiotic prescriptions per year (%)	21.5	27.9	25.5	29.0	14.2	14.0
Patients having to switch antibiotic due to lack of efficacy (%)	47.1	47.7	46.7	50.0	39.6	53.2
Hospital visits (%)						
Yes (%)	39.1	38.0	34.1	33.8	26.7	65.6
Outpatient (%)	20.3	23.6	14.0	12.9	11.4	43.4
Inpatient (%)	14.1	7.8	13.3	10.1	11.4	26.4
Emergency (%)	12.6	15.9	15.4	16.2	8.9	8.0

SF-12v2 physical and mental health score

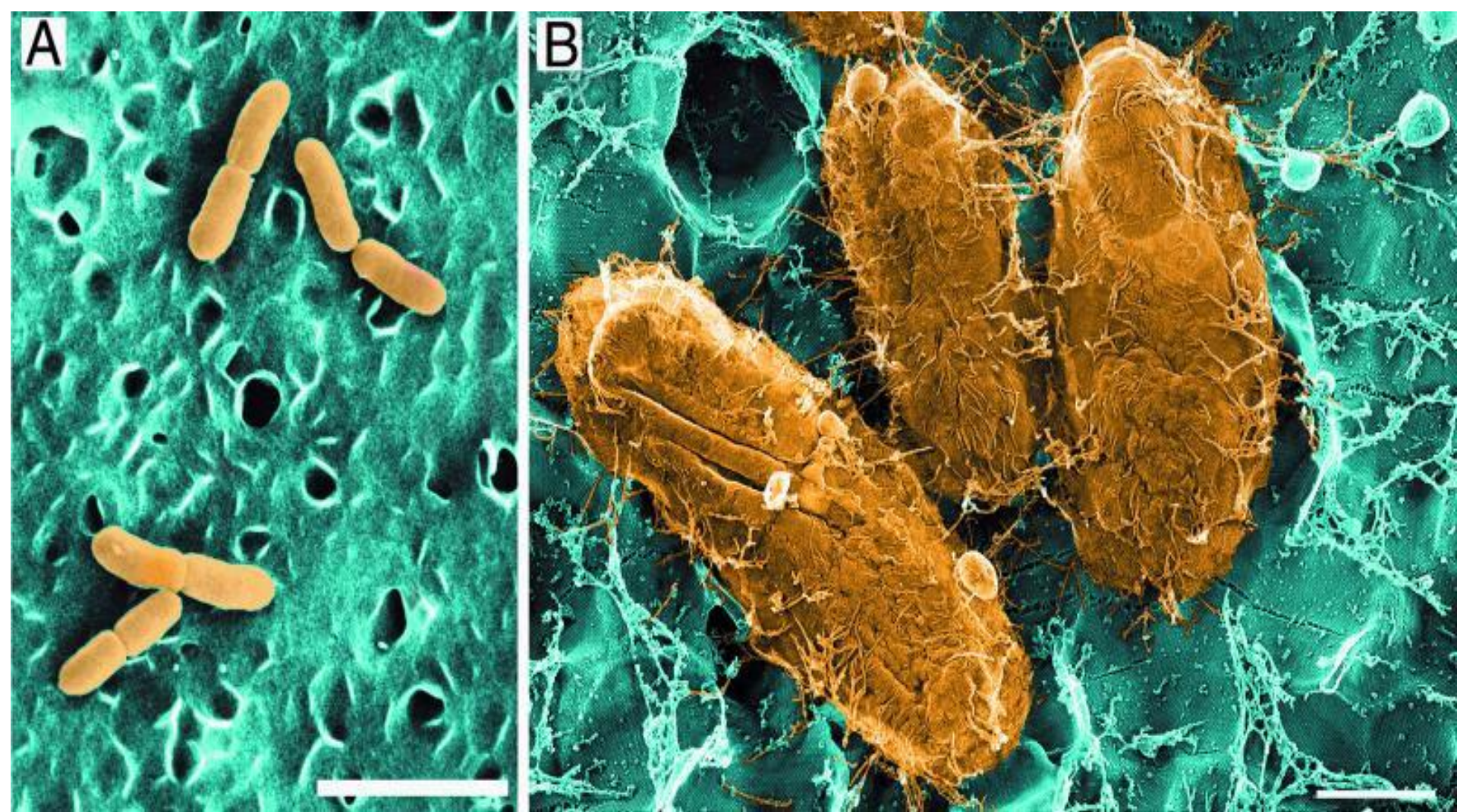
	Switzerland	Germany	Italy	Poland	Russia
Physical health scores					
Acute*	37	55	44	45	54
4 weeks [§]	23	28	36	37	43
Diff.	14	27	8	8	11
Mental health scores					
Acute	57	64	80	71	81
4 weeks	55	55	67	57	71
Risk for depression					
Acute	46	57	68	58	71
4 weeks	46	44	50	47	64

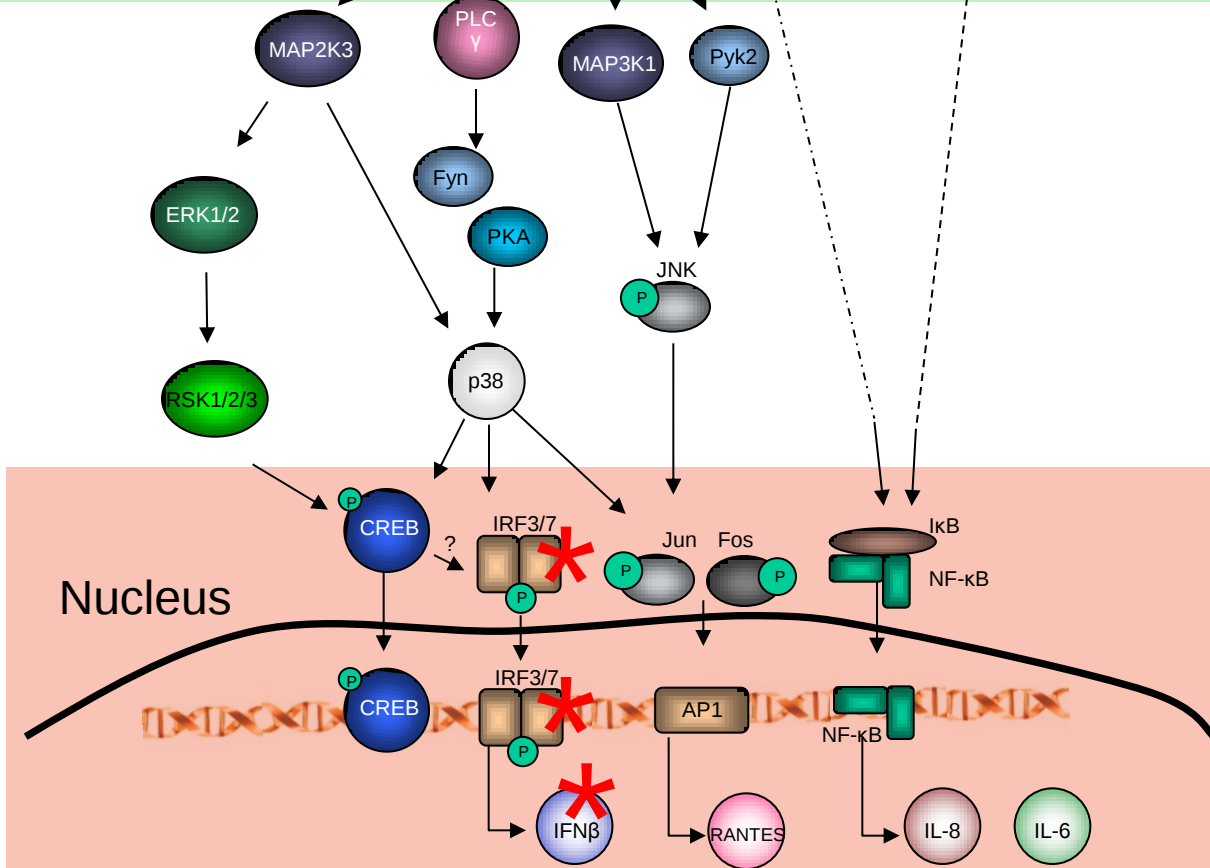
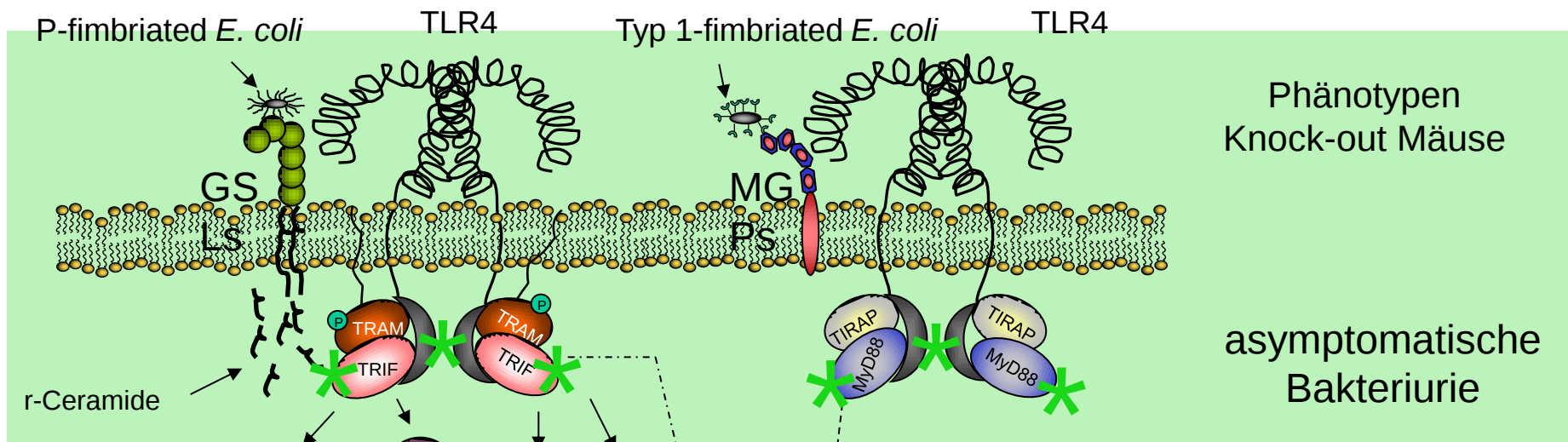
Scores unter 50 zeigen niedrigere Werte als die allgemeine US Bevölkerung an





Uropathogene *E. coli*

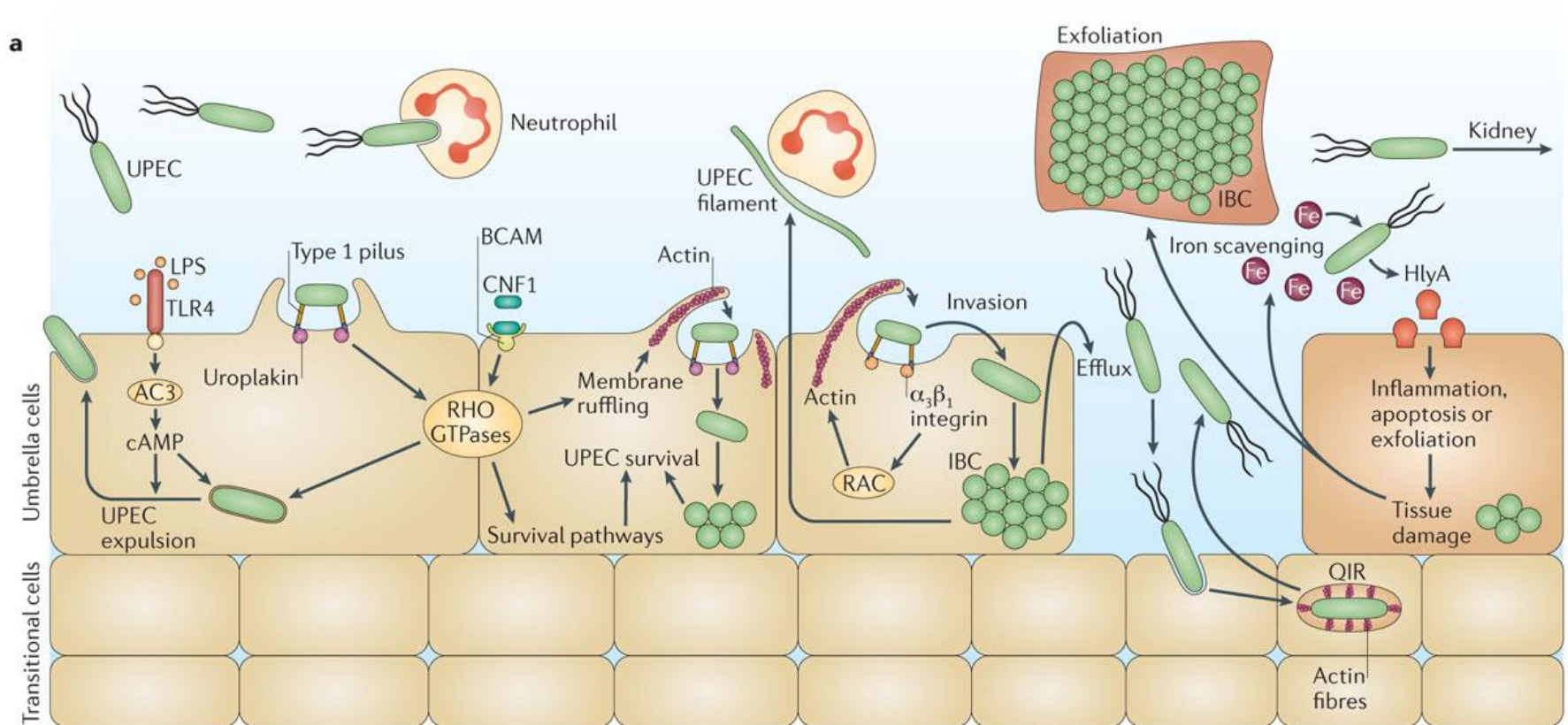




mCXCR2
Akute Infektion

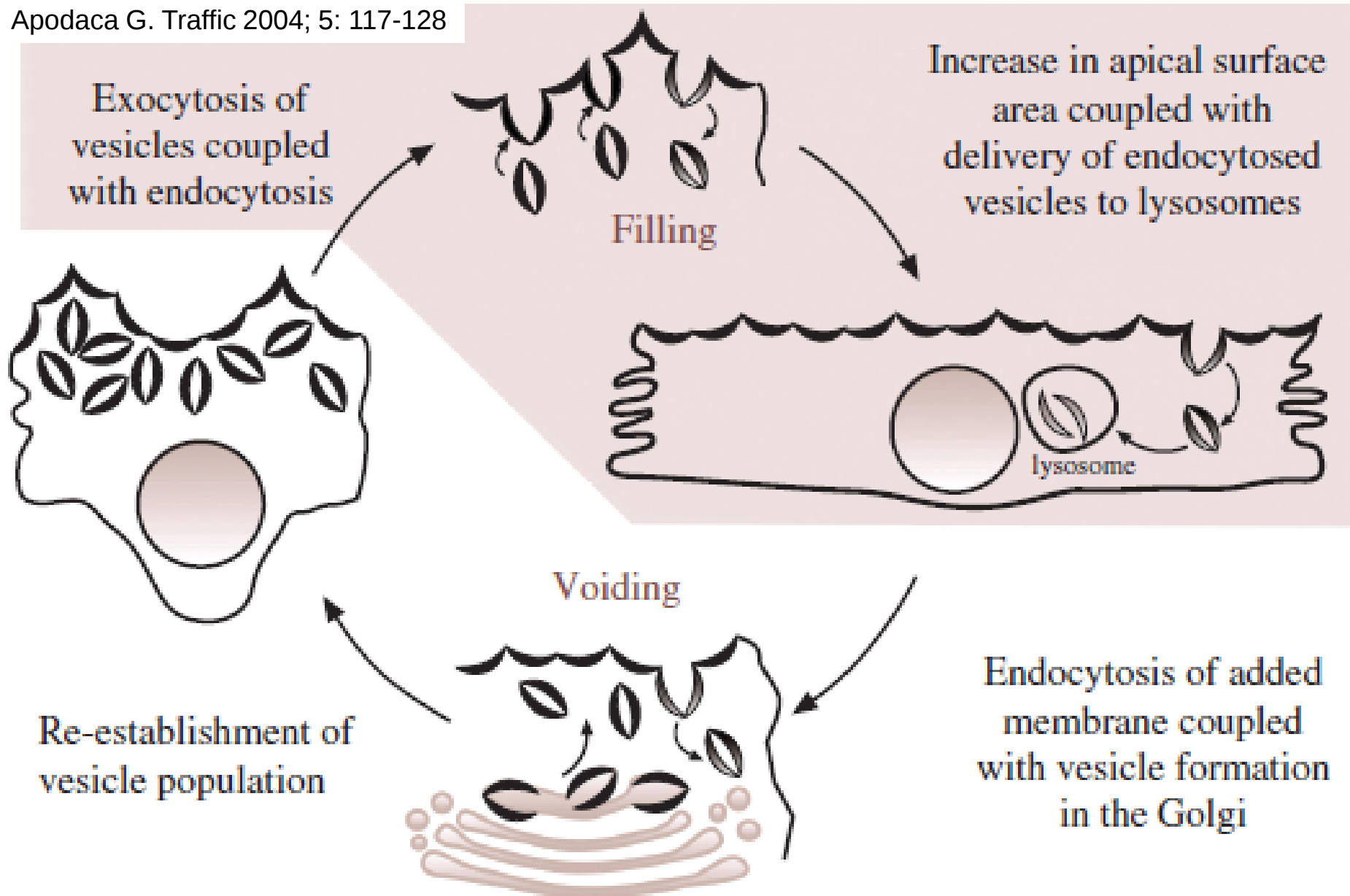
Ragnarsdottir et al.
Nature Reviews Urology, 2012

Unkomplizierte Zystitis



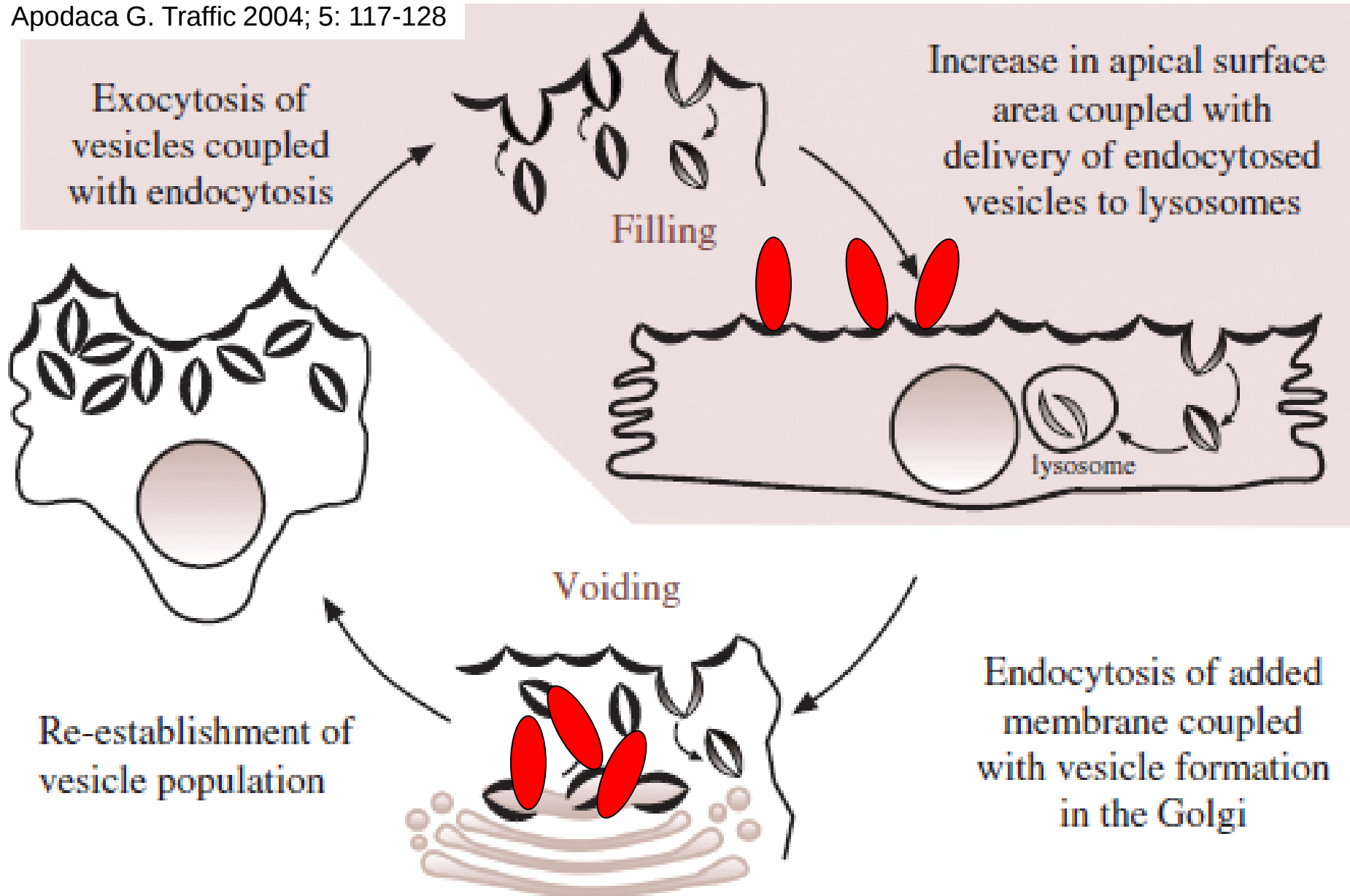
„Membrane trafficking“ der oberflächlichen Blasenzellen

Apodaca G. Traffic 2004; 5: 117-128

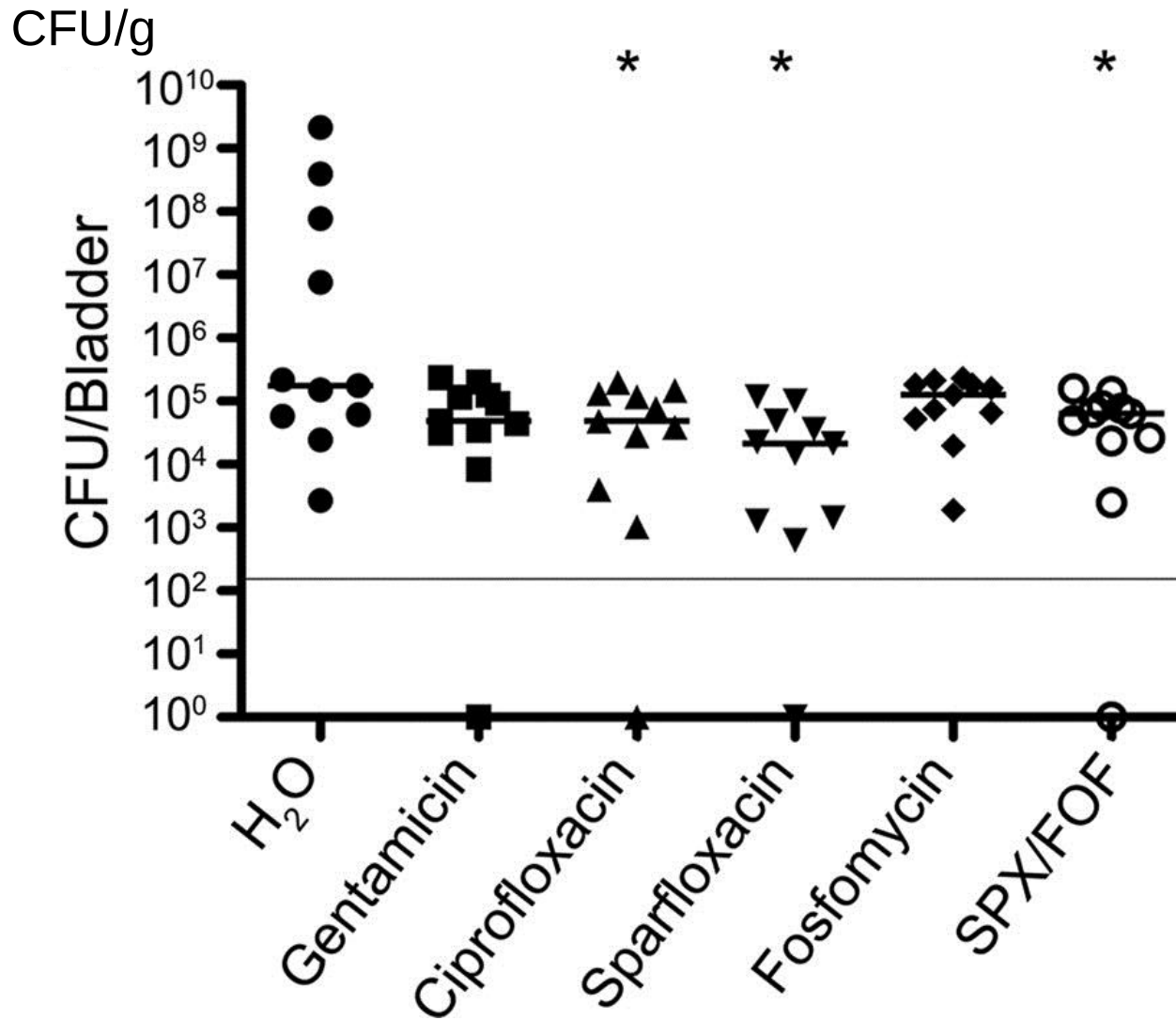


„Membrane trafficking“ der oberflächlichen Blasenzellen

Apodaca G. Traffic 2004; 5: 117-128

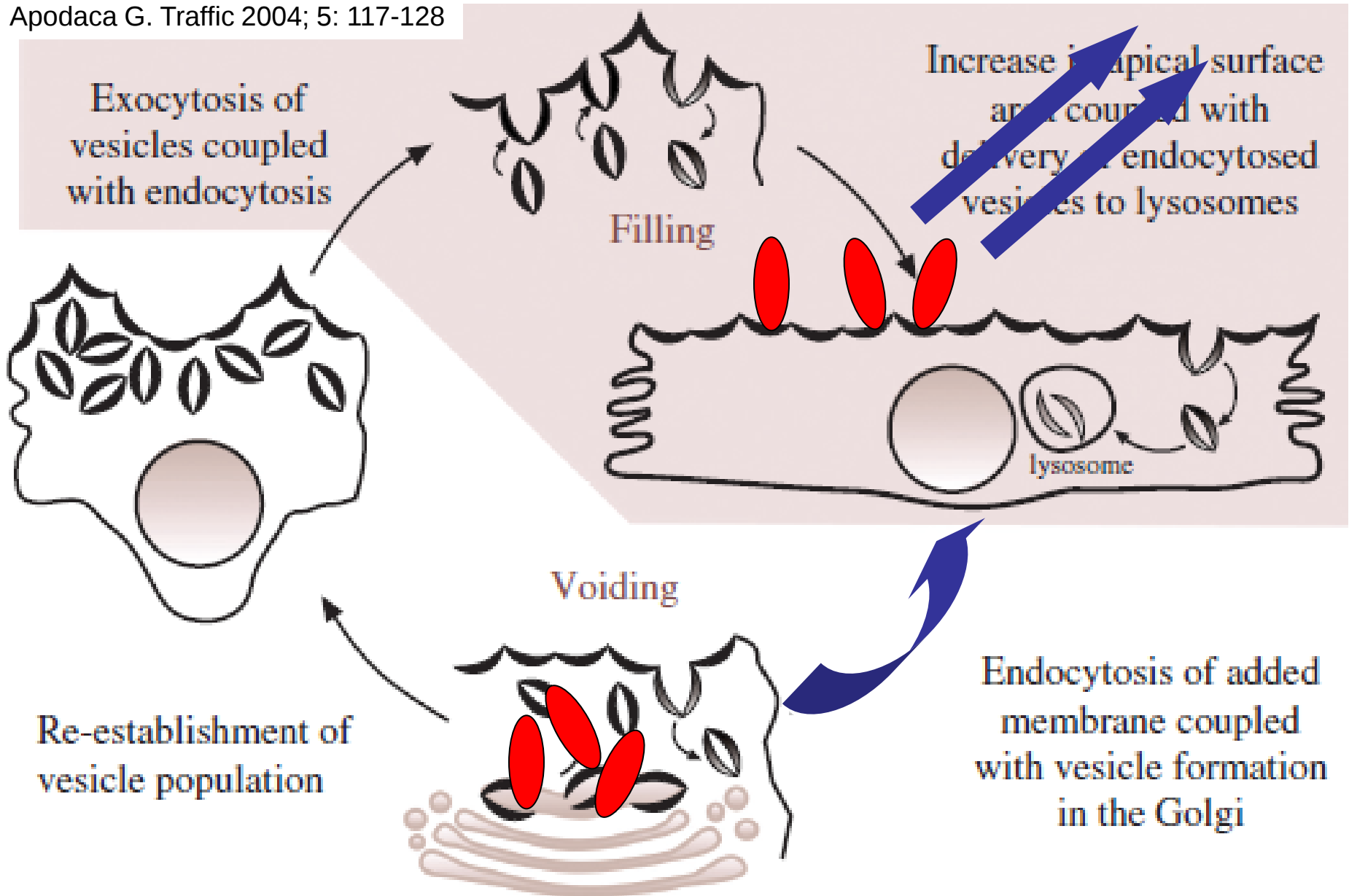


***E. coli* in Blasen­zellen nach 3 Tagen Antibiotikatherapie**

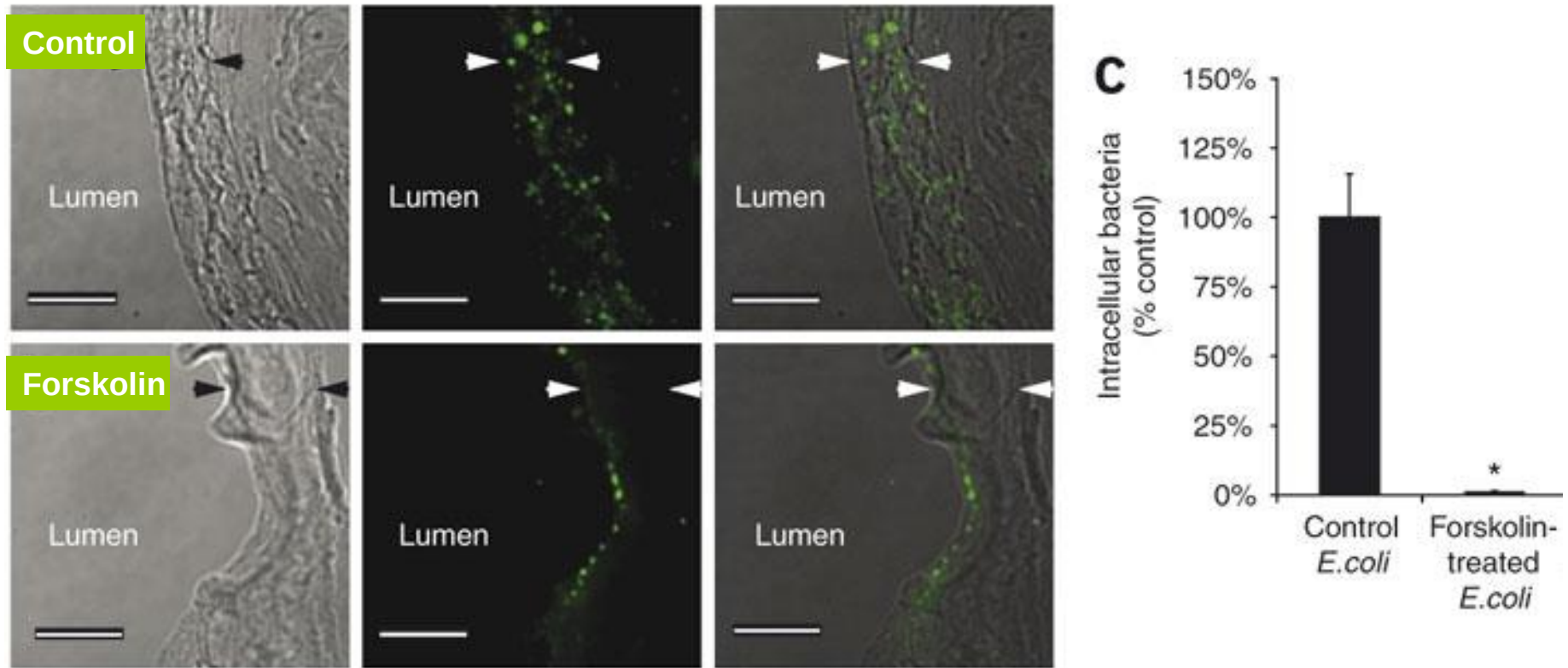


„Membrane trafficking“ der oberflächlichen Blasenzellen

Apodaca G. Traffic 2004; 5: 117-128



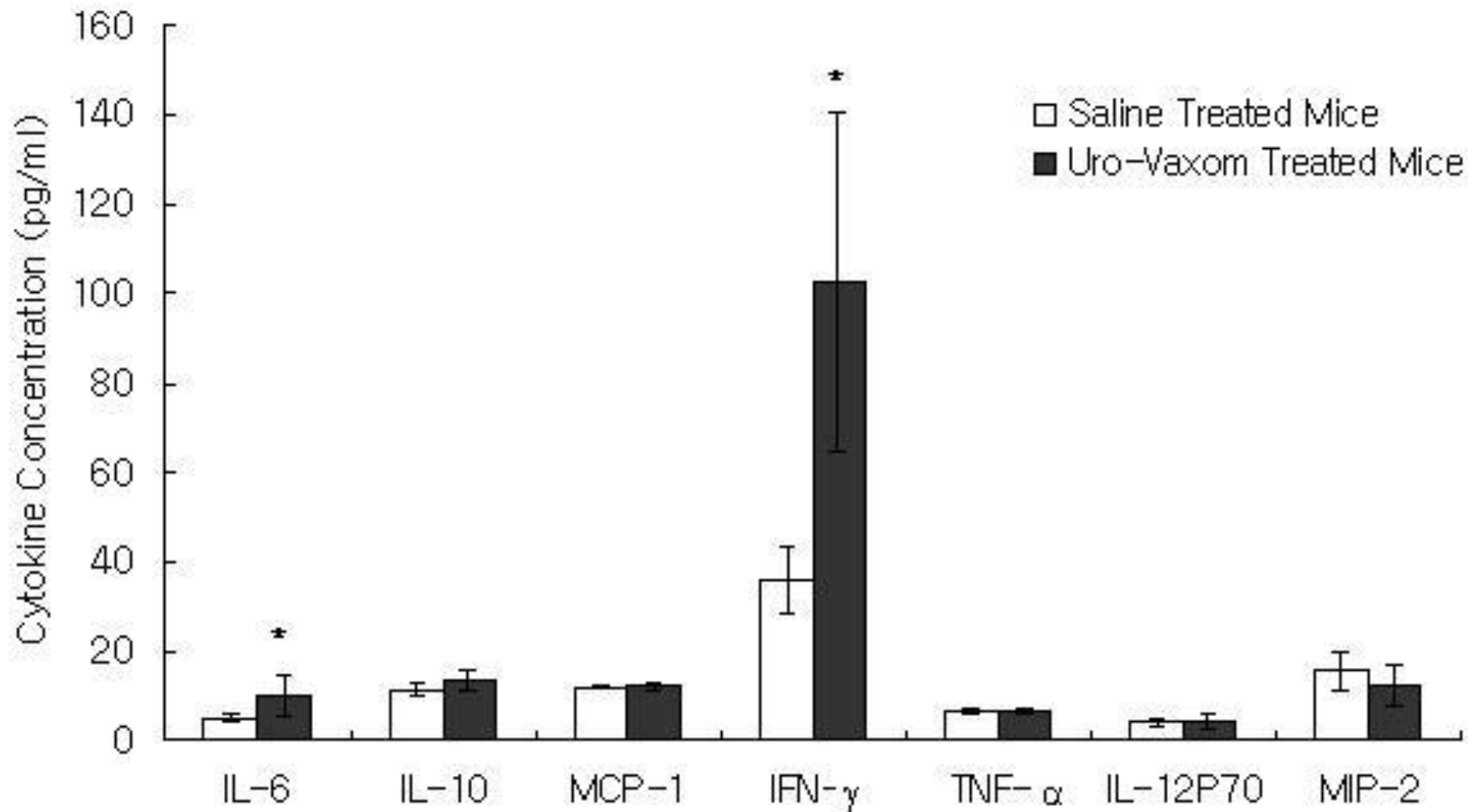
Exozytose der fusiformen Vesikel durch Forskolin



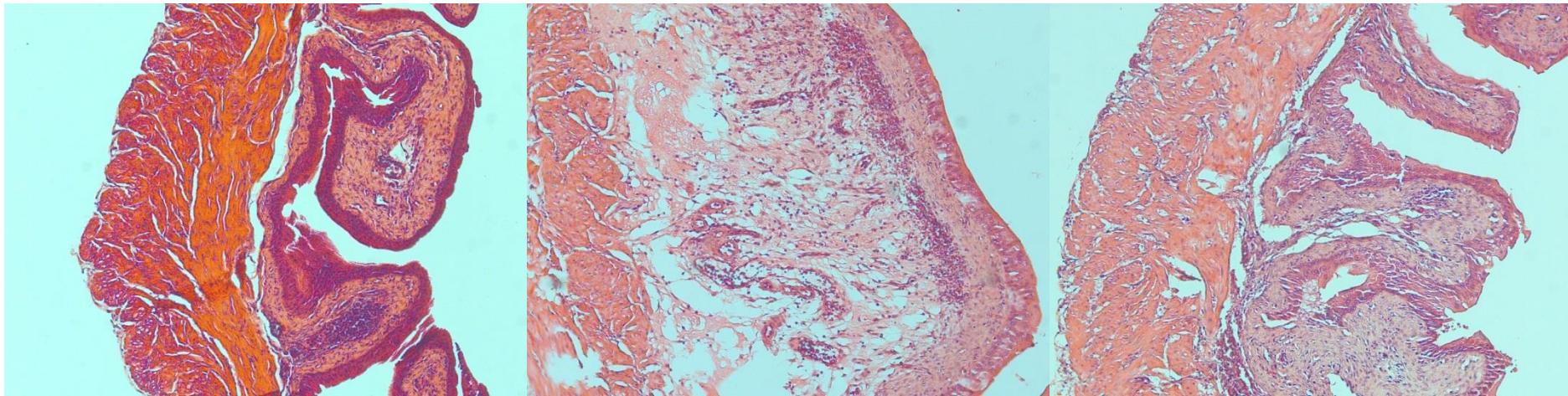
Orales Immunostimulant (OM-89)

- **Extrakt aus 18 UPEC Stämmen**
- **Orale Gabe**
- **6 RCTs**
- **3 Meta-Analysen**

OM-89 bei Mäusen



OM-89 bei Mäusen



Control

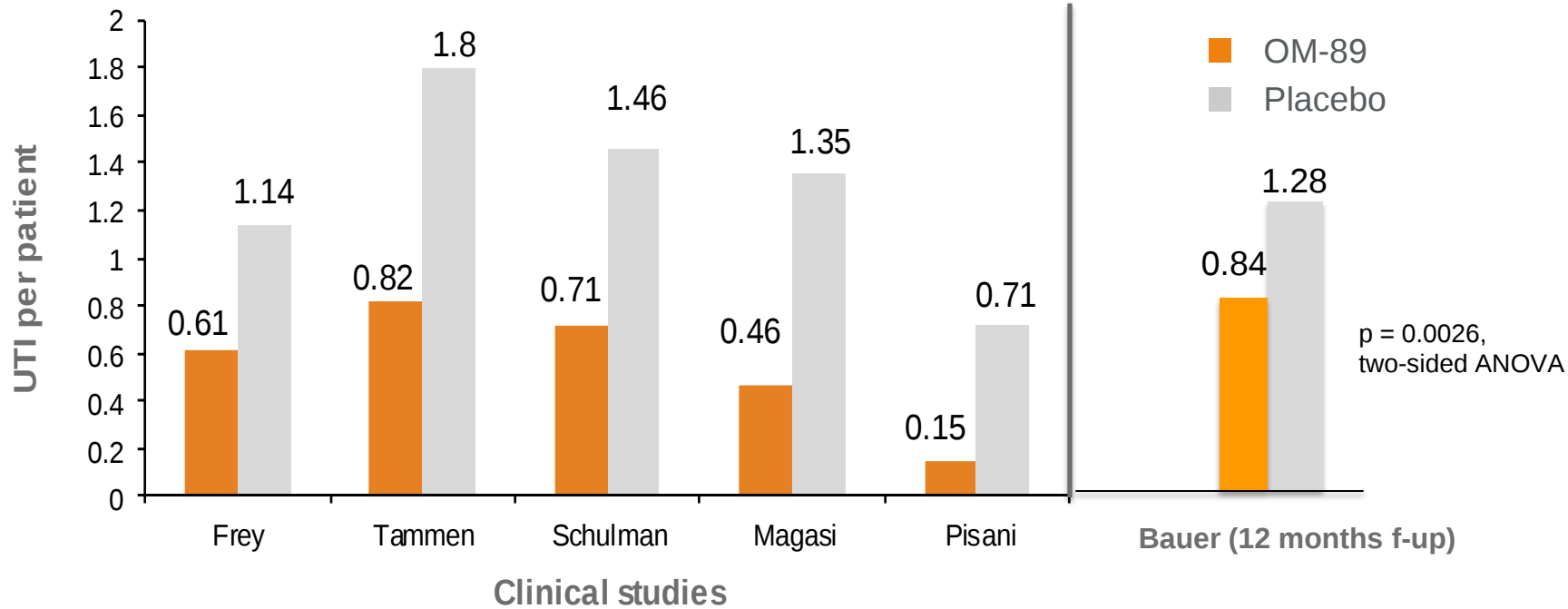
***E. coli* LPS**

***E. coli* LPS + Urovaxom**

Plazebo kontrollierte Studien

6 Monate Dauer

12 Monate Dauer



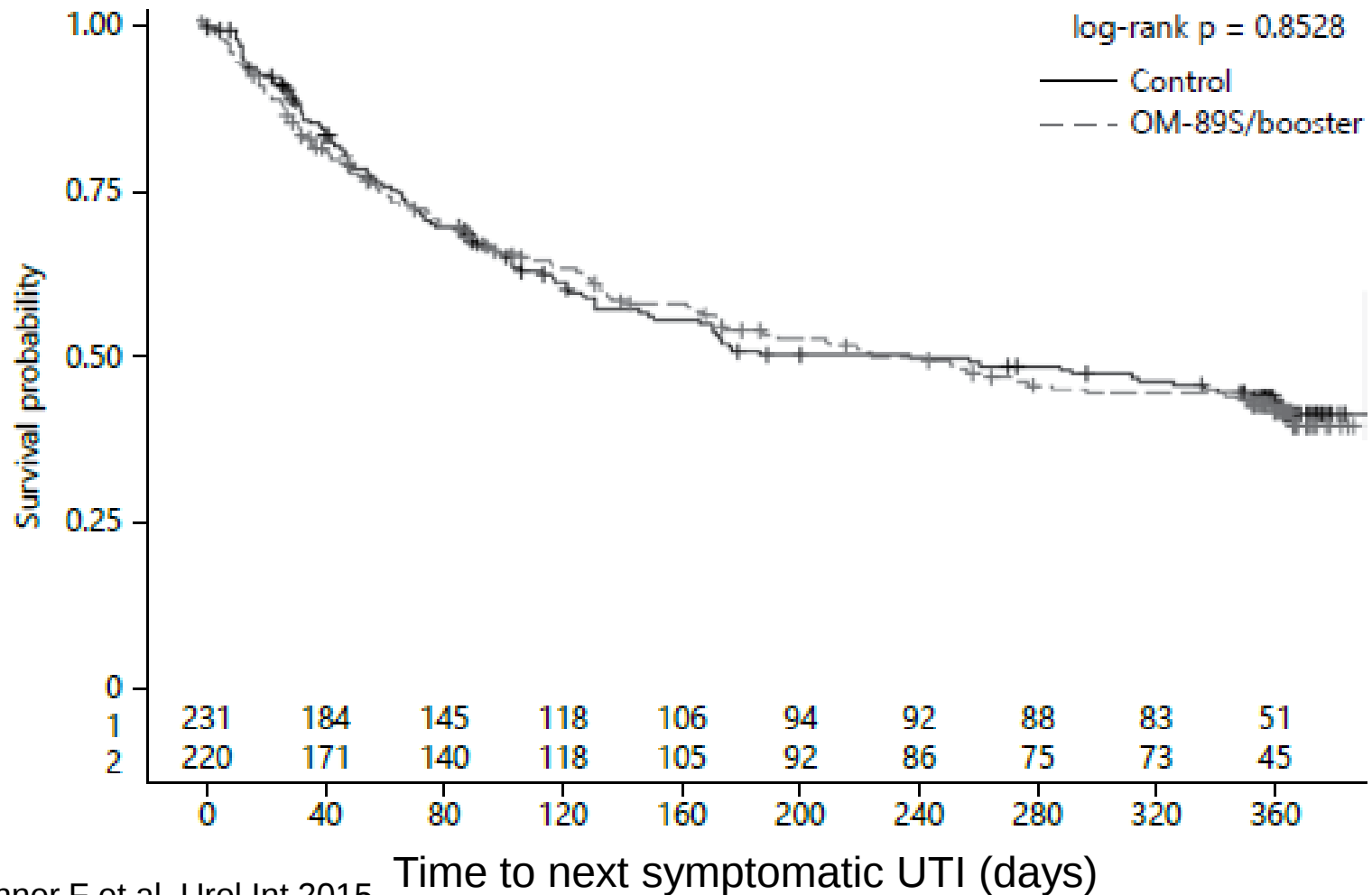
Clinical studies

Frey CH et al. Urol Int 1986;41:444-446
Tammen H. Br J Urol 1990;65 :6-9
Bauer H.W. et al, Eur Urol 2005;47:542-548
2006;20 :141-9)

Magasi P et al. Eur Urol 1994 ;26 ;137-40
Schulman CC et al. J Urol 1993 ; 150 :917-21
Pisani E et al. OMpharma data on file 1992 (quoted in Chiavaroli C et al. BioDrugs

OM-89S vs. Plazebo

Kaplan-Meier Analyse



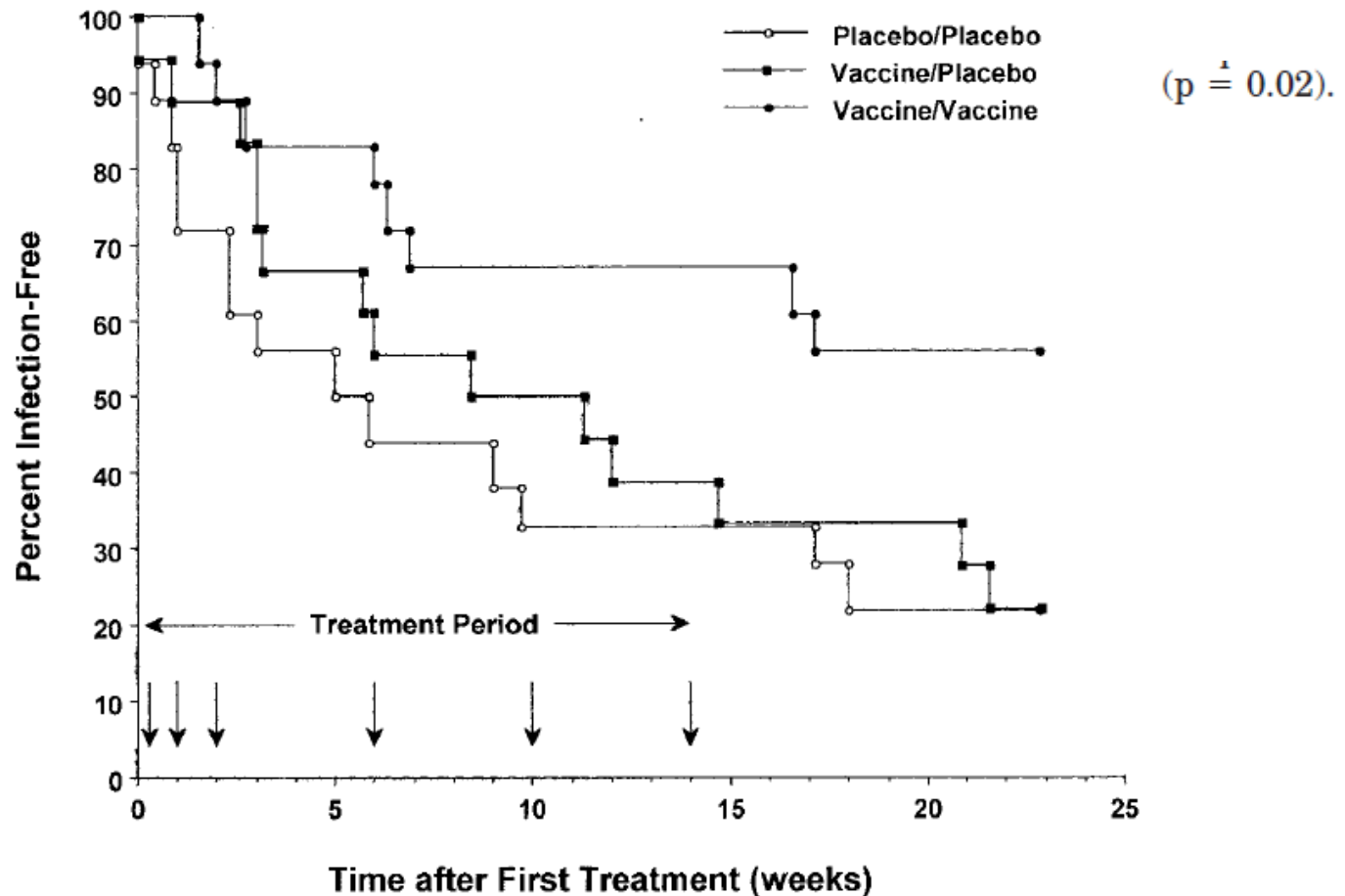
Intramuskuläres Immunostimulant (StroVac®)

Intravaginales Immunostimulant (Solco-Urovac®)

- **Extrakt aus 10 Uropathogenen Stämmen**
 - *E. coli*
 - *P. vulgaris*
 - *K. pneumoniae*
 - *M. morganii*
 - *E. faecalis*
- **Intramuskuläre Gabe**
- **Intravaginale Gabe**

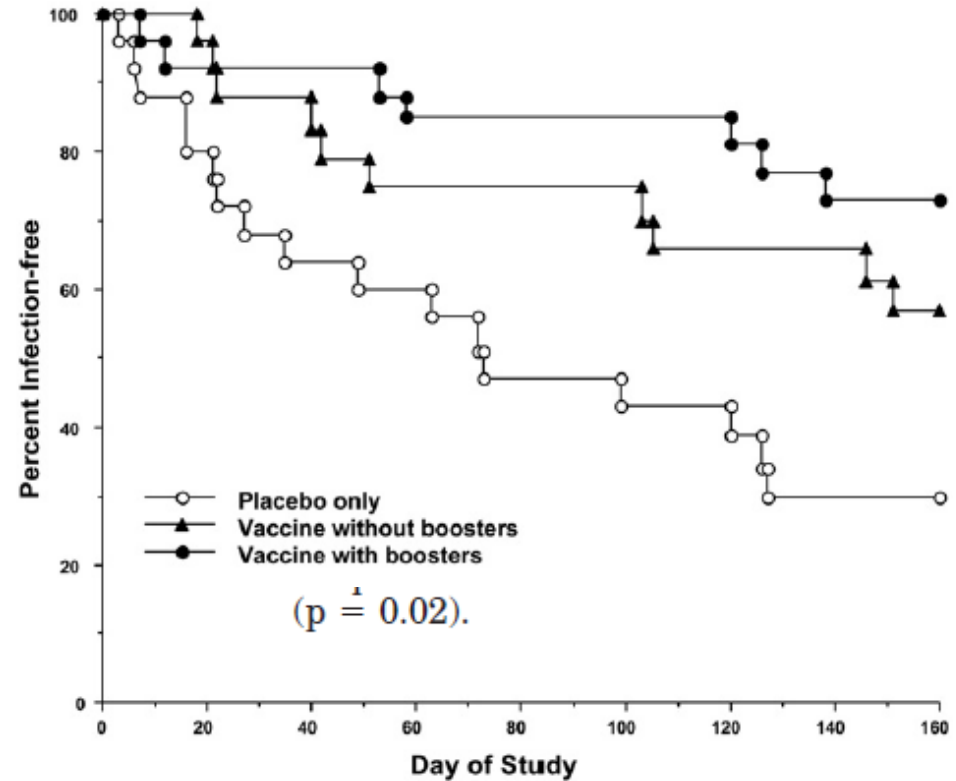
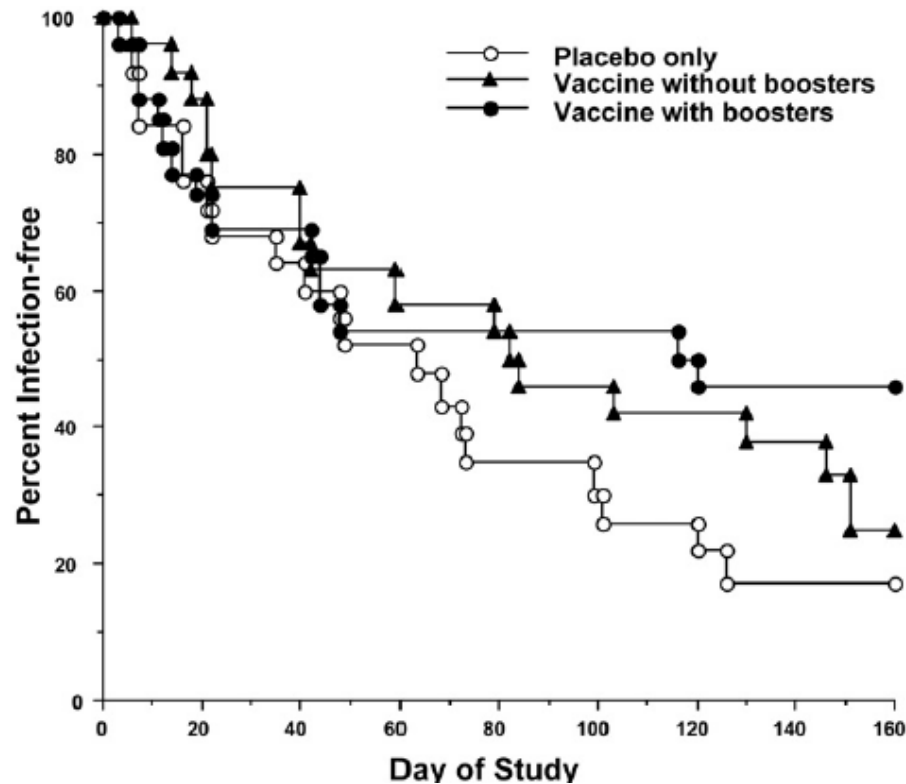
Vaginale Immunstimulation

Randomisierte, doppel-verblindet, Plazebo kontrollierte Phase II Studie



Vaginale Immunstimulation

Randomisierte, doppel-verblindet, Plazebo kontrollierte Phase II Studie



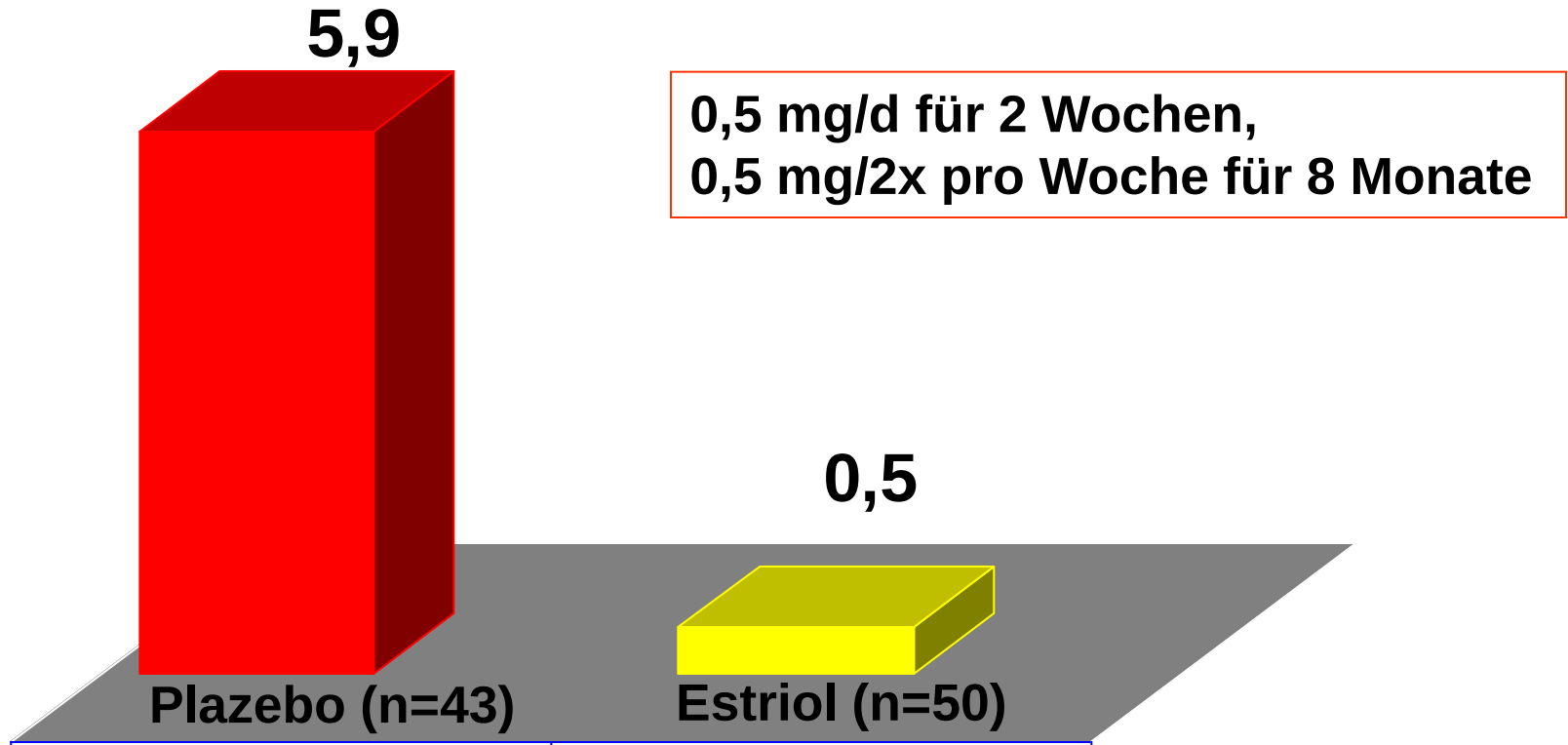
Vaginale Immunstimulation

% Patienten mit HWI

Autor/ Dosierung	Immun- stimulant	Plazebo	Sig.	RR
Hopkins 2007/ Weeks 0, 1, 2	75.0%	84.0%	n.s.	89.3%
Hopkins 2007/ Weeks 0, 1, 2, 6, 10, 14	53.8%	84%	<0.05	64.1%
Uehling 1997/ Weeks 0, 1, 2	98.4%	100.0%	n.s.	98.4%
Uehling 2003/ Weeks 0, 1, 2	88.9%	88.9%	n.s.	100.0%
Uehling 2003/ Weeks 0, 1, 2, 6, 10, 14	44.4%	88.9%	<0.01	50.0%
Gesamt	78.9%	89.7%	<0.05	88.0%

postmenopausale HWI: Estriolsalbe

Infektionen/Patientenjahr



Beerepot Meta-Analyse: 17 Studien; 2'165 Patienten

Oral Uro-Vaxom

Vaginal Urovac

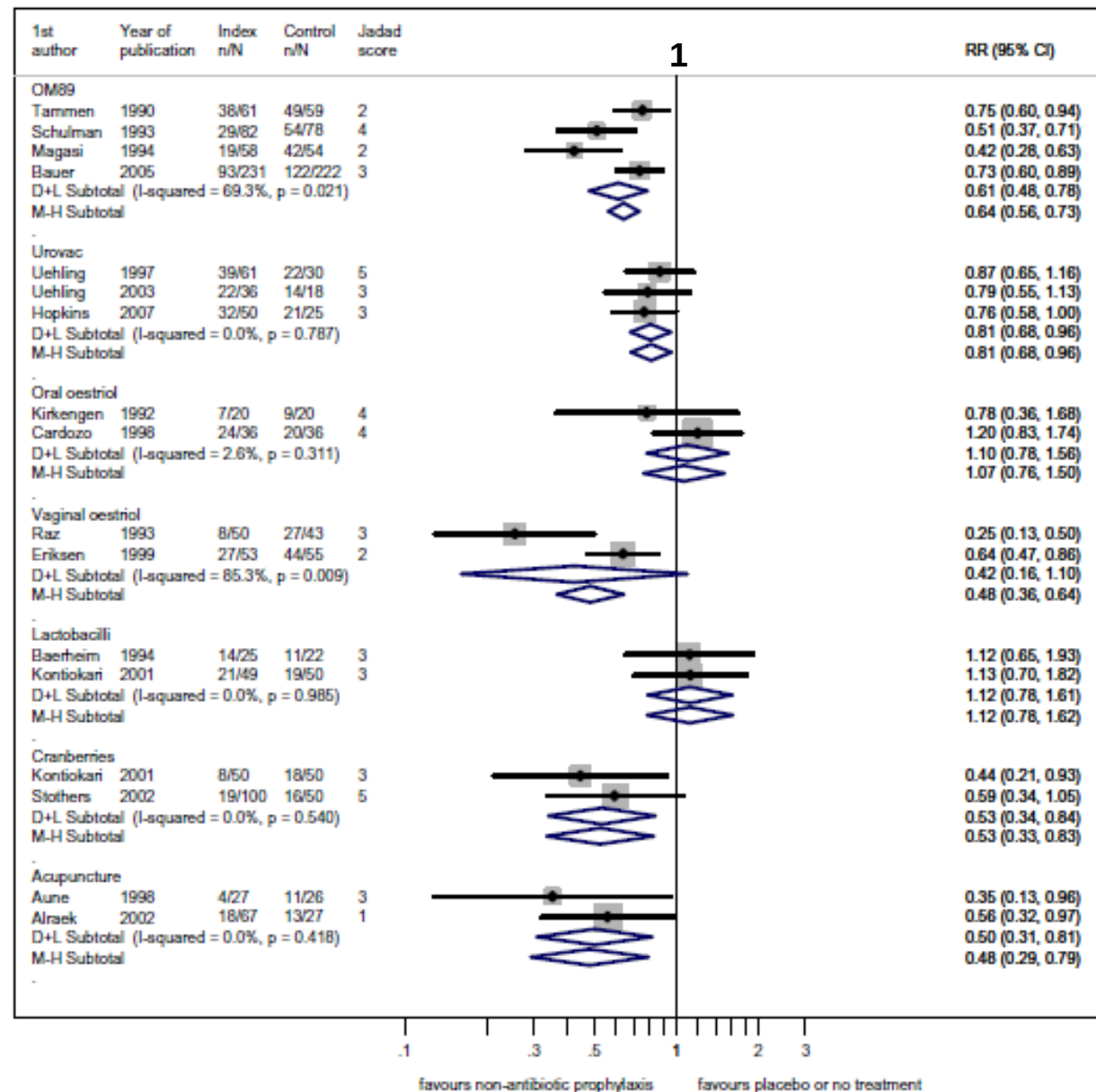
Oral Oestriol

Vaginal Oestriol

Lactobacilli

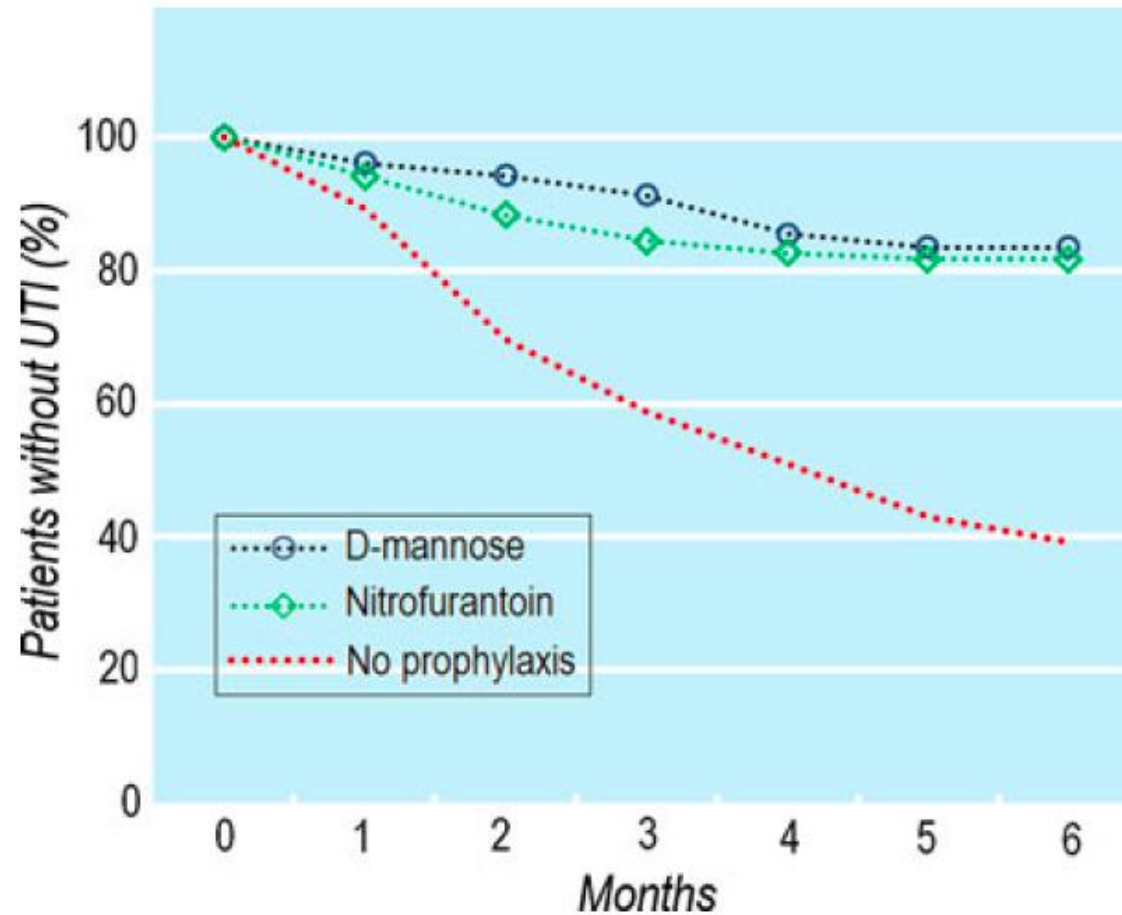
Cranberries

Acupuncture



Peroral D-mannose bei rez. HWI

randomisiert, nicht verblindet



Nr.8.1.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau soll vor jeder medikamentösen Langzeitprävention eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung von Risikoverhalten erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [82,131]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

Nr.8.1.d.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum UroVaxom®(OM-89) oral über 3 Monate eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [12]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 11/16

Nr.8.1.d.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad C	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum StroVac® (vormals Solco-Urovac®) parenteral mit 3 Injektionen in wöchentlichen Abständen eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [42]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 11/16

Nr.8.1.d.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad C	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann Mannose empfohlen werden. Alternativ können verschiedene Phytotherapeutika (z.B. Präparate aus Bärentraubenblättern (maximal 1 Monat), Kapuzinerkressekraut, Meerrettichwurzel), erwogen werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [1,72,74]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 11/16

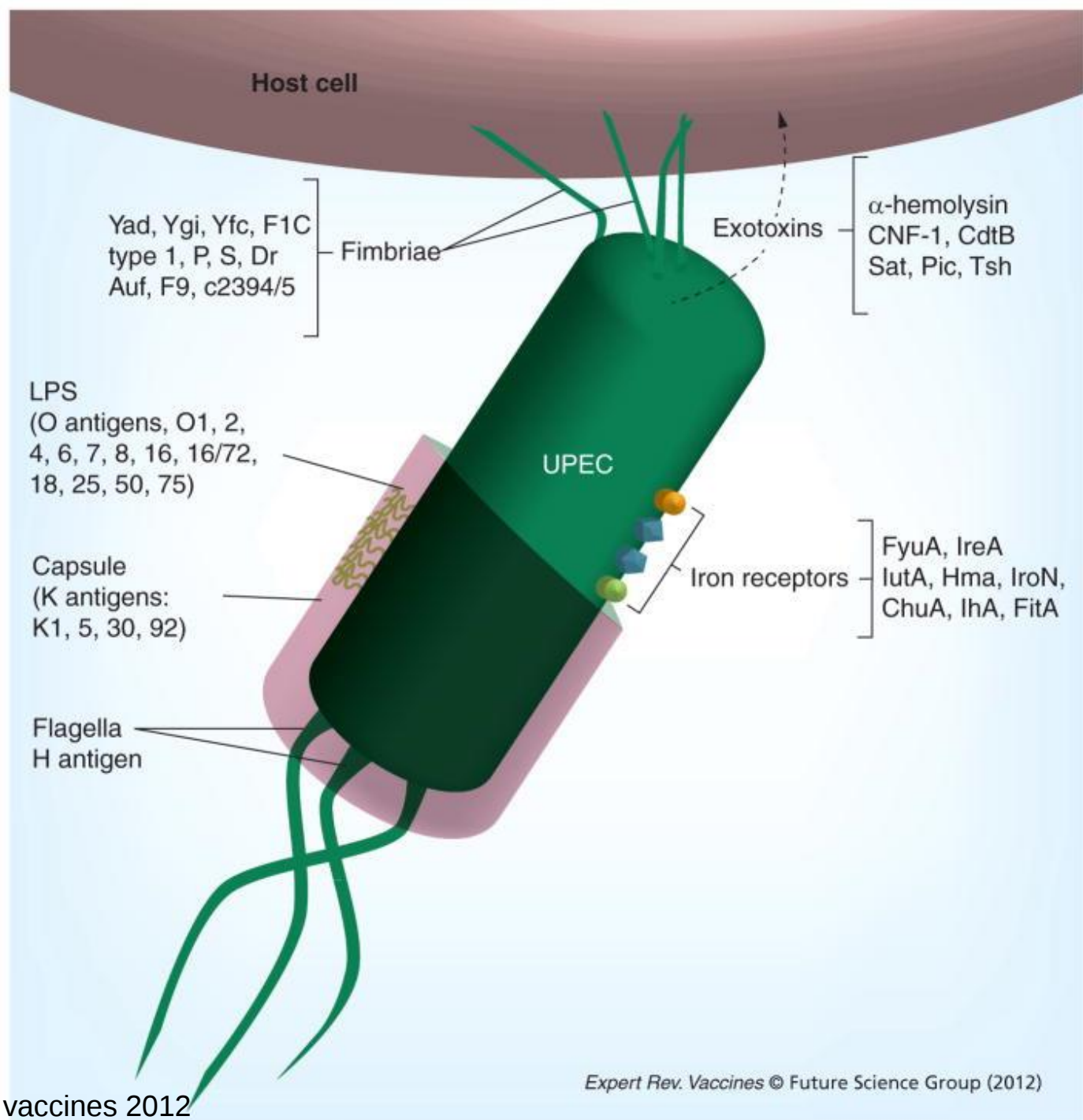
Nr.8.1.d.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau sollte nach Versagen von Verhaltensänderungen und nicht-antibiotischen Präventionsmaßnahmen sowie bei hohem Leidensdruck der Patientin eine kontinuierliche antibiotische Langzeitprävention über 3 bis 6 Monate eingesetzt werden.	
Evidenzgrad IV	Literatur: [42]	
	Konsens	Abstimmung: 15/16

Nr.8.1.d.6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr sollte als Alternative zur antibiotischen Langzeitprävention eine postkoitale Einmalprävention erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [42,93,112]	
	Konsens	Abstimmung: 15/16

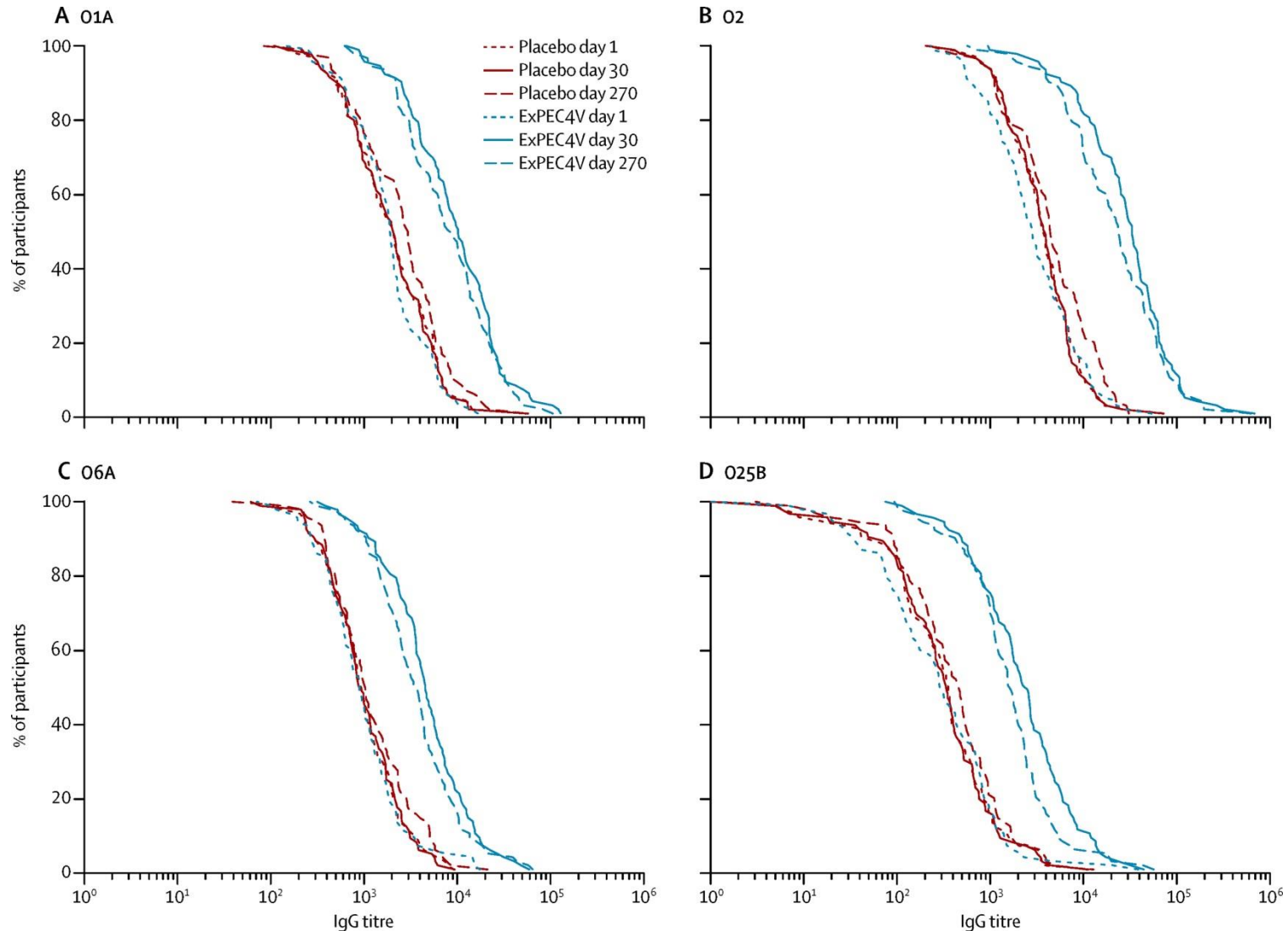
Nr.8.1.d.7	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei geeigneten Frauen sollte bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis nach selbstgestellter Diagnose eine antibiotische Kurzzeittherapie erwogen werden.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [42,47,123,154]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

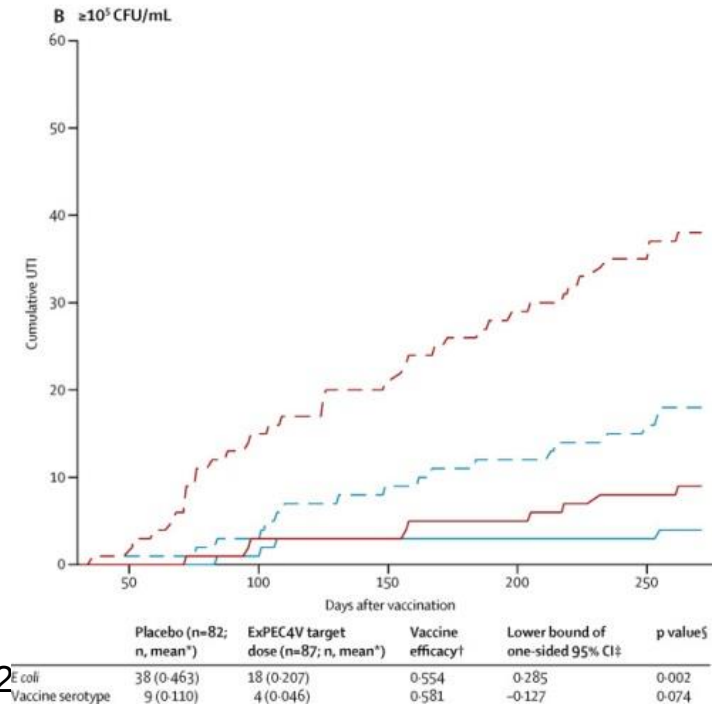
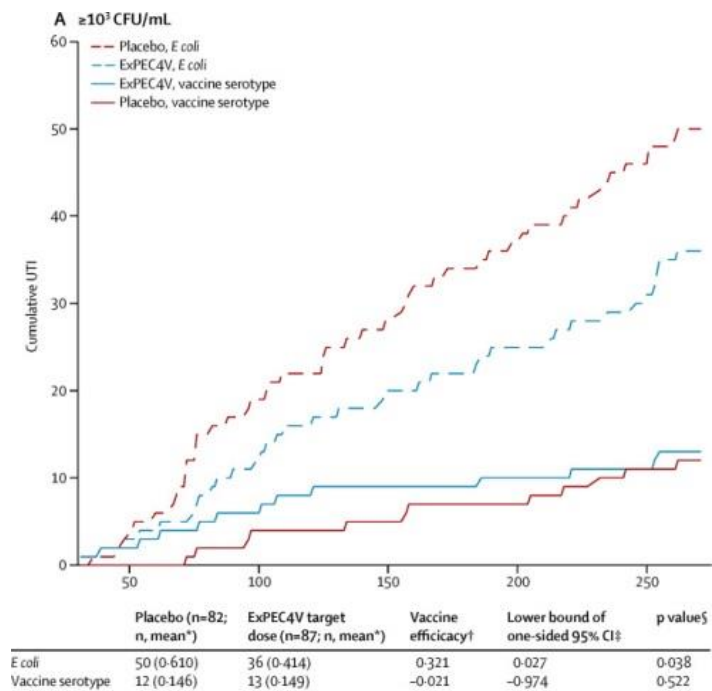
Antibiotische Langzeitprävention

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateral-schäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Kontinuierliche Langzeitprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg 1 × tgl.	0–0,2	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	40/200mg 3x/Woche	0,1	+(+)	++	++
Trimethoprim	100mg 1 × tgl. *	0–1,5	+(+)	++	+++
Nitrofurantoin	50mg 1 × tgl.	0–0,6	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg 1 × tgl. **	0–0,7	+++	+++	++
Cefaclor	250mg 1 × tgl. ***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefaclor	125mg 1 × tgl. ***	0,1	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg 1 × tgl. ***	0,0	++	+	++
Ciprofloxacin	125mg 1 × tgl. ***	0,0	++	+	++
Fosfomycin-Trometamol	3g alle 10 Tage	0,14	+++	+++	+++
Postkoitale Einmalprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg	0,3	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	80/400mg	0,0	+(+)	++	++
Nitrofurantoin	50mg	0,1	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg**	0,1	+++	+++	++
Cefalexin	250mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefalexin	125mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg***	0,0	++	+	++
Ofloxacin	100mg***	0,03	++	+	++

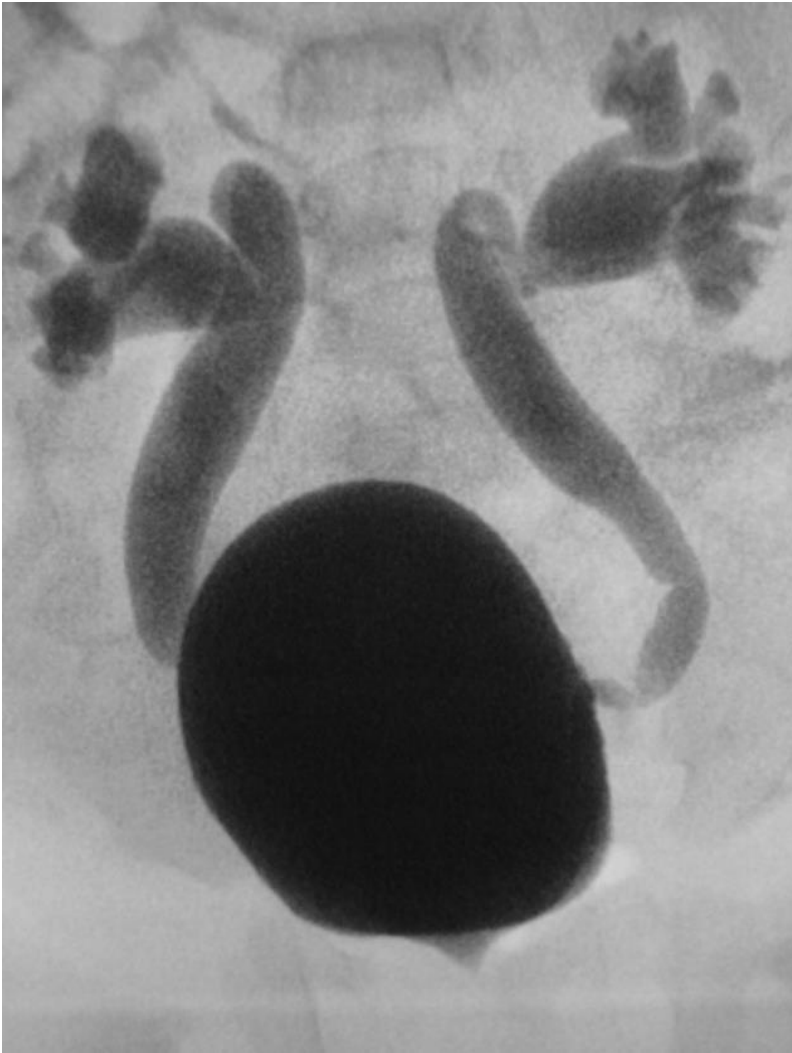


ExPEC4V vs Plazebo bei Patientinnen mit rez. HWI

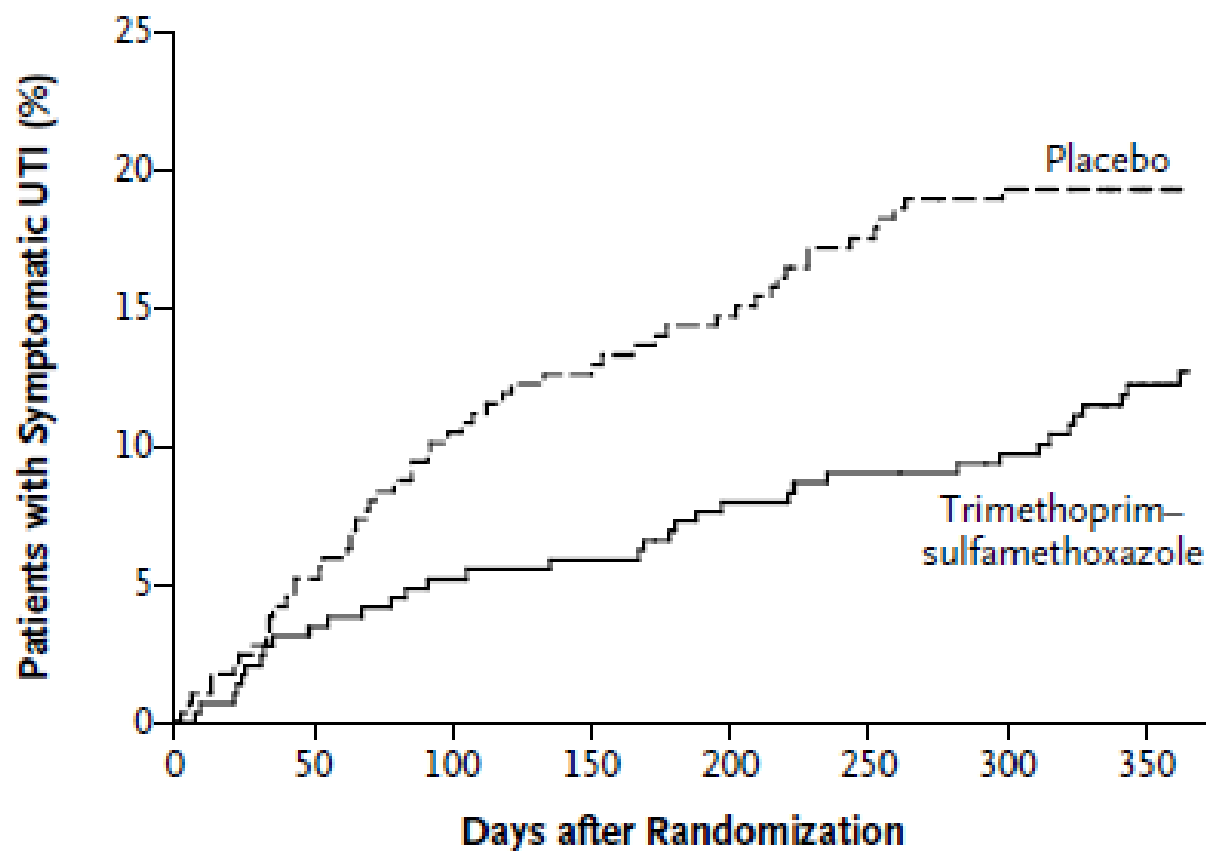




Vesico-Ureteral Reflux



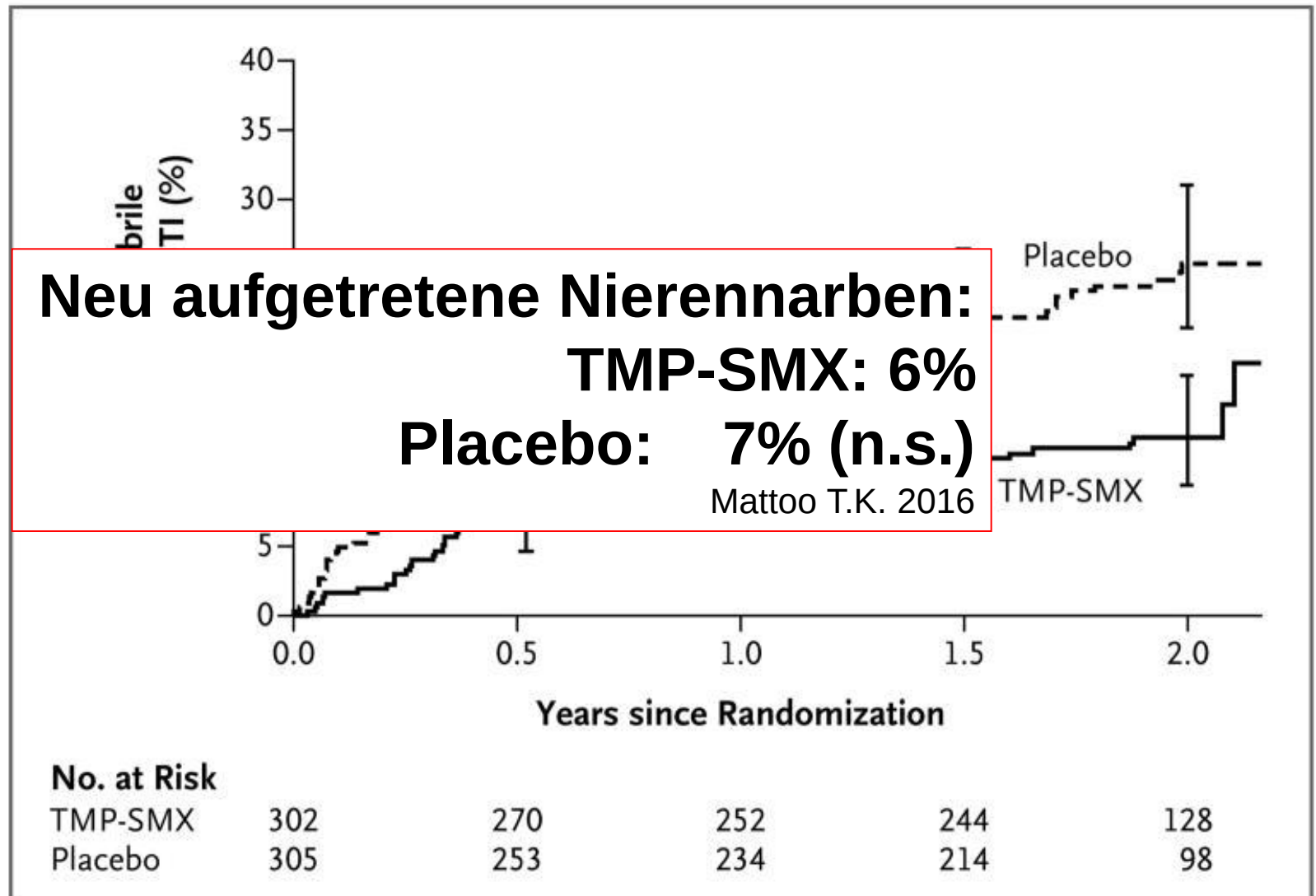
PRIVENT Trial

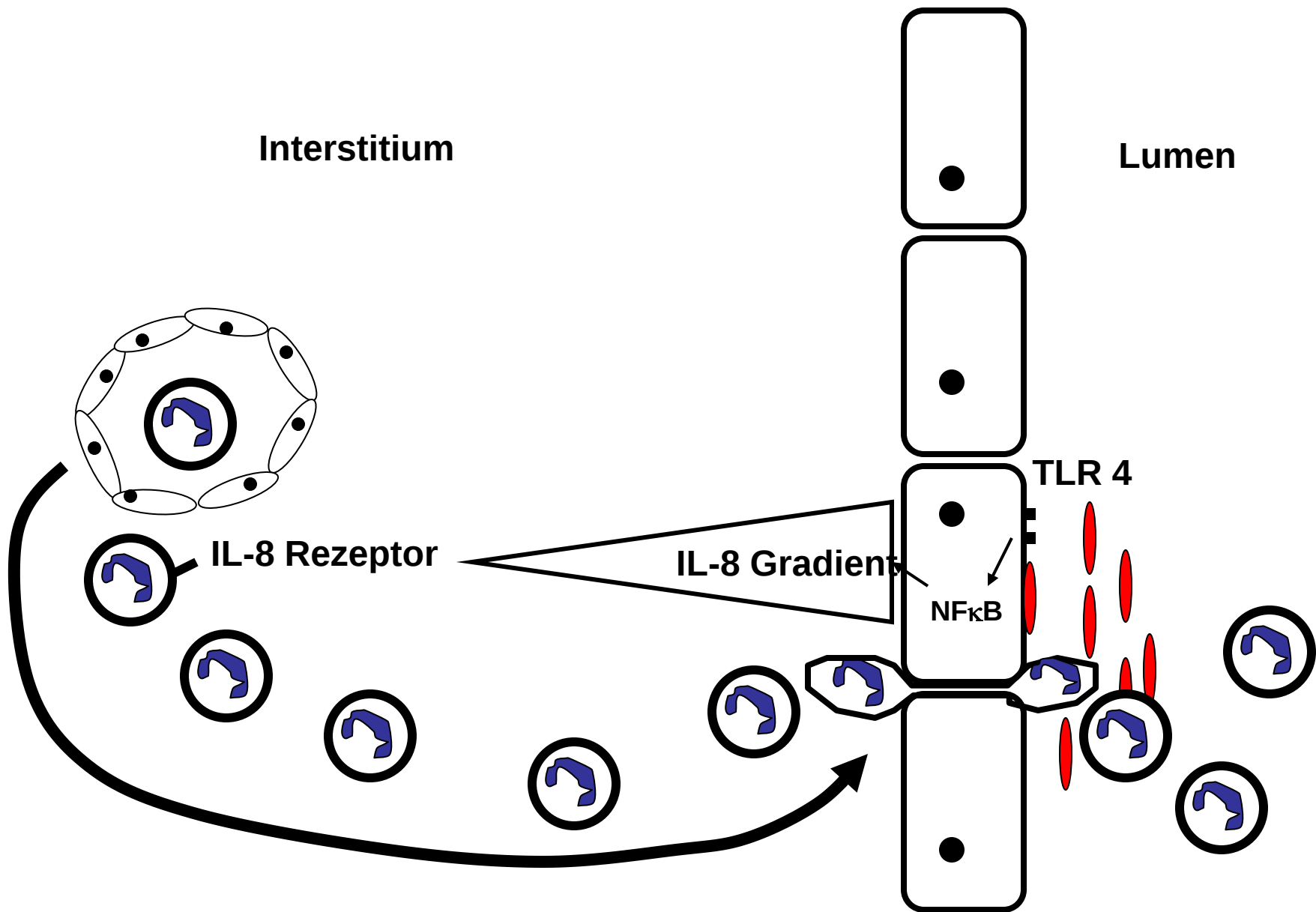


No. at Risk

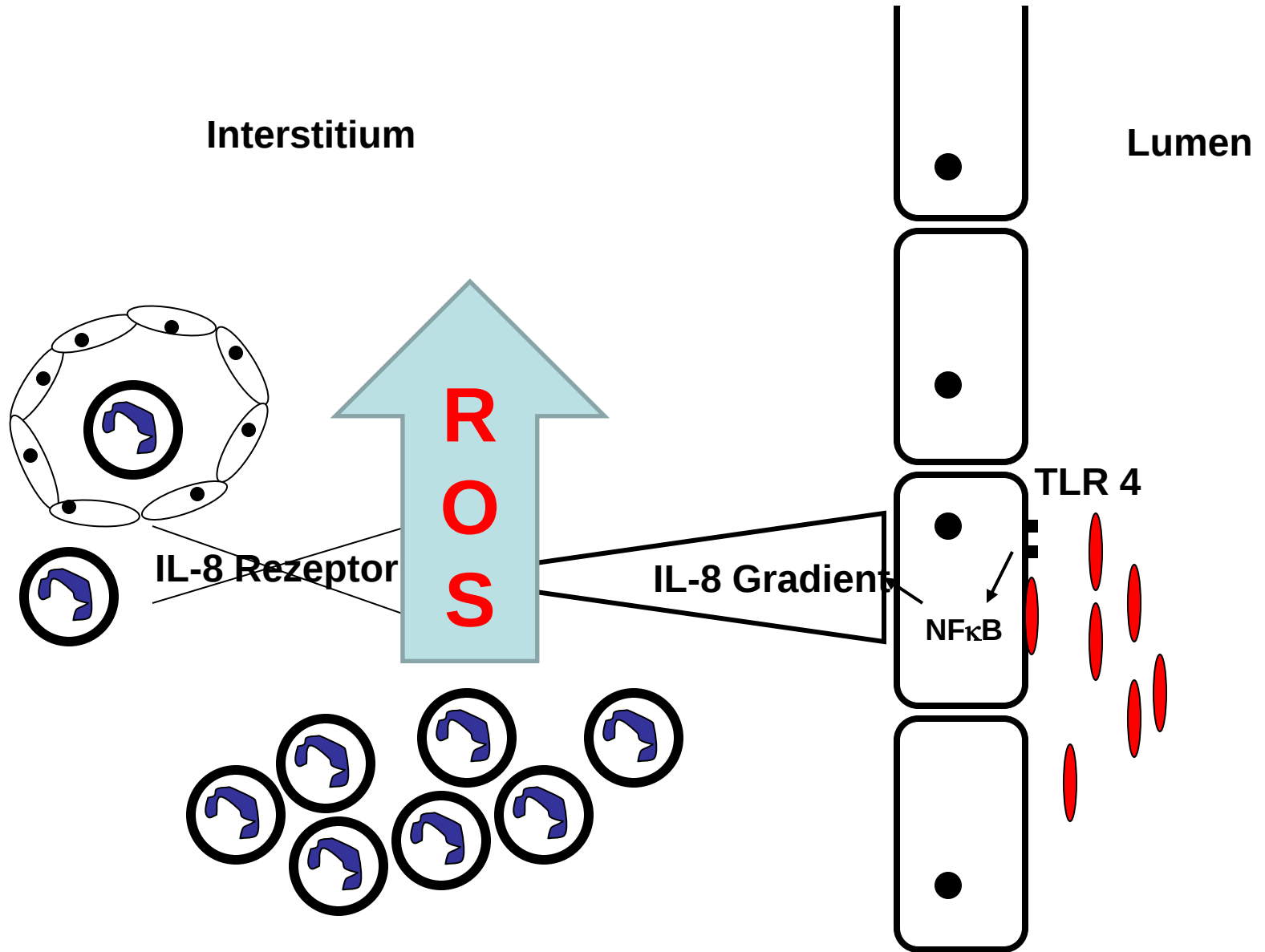
Antibiotic	288	278	273	271	264	261	257	216
Placebo	288	271	254	248	242	232	225	208

RIVUR Trial



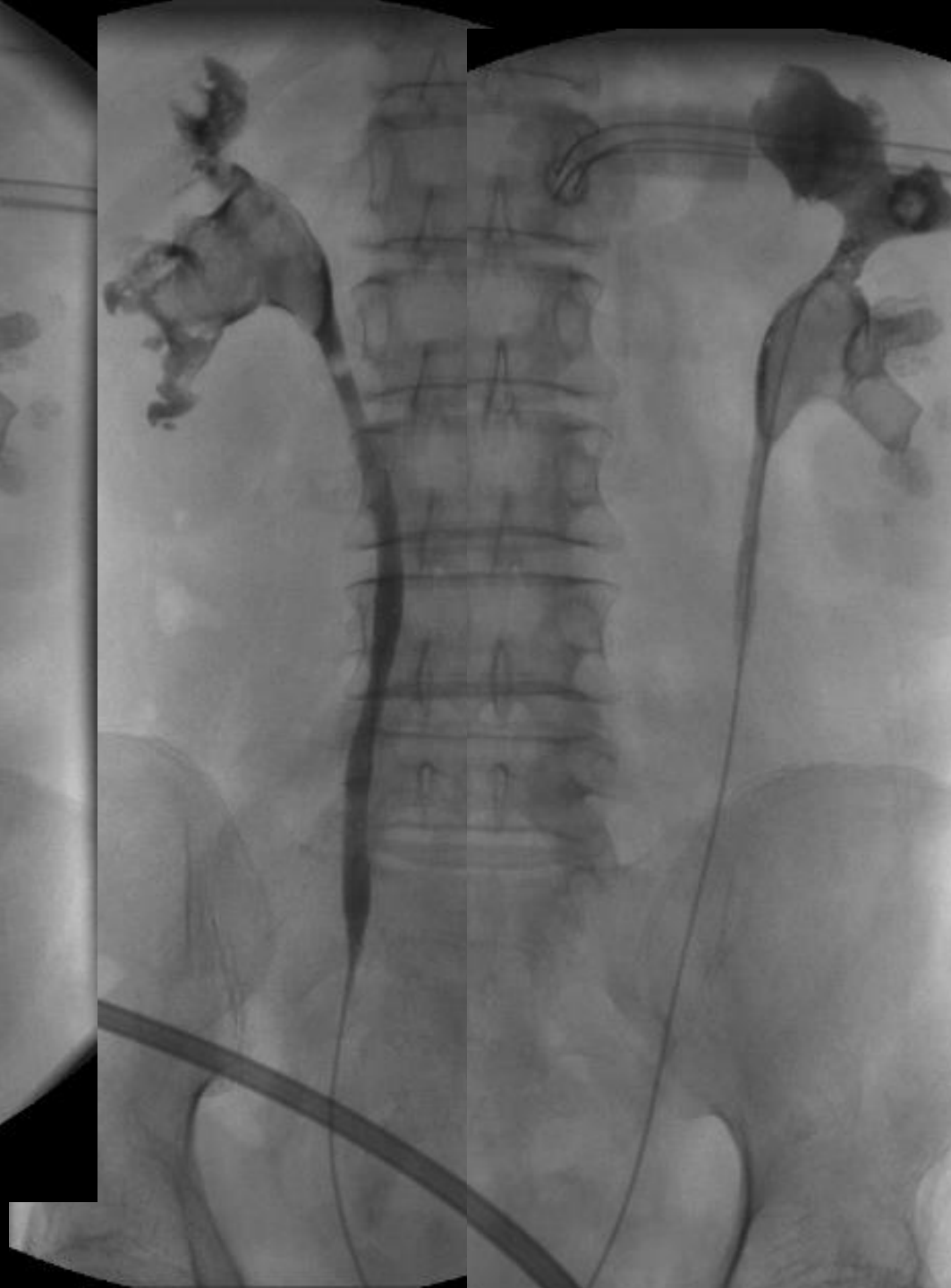


Reduzierte IL-8 Rezeptor (CXCR1)-Expression



Fallbericht

- **37 Jahre alter Mann**
- **Frühkindlicher Hirnschaden mit Tetraplegie**
- **Bilaterale Ureterstenosen**
- **Bilaterale DJ-Schienen**
- **Suprapubischer Blasenkatheter**
- **Bilaterale Ausgusssteine**
- **Rezidivierende Urosepsis**



Antibiogramm

Kultur	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (>100 000 / ml)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (>100 000 / ml)
Ampicillin	R	R
Ampicillin+Sulbactam	R	R
Fosfomycin	I	S
Gentamicin	S (2.0 mg/l)	S
Trimeth. / Sulfam.	R (>=320. mg/l)	R
Cefuroxim	R	R
Tobramycin	S (<=1.0 mg/l)	
Ciprofl	Ceftolozan/Tazobactam – S	
Nitrofu		
Piperacillin	R (>=128. mg/l)	
Piperacillin/Tazobactam	R (32.0 mg/l)	S
Cefotaxim	R (>=64.0 mg/l)	R
Ceftazidim	R (16.0 mg/l)	I
Cefepim	R (16.0 mg/l)	
Imipenem	R (>=16.0 mg/l)	S
Meropenem	I (4.0 mg/l)	
E-Test Meropenem		S (0.25 mg/l)
Tigecycline	R	
Aztreonam	I (16.0 mg/l)	
Colistin	S (<=0.5 mg/l)	
Amikacin	S (8.0 mg/l)	