



PD Dr. Anke Hildebrandt, St. Vincenz Krankenhaus Datteln

Dr. Agnes Anders, NRZ für gramnegative Krankenhauserreger, RUB





S-3 Leitlinie (Aktualisierung Februar 2024)

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)

Aktualisierung 2024

Registernummer: 043-044

Langversion 3.0 - Stand Februar 2024

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Überprüfung	2023
Nächste geplante Überprüfung	2029



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses
beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.





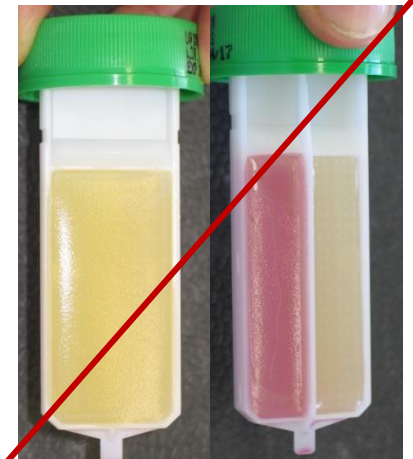
Urineintauchkulturen: seit mehreren Jahren in der MIC der Mikrobiologen thematisiert

Pro

- ✓ Einsatz nur dann sinnvoll, wenn eine direkte Weiterleitung an das Labor nicht möglich ist
- ✓ Eignung zum Ausschluss einer Bakteriurie möglich

Contra

- keine Prüfung auf Leukozyturie möglich
- Erfassen niedrige Erregerzahlen $<10^4$ nicht zuverlässig
- nicht alle Erreger wachsen gleich gut
- verfälschtes Wachstum bei längerem Transport
- Eintrocknen des Agarmediums
- **Einsendung von Nativurin spart gegenüber Eintauchkulturen mindestens 24 h!**





Keimprävalenzen bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen

- *E. coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterococcus* spp.
- Andere selten

Studie war bereits in der alten LL – keine neueren Daten?

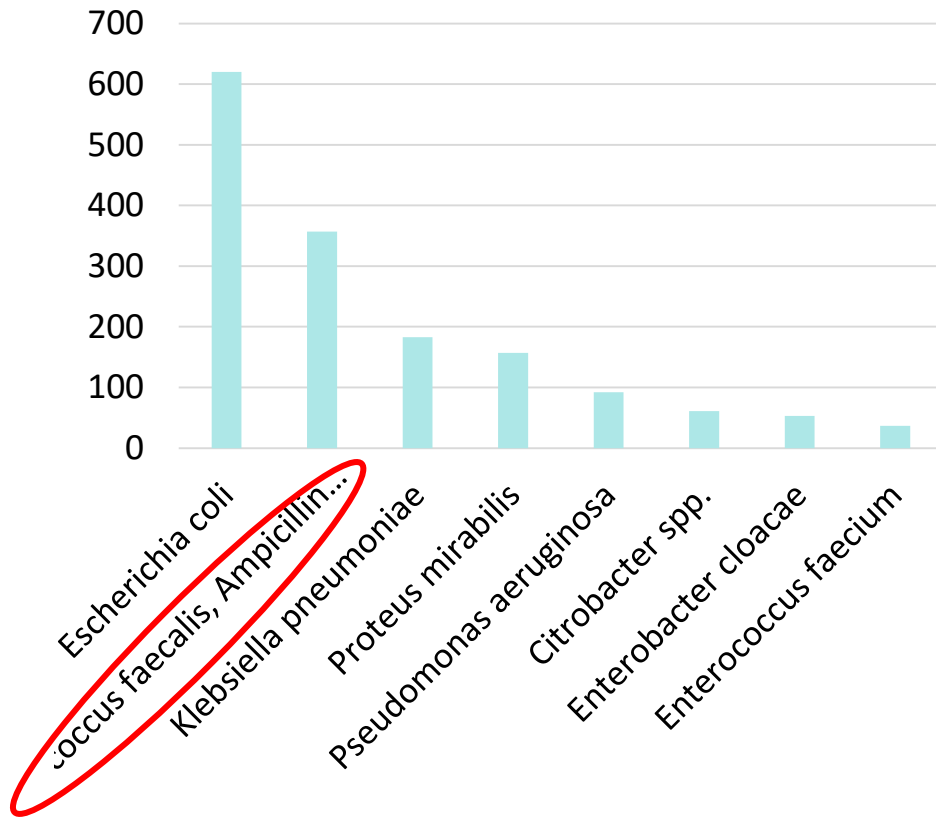
The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. 4264 Patientinnen, 18 - 64 Jahre, Schito GC et al., IJAA 2009

Erreger	ARESC Deutschland [211] (Frauen mit unkomplizierter Zystitis)		ARESC Gesamt [21]		Verteilung der Erreger bei Frauen mit unkomplizierten HWI [210]	
	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	243	76,7	2.315	76,7	1082	75,4
<i>Proteus mirabilis</i>	15	4,7	104	3,4	66	4,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	2,5	107	3,5	96	6,7
<i>Enterobacter</i> spp.	4	1,3	34	1,1		
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,6	29	1,0	32	2,2
Andere Enterobacterales	5	1,6	36	1,2		
Non Enterobacterales	0	0	6	0,2		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	2,8	108	3,5	35	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	2,2	32	1,1	17	1,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4	68	2,3		
<i>Enterococcus</i> spp.	8	2,5	123	4,1	75	5,2
<i>Streptococcus</i> spp.	2	0,6	56	1,9	69**	4,8**
Gesamt	317	100	3018	100	1435*	

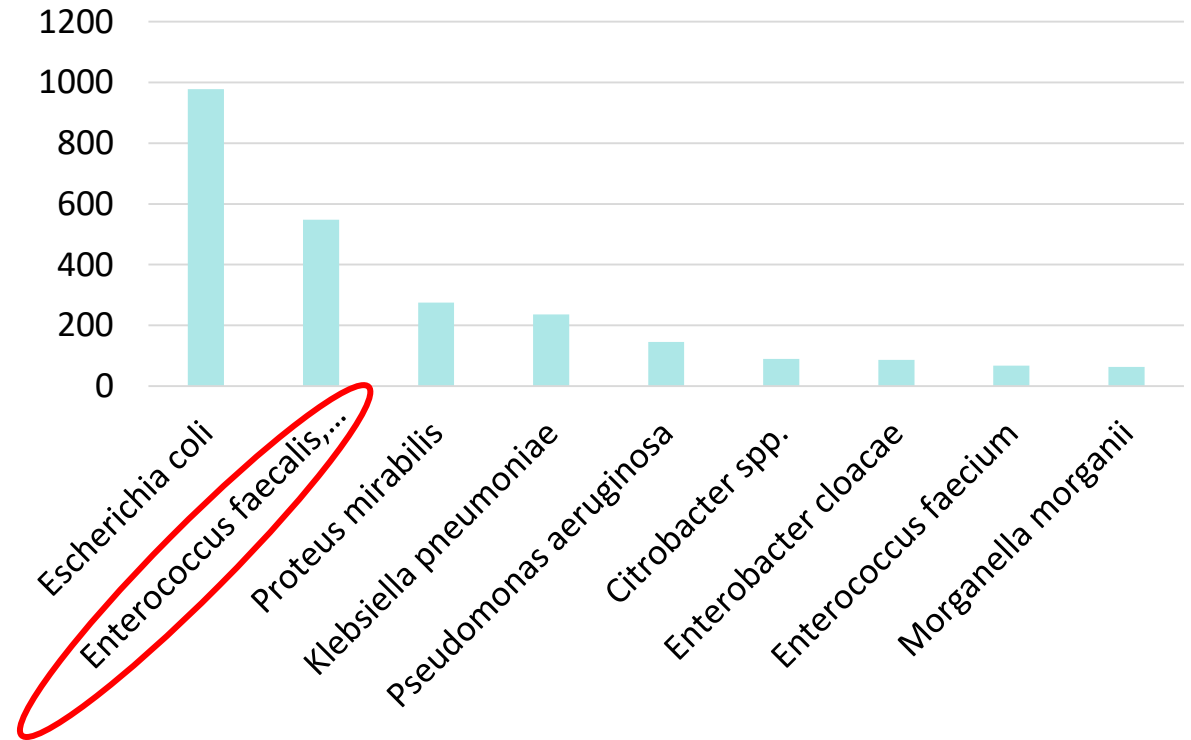


Keimprävalenzen im Urin in Datteln/Waltrop 2022 und 2023

2022: 1560 Isolate

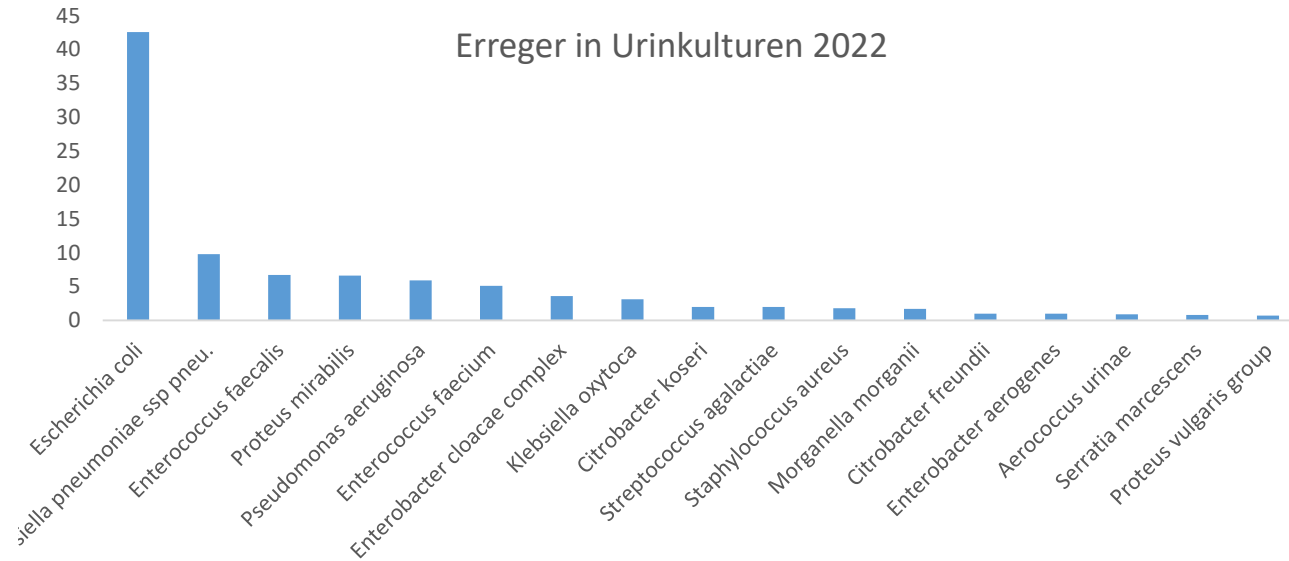


2023: 2490 Isolate (Datteln + Waltrop)





Keimprävalenzen in Urinproben am UKM 2022



Neue LL: Empirische Sensibilität soll bei

- akuter unkomplizierter Zystitis: >80% sein
- akuter unkomplizierter Pyelonephritis: >90% sein





- „Urinstix“:

- Leukozyten
- Nitrit

- Urinsediment:

- > 20 Leukozyten / μl mit Nachweis von Leukozytenzylindern
- Nachweis von Bakterien

- Kultur (nach 1 d):

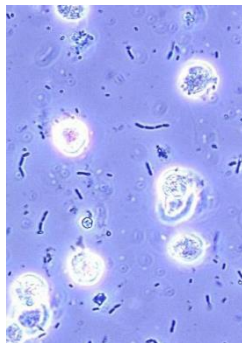
- Keimzahl in KBE/ml
- gramnegativ/grampositiv



mikroskopisch keine Leukozyten
– kein HWI!

Leukos +
Nitrit +

5.47	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten im Urin geeignet.	



www.uwosh.edu



www.med4you.at

Nach 48 Stunden: Erregeridentifikation und Resistenz



Einflussfaktoren

	Leukozyten-Esterase	Nitrit
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none">• Kontamination mit Vaginalflüssigkeit• Antibiotika [178]<ul style="list-style-type: none">○ Meropenem○ Imipenem○ Clavulansäure• Formaldehyd	<ul style="list-style-type: none">• langes Stehenlassen des Urins• Farbstoff im Urin (z. B. Rote Beete)
Falsch negativ	<ul style="list-style-type: none">• Vitamin C• Doxycyclin• Reaktionsfarbe wird überdeckt durch<ul style="list-style-type: none">○ hohe Konzentrationen an Bilirubin○ hohe Konzentrationen an Nitrofurantoin• Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch<ul style="list-style-type: none">○ Eiweißausscheidung >5g/l○ Glukoseausscheidung >20g/l• Borsäure• Antibiotika<ul style="list-style-type: none">○ Cefalexin○ Gentamicin	<ul style="list-style-type: none">• Luftexposition• ungenügende Blasenverweilzeit• stark verdünnter Urin• sehr saurer Urin• hohe Konzentration an Urobilinogen• nitratarme Kost• Vitamin C• Kein Ansprechen bei fehlender Nitrat-Reduktase des Erregers <p>HWI mit <i>Pseudomonas</i> spp. und grampositiven Erregern sind Nitrit negativ</p>



Tabelle 13: Mögliche Indikationen zur Urinkultur (vgl [4], [3])

A. Asymptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none">• Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (evtl. Schwangere, vesikoureteraler Reflux)• nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen
B. Symptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none">• alle Patienten mit klinischem V.a. Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis• Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten• Anzeichen einer komplizierten Harnwegsinfektion• Anzeichen einer nosokomialen Harnwegsinfektion• Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie• Fieber oder Sepsis unklarer Genese
C. Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen
<ul style="list-style-type: none">• vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen• bei Immunsuppression• bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz



Tabelle 10: Grenzwerte zur Diagnose unterschiedlicher Harnwegsinfektionen und der asymptomatischen Bakteriurie [4]

Diagnose	Bakterien-nachweis	Uringewinnung
Akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen	10^3 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	10^4 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Asymptomatische Bakteriurie	10^5 KBE/ml	Bei Frauen: Nachweis in zwei konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen Bei Männern: in einer Mittelstrahlurinkultur Bei Gewinnung durch Katheter und einzelner Bakterienspezies: 10^2 KBE/ml

Bislang gültige Grenzwert von 10^5 KBE/ml nach Kass als „signifikante Bakteriurie“ ist nach Studienlage in bestimmten Situation zu niedrigeren Werten korrigiert.

Daher sollten Labore auch bei einer Keimzahl von 10^3 KBE/ml eine Erregeridentifikation und Resistenztestung vornehmen.





Therapieempfehlungen bei unkomplizierter Pyelonephritis nach Leitlinie

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin ¹ [432], [435], [433], [306]	500-750 mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+++	++
Levofloxacin ¹ [425], [428], [306, 433, 435]	500-750 mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+++	++
Cefpodoxim-Proxetil [330]	200 mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+++	+++
¹ Niedrige Dosierung untersucht/in Fachinformation empfohlen, hohe Dosierung von Experten empfohlen.						
Initiale parenterale Therapie bei schweren Verlaufsformen						
Nach Besserung kann bei Erregerempfindlichkeit eine orale Sequenztherapie mit einem der oben genannten oralen Therapieregime eingeleitet werden. Die Gesamttherapiedauer beträgt 1-2 Wochen, daher wird für die parenteralen Antibiotika keine Therapiedauer angegeben.						
Mittel der 1. Wahl						
Ciprofloxacin [432], [435], [433], [306], [4]	400 mg (2)-3 × tgl.		+++	++		
Levofloxacin [425], [435], [433], [306], [4]	750 mg 1 × tgl.		+++	++		
Ceftriaxon ^{1,4} [436], [4], [437]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++		
Cefotaxim ² [331], [4]	2g 3 × tgl.		+++	++		
Mittel der 2. Wahl						
Amikacin [4]	15 mg/kg 1 × tgl.		++	++		
Gentamicin [4]	5 mg/kg 1 × tgl.		++	++		
Cefepim ^{1,4} [438], [4]	(1)-2 g 2 × tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim ² [4]	(1)-2 g 3 × tgl.		+++	++	+++	+++
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4} [439], [4]	4,5 g 3 × tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem ^{4,5} [436], [4]	1 g 1 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Imipenem/Cilastatin ^{4,5,1} [439], [4]	1 g 3 x tgl.		+++	+++	+++	+++
Meropenem ^{4,5,6} [440], [4]	1 g 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Temocillin (Expertenkonsens)	2 g 3 x tgl.		+++	+++	+	+++

Cave: Rote Hand Brief Chinolone
 Bei uns in der internen Leitlinie:
 Ceftriaxon
 Cefotaxim
 Alternativ: Piperacillin/Tazobactam



Therapieempfehlungen bei unkomplizierter Pyelonephritis nach Leitlinie

Reserveantibiotika (Expertenkonsens basierend auf [280], [281], [282], [283])						
Ceftolozan/Tazobactam	1,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim/Avibactam	2,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Cefiderocol	2 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	0,5 g/0,5 g/0,25 g 3 x tgl.		+++	+++	+++	+++

Diskussion:

Orale Therapie bevorzugt, im klinischen Alltag?

Stellenwert der Chinolone?

Cotrimoxazol ist aufgrund hoher Resistenzrate nicht mehr kalkuliert empfohlen, in der Sequenztherapie bei sensibler Testung weiterhin möglich

Reserveantibiotika nur wenn alle anderen Substanzen resistent getestet sind, d.h. nicht empirisch





Bei der Zystitis:

- Kein Fieber
- Keine Flankenschmerzen
- Keine systemischen Infektparameter
- Keine Auffälligkeiten i.R. der Sonographie des oberen Harntrakts

3.2	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beziehen, z. B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.	
Konsensstärke	100%	





Therapieempfehlungen bei unkomplizierter Zystitis nach Leitlinie

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika-Kurzzeittherapie sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis vorzugsweise einzusetzen:						
Fosfomycin-Trometamol [235], [234, 236-239], [112]	3000 mg 1x	1 Tag	++	+++	+	+++
Nitrofurantoin [226], [240], [112]	50 mg 4-6x tgl.	7 Tage	+++	+++	+	++
Nitrofurantoin RT [241-243], [112] <i>RT= Retardform (Makrokristalline Form)</i>	100 mg 2-3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	++
Nitroxolin [244], [112]	250 mg 3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	+++
Pivmecillinam [245], [246], [112]	400 mg 2-3x tgl.	3 Tage	+++	+++	+	+++
Trimethoprim ist nicht als Mittel der ersten Wahl einzusetzen, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt.						
Trimethoprim [247]*	200 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl einzusetzen:						
Cefpodoxim-Proxetil [248]	100 mg 2x tgl.	3 Tage	++	++	+++	+++
Cotrimoxazol [249]*	160/800 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Folgende Antibiotika sind nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben, es sei denn andere Antibiotika werden als ungeeignet erachtet:						
Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin [4, 250]						
*Bei Patientinnen mit rezidivierender Zystitis aufgrund erhöhter Resistenzsituation nicht geeignet [112]						

Fosfomycin-Trometamol
 Nitrofurantoin, Nitrofurantoin retard
 Nitroxolin
 Pivmecillinam

Nicht 1. Wahl:
 Cefpodoxim, Cotrimoxazol

Neu: Nicht empfohlen
 Chinolone



Therapieempfehlungen bei unkomplizierter Zystitis nach Leitlinie

Nicht pharmazeutische
Therapie der akuten Zystitis

- in 2/3 der Patienten wirksam
- Was sind die richtigen Patienten?

Studienreferenz	Behandlung	Dosierung	Kontrolle	Dosierung	Patientenanzahl	Antibiotikaeinsparung (%)
[251], [17], [233]	Ibuprofen	3x400 mg/ 3 Tage	Ciprofloxacin	2x250 mg/ 3 Tage	77	67%
[258], [17], [233]	Ibuprofen	3x400 mg/ 3 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	494	65%
[17], [233]	Ibuprofen	3x600 mg/ 3 Tage	Pivmecillinam	3x200 mg/ 3 Tage	383	53%
[259], [233]	Diclofenac	2x75mg/ 3 Tage	Norfloxacin	2x400 mg/ 3 Tage	253	37%
[16], [233]	Uva Ursi	3x2 Tabletten (105mg Arbutin) / 5 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	398	64%
[260], [233]	BNO 1045	3x2 Tabletten (Centaurii herba 18mg, Levistici Radix 18mg, Rosmarini folium 18mg)/ 7 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	657	84%



- Urinuntersuchung führt zu einem Befund



- Interpretation immer im Zusammenhang mit der Klinik und allen anderen Befunden
- Therapie?





Neues Kapitel in der LL: Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit und ohne Katheter

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei geriatrischen Patienten soll die Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht alleine auf der Basis eines positiven Teststreifens gestellt werden.	

5.39	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Bei geriatrischen Patienten sollten für die Diagnose Harnwegsinfektion neben harnwegstypischer Symptomatik, mikrobiologischen und laborchemischen Befunden auch klinische Aspekte, wie eine untypische Beschwerdesymptomatik, die Veränderung der Vigilanz, der Flüssigkeit- und Nahrungsaufnahme mitberücksichtigt werden.	
Konsensstärke	100%	





- 74-jährige Patientin aus dem Pflegeheim mit AZ-Verschlechterung
- Anamnese aufgrund von bestehender Demenz nicht möglich
- Labor: CRP 7,8 mg/dl (Ref. <0,5 mg/dl), Leukozytose, Anämie, HbA1c: 8,5% (Ref. <6,5%)
- Urin: Leukozyten negativ, Nitrit positiv





Material: Uricult Mittelstrahl

8461384791

Einzelanforderungen

Keimzahl >1 Million KBE/ml
Hemmstofftest negativ

Kulturdiagnostik

**Pathogene Keime und
Antibiogramm:**

Objekträgerkulturen (Uriculte) sind nach den aktuellen mikrobiologischen Qualitätsstandards wegen ihrer zahlreichen Nachteile nicht zu empfehlen. Wir unterstützen sie gerne bei der Umstellung auf native Urine. Bitte wenden sie sich diesbezüglich an die technische oder die medizinische Leitung der Mikrobiologie.
CAVE: "I" = SENSIBEL bei erhöhter (increased) Exposition
Der Nachweis von mehr als 2 unterschiedlichen Spezies spricht für eine Kontamination. Bei weiter bestehendem V.a. eine HWI wird eine kontaminationsfreie Neuabnahme empfohlen.
*Die Testung gilt bei Infektionen mit urogenitalem Ursprung.

- 1) **Proteus mirabilis +++**
Die Testung von Amoxicillin/Clavulansäure (oral) und ggf. Cefuroxim (oral), Mecillinam, Cefixim, Cefpodoxim, Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Trimethoprim bezieht sich ausschließlich auf die Therapie einer unkomplizierten Harnwegsinfektion.
- 2) **Escherichia coli ++**
Die Testung von Amoxicillin/Clavulansäure (oral) und ggf. Cefuroxim (oral), Mecillinam, Cefixim, Cefpodoxim, Fosfomycin, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Trimethoprim bezieht sich ausschließlich auf die Therapie einer unkomplizierten Harnwegsinfektion.
- 3) **Enterococcus spp. +++**
Die Aminopenicillin-Testung bezieht sich auf die intravenöse Gabe. Die orale Gabe ist nur bei Harnwegsinfektionen empfohlen.
Fluorchinolone bei Enterokokken nur bei unkomplizierten Harnwegsinfekten einsetzen.
- 4) **Pseudomonas aeruginosa ++**

Antibiogramm	1	2	3	4
Ampicillin	R	R	S	
Ampicillin/Sulbactam (iv)			S	R
Amoxicillin/Clavulansäure (oral)	S	R		
Piperacillin				I
Mecillinam		S		
Piperacillin/Tazobactam	S	S		I
	[<= 4]	[<= 4]	[<= 4]	
Cefuroxim sodium	I	I		
Cefotaxim	S	S		
Cefpodoxime	S	S		
Ceftazidim				I
			[<= 1]	
Cefepim				I
			[<= 1]	
Levofloxacin	S	R	S	
Ciprofloxacin	S	R	S	I
Imipenem				I
			[<= 0,25]	
Meropenem	S	S	S	
	[0,5]	[<= 0,25]	[<= 0,25]	
Cotrimoxazol	S	S	R	R
Trimethoprim	S	S		
Erythromycin				R

1 = nicht akkreditiert 2 = Fremdleistung

Meropenem sensibel

Mehr als 2 Keime – Kontamination oder unsterile Abnahme
wahrscheinlich



Neue Befunddarstellung der Labore:
„Der Nachweis von mehr als 2 unterschiedlichen Spezies spricht für eine Kontamination. Bei weiter bestehendem Verdacht auf eine HWI wird eine kontaminationsfreie Neuabnahme empfohlen.“

Material: Urin Mittelstrahl

8467031291

Urogenital Diagnostik

Urinstatus:

Urobilinogen	negativ
Protein	75 mg/dl
Nitrit	negativ
Leukozyten	500 / μ l
Keton	negativ
Glucose	negativ
Erythrozyten/Hämoglobin	50 / μ l
spezifische Dichte	1.005
Bilirubin	negativ
pH Wert	6,5

Einzelanforderungen

Keimzahl	>1 Million KBE/ml
----------	-------------------

Kulturdiagnostik

Pathogene Keime und

Antibiogramm:

- *1 Die Testung der Aminoglykoside bezieht sich auf Infektionen mit urogenitalem Ursprung.
- Der Nachweis von mehr als 2 unterschiedlichen Spezies spricht für eine Kontamination. Bei weiter bestehendem V.a. eine HWI wird eine kontaminationsfreie Neuabnahme empfohlen.

- 1) Myroides odoratimimus +++
- 2) Providencia rettgeri ++
- 3) Enterococcus spp. +++



Keine Therapie (**und kein Screening!**) erforderlich:

- nichtschwängere Frauen in der Prämenopause
- Frauen mit Diabetes mellitus (in stabiler Stoffwechsellage)
- ältere Personen, die zu Hause leben
- ältere Personen in Heimen
- Patienten nach Rückenmarksverletzungen
- Patienten mit Dauerkatheter in situ



Therapie empfohlen:

- Schwangere
- Patienten mit erwarteten Schleimhaut-traumatisierenden Interventionen im Harntrakt (**hier Screening empfohlen**)





Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Promotes Antibiotic Resistance

Neil M. Ampel, MD reviewing Cai T et al. Clin Infect Dis 2015 Dec 1 Wagenlehner FME and Naber KG. Clin Infect Dis 2015 Dec 1

- Erhöhtes Risiko der Resistenzbildung ist relevant für zukünftige Therapien
- Risiko von Nebenwirkungen
- Erhöhtes Risiko für *Clostridioides difficile* Infektionen

Ca 85% der ASB werden aktuell trotz wiederholten Fortbildungen therapiert. Rate an Therapie der ASB lässt sich wahrscheinlich nur durch Diagnostic stewardship senken. (Vaughn et al., 2023 JAMA Intern Med).





6.2	Konsensbasiertes Statement	(aktualisiert 2023)
EK	Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden. Ihre Pathogenität ist bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen unsicher.	
Konsensstärke	100%	

Candida spp. eher eine Kolonisation als eine Infektion, z.B. bei Patienten mit Diabetes.

Stellenwert bei urologischen Patienten mit kompliziertem HWI: liegende Dauersonden, Ableitungen...





Rezidivierende Harnwegsinfektionen:

Verhaltensänderung, Erhöhen der Trinkmenge,

Nicht pharmazeutische Empfehlungen: Cranberries/Moosbeeren, topische Östrogene bei postmenopausalen Frauen, D-Mannose, Impfung

Komplizierte Harnwegsinfektionen:

Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern ansteigend, v.a. OXA-48 und NDM-1

Neue PEG-Empfehlungen dazu 2024 in Arbeit



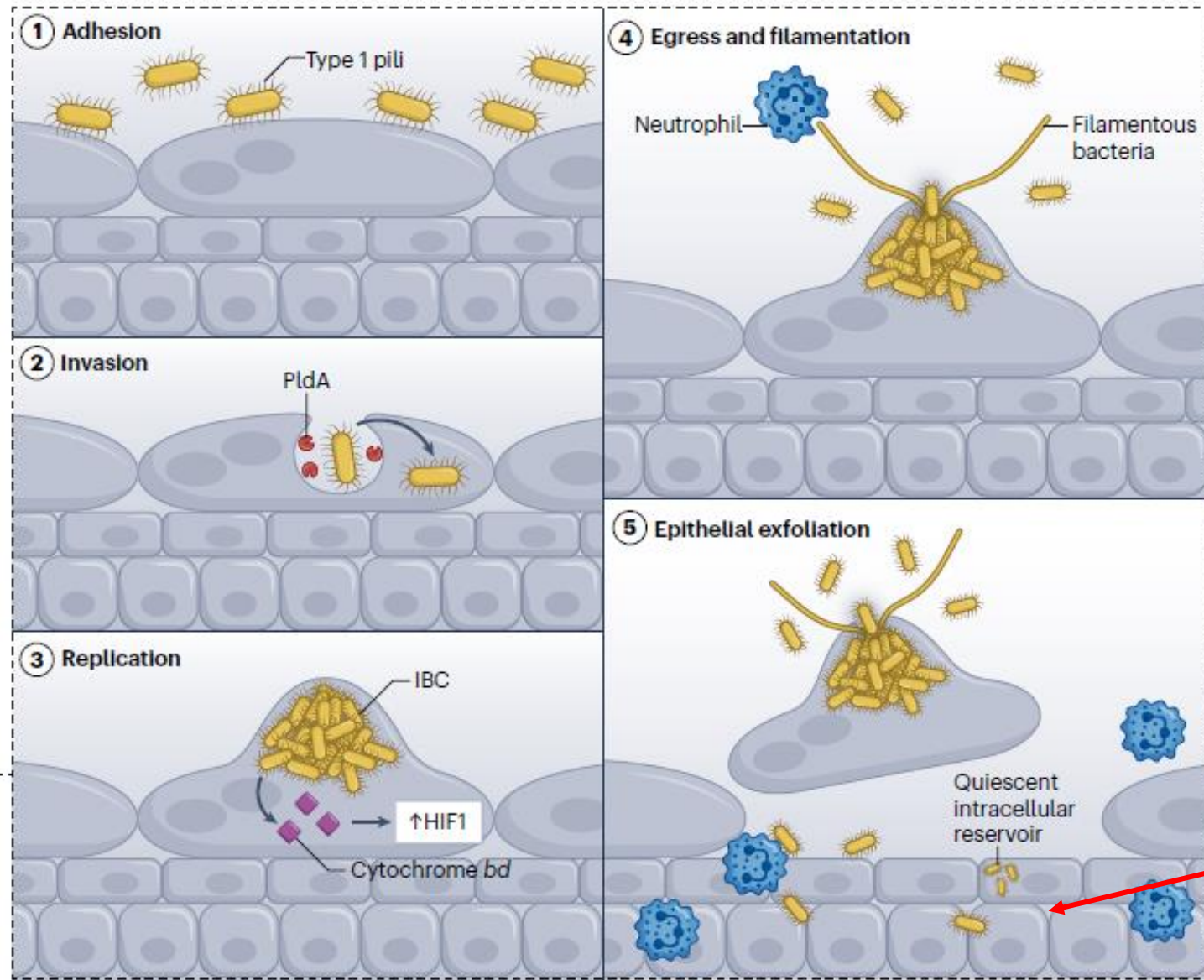
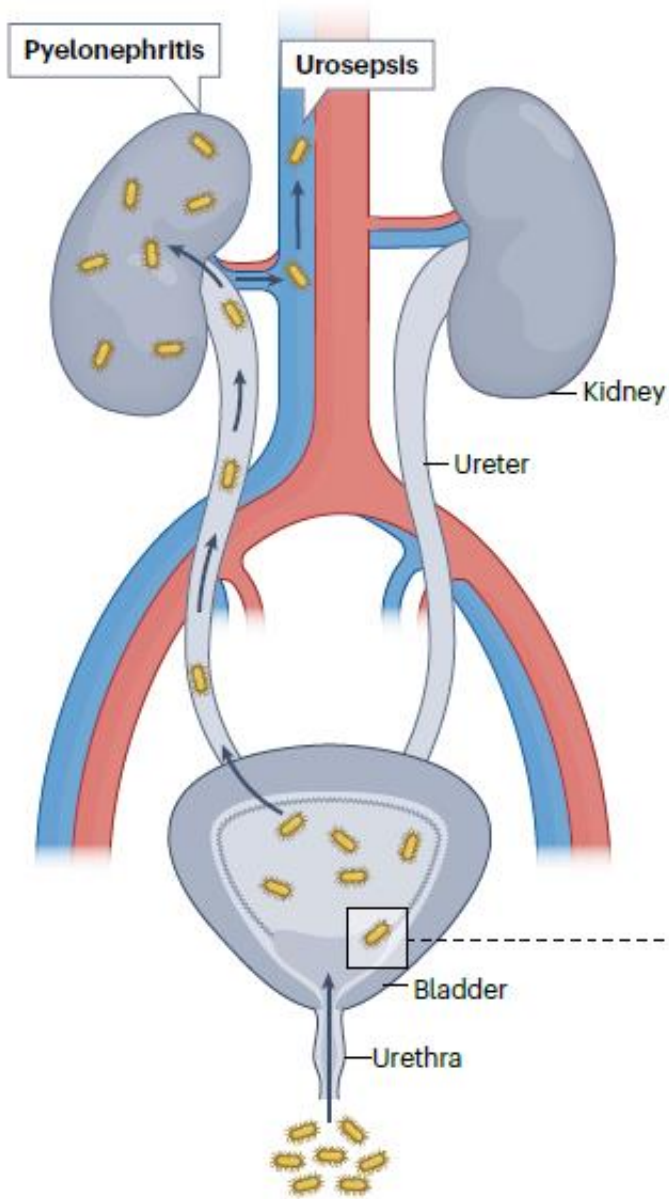
PATHOGENESE VON REZIDIVIERENDEN HARNWEGSINFEKTIONEN

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Dr. med. Agnes Anders

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

Ltd. Ärztin Antibiotic Stewardship Katholisches Klinikum Bochum



Hultgren et al., Nature Reviews Microbiology 2024

Bedeutung von COX-2

oxidiert Arachnoidinsäure → Prostaglandin

Es kommt sowohl in Entzündungszellen wie auch in Uroepithelzellen vor

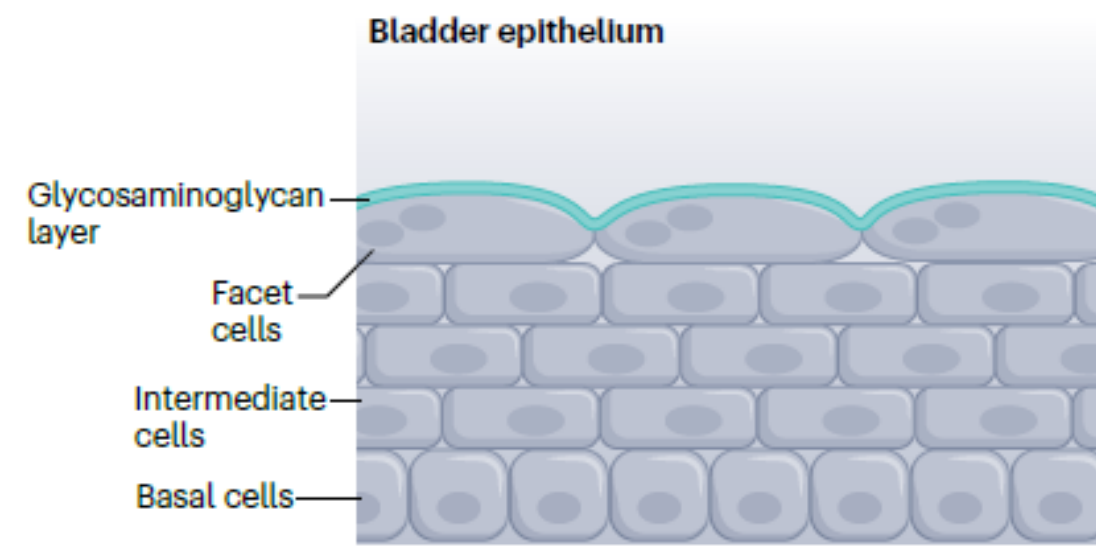
Es wird durch TNF und EGF hochreguliert

Im Tierversuch kommt es durch die Hochregulierung in der frühen Phase zu einer schnellen Beseitigung von Bakterien durch

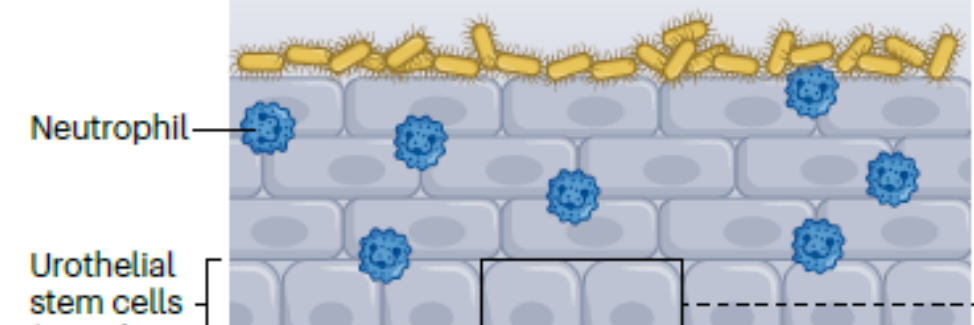
1. Anlocken von Neutrophilen und
2. Abschilferung des Blasenepithels

Eine verlängerte und unkontrollierte COX2-TNF Überexpression führt zu Schleimhautverletzungen, die rezidivierende Harnwegsinfektionen begünstigen

tierexperimentelle Studien zu rezidivierenden HWI

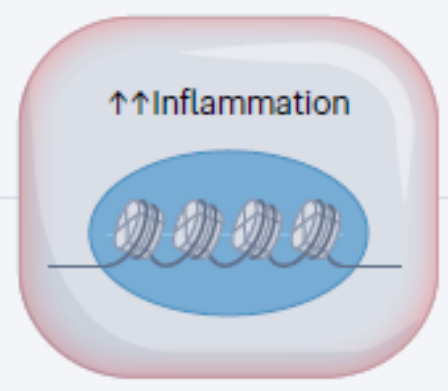
a

First UTI98 Infection



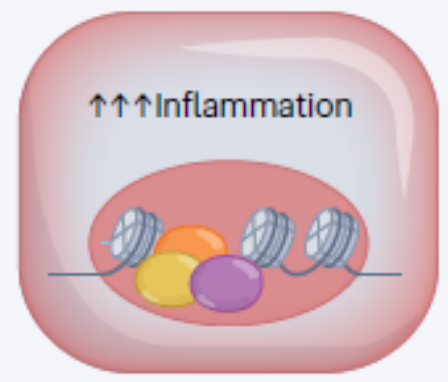
Development of memory (epigenetic changes in USCs)

Resolved USCs



Differential epigenetic changes

Sensitized USCs

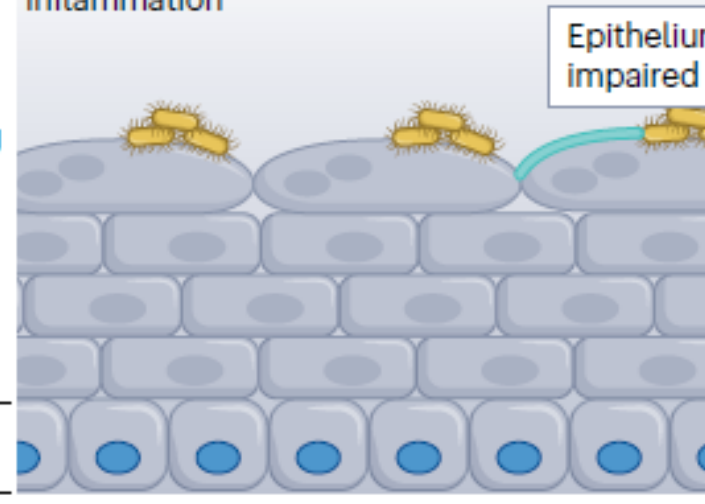


Bladder remodelling

Trained Immunity to second Infection (memory response)

b Resistant to second Infection

Rapid resolution of infection via TNF-mediated inflammation

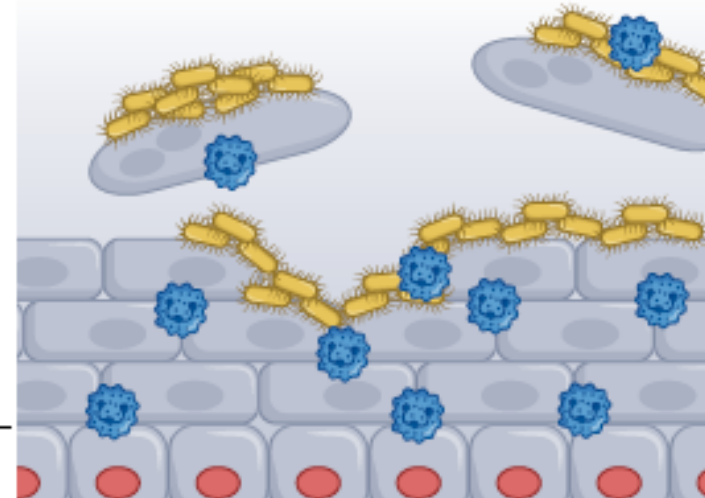


c Severe recurrent Infection

Caspase-1-mediated inflammatory cell death

Bladder remodelling

Sensitized USC



Therapeutischer Ausblick

Table 1 | Emerging therapeutics for UTIs

Intervention	Disease target	Status	Evidence	Refs.
Antibiotics				
Gepotidacin	uUTI, rUTI	Phase III complete	Clinical non-inferiority compared with nitrofurantoin in two of two trials; superior therapeutic response in one of two trials	105,107
Tebipenem pivoxil hydrobromide	cUTI, pyelonephritis	Phase III complete	Clinical non-inferiority compared to intravenous ertapenem	106,108
Anti-adhesives				
D-Mannose	uUTI, rUTI	Multiple RCTs available	No benefit of D-mannose for the prevention of rUTI	110,111
Cranberry	rUTI	Multiple RCTs available	Cranberry consumption reduces the risk of UTI (RR 0.70, 95% CI 0.58 to 0.84), no effect on gut microbiome	109
Mannoside	uUTI, rUTI, CAUTI	Phase I trials ongoing	Reduction in bladder bacterial titres in mice; depletion of UPEC from the murine gut	27,112,113,137
Galactoside	uUTI, rUTI	Preclinical	Reduction in bladder bacterial titres in mice	138
Vaccines				
ExPEC9V	uUTI, cUTI, rUTI, urosepsis	Phase III trial enrolling	Results from a phase Ib study showed a reduction in <i>Escherichia coli</i> UTI	116–118,139
MV140 (Uromune)	rUTI	Licensed in some European countries	56% of MV140 group versus 25% of placebo recipients were UTI free at 6 months	119,140,141
FimCH	rUTI	Phase I trial complete	Reduction in rUTI incidence following vaccination	120
IreA, Hma and other iron-related proteins	uUTI	Preclinical	Reduction in bladder and kidney titres in multiple mouse studies	114,115, 142–144
EbpA, Abp2D	CAUTI	Preclinical	Reduction in bladder and catheter titres in mouse models of CAUTI	45,121,122
Immunomodulatory agents				
NSAIDs	uUTI, rUTI	Multiple RCTs published	Clinically inferior to antibiotics	127
COX2 inhibitors	rUTI	Preclinical	COX2 inhibition reduces rUTI in mice	95,145
IL-1 β inhibitor	uUTI, pyelonephritis	Preclinical	Accelerated bacterial clearance and reduced tissue damage in mice	126,128,129

Hultgren et al., Nature Reviews Microbiology 2024