DGI Antibiotic Stewardship Kurs
November 2021

Harnwegsinfektionen

Tilman Lingscheid
Medizinische Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

- Keine Interessenskonflikte

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017

AWMF-Register-Nr. 043/044

Version 1.1 - 2	Aktualisierung 04/2017
Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Nächste geplante Überprüfung	2022

Kurzversion

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America[a]

Lindsay E. Nicolle,[1] Kalpana Gupta,[2] Suzanne F. Bradley,[3] Richard Colgan,[4] Gregory P. DeMuri,[5] Dimitri Drekonja,[6] Linda O. Eckert,[7] Suzanne E. Geerlings,[8] Béla Köves,[9] Thomas M. Hooton,[10] Manisha Juthani-Mehta,[11] Shandra L. Knight,[12] Sanjay Saint,[13] Anthony J. Schaeffer,[14] Barbara Trautner,[15] Bjorn Wullt,[16] and Reed Siemieniuk[17]

EAU Guidelines on Urological Infections

G. Bonkat (Co-chair), R. Pickard (Co-chair), R. Bartoletti, T. Cai, F. Bruyère, S.E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner
Guidelines Associates: A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

Harnwegsinfekt?

- Entscheidend ist die **<u>Symptomatik</u>**!

Asymptomatische Bakteriurie ≠ Harnwegsinfektion

<u>keine</u> urogenitale Symptome
± Leukozyturie
± Nitrit +
± Makroskop. Aspekt des Urins

urogenitale <u>Symptome</u>

Asymptomatische Bakteriurie (ASB)

Nachweis von Bakterien in einer spezifizierten Konzentration
in einer adäquat gewonnenen Urinprobe
ohne Zeichen oder Symptome eines Harnwegsinfekts

Frauen: 2x MS-Urin mit ≥ 10^5 CFU/ml
Männer: 1x MS-Urin mit ≥ 10^5 CFU/ml

Table 1. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria Reported for Different Populations

Population	Prevalence, %	Reference
Children		
Boys	<1	[7]
Girls	1–2	[8–10]
Healthy women		
Premenopausal	1.0–5.0	[11]
Pregnant	1.9–9.5	[11]
Postmenopausal (age 50–70 y)	2.8–8.6	[11]
Persons with diabetes		
Women	10.8–16	[12]
Men	0.7–11	[12]
Elderly persons in the community (age ≥70 y)		
Women	10.8–16	[13]
Men	3.6–19	[13]
Elderly persons in a long-term care facility		
Women	25–50	[13]
Men	15–50	[13]
Persons with spinal cord injury		
Intermittent catheter use	23–69	[14]
Sphincterotomy/condom catheter	57	[15]
Persons with kidney transplant		
First month posttransplant	23–24	[16, 17]
1 mo–1 y post-transplant	10–17	[16]
>1 y post-transplant	2–9	[16]
Persons with indwelling catheter use		
Short-term	3%–5%/day catheter	[18]
Long-term	100	[19]

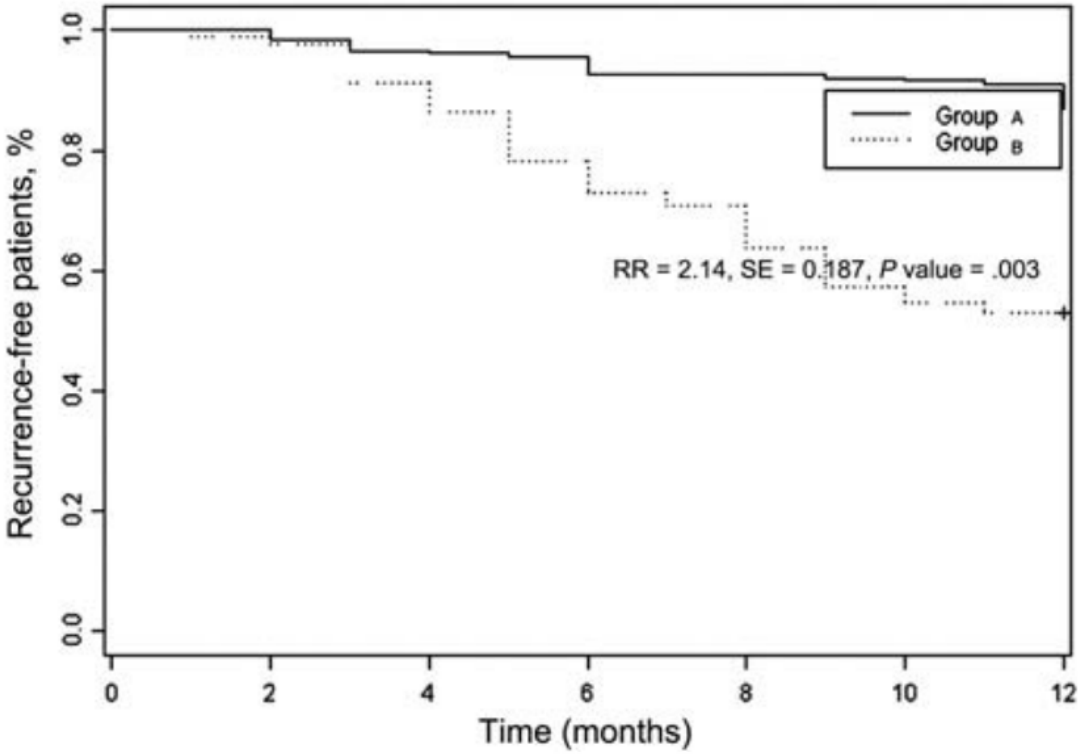
Elderly persons in the community (age ≥70 y)		
Women	10.8–16	[13]
Men	3.6–19	[13]
Elderly persons in a long-term care facility		
Women	25–50	[13]
Men	15–50	[13]
Persons with indwelling catheter use		
Short-term	3%–5%/day catheter	[18]
Long-term	100	[19]

- **Kein Screening / keine Therapie der ASB**

Nicolle E et al. Asymptomatic Bacteriuria CID 2019

Nr.8.6.4	Statement	2017
	Für folgende Personengruppen hat eine asymptomatische Bakteriurie offenbar keine nachteiligen Folgen. Deshalb wird weder ein Screening noch eine Therapie der asymptomatischen Bakteriurie empfohlen. - nicht schwangere Frauen in der Prämenopause - Frauen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage - ältere Personen, die zu Hause leben - ältere Personen, die in Heimen leben - Patienten nach Rückenmarksverletzungen - Patienten mit Dauerkatheter in situ - Patienten vor orthopädischen Eingriffen	
Evidenzgrad **Ia-IIb**	Literatur: [21,24]	

Nr.8.4.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **A**	Bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad **IIIb**	Literatur: [102]	
	Konsens Abstimmung: 11/12	



- Behandlung der ASB bei Frauen führte zu höherer HWI-Rate innerhalb eines Jahres und höheren Resistenzraten

Asymptomatic Bacteriuria and UTI, CID 2012:55

Screening / Therapie der ASB – Ausnahmen:

Nr.8.6.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **A**	Vor einer erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt erhöht eine asymptomatische Bakteriurie das Infektionsrisiko. Deshalb soll vor einer solchen Intervention nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese bei Nachweis behandelt werden.	
Evidenzgrad **Ib**	Literatur: [102]	
	Starker Konsens Abstimmung: 11/11	

Screening / Therapie der ASB – Ausnahmen:

- Schwangerschaft (?)

Nr.3.3.2.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **B**	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad **Ib**	Literatur: [8,22,32,89,94,102,109,122]	
	Konsens Abstimmung: 14/16	

III. Should ASB Be Screened for and Treated in Pregnant Women?

Recommendations

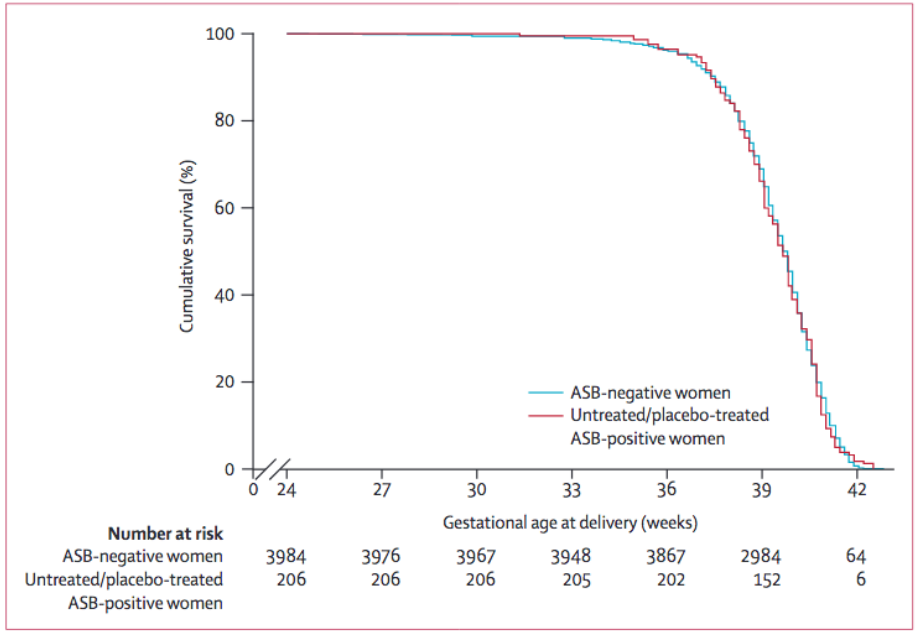
1. In pregnant women, we recommend screening for and treating ASB (*strong recommendation, moderate-quality evidence*). **Remarks:** A recent study in the Netherlands suggested that nontreatment of ASB may be an acceptable option for selected low-risk women. However, the committee felt that

S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, 2017
Nicolle E et al. Asymptomatic Bacteriuria CID 2019

Screening / Therapie der ASB – Ausnahmen:

- Schwangerschaft (?)

	ASB-positive women who were untreated or given placebo (n=208)*	ASB-negative women (n=4035)*	Adjusted† OR (95% CI)
Primary outcomes			
Composite primary outcome	6 (2·9%)‡	77 (1·9%)‡	1·5 (0·6–3·5)
Pyelonephritis	5 (2·4%)	24 (0·6%)	3·9 (1·4–11·4)
Delivery <34 weeks	2 (1·0%)	54 (1·3%)	0·7 (0·2–2·8)



Ausnahme schwangere Risikopatientin:

- Z.n. Pyelonephritis
- Z.n. Frühgeburt
- Z.n. später Fehlgeburt

Kazemier et al. Lancet Infect Dis 2015

Screening / Therapie der ASB – Ausnahmen:

- nach Nierentransplantation nur im ersten Monat
  - danach und bei allen anderen „solid organ transplant“ Patienten auch **nicht**

Persons with kidney transplant	
First month posttransplant	23–24
1 mo–1 y post-transplant	10–17
>1 y post-transplant	2–9

- unklar bei absoluter Neutropenie (<100, >7d) mit Fieber – keine Empfehlung für Screening
- Neutropenie >100 und eine ASB stellt kein sign. Risiko dar

S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, 2017
Nicolle E et al. Asymptomatic Bacteriuria CID 2019

Zystitis

Symptomatik auf unteren Harntrakt beschränkt:

- Dysurie/Algurie, Pollakisurie
- imperativer Harndrang
- suprapubischer Schmerz

Zystitis

Symptomatik auf unteren Harntrakt beschränkt:

- Dysurie/Algurie, Pollakisurie
- imperativer Harndrang
- suprapubischer Schmerz

Wichtige **Differentialdiagnosen:**

- Urethritis (Gonokokken, Chlamydien)
- Frauen: Kolpitis, Salpingitis, Adnexitis → vaginaler Ausfluss / Symptomatik?
- Männer: Prostatitis → Schmerzen im Damm-/Becken-/Prostata-Bereich? DRU!

Zystitis

Symptome auf unteren Harntrakt beschränkt:

- Dysurie, Algurie, Pollakisurie
- Imperativer Harndrang
- Suprapubicher Schmerz

Pyelonephritis

Zusätzlich oder (später) ausschließlich:

- Flankenschmerz
- Klopfschmerz
- Fieber >38°C

Zystitis

Symptome auf unteren Harntrakt beschränkt:

- Dysurie, Algurie, Pollakisurie
- Imperativer Harndrang
- Suprapubicher Schmerz

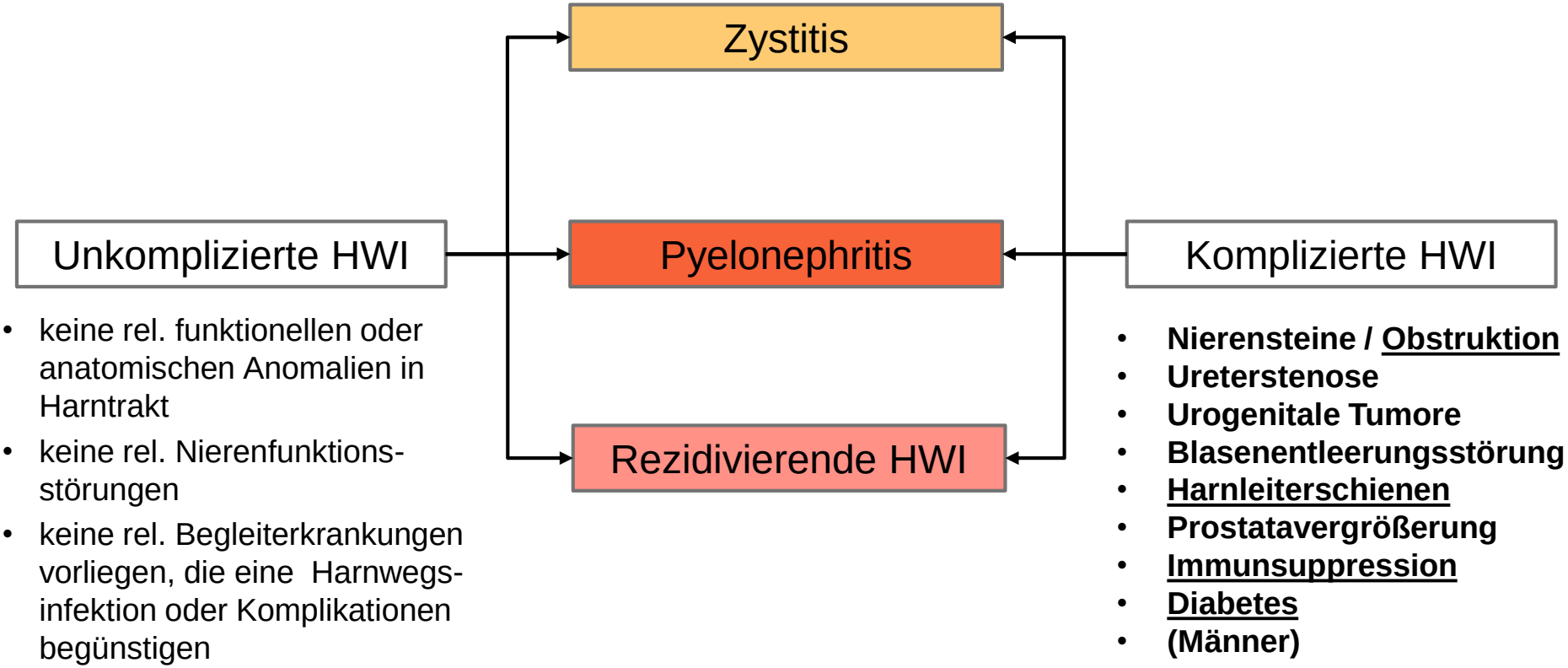
Pyelonephritis

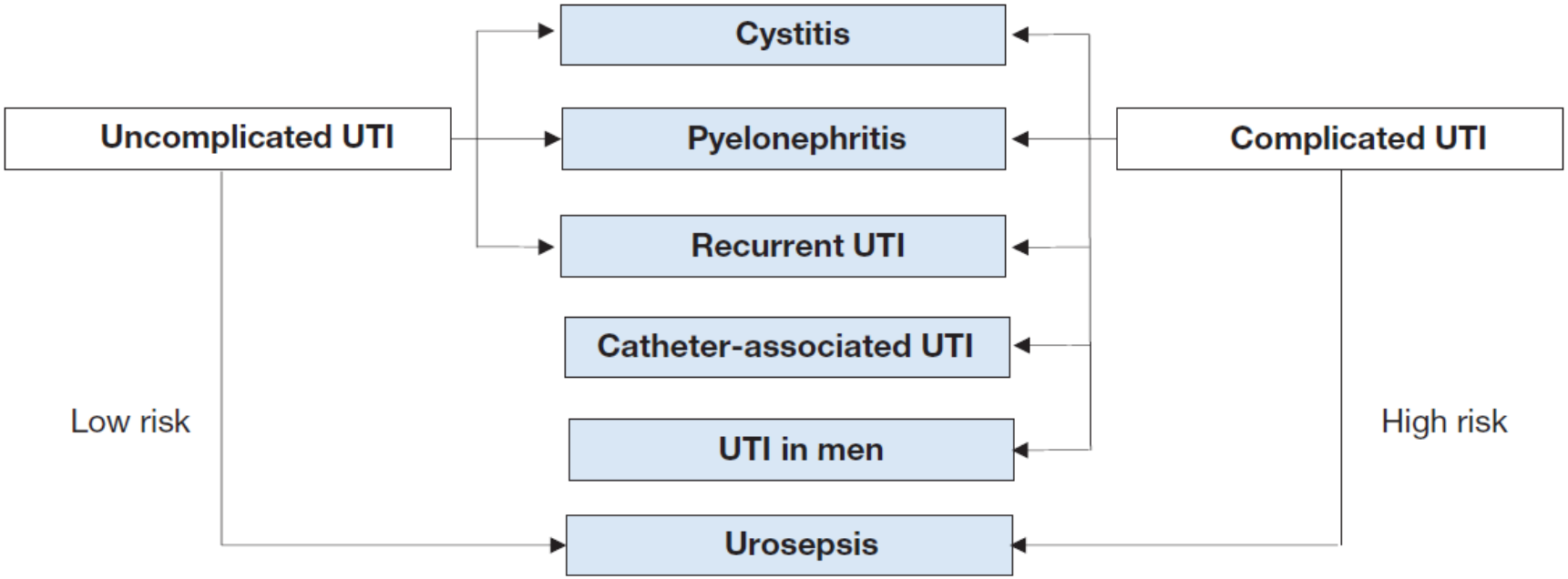
Zusätzlich oder (später) ausschließlich:

- Flankenschmerz
- Klopfschmerz
- Fieber >38°C

Rezidivierende HWI

≥ 2 Infekte in 6 Monaten
≥ 3 Infekte in 12 Monaten


Zystitis
Unkomplizierte HWI
Pyelonephritis
Komplizierte HWI
Rezidivierende HWI
• keine rel. funktionellen oder anatomischen Anomalien in Harntrakt
• keine rel. Nierenfunktions-störungen
• keine rel. Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegs-infektion oder Komplikationen begünstigen
• Nierensteine / Obstruktion
• Ureterstenose
• Urogenitale Tumore
• Blasenentleerungsstörung
• Harnleiterschienen
• Prostatavergrößerung
• Immunsuppression
• Diabetes
• (Männer)



„Komplizierte Wirte“ haben ein höheres Risiko für Komplikationen (z.B. Urosepsis, Therapieversagen)

Diagnostik:

- Anamnese!

Diagnostik:

Nr.3.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **A**	Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie 1. relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben 2. eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten 3. vaginale Beschwerden haben. Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei vaginalen Beschwerden sollen auch Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.	
Evidenzgrad **Ia**	Literatur: [38,70,90]	
	Starker Konsens Abstimmung: 8/8	

Diagnostik:

- Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit für Vorliegen einer Harnwegsinfektion bei Frauen, die wegen ≥ 1 typ. Symptom Arzt konsultieren, liegt bei 50% und ist damit bereits sehr hoch

- Einzelne Symptome steigern die Wahrscheinlichkeit nur geringfügig
  - Likelihood Ratios 1-2

- Wichtigste Frage ist: bestehen vaginale Beschwerden?
  - Likelihood Ratio von 0,3-0,7

- Kombination aller Fragen

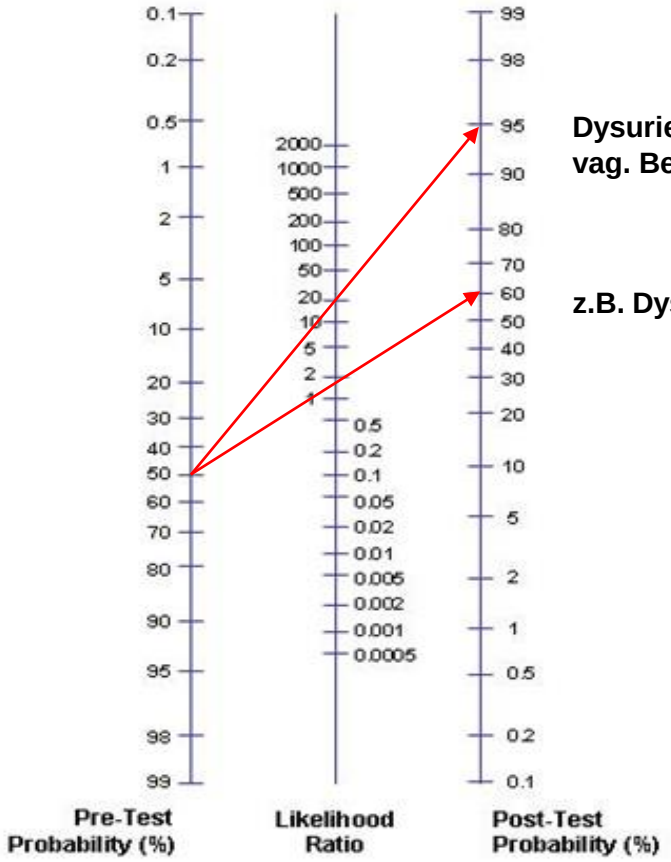
Table 3. Likelihood Ratios (LRs) for Combinations of Symptoms

Symptom Combinations	Summary LR Using Combinations of Individual Symptoms*	Based on Data From Komaroff et al[29]	
		Posttest Probability of UTI, %†	Summary LR‡
Dysuria present	1.5	77	
Frequency present	1.8		
Vaginal discharge absent	3.1		
Vaginal irritation absent	2.7		
Overall	22.6		24.6
Dysuria absent	0.5	4	
Vaginal discharge or irritation present	0.3 or 0.2		
Overall	0.1-0.2		0.3
Dysuria or frequency present	1.5 or 1.8	9	
Vaginal discharge or irritation present	0.3 or 0.2		
Overall	0.3-0.5		0.7

*The LR theoretical was calculated by multiplying the summary LRs from Table 2 for each of the findings in each set of symptom combinations.
†The pretest probability of urinary tract infection (UTI) in the study by Komaroff et al was 12% (the prevalence of UTI in the study).[29]
‡Likelihood ratios were calculated from the observed change in the pretest and posttest probability of UTI; confidence intervals cannot be calculated because the raw data were not available.

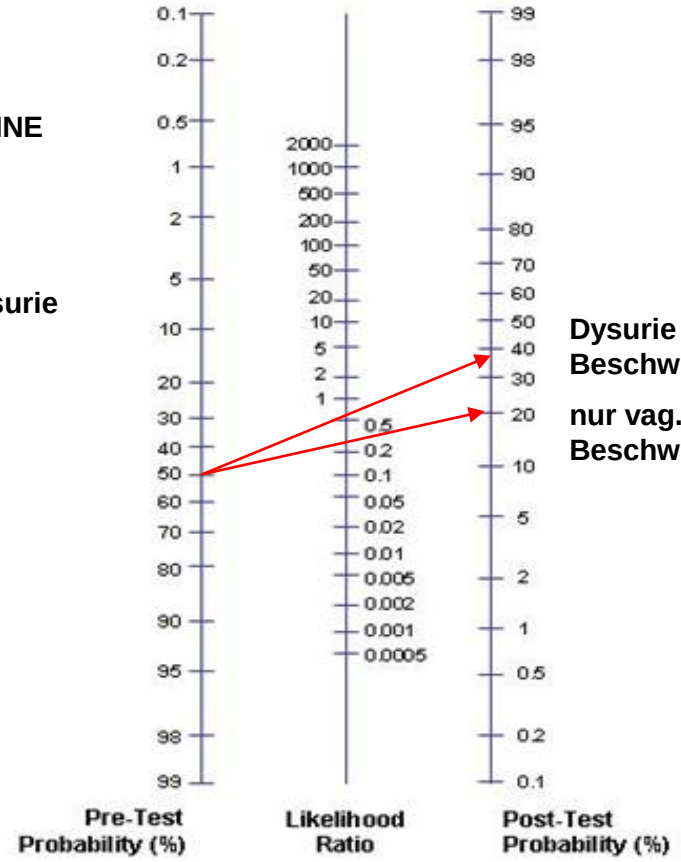
©2002 Americ

S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, 2017
Bent et al. JAMA 2002



Dysurie + Pollakisurie OHNE vag. Beschwerden

z.B. Dysurie oder Pollakisurie



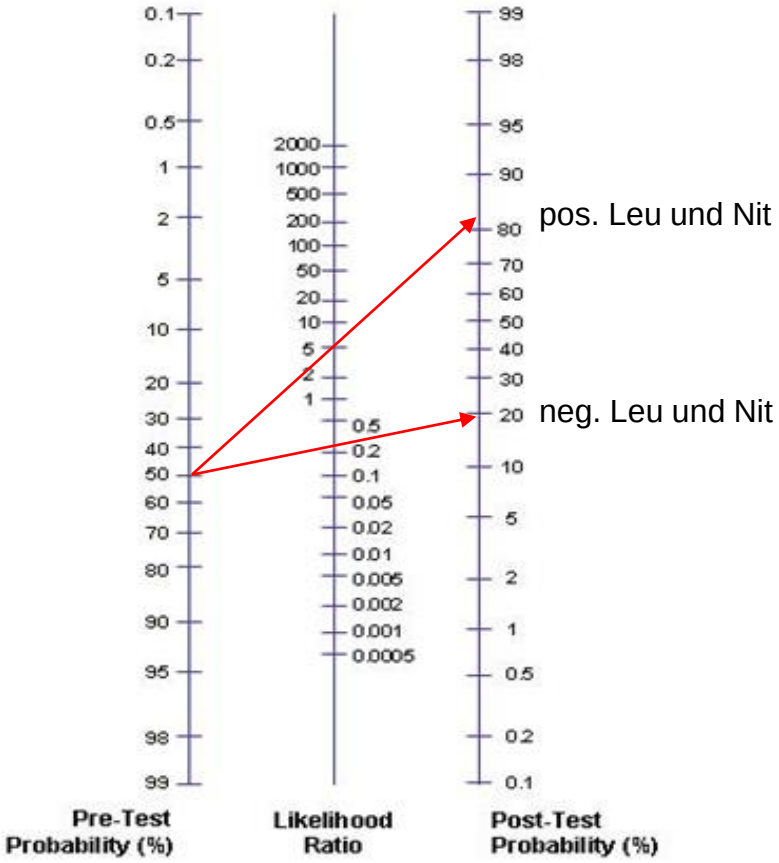
Dysurie + vag. Beschwerden

nur vag. Beschwerden

S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, 2017
Bent et al. JAMA 2002

Diagnostik: Urin-Stix

- hoher negativer prädiktiver Wert → gut geeignet zum Ausschluss HWI
- Ergänzung zu der Anamnese wenn weiter unklar
- pos. neg. Likelihood ratio 5-6 bei pos. Nitrit und Leukozyten
- neg. Likelihood ratio ca. 0,3



S3-Leitlinie Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, 2017
Bent et al. JAMA 2002
Meister et al. ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE 2013

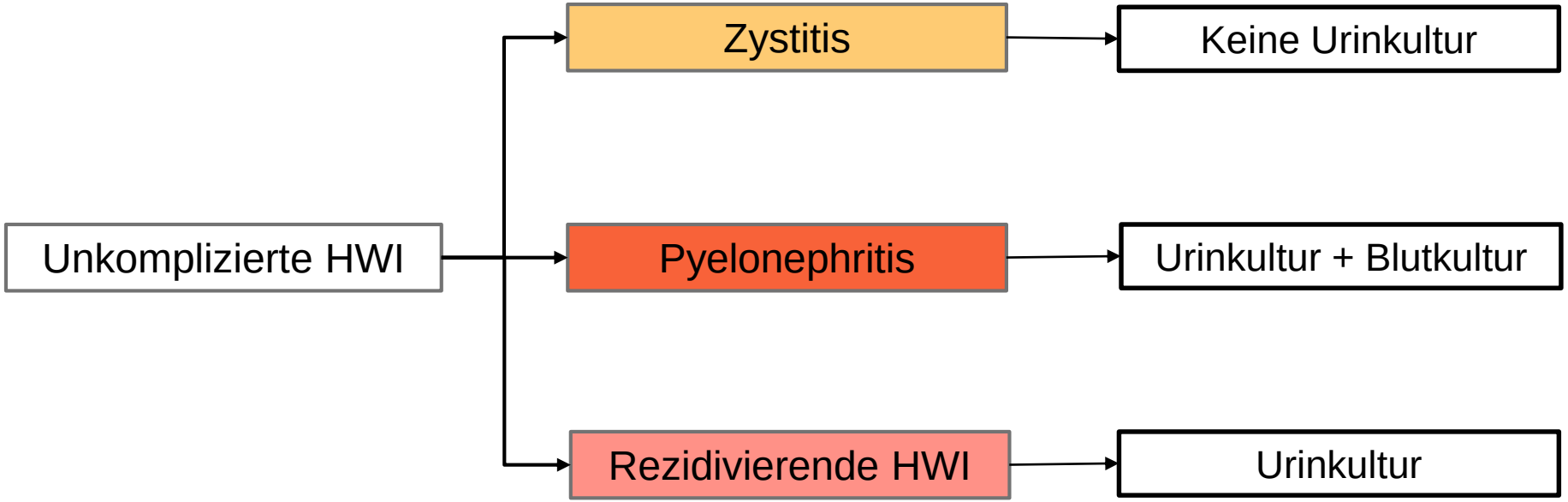
Zwischenfazit

- U-Stix ist nicht besser als die richtige Anamnese für Diagnosestellung
  - Post-Testwahrscheinlichkeit 80% vs. 90%

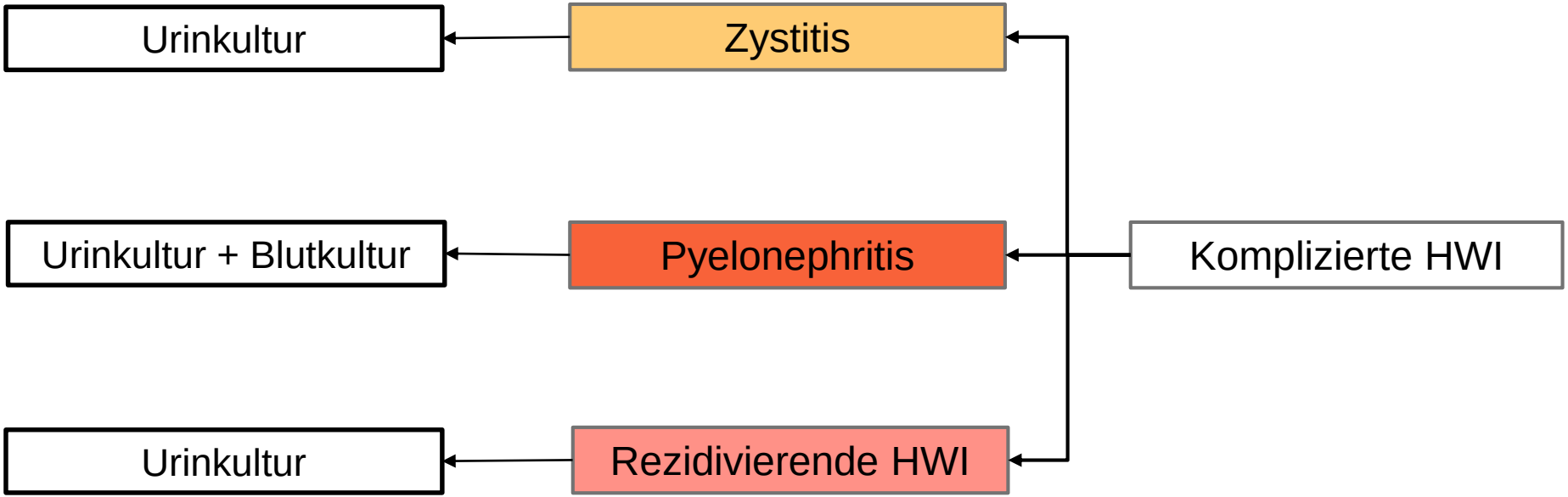
- ein negativer U-Stix ist genauso gut wie eine asymptomatische Anamnese
  - Post-Testwahrscheinlichkeit 20% für beide Verfahren – sinnvoll wenn Anamnese nicht möglich

- Bei teilweise positiver Anamnese (z.B. Harndrang und vag. Beschwerden) kann der negative U-Stix den Ausschluss eines HWIs ergänzen

Diagnostik: Urinkultur



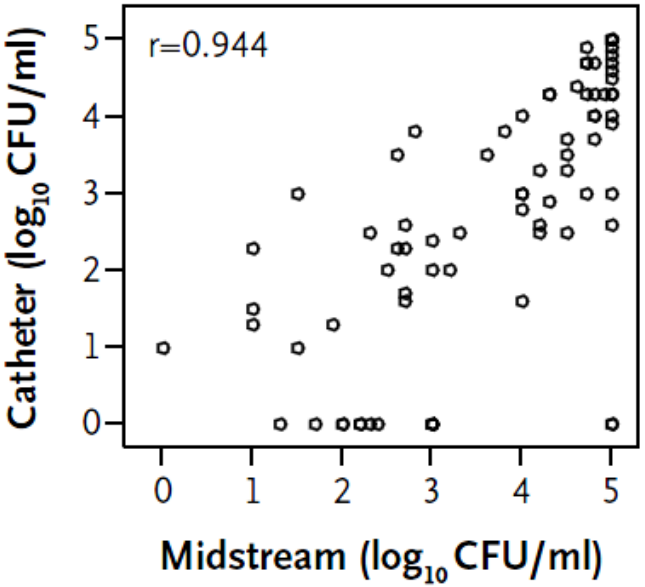
Diagnostik: Urinkultur



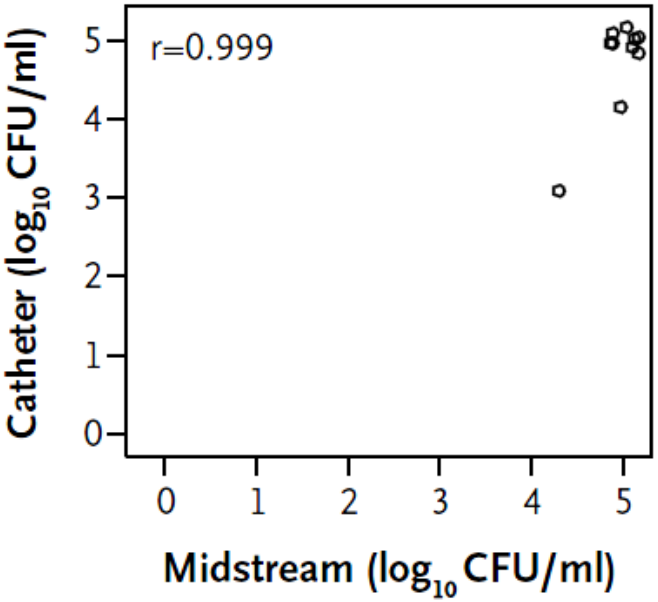
Wie soll die Urin-Gewinnung erfolgen?

- Erster Morgenurin
- Mittelstrahl
- Mindestens 4 Stunden nach letzter Miktion
- Vor Einleitung einer antibiotischen Therapie
- Spreizen der Labien bei der Frau
- Reinigung des Meatus urethrae mit sauberem Wasser

Escherichia coli

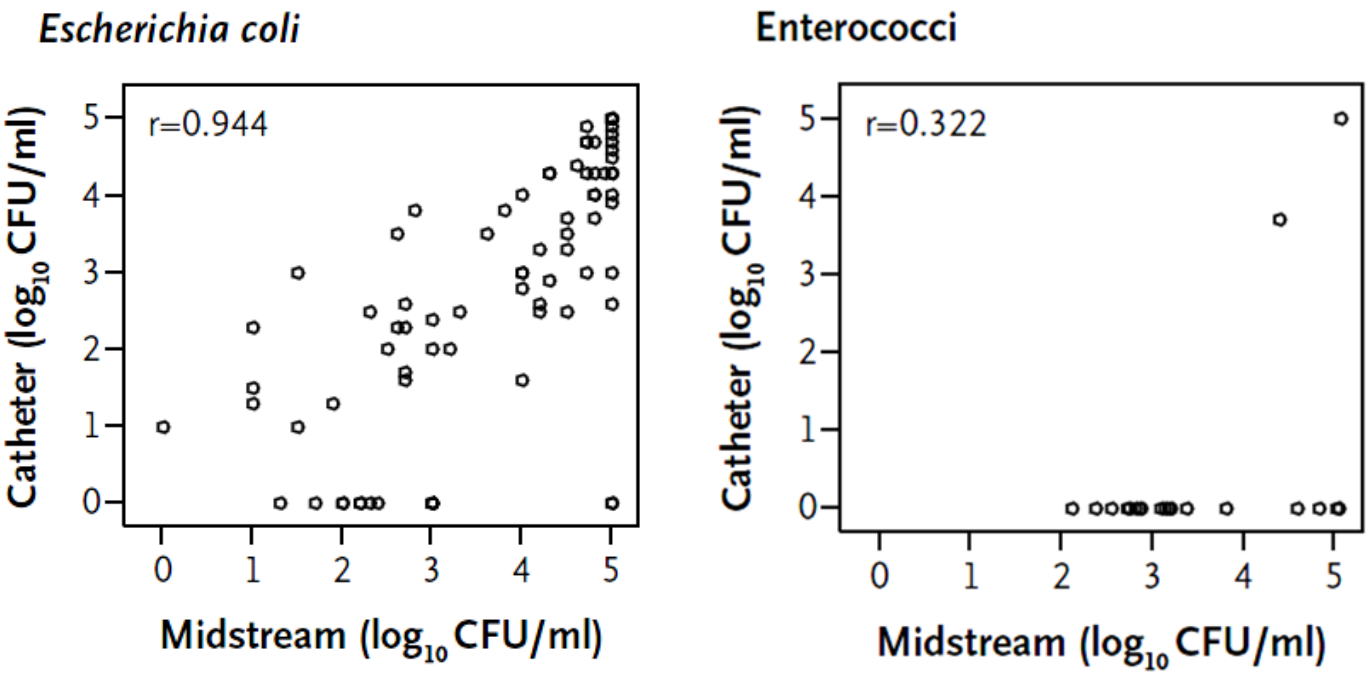


Klebsiella pneumoniae



PPV **93%** **99%**

Hooton et al. NEJM 2013



PPV 10^5 KBE/ml = ¼ = 25%

Hooton et al. NEJM 2013

Urinkultur

„(…) von Kass als Grenzwert angegebene Zahl von 10^5 KBE/ml Urin (sogenannt „signifikante Bakteriurie“) wurde später für andere Patientenkollektive und in Abhängigkeit von der Art der Ergebnisse und klinischen Befunde zu niedrigeren Erregerzahlen hin korrigiert …“

Tabelle 7 **Diagnostische Wertigkeit verschiedener Grenzwerte für eine signifikante „coliforme“ Bakteriurie bei Frauen mit akuter Symptomatik**

Mittelstrahlurin	Sensitivität	Spezifität
(KBE/ml Coliforme)		
10^3	0,95	0,85
10^4	0,81	0,90
10^5	0,51	0,99

Diagnose	Bakterien-nachweis	Uringewinnung
Akute unkomplizierte Zytitis bei Frauen	10^3 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	10^4 KBE/ml	Mittelstrahlurin

Erregerspektrum

	ARESC Deutschland [560]	
Erreger	**n**	**%**
Escherichia coli	243	76,7
Proteus mirabilis	15	4,7
Klebsiella pneumoniae	8	2,5
Enterobacter spp.	4	1,3
Citrobacter spp.	2	0,6
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6
Non Enterobacteriaceae	0	0
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8
Staphylococcus aureus	7	2,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4
Enterococcus spp.	8	2,5
Streptococcus spp.	2	0,6
Gesamt	**317**	**100**

Isolated pathogens in patients with positive urine culture

Pathogen	Number	Percent*[1]
Escherichia coli	653	74.5
Enterococcus spp. *[2]	73	8.3
Klebsiella pneumoniae	48	5.5
Streptococcus group B/S.agalactiae	35	4.0
Proteus mirabilis	34	3.9
Citrobacter spp. *[3]	19	2.2
Staphylococcus saprophyticus	17	1.9
Staphylococcus aureus	11	1.3
other	132	15.1
Total	**1022**	

ab 10^3CFU/ml

Klingenberg, Dtsch Arztebl Int 2018
Naber, European Urology 54 (2008)

Therapie

Nr.6.1.3	Statement	2017
	Bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen.	
Evidenzgrad **V**	Expertenkonsens basierend auf: [72,149]	
	Starker Konsens Abstimmung: 11/11	

Nr.6.1.1	Empfehlung	2017
B	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie sollten kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien zu vermeiden und Resistenzentwicklungen zu reduzieren.	
Evidenzgrad **V**	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens Abstimmung: 11/11	

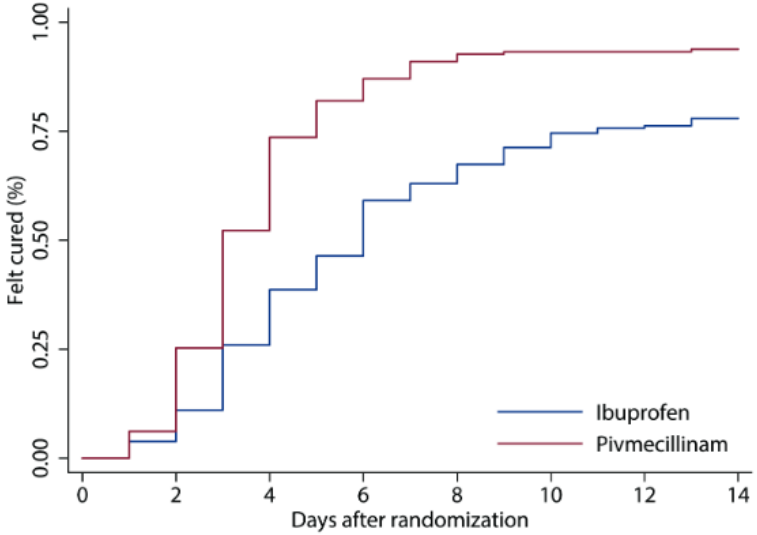
Therapie

Ist eine antimikrobielle Therapie überhaupt nötig?

RESEARCH ARTICLE

Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial

- Doppelblinde RCT n= 383, 1:1
- Ibuprofen 600mg 3x tgl. vs. Pivmecillinam 200mg 3x
- Ergebnis:
  - Keine Symptome an d4: 39% vs. 74%
  - Keine Symptome an d7: 63% vs. 91%
  - Relapse bis d28 mit erneutem ABx: 46% vs. 10%
  - Pyelonephritis: 7 (4%) Fälle vs. 0



Vik I (2018) PLoSMed

Nr.6.1.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **B**	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden kann die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.	
Evidenzgrad **Ia**	Literatur: [49,72,143,462]	
	Starker Konsens Abstimmung: 11/11	

Prinzipien der antimikrobiellen Therapie

- Individuelles Profil der Patientin (z.B. Vorbehandlungen? Erfahrungen?)

- Wirksamkeit der Substanz für die jeweilige Infektion
  - Zystitis: Cotrim = Chinolone = Fosfo = Nitrofur = Pivmecil > Cephalosporine, Aminopenicilline

- Resistenzsituation
  - Zystitis: Schwellenwert < 20% Resistenzrate

Aus der Leitlinie, **2009**

ARESC-Daten [389]								
	Escherichia coli				Gesamtes Erregerspektrum			
Antibiotikum	**sensibel**		**resistent**		**sensibel**		**Resistent**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ampicillin	144	59,2	85	34,9	157	56,6	105	37,9
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8	3	1,2	241	87,0	9	3,2
Cefuroxim	222	91,3	1	0,4	274	89,2	7	2,2
Ciprofloxacin	232	95,4	11	4,5	291	92,3	21	6,6
Cotrimoxazol	180	74,0	63	25,9	227	73,9	80	26,0
Fosfomycin	238	97,9	2	0,8	274	96,1	4	1,4
Mecillinam	235	97,5	3	1,2	235	97,5	3	1,2
Nalidixinsäure	220	90,5	23	9,4	251	90,6	26	9,3
Nitrofurantoin	232	95,4	11	4,5	272	86,3	15	4,7

ROBERT KOCH INSTITUT

Resistenzstatistik

Erreger:	***Escherichia coli***
Zeitraum:	**2020**
Versorgungsbereich:	**ambulant**

Cephalosporine	**N**	**S %**	**I %**	**R %**	**95% KI R**
Cefepim	130.204	93,2	0,3	**6,5**	**6,3 - 6,6**
Cefotaxim	291.365	93,1	0,0	**6,8**	**6,8 - 6,9**
Ceftazidim	307.143	92,8	0,6	**6,7**	**6,6 - 6,7**
Ceftriaxon	158.375	92,8	0,0	**7,1**	**7,0 - 7,3**
Cefuroxim	299.956	17,9	70,3	**11,9**	**11,7 - 12,0**
Fluorchinolone					
Ciprofloxacin	354.453	85,4	1,4	**13,2**	**13,1 - 13,3**
Levofloxacin	249.800	82,4	4,9	**12,7**	**12,6 - 12,9**
Moxifloxacin	58.816	80,9	1,0	**18,0**	**17,7 - 18,3**
Penicilline					
Amoxicillin	94.733	47,0	13,2	**39,8**	**39,5 - 40,1**
Amoxicillin/Clavulansäure	276.064	48,1	25,1	**26,8**	**26,6 - 27,0**
Ampicillin	274.882	42,4	18,0	**39,6**	**39,5 - 39,8**
Ampicillin/Sulbactam	157.439	55,9	12,7	**31,5**	**31,2 - 31,7**
Piperacillin	201.560	57,5	4,2	**38,3**	**38,1 - 38,5**
Piperacillin/Tazobactam	307.806	92,1	3,0	**4,9**	**4,8 - 5,0**
Sonstige					
Fosfomycin	294.242	98,9	0,0	**1,1**	**1,0 - 1,1**
Nitrofurantoin	303.993	98,7	0,1	**1,1**	**1,1 - 1,2**
Trimethoprim	217.543	77,6	0,0	**22,4**	**22,2 - 22,5**

<5% stabil

- FOF, NITR, PIV

>20% stabil

- COTRIM

STEIGEND

- CIP, LEV

Prinzipien der antimikrobiellen Therapie:

- Individuelles Profil der Patientin (z.B. Vorbehandlung)
- Wirksamkeit der Substanz für die jeweilige Infektion
  - Zystitis: Cotrim = Chinolone = Fosfo = Nitrofur = Pivmecil > Cephalosporine, Aminopenicilline
- Resistenzsituation
  - Zystitis: Schwellenwert < 20% Resistenzrate
- Kollateralschäden der antimikrobiellen Therapie
  - C. diff Risiko bei Chinolonen, ESBL Selektion, UAW!

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem

Datum 05.10.2018
Wirkstoff Fluorchinolone, Chinolone

Der PRAC empfiehlt, dass die weiterhin zugelassenen Fluorchinolone

- **nicht angewendet** werden sollten
  - bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwer sind (z.B. Entzündungen des Halses).
  - zur Vorbeugung der Reisediarrhöe oder wiederkehrender Infektionen der unteren Harnwege (sofern sie nicht über die Blase hinausgehen).
  - zur Behandlung von Patienten, bei denen vormals schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind.
  - um leichte bis mittelschwere Infektionen (inklusive unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, und chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), akute bakterielle Rhinosinusitis und akute Mittelohrentzündung) zu behandeln, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können nicht angewendet werden.

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlich-keit	Kollateral-schäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:						
Fosfomycin-Trometamol [144,256]	3000mg 1 ×	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin [185,545]	50mg 4 × tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT [505] Retardform (= Makrokristalline Form)	100mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin [386]	250mg 3 x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam [398,441]	400mg 2-3 × tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt.						
Trimethoprim [285]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:						
Cefpodoxim-Proxetil [230]	100mg 2 × tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin [145,230,231]	250mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol [227]	160/800mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin [145,448]	250mg 1 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin [145,396,398]	400mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin [145,227]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++

Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Hohe Sicherheit, geringe UAW
++	80-90%	80-90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Schwere UAW möglich
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	n.a.

Fosfomycin-Trometamol

- + 1970 isoliert, einziges Epoxid Antibiotikum
- + Steigerung der Compliance durch Einmalgabe
- + bis GFR >20

- 1x 3g p.o. als Granulat aufgelöst

- - Verwendung bei schweren Infektionen mit MR-Erregern
- - eigentlich „Reserveantibiotikum“
- - tlw. „Bedenken“ über klinische Wirksamkeit oder erhöhte Rezidivraten

ELSEVIER

Journal of Infection and Chemotherapy

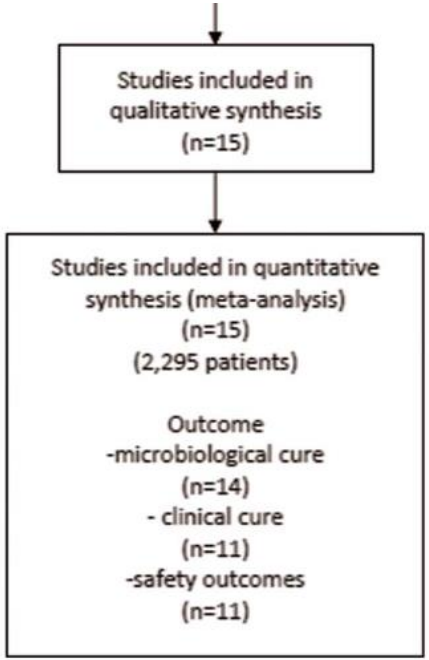
Volume 16, Issue 6, 2010, Pages 424-430

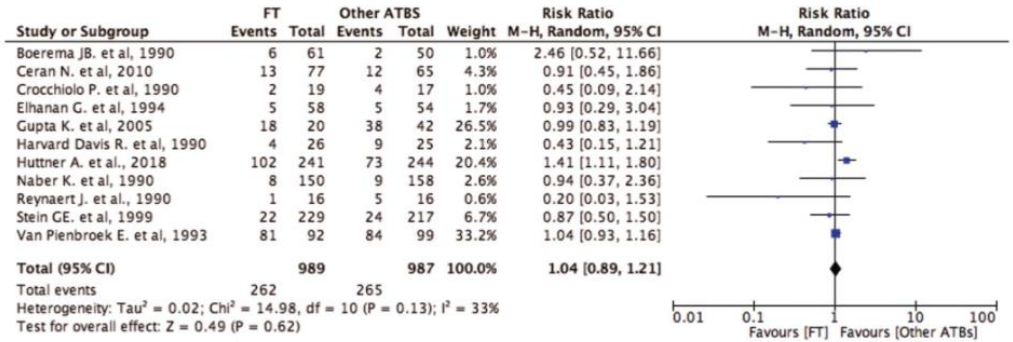
A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections

- RCT 260 Patientinnen
- clinical remission rate 83% vs. 81%
- bacterial eradication rate 83% vs. 78%
- single dose Fosfomycin 1x3g as effective as ciprofloxacin 2x500mg 5d

Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

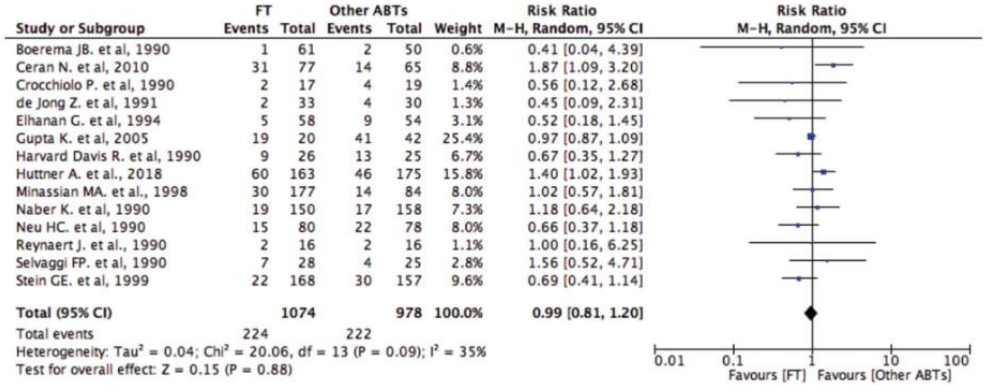
Tommaso Cai,* Irene Tamanini, Carlo Tascini, Bela Köves, Gernot Bonkat, Mauro Gacci, Andrea Novelli, Juan Pablo Horcajada,† Truls E. Bjerklund Johansen and George Zan





Study or Subgroup	FT Events	FT Total	Other ATBS Events	Other ATBS Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Boerema JB. et al, 1990	6	61	2	50	1.0%	2.46 [0.52, 11.66]
Ceran N. et al, 2010	13	77	12	65	4.3%	0.91 [0.45, 1.86]
Crocchiolo P. et al, 1990	2	19	4	17	1.0%	0.45 [0.09, 2.14]
Elhanan G. et al, 1994	5	58	5	54	1.7%	0.93 [0.29, 3.04]
Gupta K. et al, 2005	18	20	38	42	26.5%	0.99 [0.83, 1.19]
Harvard Davis R. et al, 1990	4	26	9	25	2.1%	0.43 [0.15, 1.21]
Huttner A. et al., 2018	102	241	73	244	20.4%	1.41 [1.11, 1.80]
Naber K. et al, 1990	8	150	9	158	2.6%	0.94 [0.37, 2.36]
Reynaert J. et al., 1990	1	16	5	16	0.6%	0.20 [0.03, 1.53]
Stein GE. et al, 1999	22	229	24	217	6.7%	0.87 [0.50, 1.50]
Van Pienbroek E. et al, 1993	81	92	84	99	33.2%	1.04 [0.93, 1.16]
Total (95% CI)		**989**		**987**	**100.0%**	**1.04 [0.89, 1.21]**
Total events	262		265			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 14.98, df = 10 (P = 0.13); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)



Study or Subgroup	FT Events	FT Total	Other ABTs Events	Other ABTs Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Boerema JB. et al, 1990	1	61	2	50	0.6%	0.41 [0.04, 4.39]
Ceran N. et al, 2010	31	77	14	65	8.8%	1.87 [1.09, 3.20]
Crocchiolo P. et al, 1990	2	17	4	19	1.4%	0.56 [0.12, 2.68]
de Jong Z. et al, 1991	2	33	4	30	1.3%	0.45 [0.09, 2.31]
Elhanan G. et al, 1994	5	58	9	54	3.1%	0.52 [0.18, 1.45]
Gupta K. et al, 2005	19	20	41	42	25.4%	0.97 [0.87, 1.09]
Harvard Davis R. et al, 1990	9	26	13	25	6.7%	0.67 [0.35, 1.27]
Huttner A. et al., 2018	60	163	46	175	15.8%	1.40 [1.02, 1.93]
Minassian MA. et al., 1998	30	177	14	84	8.0%	1.02 [0.57, 1.81]
Naber K. et al, 1990	19	150	17	158	7.3%	1.18 [0.64, 2.18]
Neu HC. et al, 1990	15	80	22	78	8.0%	0.66 [0.37, 1.18]
Reynaert J. et al., 1990	2	16	2	16	1.1%	1.00 [0.16, 6.25]
Selvaggi FP. et al, 1990	7	28	4	25	2.8%	1.56 [0.52, 4.71]
Stein GE. et al, 1999	22	168	30	157	9.6%	0.69 [0.41, 1.14]
Total (95% CI)		**1074**		**978**	**100.0%**	**0.99 [0.81, 1.20]**
Total events	224		222			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 20.06, df = 13 (P = 0.09); I² = 35%
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)

https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000620

Nitrofurantoin

- + 1./2. Trimenon
- + Erst in den Harnwegen in aktive Form umgewandelt
- + Keine Bedeutung bei der Behandlung schwerer Infektionen

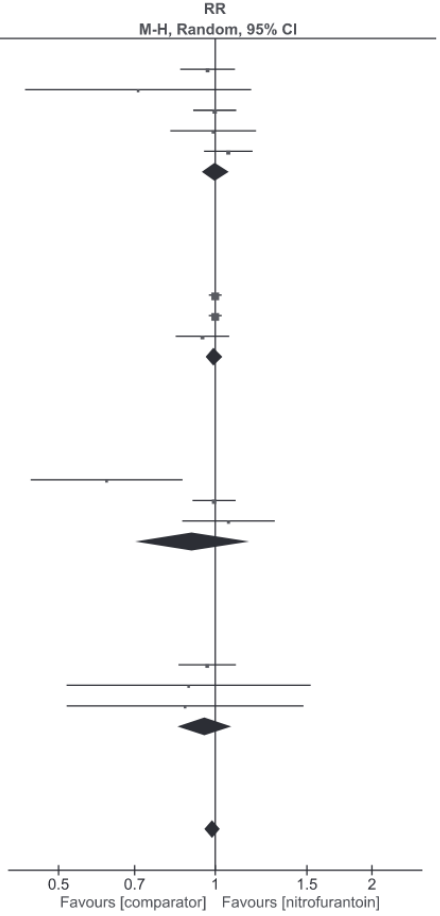
- - nur bei GFR > 60
- Lungenschäden
- *Unwirksam gegen Proteus*

Fachinfo-Änderung 2014:
Streichen des Hinweises, dass Nitrofurantoin beim uHWI nur dann zum Einsatz kommen soll, wenn keine alternativen Präparate gegeben werden können.

Nitrofurantoin

- Metaanalyse der RCTs zeigte Gleichwertigkeit bei „clinical cure“
- Ggf. etwas nachteilig bei „micobiological cure“ gegen-über Vergleichsmedikamenten (risk ratio 0.93, 95% CI 0.89 – 0.97)
- 3d Therapiedauer → schlechteres klinisches Outcome (61% – 70%)

Study or Subgroup	Nitrofurantoin Events	Nitrofurantoin Total	comparator Events	comparator Total	Weight	RR M-H, Random, 95% CI	Year
1.2.1 Trimethoprim/sulfamethoxazole							
Spencer 1994 SXT, P	67	82	142	168	6.0%	0.97 [0.86, 1.09]	1994
Hooton 1995 SXT, F	7	12	32	39	0.4%	0.71 [0.43, 1.17]	1995
Iravani 1999 SXT, P	67	75	137	153	8.6%	1.00 [0.91, 1.10]	1999
Ernst 2005 SXT, F	20	23	43	49	2.7%	0.99 [0.82, 1.20]	2005
Gupta 2007 SXT, F	134	160	117	148	7.2%	1.06 [0.95, 1.18]	2007
Subtotal (95% CI)		**352**		**557**	**25.0%**	**1.00 [0.95, 1.06]**	
Total events	295		471				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.23, df = 4 (P = 0.52); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)							
1.2.2 Trimethoprim							
Iravani 1982 TMP300mg, F	54	54	110	110	25.3%	1.00 [0.97, 1.03]	1982
Iravani 1982 TMP200mg, F	54	54	104	104	25.2%	1.00 [0.97, 1.03]	1982
Spencer 1994 TMP, P	67	82	147	170	6.2%	0.94 [0.84, 1.06]	1994
Subtotal (95% CI)		**190**		**384**	**56.8%**	**1.00 [0.96, 1.03]**	
Total events	175		361				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.99, df = 2 (P = 0.08); I² = 60%							
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)							
1.2.3 Quinolones							
Ludwig 1987 OFX, P	20	39	34	41	0.9%	0.62 [0.44, 0.87]	1987
Iravani 1999 CIP, P	67	75	132	147	8.6%	0.99 [0.90, 1.09]	1999
Ernst 2005 CIP, F	20	23	41	50	2.4%	1.06 [0.86, 1.30]	2005
Subtotal (95% CI)		**137**		**238**	**11.9%**	**0.90 [0.70, 1.16]**	
Total events	107		207				
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 9.66, df = 2 (P = 0.008); I² = 79%							
Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.43)							
1.2.4 Miscellaneous							
van Pienbroek 1993 FOF, F	81	99	78	92	5.5%	0.97 [0.85, 1.10]	1993
Hooton 1995 CFR, F	7	12	21	32	0.4%	0.89 [0.52, 1.53]	1995
Hooton 1995 AMX, F	7	12	28	42	0.4%	0.88 [0.52, 1.48]	1995
Subtotal (95% CI)		**123**		**166**	**6.3%**	**0.96 [0.85, 1.08]**	
Total events	95		127				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)							
Total (95% CI)		**802**		**1345**	**100.0%**	**0.99 [0.96, 1.02]**	
Total events	672		1166				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 20.09, df = 13 (P = 0.09); I² = 35%							
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)							
Test for subgroup differences: Chi² = 1.03, df = 3 (P = 0.79), I² = 0%							



Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women

A Randomized Clinical Trial

Clinical and Bacteriologic Outcome	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI)	*P* Value[a]
	Nitrofurantoin (n = 255)	Fosfomycin (n = 258)		
Primary Outcome				
Clinical response at 28 d[b]				
Clinical resolution	171/244 (70)	139/241 (58)	12 (4-21)	.004
Clinical failure	66/244 (27)	94/241 (39)		
Indeterminate	7/244 (3)	8/241 (3)		
Missing[c]	11 (4)	17 (7)		

Huttner et al. JAMA. 2018;319(17):1781-1789.

Fazit

- beide Substanzen sehr wirksam
- niedrige Resistenzraten
- Einmalgabe von Fosfomycin steigert die Compliance
  - ggf. reicht Einmalgabe nicht aus um alle Spezies zu eradizieren (*Klebsiella pneumoniae*) Wijma et al Int J Ant Ag 2019
  - Einnahmezeitpunkt beachten → „lange Einwirkzeit“
- „Skepsis“ gegenüber Einmalgabe – Mehrfachgabe?

- Die Lungenfibrose ist eine mögliche NW von Nitrofurantoin, unter kurzer Therapie sehr selten bzw. nicht beschrieben bei 4800 Pat. Huttner et al. JAC 2015

Fosfomycin Mehrfachgabe?

- **Beispiel:**
  - Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Expertenbrief No 58 Akute und rezidivierende Harnwegsinfektionen. C. Betschart et al.
  - Schweizer infektiologische Leitlinie empfiehlt Fosfomycin gar nicht mehr

Fosfomycin	1 x 3g Für komplizierte HWI: 3 x je 3 g alle 2-3 Tage	Einmaldosis	• Sensibel 98.8% • Keine Wirksamkeit bei Pyelonephritits • Abendliche Einnahme 2-3h vor oder nach dem Abendessen • Wenig Resistenzentwicklung, wenig „collateral damage“ • V.a. gastrointestinale UAW

Open Forum Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Multiple-Dose Oral Fosfomycin for Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting

Catherine G. Derington,[1,2] Nancy Benavides,[3] Thomas Delate,[1,2] and Douglas N. Fish[2]

- retrospective study evaluated patients who received an outpatient prescription for multiple-dose fosfomycin between July 1999 and June 2018
- 171 multiple-dose fosfomycin treatment episodes, the most common regimen was 1 dose every 3 days, mean 6.1 days

- Alter: mean 72 Jahre, 77,6% weiblich, CCI mean 2,9
- All included patients were being treated for complicated and/or recurrent lower tract UTI; MDF was not used for pyelonephritis

- clinical resolution occurred in 115 of 171 (67.3%) episodes, and bacteriologic resolution occurred in 37 of 76 (48.7%)
- viele multiresistente Erreger isoliert zu anderen ABx

- **offenbar Gebrauch um Hospitalisierung, i.v. antibiotische Therapie etc. zu vermeiden**

Pivmecillinam

- 3x400mg p.o.
- + exzellente Resistenzraten, + hohe Konzentration im Urin, + Keine DANI, + Schwangerschaft, + nahezu kein Einfluss auf Darmflora

- **3d** vs. 5d ohne Unterschied bei Frauen (<50J.)
  - „success rates by the end of treatment were 76% and 73% in the 5-day and 3-day course“ (Jansåker et al 2019)
  - ESBL-Aktivität

- *S. saprophyticus* „resistent“ MHK 8-64µg/ml, dennoch „cure rates“ von 73-92%, da Konzentrationen >200µg/ml im Urin (Nicolle et al. JAC 2000)

- gute Wirksamkeit bei Männern, Schwangeren und Frauen >50J beschrieben, nach Studienlage → **5d** 3x400mg p.o. (Boel et al, JAC 2019)

Nitroxolin

- + Hydroxichinolin, seit 1967 erhältlich, + Einsatz nur bei HWI, + Keine DANI
- + Exzellente Resistenzdaten, + Gute Verträglichkeit (GI Beschwerden)
- wenig einzelne Studien – viele unpublizierte Daten

- Relevanteste Datenquelle: Naber et al. BMC Inf. Dis. 2014

Table 8 Microbiological success (eradication of bacteriuria) in the different evaluation sets

Evaluation set	Nitroxoline	Controls	Difference (%) (95%-CI)
mMITT	192/211 (91.0%)	203/213 (95.3%)	−3.4 (−9.7 to 3.0)
PP	184/200 (92.0%)	197/206 (95.6%)	−2.2 (−8.2 to 3.7)
mPP	185/205 (90.2%)	197/210 (93.8%)	−2.9 (−9.9 to 4.1)

mMITT-modified microbiological intention to treat; PP-per protocol; mPP-modified per protocol.
Difference: nitroxoline – controls.

Männer

Nr.8.4.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **B**	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin* eingesetzt werden. *Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata	
Evidenzgrad **V**	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Prinzipien der antimikrobiellen Therapie: Pyelonephritis

- Individuelles Profil der Patientin (z.B. Vorbehandlung)
- Wirksamkeit der Substanz für die jeweilige Infektion
  - PN: Chinolone>Cephalosporine>Cotrim>Aminopenicilline
- Resistenzsituation
  - Pyelonephritis: Schwellenwert **<10% Resistenzrate**
- Kollateralschäden der antimikrobiellen Therapie
  - C. diff Risiko bei Chinolonen, ESBL Selektion, UAW!

Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlich-keit	Kollateral-schäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin[1] [525]	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+	++
Levofloxacin [290,460]	750mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+	++
Cefpodoxim-Proxetil [383]	200mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
Ceftibuten[7] [82]	400mg 1 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
[1] Niedrige Dosierung untersucht, 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 [145,525]	400mg (2)-3 × tgl.		+++	++	+	++
Levofloxacin [145,290]	750mg 1 × tgl.		+++	++	+	++
Ceftriaxon[1,4] [566]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++	+	+++
Cefotaxim[2] [339]	2g 3 × tgl.		+++	++	+	+++

ROBERT KOCH INSTITUT

schon besser…

gute kalkulierte Erstlinientherapie?

Resistenzstatistik

Erreger:	***Escherichia coli***
Zeitraum:	**2020**
Versorgungsbereich:	**ambulant**

Cephalosporine					
Cefepim	130.204	93,2	0,3	**6,5**	**6,3 - 6,6**
Cefotaxim	291.365	93,1	0,0	**6,8**	**6,8 - 6,9**
Ceftazidim	307.143	92,8	0,6	**6,7**	**6,6 - 6,7**
Ceftriaxon	158.375	92,8	0,0	**7,1**	**7,0 - 7,3**
Cefuroxim	299.956	17,9	70,3	**11,9**	**11,7 - 12,0**
Fluorchinolone					
Ciprofloxacin	354.453	85,4	1,4	**13,2**	**13,1 - 13,3**
Levofloxacin	249.800	82,4	4,9	**12,7**	**12,6 - 12,9**
Moxifloxacin	58.816	80,9	1,0	**18,0**	**17,7 - 18,3**
Penicilline					
Amoxicillin	94.733	47,0	13,2	**39,8**	**39,5 - 40,1**
Amoxicillin/Clavulansäure	276.064	48,1	25,1	**26,8**	**26,6 - 27,0**
Ampicillin	274.882	42,4	18,0	**39,6**	**39,5 - 39,8**
Ampicillin/Sulbactam	157.439	55,9	12,7	**31,5**	**31,2 - 31,7**
Piperacillin	201.560	57,5	4,2	**38,3**	**38,1 - 38,5**
Piperacillin/Tazobactam	307.806	92,1	3,0	**4,9**	**4,8 - 5,0**
Sonstige					
Fosfomycin	294.242	98,9	0,0	**1,1**	**1,0 - 1,1**
Nitrofurantoin	303.993	98,7	0,1	**1,1**	**1,1 - 1,2**
Trimethoprim	217.543	77,6	0,0	**22,4**	**22,2 - 22,5**

Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis

- **Keine guten / optimalen <u>oralen</u> Therapieoptionen für die Pyelonephritis vorhanden**
- **Resistenzraten sind dieselben wie bei unkomplizierten HWIs**

- **WICHTIG: URINKULTUR + BLUTKULTUR vor Therapiestart**

- **Differenzierung mild/mittelgradige vs. schwere Pyelonephritis und Aufnahmeindikation**

- **Indikation nach Leitlinie bei: Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität → i.v. Therapie**
- **Aufnahme Indikation eher großzügig stellen! Damit garantiert man eine suffiziente antibiotische Therapie**

- **Bis Erhalt des Antibiogramms i.v. Therapie dann gezielte Umstellung auf p.o. und Entlassung**

ROBERT KOCH INSTITUT

Resistenzstatistik

Erreger:	***Escherichia coli***
Zeitraum:	**2020**
Versorgungsbereich:	**ambulant**

Cephalosporine	**N**	**S %**	**I %**	**R %**	**95% KI R**
Cefepim	130.204	93,2	0,3	**6,5**	**6,3 - 6,6**
Cefotaxim	291.365	93,1	0,0	**6,8**	**6,8 - 6,9**
Ceftazidim	307.143	92,8	0,6	**6,7**	**6,6 - 6,7**
Ceftriaxon	158.375	92,8	0,0	**7,1**	**7,0 - 7,3**
Cefuroxim	299.956	17,9	70,3	**11,9**	**11,7 - 12,0**
Fluorchinolone					
Ciprofloxacin	354.453	85,4	1,4	**13,2**	**13,1 - 13,3**
Levofloxacin	249.800	82,4	4,9	**12,7**	**12,6 - 12,9**
Moxifloxacin	58.816	80,9	1,0	**18,0**	**17,7 - 18,3**
Penicilline					
Amoxicillin	94.733	47,0	13,2	**39,8**	**39,5 - 40,1**
Amoxicillin/Clavulansäure	276.064	48,1	25,1	**26,8**	**26,6 - 27,0**
Ampicillin	274.882	42,4	18,0	**39,6**	**39,5 - 39,8**
Ampicillin/Sulbactam	157.439	55,9	12,7	**31,5**	**31,2 - 31,7**
Piperacillin	201.560	57,5	4,2	**38,3**	**38,1 - 38,5**
Piperacillin/Tazobactam	307.806	92,1	3,0	**4,9**	**4,8 - 5,0**
Sonstige					
Fosfomycin	294.242	98,9	0,0	**1,1**	**1,0 - 1,1**
Nitrofurantoin	303.993	98,7	0,1	**1,1**	**1,1 - 1,2**
Trimethoprim	217.543	77,6	0,0	**22,4**	**22,2 - 22,5**

noch besser…

Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlich-keit	Kollateral-schäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin[1] [525]	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+	++
Levofloxacin [290,460]	750mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+	++
Cefpodoxim-Proxetil [383]	200mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
Ceftibuten[7] [82]	400mg 1 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
[1] Niedrige Dosierung untersucht, 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 [145,525]	400mg (2)-3 × tgl.		+++	++	+	++
Levofloxacin [145,290]	750mg 1 × tgl.		+++	++	+	++
Ceftriaxon[1,4] [566]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++	+	+++
Cefotaxim[2] [339]	2g 3 × tgl.		+++	++	+	+++

Mögliche empirische i.v. Therapien der Pyelonephritis

- Piperacillin/Tazobactam
- Cefotaxim / Ceftriaxon

- Gentamicin (?)
- Plazomicin (?)
- Fosfomycin i.v (?)
- Mecillinam (?)

ORIGINAL ARTICLE

Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections

Florian M.E. Wagenlehner, M.D., Daniel J. Cloutier, Pharm.D., Allison S. Komirenko, Pharm.D., Deborah S. Cebrik, M.S., M.P.H., Kevin M. Krause, M.B.A., Tiffany R. Keepers, Ph.D., Lynn E. Connolly, M.D., Ph.D., Loren G. Miller, M.D., M.P.H., Ian Friedland, M.D., and Jamie P. Dwyer, M.D., for the EPIC Study Group*

Table S7. Patients with Uropathogens that Developed Resistance to Study Drug Received.

	Plazomicin (N=191) no. (%)	Meropenem (N=197) no. (%)
Patients with ≥1 uropathogen that developed resistance to study drug received (mMITT population)	6 (3.1)	1 (0.5)

Time of Assessment and End Point	Plazomicin (N=191)	Meropenem (N=197)
	number (percent)	
Day 5		
Primary end point: composite cure at day 5	168 (88.0)	180 (91.4)
Clinical cure	171 (89.5)	182 (92.4)
Microbiologic eradication	188 (98.4)	193 (98.0)
End of intravenous therapy		
Composite cure	179 (93.7)	187 (94.9)
Clinical cure	184 (96.3)	190 (96.4)
Microbiologic eradication	186 (97.4)	192 (97.5)
Test-of-cure visit		
Primary end point: composite cure at 15 to 19 days after start of therapy	156 (81.7)	138 (70.1)
Clinical cure	170 (89.0)	178 (90.4)
Microbiologic eradication	171 (89.5)	147 (74.6)

Urosepsis — no. (%)‖	39 (20.4)	34 (17.3)
Bacteremia — no. (%)**	25 (13.1)	23 (11.7)
Enterobacteriaceae uropathogens — no./total no. (%)††	189/191 (99.0)	193/197 (98.0)
Not susceptible to levofloxacin	71/189 (37.6)	83/193 (43.0)
Not susceptible to at least one aminoglycoside	51/189 (27.0)	50/193 (25.9)
Not susceptible to amikacin	1/189 (0.5)	1/193 (0.5)
Not susceptible to gentamicin	37/189 (19.6)	41/193 (21.2)
Not susceptible to tobramycin	43/189 (22.8)	44/193 (22.8)
Not susceptible to any two aminoglycosides	29/189 (15.3)	35/193 (18.1)
Not susceptible to all three aminoglycosides	1/189 (0.5)	1/193 (0.5)
ESBL phenotype‡‡	50/189 (26.5)	57/193 (29.5)
Not susceptible to carbapenem§§	9/189 (4.8)	6/193 (3.1)
Multidrug resistant¶¶	55/189 (29.1)	60/193 (31.1)

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial

- *ZTI-01 (fosfomycin for injection (…) is being developed for treatment of complicated urinary tract infection (cUTI) and acute pyelonephritis (AP) in the United States.*

- Hospitalized adults with suspected or microbiologically confirmed cUTI/AP were randomized 1:1 to
  - 6 g ZTI-01 q8h or 4.5 g intravenous (IV)
  - piperacillin-tazobactam (PIP-TAZ) q8h for a fixed 7-day course (no oral switch)

- 465 randomized patients, 233 and 231 were treated with ZTI-01 and PIP-TAZ, respectively.
  - In the microbiologic modified intent-to-treat (m-MITT) population, ZTI-01 met the primary objective of noninferiority compared with PIP-TAZ with overall success rates of **64.7% (119/184 patients) vs 54.5% (97/178 patients**)
  - Clinical cure rates 90.8% [167/184] vs 91.6% [163/178]

Table 3. Clinical and Microbiological Outcomes by Baseline Pathogen at Test of Cure (Microbiologic Modified Intent-to-Treat, Post Hoc Pulsed-field Gel Electrophoresis Analysis[a])

Baseline Pathogen	Clinical Cure		Microbiologic Eradication	
	ZTI-01, n/N (%)	PIP-TAZ, n/N (%)	ZTI-01, n/N (%)	PIP-TAZ, n/N (%)
Escherichia coli	120/133 (90.2)	120/133 (90.2)	97/133 (72.9)	84/133 (63.2)
Klebsiella pneumoniae	25/27 (92.6)	25/25 (100)	18/27 (66.7)	14/25 (56.0)
Proteus mirabilis	8/9 (88.9)	3/5 (60.0)	8/9 (88.9)	1/5 (20.0)
Enterobacter cloacae species complex	8/9 (88.9)	3/3 (100)	6/9 (66.7)	3/3 (100)
Klebsiella oxytoca	2/3 (66.7)	2/2 (100)	2/3 (66.7)	2/2 (100)
Raoultella ornithinolytica	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Serratia marcescens	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
Morganella morganii	0/0 (…)	1/1 (100)	0/0 (…)	1/1 (100)
Citrobacter amalonaticus/farmer	1/1 (100)	0/0 (…)	1/1 (100)	0/0 (…)
Pseudomonas aeruginosa	8/8 (100)	9/9 (100)	3/8 (37.5)	4/9 (44.4)
Acinetobacter baumannii-calcoaceticus species complex	2/2 (100)	0/0 (…)	2/2 (100)	0/0 (…)
Enterococcus faecalis	2/3 (66.7)	6/7 (85.7)	1/3 (33.3)	4/7 (57.1)
Staphylococcus aureus	1/1 (100)	0/0 (…)	1/1 (100)	0/0 (…)
Staphylococcus saprophyticus	0/0 (…)	1/1 (100)	0/0 (…)	1/1 (100)

Nosokomiale Harnwegsinfekte

- Entscheidend ist auch hier die **Symptomatik**!
- Eine positive Urinkultur beweist keinen HWI
  - Asymptomatische Bakteriurie-Raten berücksichtigen
  - positiv prädiktiver Wert einer positiven Urinkultur liegt bei ca. 10% bei fieberhaftem Patienten (Orr et al. 1996)

- Lokalisation?
  - Zystitis, Pyelonephritis, “dazwischen“, “cUTI“

- Kompliziert?
  - Katheter, obstruktive Uropathie, Restharn, anatomische Anomalien…

- Schwere der Erkrankung und der Begleiterkrankungen
  - Anders als ambulant liegt meist ein Labor vor … CRP, PCT etc.

Empirische Therapie nosokomialer Harnwegsinfekte

- Zystitis oder Pyelonephritis
  - wie *ambulant* behandeln bzw. gemäß lokaler (Krankenhaus, Station) Resistenzsituation
  - ggf. mit Mikrobiologie standardmäßige Testung auf Pivmecillinam, Nitrofurantoin und Fosfomycin besprechen

- *„cUTI“*
  - gemäß lokaler (Krankenhaus, Station) Resistenzsituation bzw. bei bekannten Erregern eher i.v. therapieren
  - urologisches Management (DJ-Schienen, Obstruktionen, Steine, SPK…)
  - Dauer tendenziell länger

- Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion

Katheter-assoziierter Harnwegsinfektionen

- Katheter-Bakteriurie vs. Katheter-HWI
- Diagnose korrekt und nicht leichtfertig stellen
- Klinik führt – ein Katheter-HWI macht Symptome!
- U-Stix und Urin-Aussehen **nicht** zielführend!
- Entfernung/Wechsel des Katheters
- Erst Katheter-Entfernung, dann Urin-Kultur (ggf. aus neuem Katheter), dann antibiotische Therapie (EAU Guideline!)
- Therapiedauer variabel

Persons with indwelling catheter use		
Short-term	3%–5%/day catheter	[18]
Long-term	100	[19]

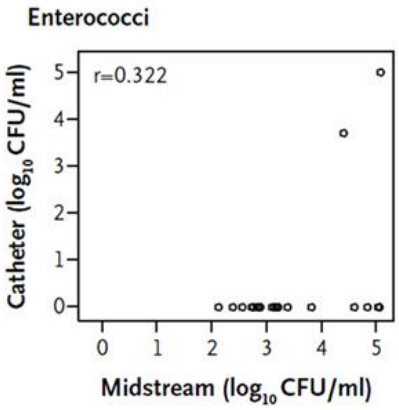
Recommendations	Strength rating
Do not carry out routine urine culture in an asymptomatic catheterised patients.	Strong
Do not use pyuria as an indicator for catheter-associated UTI.	Strong
Do not use the presence or absence of odorous or cloudy urine alone to differentiate catheter-associated asymptomatic bacteriuria from catheter-associated UTI.	Strong

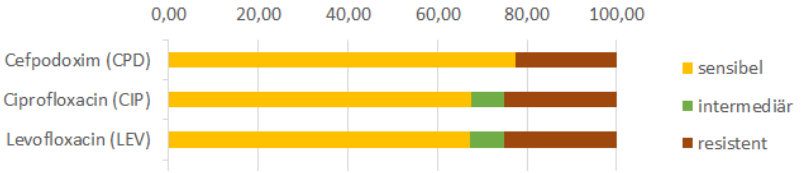
EAU-Guidelines: Urological Infections 2018
IDSA-Guidelines: Catheter-associated urinary tract infections 2009

HWI ≠ Asymptomatische Bakteriurie

Anamnese!

inadäquate Diagnostik (U-Stix) und Therapie vermeiden





Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

tilman.lingscheid@charite.de

Fall aus der Rettungsstelle:

- 80 jährige Patientin aus dem Pflegeheim
- CRP auf 40mg/l (<5mg/l), **Fieber**
- "reduzierter AZ" und „schwach" und „anders"

- Rö-Th: unauffällig
- U-Stix Leukos ++, Erys +
- Urinkultur nächster Tag: *E. faecalis*

➢ *25-50% haben eine ASB!*
➢ *Dysurie?!?*

Febrile Urinary Infection in the Institutionalized Elderly

Pamela H. Orr, MD, Lindsay E. Nicolle, MD, Heather Duckworth, RN, Joanna Brunka, Jim Kennedy, BSc, David Murray, MD, Godfrey K. Harding, MD, *Winnipeg, Canada*

January 1996 The American Journal of Medicine® Volume 100

Clinical Source	Number (%) of Episodes	Bacteriuria,
Unknown	159 (43)	57/118 (48)
Respiratory tract	147 (40)	29/124 (23)
Genitourinary tract	26 (7)	12/13 (92)
Gastrointestinal tract	25 (7)	13/19 (68)
Skin/soft tissue	13 (3)	4/11 (36)
Noninfectious	2 (1)	0/2
All episodes	372	115/287 (40)

Positiv Prädiktiver Wert einer Bakteriurie für die Diagnose HWI → PPV=12/115 = 10,4%

Fall aus der Rettungsstelle:

- 80 jährige Patientin aus dem Pflegeheim
- CRP 40mg/l (<5mg/l), kein Fieber
- “reduzierter AZ“ und „schwach“ und „anders“

- Rö-Th: unauffällig
- U-Stix Leukos ++, Erys +
- Urinkultur nächster Tag: *E. faecalis*

➢ *25-50% haben eine ASB!*
➢ *Dysurie?!?*

Sundvall *et al. BMC Family Practice* 2011, **12**:36
http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/36

BMC Family Practice

RESEARCH ARTICLE Open Access

Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes

„Aside from *Escherichia coli* in the urine and not being herself/himself existing at least one month (…) no clinically useful correlation between any symptoms in this study and findings of bacteriuria.“