



Intensivkurs Innere Medizin

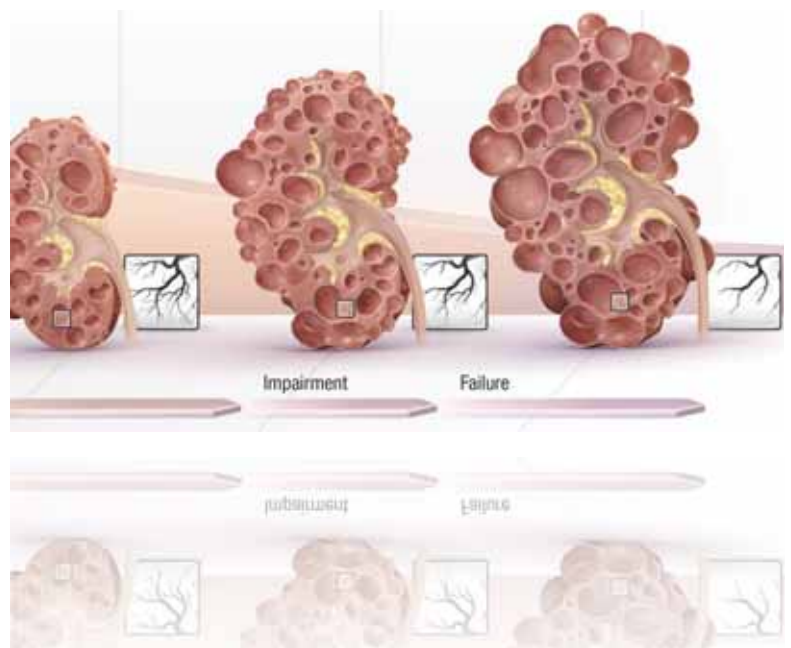
# Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung & Diagnostik/Therapie von Harnwegsinfektionen

PD Dr. med. Matthias Braunisch

# Übersicht

Teil 1 - ADPKD

Teil 2 - Harnwegsinfektionen



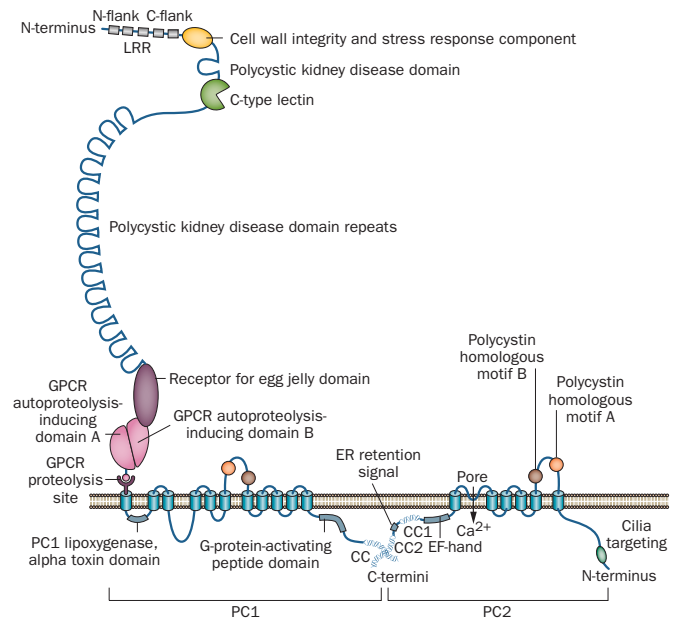
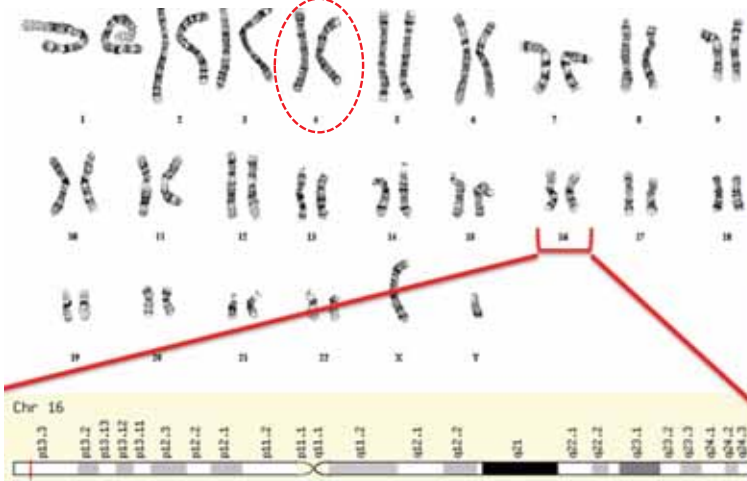
## Klinischer Fall

- Mutter (39 J.) kommt mit Tochter (5 J.) in die Sprechstunde
- „Ich habe Zystennieren von meinem Vater geerbt.“
- Fragen der Mutter:
  - **Wie hoch ist das Risiko, dass meine Tochter die Erkrankung geerbt hat?**
  - **Wie hoch ist mein Risiko im Laufe meines Lebens an die Dialyse zu kommen?**
  - Soll ich meine Tochter auf Zystennieren untersuchen lassen? Wenn ja, wie kann man das machen?
  - Gibt es eine Heilung oder zumindest eine Therapie für mich und meine Tochter?
  - Muss ich neben den Nieren noch auf andere Organe achten?
  - Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?



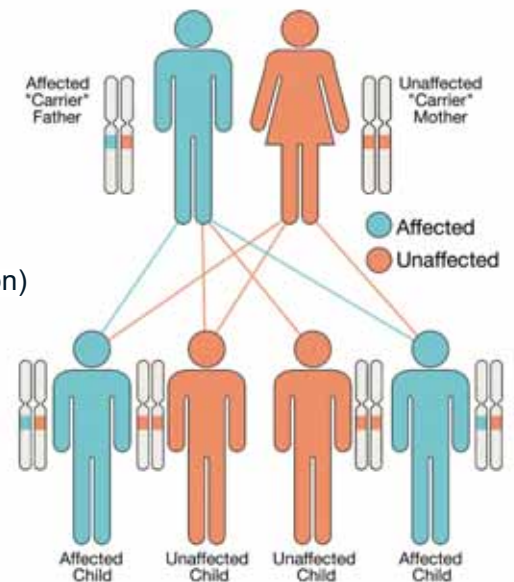
## ADPKD - Genetik

- Autosomal dominante Erkrankung, komplette Penetranz
- *PKD1* → Polycystin-1 (85%)
- *PKD2* → Polycystin-2 (15%)



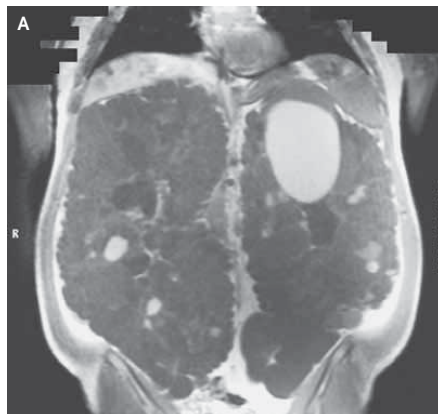
## Epidemiologie

- Prävalenz 1:400 bis 1:1000
- Geschätzt 50.000 in Deutschland
- Häufigste lebensbedrohliche genetische Erkrankung
- 50% Vererbung bei einem betroffenen Elternteil
- 5% der Patienten mit negativer Familienanamnese (Spontanmutation)
- Hohe interfamiliäre und interindividuelle Variabilität
- Mittleres Alter der Dialysepflichtigkeit
  - *PKD1* → 54 Jahre
  - *PKD2* → 74 Jahre
- Nur etwa 50% werden diagnostiziert



## Polycystin

- Wichtig für Wachstum und Entwicklung von Zellen
- Nicht nur in Niere, sondern auch einer Vielzahl von anderen Organen vorhanden
- Die Mutation führt zur Zystenbildung mit Funktionsverlust, besonders stark in den Nieren



## ADPKD - klinischer Verlauf und Symptomatik

- Verlust von GFR ca. ab der 4. Lebensdekade: 4,4 bis 5,9 ml/min pro Jahr
- Polycystin-1 früher als Polycystin-2 Mutationsträger
- klinische Symptomatik:
  - Arterielle Hypertonie
  - Proteinurie
  - Eingeblutete Zysten
  - Hämaturie
  - Flankenschmerzen
  - Harnwegsinfektionen
- Zysten in anderen Organen

## Klinischer Fall

- Mutter (39 J.) kommt mit Tochter (5 J.) in die Sprechstunde
- „Ich habe Zystennieren von meinem Vater geerbt.“
- Fragen der Mutter:
  - Wie hoch ist das Risiko, dass meine Tochter die Erkrankung geerbt hat?
  - Wie hoch ist mein Risiko im Laufe meines Lebens an die Dialyse zu kommen?
  - **Soll ich meine Tochter auf Zystennieren untersuchen lassen? Wenn ja, wie kann man das machen?**
  - Gibt es eine Heilung oder zumindest eine Therapie für mich und meine Tochter?
  - Muss ich neben den Nieren noch auf andere Organe achten?
  - Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?





## Empfohlene Diagnostik

- Keine Bildgebung vor dem 18. Lebensjahr
- Screening auf Hypertension in Risikopersonen
- Screening mit Ultraschall bzw. Gendiagnostik nur in Patienten, die eine Nierenlebendspende planen
- Vor Screening ausführliche Aufklärung



## Klinischer Fall

- Mutter (39 J.) kommt mit Tochter (5 J.) in die Sprechstunde
- „Ich habe Zystennieren von meinem Vater geerbt.“
- Fragen der Mutter:
  - Wie hoch ist das Risiko, dass meine Tochter die Erkrankung geerbt hat?
  - Wie hoch ist mein Risiko im Laufe meines Lebens an die Dialyse zu kommen?
  - Soll ich meine Tochter auf Zystennieren untersuchen lassen? Wenn ja, wie kann man das machen?
  - **Gibt es eine Heilung oder zumindest eine Therapie für mich und meine Tochter?**
  - Muss ich neben den Nieren noch auf andere Organe achten?
  - Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?

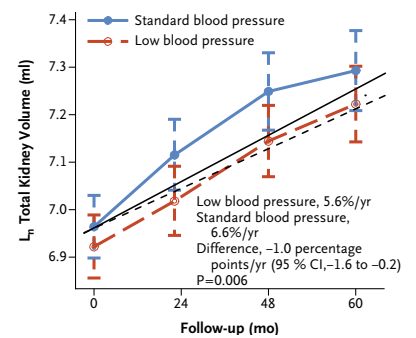


## Therapiemöglichkeiten - konservative Therapie

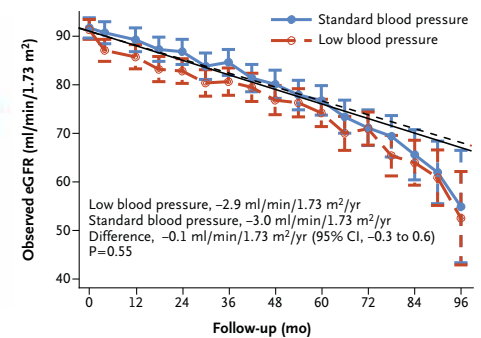
- Blutdruck streng einstellen
  - ACE-Hemmer (alternativ ARB, keine Kombinationstherapie)
  - Blutdruck-Ziel <110/75 mmHg (zw. 18-50 Jahren, ansonsten gesund)
- Höhere Flüssigkeitszufuhr 3-4 l/d (Suppression von Vasopressin)
  - schwache Empfehlung
- Salzrestriktion auf 3-5g/d Kochsalz
- Kein Einsatz von SGLT2i
- Vermeidung von koffeinhaltigen Getränken



A Changes in Total Kidney Volume over Time

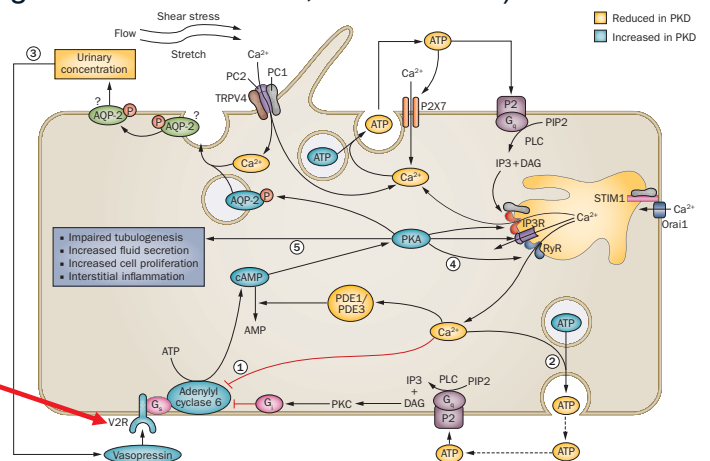


B Changes in eGFR over Time

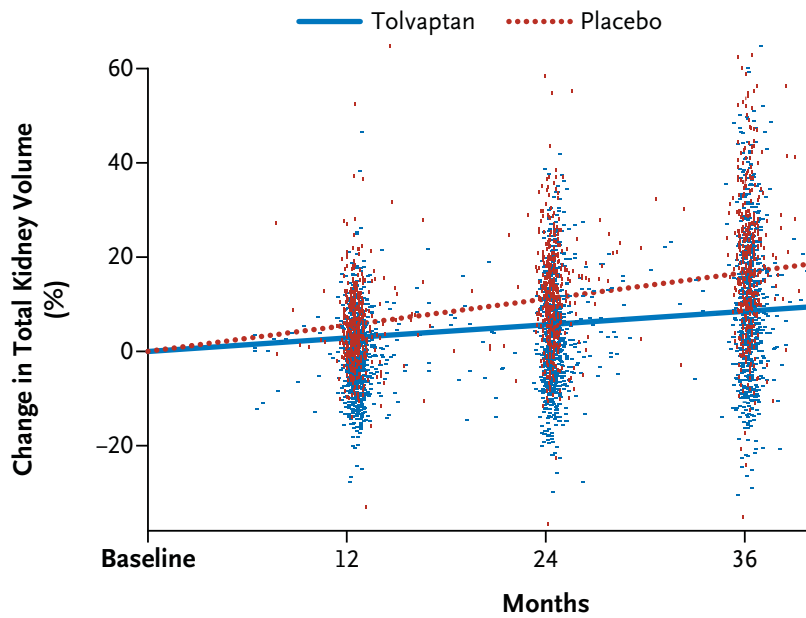


## Spezifische medikamentöse Therapie, Dialyse und Nierentransplantation

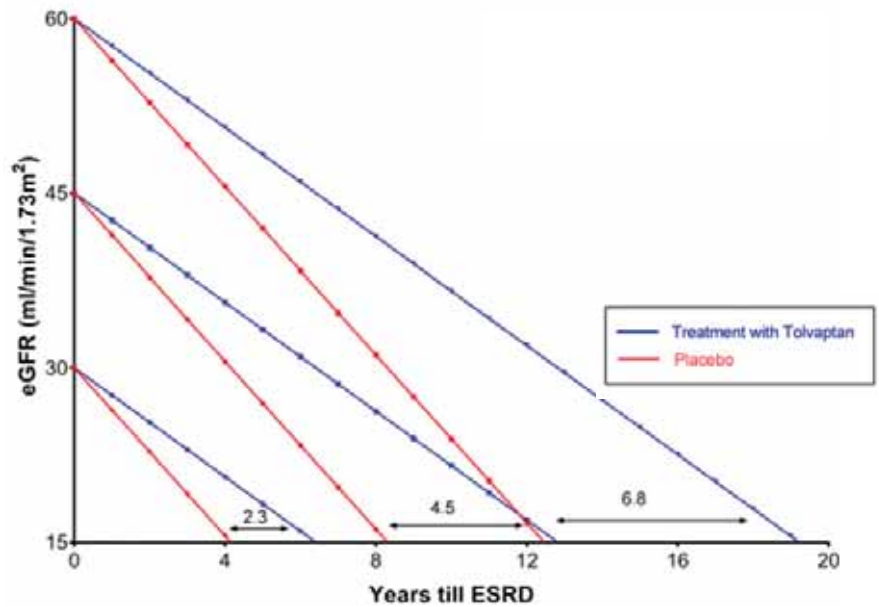
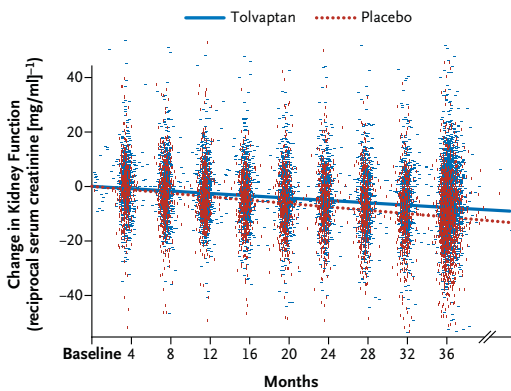
- Dialyse
- Nierentransplantation
- Vasopressin Rezeptor Antagonist Tolvaptan (zugelassen 2015 in EU, 2018 in USA)



## Tolvaptan - Einfluss auf das Nierenvolumen



## Tolvaptan - Einfluss auf den Verlust der Nierenfunktion



Torres et al. 2012, NEJM

Chebib et al. 2018 JASN

## Tolvaptan - Wer könnte profitieren?

- Für Fälle mit sehr raschem Zystenwachstum bzw. raschem Verlust der GFR
- **aber**
  - CAVE: Leberversagen
  - CAVE: Hypernatriämie und Wasserverlust
  - Hohe Therapiekosten

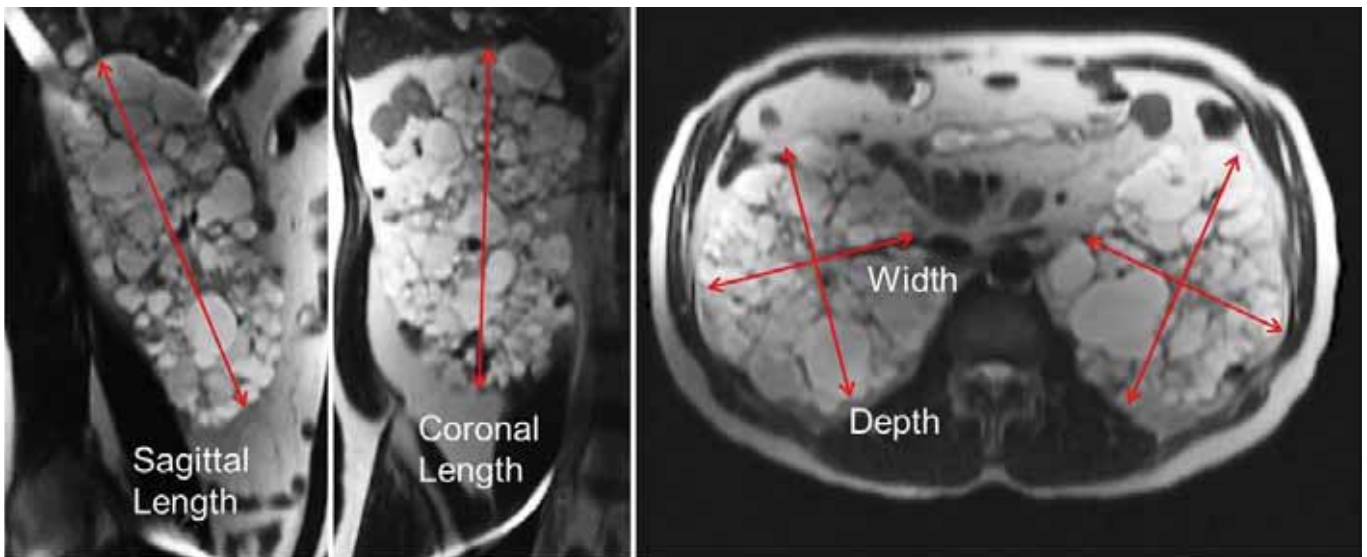
### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete



Jinarc® wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

## Tool zur Bestimmung des Therapiebeginn - Mayo ADPKD imaging classification





## Tool zur Bestimmung des Therapiebeginn - Mayo ADPKD imaging classification

**1 Kidney Volume Calculator based on Ellipsoid equation ( $\pi/6 \times L \times W \times D$ ) from MRI or CT image**

Required Data Entry			
<b>Right Kidney</b>		<b>Left Kidney</b>	
Sagittal Length (mm)	<input type="text" value="220"/>	Sagittal Length (mm)	<input type="text" value="190"/>
Coronal Length (mm)	<input type="text" value="230"/>	Coronal Length (mm)	<input type="text" value="150"/>
Width (mm)	<input type="text" value="45"/>	Width (mm)	<input type="text" value="70"/>
Depth (mm)	<input type="text" value="70"/>	Depth (mm)	<input type="text" value="80"/>

---

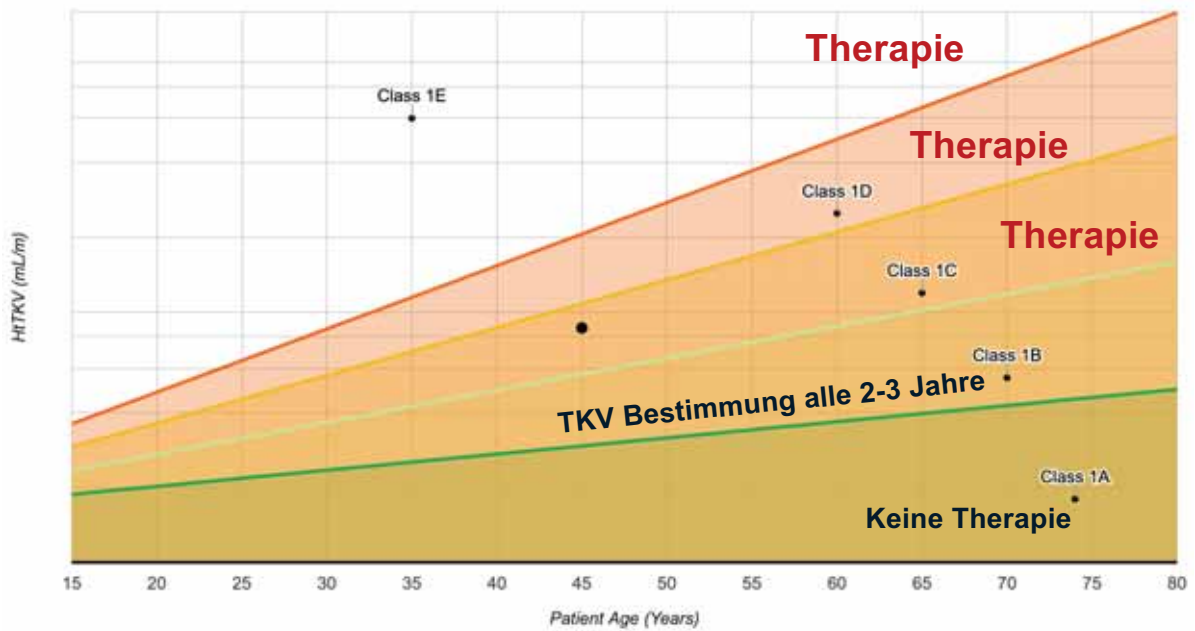
Calculated Results			
<b>Right Kidney Volume (mL)</b>	<input type="text" value="371.1"/>	<b>Left Kidney Volume (mL)</b>	<input type="text" value="408.5"/>
		<b>Total Kidney Volume (mL)</b>	<input type="text" value="869.6"/>

**2 ADPKD Classification using Kidney Volume Calculator**

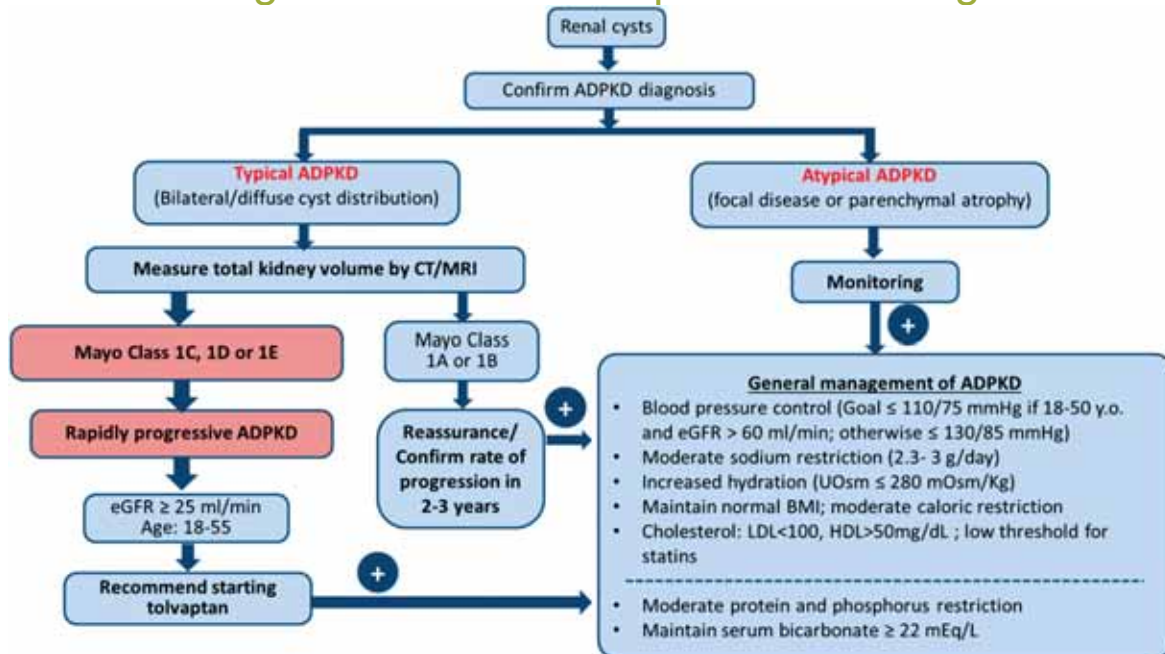
Required Data Entry		Calculated Results	
Patient Height (m)	<input type="text" value="1.8"/>	Height Adjusted TKV (mL/m)	<input type="text" value="869.6"/>
Patient Age (years)	<input type="text" value="45"/>	<b>ADPKD Classification</b>	<input type="text" value="1C"/>



## Mayo Klassifikation zur Prädiktion der Krankheitsprogression



## Algorithmus zur Therapieentscheidung



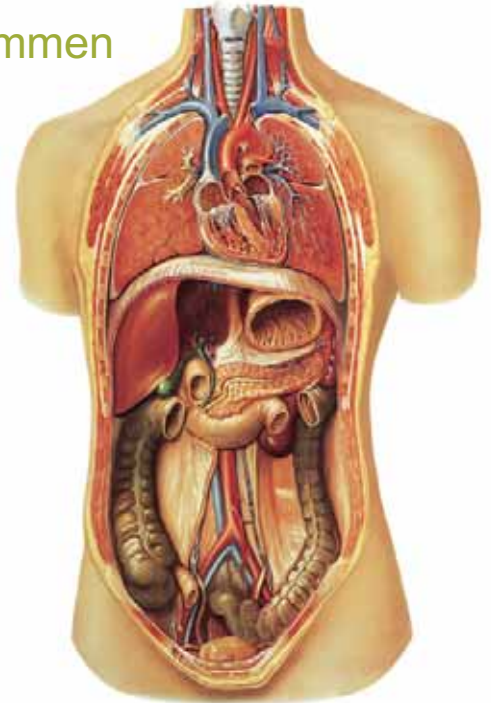
## Klinischer Fall

- Mutter (39 J.) kommt mit Tochter (5 J.) in die Sprechstunde
- „Ich habe Zystennieren von meinem Vater geerbt.“
- Fragen der Mutter:
  - Wie hoch ist das Risiko, dass meine Tochter die Erkrankung geerbt hat?
  - Wie hoch ist mein Risiko im Laufe meines Lebens an die Dialyse zu kommen?
  - Soll ich meine Tochter auf Zystennieren untersuchen lassen? Wenn ja, wie kann man das machen?
  - Gibt es eine Heilung oder zumindest eine Therapie für mich und meine Tochter?
  - **Muss ich neben den Nieren noch auf andere Organe achten?**
  - Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?



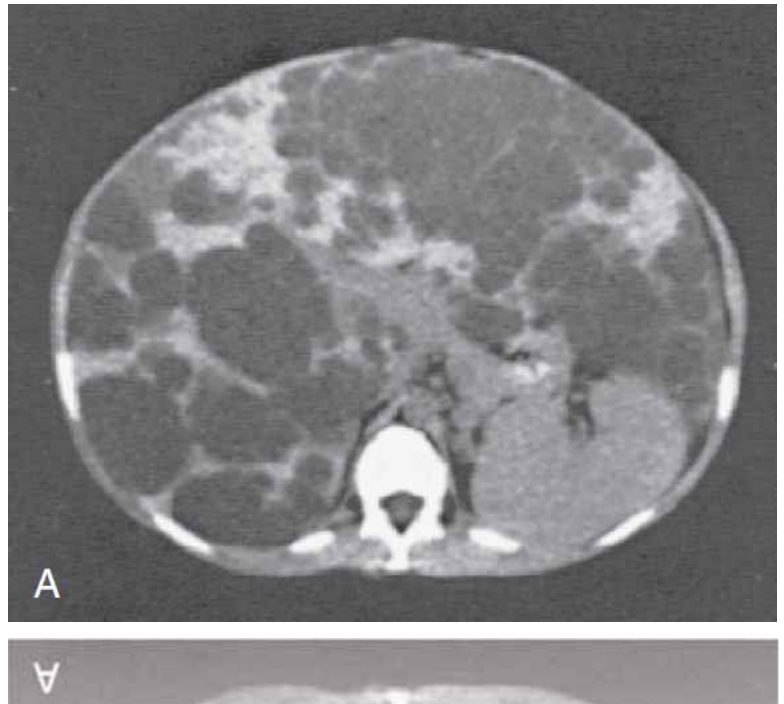
## Polycystin-1 und -2 Vorkommen

- Niere
- Leber
- Duodenum
- Herz
- Lunge
- Hoden
- Gefäße (zerebrale Aneurysmen)

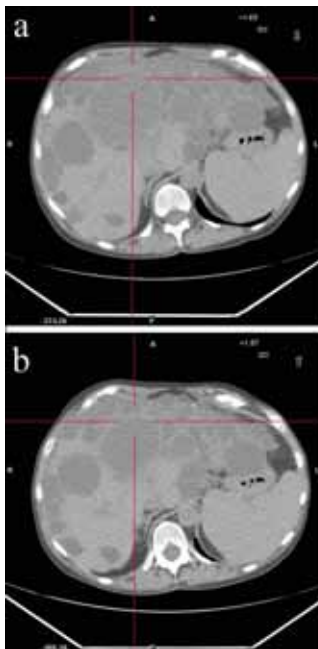


## Leberzysten

- Leberzysten in bis zu 80%
- Frauen > Männer
- Leberfunktion meist normal
- **Aber häufiger:**
  - Sättigungsgefühl
  - Übelkeit
  - Ikterus
  - Aszites
  - Cholezystitis



## Leberzysten - Diagnostik mit PET-CT



## Zysteninfekte - Therapie

- Antibiotika Therapie und Drainage von infizierten Zysten (Gyrasehemmer)
- Resektion oder Fensterung von Zysten
- Leberteilresektion
- Lebertransplantation



## Klinischer Fall

- Mutter (39 J.) kommt mit Tochter (5 J.) in die Sprechstunde
- „Ich habe Zystennieren von meinem Vater geerbt.“
- Fragen der Mutter:
  - Wie hoch ist das Risiko, dass meine Tochter die Erkrankung geerbt hat?
  - Wie hoch ist mein Risiko im Laufe meines Lebens an die Dialyse zu kommen?
  - Soll ich meine Tochter auf Zystennieren untersuchen lassen? Wenn ja, wie kann man das machen?
  - Gibt es eine Heilung oder zumindest eine Therapie für mich und meine Tochter?
  - Muss ich neben den Nieren noch auf andere Organe achten?
  - **Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?**

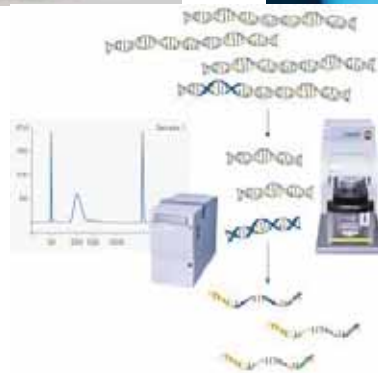
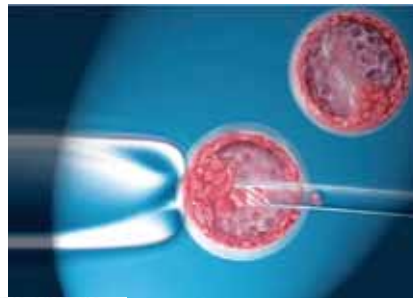


## Frage ans Auditorium

- **Gibt es eine Möglichkeit die Erkrankung im Falle einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden?**



## Präimplantationsdiagnostik - Technik



## Präimplantationsdiagnostik - Voraussetzungen

### Präimplantationsdiagnostik (PID)

#### Was bedeutet PID?

Als Präimplantationsdiagnostik bezeichnet man die genetische Untersuchung von Zellen eines durch künstliche Befruchtung erzeugten Embryos, bevor dieser in die Gebärmutter übertragen wird.

#### Wann darf eine PID durchgeführt werden?

Gemäß § 3a Embryonenschutzgesetz darf die PID nur durchgeführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

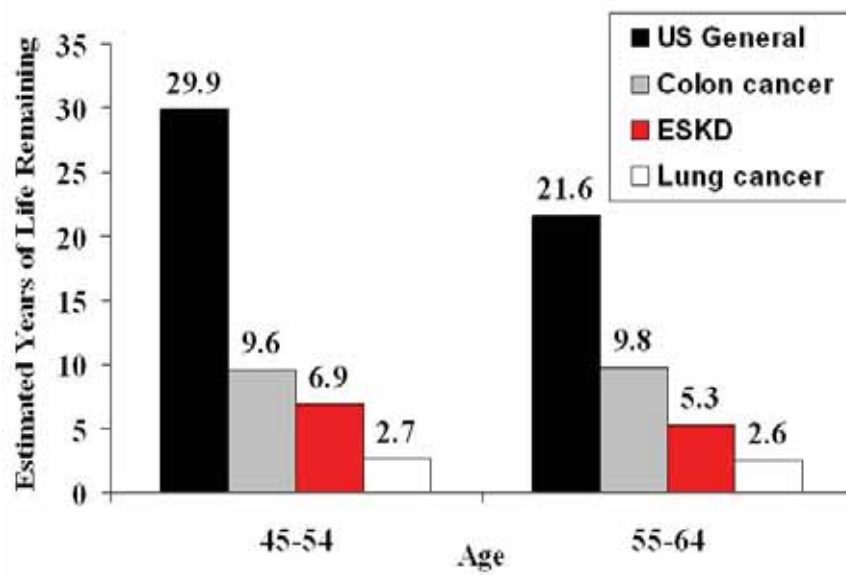
1. In medizinischer Hinsicht ist erforderlich, dass auf Grund der genetischen Disposition der Frau, von der die Eizelle stammt, oder des Mannes, von dem die Spermazelle stammt, oder von beiden für deren Nachkommen das hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit besteht. Die PID darf auch zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos vorgenommen werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird.
2. Die Patientin muss zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen der gewünschten genetischen Untersuchung beraten und aufgeklärt worden sein. Dabei muss die Aufklärung vor der Einholung der Einwilligung der Patientin stattfinden.
3. Eine Ethikkommission muss die Einhaltung der unter 1. genannten Voraussetzungen geprüft und eine zustimmende Bewertung abgegeben haben.
4. Die PID muss durch eine hierfür qualifizierte Ärztin oder einen hierfür qualifizierten Arzt in für die PID staatlich zugelassenen Zentren durchgeführt werden.



„Die Bayerische Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik ermöglicht es, betroffenen Eltern zu helfen. Zugleich stellt sie sicher, dass die Möglichkeiten, welche sich aus der PID ergeben, verantwortungsvoll genutzt werden. Dem Schutz des Lebens muss die höchste Priorität eingeräumt werden.“

— Melanie Huml, Staatsministerin

## Lebenserwartung eines Dialysepatienten



## PID 2017

Huml: Bayerische Ethikkommission für PID entschied 2017 über 155 Anträge – Bayerns Gesundheitsministerin würdigt Arbeit der Kommissionsmitglieder als wichtigen Beitrag zum Schutz des Lebens

Die Bayerische Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik (PID)<sup>1</sup> hat im zurückliegenden Jahr 2017 über 155 Anträge entschieden, das sind rund 21 Prozent mehr als im Jahr 2016 (128). Darauf hat **Bayerns Gesundheitsministerin** Melanie Huml am Samstag hingewiesen. Es gab 12 ablehnende Entscheidungen. Zustimmung wurden 143 Anträge bewertet.

Huml betonte: "Die Kommission trifft ethisch und menschlich hochsensible Entscheidungen. Sie trägt Verantwortung für geborenes und ungeborenes Leben und leistet einen wichtigen Beitrag dafür, dass in Bayern die medizinischen Möglichkeiten verantwortungsbewusst genutzt werden. Keinesfalls darf die PID als ein Selektionsinstrument wahrgenommen werden. Denn oberste Priorität hat immer der Schutz des Lebens."

Als Präimplantationsdiagnostik wird die genetische Untersuchung eines durch künstliche Befruchtung erzeugten Embryos bezeichnet, bevor er in die Gebärmutter übertragen wird. Dabei wird gezielt etwa nach Erbkrankheiten oder Chromosomen-Anomalien gesucht. Die PID darf nach dem Embryonenschutzgesetz nur in Ausnahmefällen unter strengen Voraussetzungen vorgenommen werden – und nur in den dafür zugelassenen vier Zentren in Bayern. Zwei davon befinden sich in München, weitere Standorte sind Planegg-Martinsried und Regensburg.

Huml unterstrich: "Auch in diesem Jahr hat die Bayerische Ethikkommission für PID ihre Aufgabe verantwortungsvoll wahrgenommen. Ihre Mitglieder entscheiden im Einzelfall, ob eine PID zulässig ist. Dabei werden maßgebliche psychische, soziale und ethische Gesichtspunkte berücksichtigt. Daher weiß ich jede Familie mit ihrem ganz individuellen Schicksal bei den Kommissionsmitgliedern in den besten Händen."

Die Ethikkommission für PID besteht aus acht Mitgliedern, die unterschiedlichen Fachrichtungen angehören. Es handelt sich um vier Mediziner verschiedener Fachrichtungen (Reproduktionsmedizin, Humangenetik, Pädiatrie sowie Psychiatrie und Psychotherapie), einen Ethiker, einen Juristen, einen Patientenvertreter und einen Vertreter einer Selbsthilfeorganisation für Menschen mit Behinderung. Vorsitzende ist die Reproduktionsmedizinerin Frau Professor Dr. Ursula Zollner. Stellvertretender Vorsitzender ist der Ethiker Professor Dr. Arne Marzeschke.

ARTICLE IN PRESS

Perspective

AJKD

## Preimplantation Genetic Diagnosis Counseling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Erin L. Murphy, Madeline L. Droher, Miriam S. DiMaio, and Neera K. Dahl

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the most common hereditary forms of chronic kidney disease. Mutations within *PKD1* or *PKD2* lead to innumerable fluid-filled cysts in the kidneys and in some instances, end-stage renal disease (ESRD). Affected individuals have a 50% chance of passing the mutation to each of their offspring. Assisted reproductive technology using preimplantation genetic diagnosis (PGD) allows these individuals to reduce this risk to 1% to 2%. We assess the disease burden of 8 individuals with ADPKD who have undergone genetic testing in preparation for PGD. Clinical features that predict high risk for progression to ESRD in patients with ADPKD include genotype, early onset of hypertension, a urologic event before age 35 years, and a large height-adjusted total kidney volume. Patients may have a family history of intracranial aneurysms or complications involving hepatic cysts, which may further influence the decision to pursue PGD. We also explore the cost, risks, and benefits of using PGD. All patients with ADPKD of childbearing potential, regardless of risk for progression to ESRD or risk for a significant disease burden, will likely benefit from genetic counseling.

Complete author and article information provided before references.

*Am J Kidney Dis.* XX(XX): 1-7. Published online Month X, 2018.

doi: [10.1053/j.ajkd.2018.01.048](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.048)

© 2018 by the National Kidney Foundation, Inc.

## LETTER TO THE EDITOR

### Preimplantation Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Applied in China

To the Editor:

Murphy et al<sup>1</sup> state that patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) of child-bearing potential could benefit from preimplantation genetic diagnosis (PGD) counseling. This benefit may extend to patients with ADPKD outside North America; however, current circumstances in other countries such as China make it challenging or impossible to obtain. Although ADPKD affects about 1.5 million people in China,<sup>2</sup> financial barriers prohibit access to PGD and counseling despite patients' desire for it. In our hospital, of the 102 patients with ADPKD, 91% favor the possibility of PGD, but it is not reimbursed by Chinese national health care and most patients cannot afford it. In China, the cost for in vitro fertilization is approximately US \$2,380 to \$6,350 (¥15,000–¥40,000) per cycle, with an additional \$3,175 to \$6,350 (¥20,000–¥40,000) for PGD.<sup>3</sup>

In agreement with Murphy et al, we believe that the availability of PGD and genetic counseling is important. The process for pregnancy involving PGD in China includes mutation identification, in vitro fertilization, and PGD. If the pregnancy is successful, further follow-up occurs at 18 weeks' gestation and live birth genetic screening is performed. Mutation identification involves next-generation sequencing and long-range polymerase chain reaction amplification to identify potential PKD mutants. Next, we use multiple annealing and looping-based amplification cycles (MALBAC,<sup>4</sup> a whole-genome amplification method) to screen embryo cells. We have successfully distinguished mutated alleles from pseudogenes and have obtained mutation-free embryos for implantation.<sup>5</sup> To date, our processes have resulted in 3 healthy live

birth babies free of ADPKD for 3 ADPKD-affected couples. Greater efforts are urgently needed to decrease ADPKD inheritance in China.

Chenchen Zhou, MD, Changlin Mei, MD, PhD  
Cheng Xue, MD

#### Article Information

**Authors' Affiliations:** Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (CZ); and Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China (CM, CX).

**Financial Disclosure:** The authors declare that they have no relevant financial interests.

**Peer Review:** Received April 8, 2018. Direct editorial input from an Associate Editor and a Deputy Editor. Accepted in revised form April 27, 2018.

**Publication Information:** © 2018 by the National Kidney Foundation, Inc. Published online Month X, 2017 with doi 10.1053/j.ajkd.2018.04.017

#### References

- Murphy EL, Droher ML, DiMaio MS, Dahl NK. Preimplantation genetic diagnosis counseling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2018; <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.048>.
- Xue C, Zhou CC, Wu M, Mei CL. The clinical manifestation and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in China. *Kidney Dis (Base)*. 2016;2(3):111-119.
- Qiao J, Feng HL. Assisted reproductive technology in China: compliance and non-compliance. *Transl Pediatr*. 2014;3(2):91-97.
- Zong C, Lu S, Chapman AR, Xie XS. Genome-wide detection of single-nucleotide and copy-number variations of a single human cell. *Science*. 2012;338(6114):1622-1626.
- Li W, Ma Y, Yu S, et al. The mutation-free embryo for in vitro fertilization selected by MALBAC-PGD resulted in a healthy live birth from a family carrying PKD 1 mutation. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(12):1653-1658.

Murphy et al thank the correspondents for these comments.



## Übersicht

Teil 1 - ADPKD

Teil 2 - Harnwegsinfektionen



## Patientin O.M., 37 Jahre

- Vorstellung wegen Brennen beim Wasserlassen
- Vor Jahren das letzte mal gehabt
- Ansonsten Wohlbefinden
- Kein Fieber
- Kein Flankenschmerz
- Unauffällige Vitalparameter
- Unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund

## Urinuntersuchung

### Stix:

- Leukozyten +++
- Nitrit +
- pH-Wert 5
- Eiweiß 75
- Glucose norm
- Blut 250 Ery/ $\mu$ l

### Sediment:

- Leukozyten 10-50/GF
- Erythrozyten >75/GF, eumorph
- Bakterien +
- Plattenepithelien ++

## Aufnahmelabor

- Kreatinin 0,9 mg/dl
- Harnstoff-N 15 mg/dl
- Natrium 137 mmol/l
- Kalium 4,7 mmol/l
- LDH 148 mg/dl
- CRP 0,7 mg/dl
- BSG 65/110



## Bildgebung Sonographie



## Fragen?

- Diagnose?
- Behandlung?



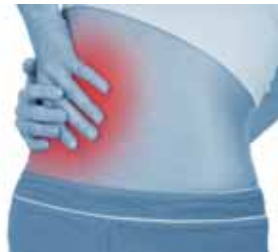
## Differenzierung komplizierter vs. unkomplizierter Harnwegsinfekt

Kriterien für komplizierten HWI: Faktoren, die das Infektionsrisiko begünstigen bzw. das Anschlagen der Therapie behindern

- Obstruktion
- Anatomische Varianten
- Urologische Erkrankung
- Multiresistente Keime in der Vorgeschichte
- Diabetes (bei instabiler Stoffwechsellage)
- Schwangerschaft
- Nierenversagen
- Fremdmaterial in den ableitenden Harnwegen
- Nierentransplantation
- Immunsuppression
- Im Krankenhaus erworbene Infektion

## Klinische Erscheinungsformen

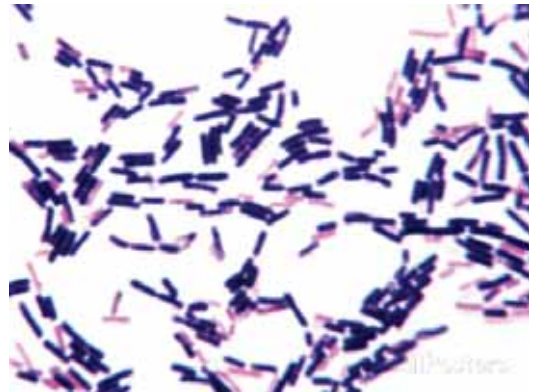
- Infektionen der **unteren** Harnwege, Zystitis: Dysurische Beschwerden, Strangurie, Pollakisurie, Blasenentenesmen
- Infektion der **oberen** Harnwege, Pyelonephritis: oft Flankenschmerzen, Kopfschmerzen, häufig Temp.  $>38^{\circ}$  C



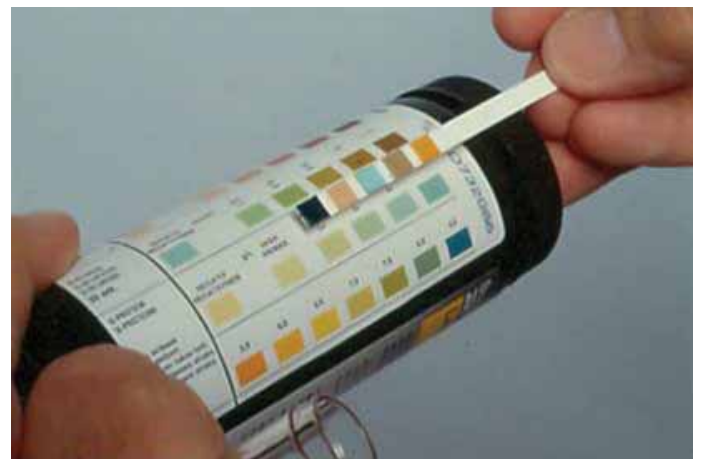


## Mikrobiologie - unkomplizierter HWI

- Am häufigsten **gramnegative** Erreger
  - Escherichia coli (ambulant 80-90%, nosokomial 30-50%)
  - Enterobacteriaceae (Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae)
- **Grampositive** Erreger
  - Staphylococcus saprophyticus
  - (Ureaplasmen, Mykoplasmen)



# Urinanalytik



## Technische Aspekte der Urinanalytik

- Mittelstrahlurin oder Einmalkatheterurin
- Am besten der erste Morgenurin
- Im Idealfall zwischen Probenabgabe und letzter Miktion 4h Abstand
- Reinigung der Genitalregion nur mit Wasser (keine Seife, keine Antiseptika)
- Unverzögliche Bearbeitung bzw. Lagerung bei 4-6° C
- Probengewinnung vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie
- Bei typischen klinischen Zeichen auch Spontanurin möglich

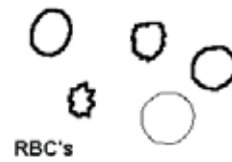
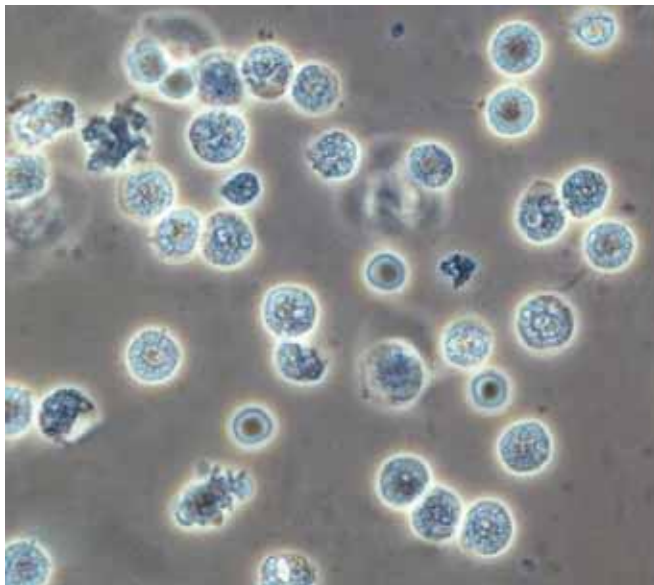


## Urinteststreifen und Urinsediment

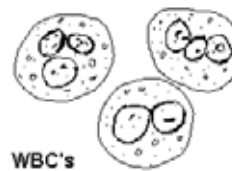
- Nitrittest bei 92% der gramnegativen Erreger, 20% der grampositiven Erreger positiv (>4h keine Miktion)
- Reduktion von Nitrat zu Nitrit
  
- Beurteilung des Sediments nur durch erfahrene Fachkraft
  - Leukozyten
  - Erythrozyten
  - Bakterien
  - Hefen



## Urinanalyse



7-8  $\mu\text{m}$  Erythrozyten



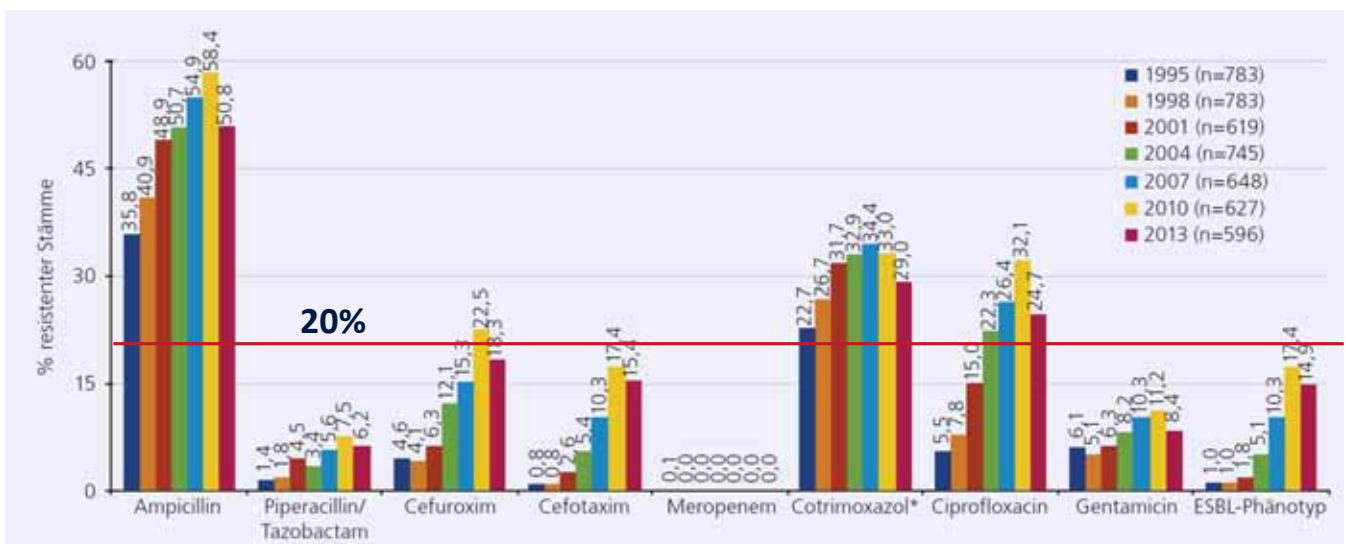
10-12  $\mu\text{m}$  Neutrophile

## Antibiotikaresistenz nimmt zu

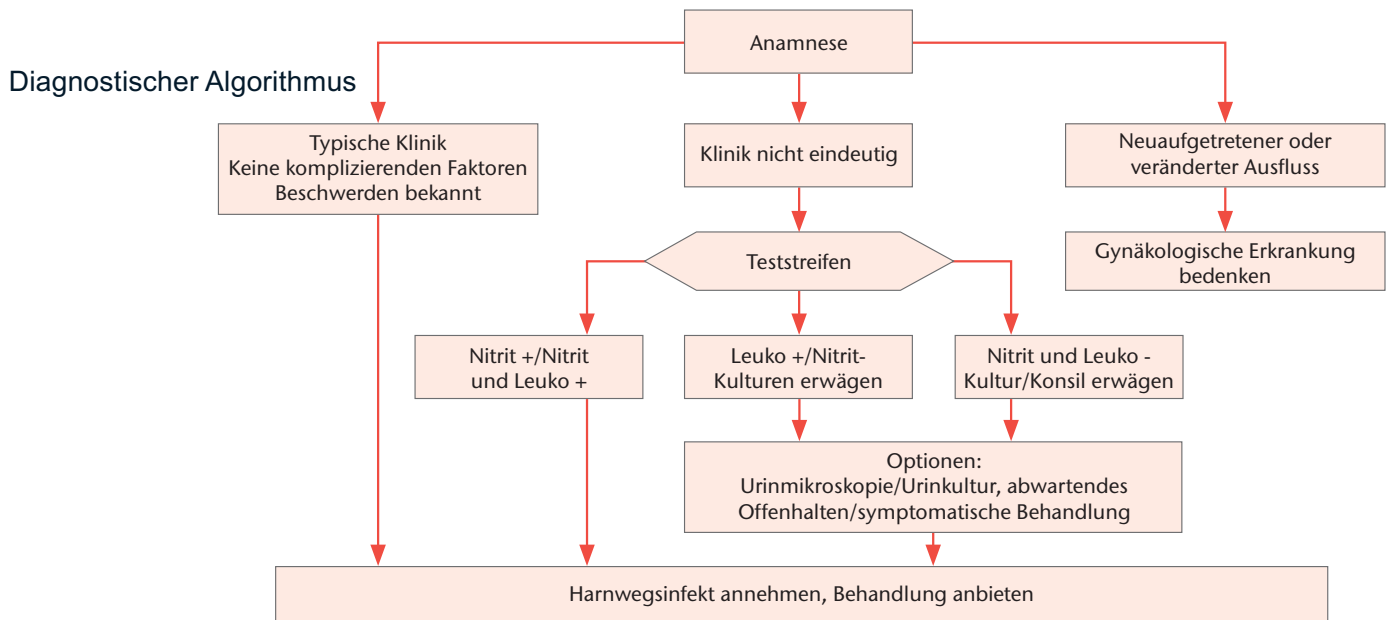


Photo from Diaz Högberg, REACT

## Antibiotikaresistenz PEG Resistenzstudie im stationären Bereich für E. coli



## DEGAM Leitlinie 2018 - Brennen beim Wasserlassen





## DEGAM Leitlinie 2018 - Brennen beim Wasserlassen

### Therapie unkomplizierter HWI

#### Therapie

##### ■ bei unkomplizierter HWI (Erwachsene)

- Ggf. symptomatische Therapie z. B Ibuprofen 400 mg
- Ggf. Antibiotische Behandlung A anbieten, z. B: Trimethoprim 2 x 100-200 mg für 3 Tage  
Pivmecillinam 2-3 x 400 mg 3 Tage Nitrofurantoin ret 2 x 100 mg für (3)- 5 Tage  
Nitroxolin 3 x 250 mg 5 Tage Fosfomycin 1 x 3000 mg

##### ■ bei rezidivierender unkompl. HWI (Erwachsene)

- Innerhalb von 14 Tagen (Option abhängig von den Beschwerden)  
Wechsel auf ein anderes Erstwahlantibiotikum **B**  
Anlegen einer Urinkultur und danach gezielter Antibiotikumwechsel **B**  
Wechsel auf ein Reserveantibiotikum **B**
- Neuinfektion (> 14 T.) wie Erstinfektion behandeln, ggf. Wechsel auf anderes Erstwahlantibiotikum

##### ■ bei > 2 infekten/Jahr

- Überprüfen der Diagnose
- Urinkultur
- Ggf. gyn. Untersuchung
- Ggf Langzeitprophylaxe anbieten
- Ggf Postkoitale Prophylaxe TMP 1 x 100 mg
- Stand-by Medikation anbieten
- Ggf. weitere Optionen (s. Langfassung)
- Alle **B**

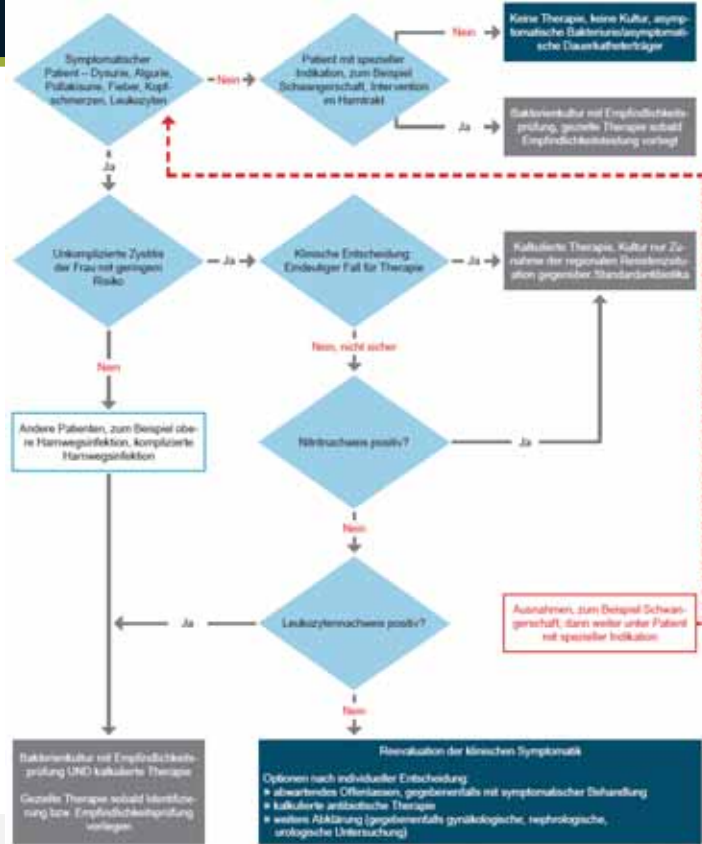
## DEGAM Leitlinie 2018 - Brennen beim Wasserlassen

### Therapie komplizierter HWI

#### Therapie bei komplizierten Harnwegsinfektionen

- **Schwangere**
  - **ABU** (Asymptomatische Bakteriurie) ggf. Screening Behandlung nach Kulturergebnis **A**
  - **HWI**: Behandlung nach Kultur, z. B. Fosfomycin, Pivmecillinam, Cephalosporine (Gruppe 2/3). KEINE Chinolone!, Therapiedauer: 5-7 Tage, Therapieerfolg kontrollieren.
- **Männer**  
Kultur anlegen, Pivmecillinam o. Nitrofurantoin (s. Langfassung), Sono bei V.a Obstruktion **B**, keine routinemäßige urologische Diagnostik **B**
- **Patienten mit Urinkatheter**  
Keine Behandlung einer ABU, Antibiotika nur bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HWI Diagnostische Kriterien s. Langfassung, Behandlung 7 T. TMP 2 x 100-200 oder Nitrofurantoin 2 x 100, Kultur aus neuem Katheter abnehmen
- **Kinder**  
Rasche Abklärung bei fieberhaftem HWI (>38.5°), Urinkultur anlegen, Sonographie z. Ausschluß Obstruktion, Nierenparenchymveränderung, Keine routinemäßige Abklärung auf VUR. TMP/Nitrofurantoin 5-7T.
- **Pyelonephritis (Erwachsene)**  
Anlegen einer Kultur, Sonographie, z. B: Ciprofloxacin 2 x 500-750 mg für 7 T., Cefpodoxim 2 x 200 mg 10d **A**, bei Schwangeren, Kindern ggf. Einweisung, sonst meist ambulante Behandlung möglich

# AWMF S3-Leitlinie



# AWMF S3-Leitlinie unkomplizierte Zystitis Frau prämenopausal

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/geringe Nebenwirkungen (UAW)
<i>Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden</i>						
Fosfomycin-Trometamol	3.000 mg, 1 x tgl.	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	50 mg, 4 x tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT Retardform	100 mg, 2 x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin	250 mg, 3 x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam	400 mg, 2-3 x tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll <b>nicht</b> als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von <i>Escherichia coli</i> > 20 Prozent liegt.						
Trimethoprim	200 mg, 2 x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
<i>Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden</i>						
Cefpodoxim-Proxetil	100 mg, 2 x tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin	250 mg, 2 x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol	160/800 mg, 2 x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin	250 mg, 1 x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin	400 mg, 2 x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin	200 mg, 2 x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden		Sicherheit/geringe Nebenwirkungen (UAW)	
+++	> 90 Prozent	> 90 Prozent	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Hohe Sicherheit, geringe UAW	
++	80 bis 90 Prozent	80 bis 90 Prozent	wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Schwere UAW möglich	
+	< 80 Prozent	< 80 Prozent	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		n. a.	

Tabelle 1: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (Standardgruppe).

## Nitrofurantoin vs. Fosfomycin

JAMA | **Original Investigation**

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

Angela Huttner, MD; Anna Kowalczyk, MS; Adi Turjeman, MSc; Tanya Babich, MSc; Caroline Brossier, RN; Noa Eliakim-Raz, MD; Katarzyna Kosiek, MD, PhD; Begoña Martínez de Tejada, MD, PhD; Xavier Roux, MD; Shachaf Shiber, MD; Ursula Theuretzbacher, PhD; Elodie von Dach, PhD; Dafna Yahav, MD; Leonard Leibovici, MD; Maciek Godycki-Cwirko, MD, PhD; Johan W. Mouton, MD, PhD; Stephan Harbarth, MD

EDITORIAL

### Nitrofurantoin vs Fosfomycin Rendering a Verdict in a Trial of Acute Uncomplicated Cystitis

Rupak Datta, MD, PhD; Manisha Juthani-Mehta, MD

## Studienergebnis - Nitrofurantoin effektiver als Single-Dose Fosfomycin

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among women with uncomplicated UTI, 5-day nitrofurantoin, compared with single-dose fosfomycin, resulted in a significantly greater likelihood of clinical and microbiologic resolution at 28 days after therapy completion.

163 (63%), respectively (difference, 11% [95% CI, 1%-20%];  $P = .04$ ). Adverse events were few and primarily gastrointestinal; the most common were nausea and diarrhea (7/248 [3%] and 3/248 [1%] in the nitrofurantoin group vs 5/247 [2%] and 5/247 [1%] in the fosfomycin group, respectively).

## Nitrofurantoin - Einschränkungen

- Nur Einsetzen, wenn lokale Resistenzlage <20% Resistenzen (im ambulanten Bereich)
- Überprüfung der Leberfunktion vor Gabe
- Auftreten von interstitiellen Pneumonien und Lungenfibrose
- GFR > 60 ml/min



### Gegenanzeige

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Nitrofurane
- Niereninsuffizienz jeden Grades
- Oligurie oder Anurie
- Pathologische Leberenzymwerte
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- Polyneuropathien
- Schwangerschaften im letzten Trimenon
- Frühgeborene und Säuglinge bis Ende des 3. Lebensmonats (wegen Gefahr der hämolytischen Anämie)

## GFR-Grenze bei Nitrofurantoin umstritten

### Drug Information Rounds

### Nitrofurantoin Contraindication in Patients with a Creatinine Clearance Below 60 mL/min: Looking for the Evidence

Mandy Oplinger, Carlota O Andrews

#### Request

What is the evidence supporting the contraindication of nitrofurantoin in patients with a creatinine clearance (CrCl) less than 60 mL/min?

**OBJECTIVE:** To investigate the evidence leading to nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance (CrCl) below 60 mL/min.

**DATA SOURCES:** Literature was searched in PubMed (1965-June 2012) by using the key words and MeSH terms urinary tract infections-drug therapy, chronic kidney insufficiency, kidney diseases, pharmacokinetics, safety, and efficacy, combined with



**CONCLUSIONS:** Data supporting the contraindication of nitrofurantoin for patients with a CrCl less than 60 mL/min are nonexistent. Well-designed clinical trials with urinary concentration information and clinical end points on patients with various degrees of renal impairment are much needed. Until such a study becomes available, the limited data available would support considering using this drug in patients with a CrCl of 40 mL/min or higher.

*Ann Pharmacother* 2013;47:106-11.

Published Online, 22 Jan 2013, *theannals.com*, doi: 10.1345/aph.1R352



## Fosfomycin - Einschränkungen

- Gelegentlich gastrointestinale Nebenwirkungen
- GFR > 20 ml/min
- Resistenzlage wird sich verändern
- Wirkungslos bei systemischen Infekten, daher kein Einsatz bei einer beginnenden Pyelonephritis



## Nitroxolin - Einschränkungen

- Nebenwirkungsprofil besser als Nitrofurantoin
- Keine Anwendung bei schwerer Nieren- und Leberfunktionseinschränkung
- Nicht in der Schwangerschaft anwendbar



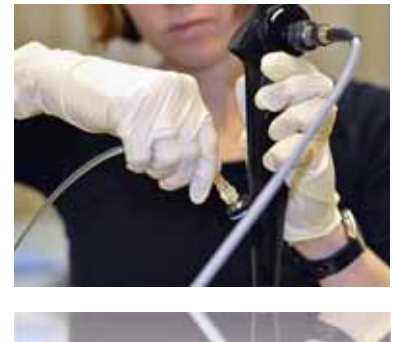
## Pivmecillinam (X-Systo)

- neu zugelassen seit 03/2016



## Sonderfall asymptomatische Bakteriurie

- kein Screening, keine Behandlung
- Nur Behandlung bei
  - Schwangerschaft (Screening am Ende des ersten Trimenon)
  - Immunsuppression
  - Eingriffe an den ableitenden Harnwegen



## Prävention von Harnwegsinfektionen

Beseitigung auslösender Faktoren

**Rezidivierende  
Harnwegsinfektionen**

Lokale Östrogensubstitution

Impfstrategien (z.B. Uro-Vaxom p.o., Strovac i.m.)

Blockade von Adhäsionsmolekülen der Infektionserreger

Antibiotikaprophylaxe

## Die Rolle von Cranberry Produkten

- Vorteil von Cranberry Juice in der Prävention von Harnwegsinfektionen umstritten
- Mehr Harnsteine wegen des hohen Oxalatgehalts
- Gastrointestinale Nebenwirkungen
- Wahrscheinlich am ehesten wirksam bei jungen und mittelalten Frauen



Research

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

# Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections A Randomized Clinical Trial

Thomas M. Hooton, MD; Mariacristina Vecchio, PharmD; Alison Iroz, PhD; Ivan Tack, MD, PhD; Quentin Dornic, MSc; Isabelle Seksek, PhD; Yair Lotan, MD

**IMPORTANCE** Increased hydration is often recommended as a preventive measure for women with recurrent cystitis, but supportive data are sparse.

**OBJECTIVE** To assess the efficacy of increased daily water intake on the frequency of recurrent cystitis in premenopausal women.

**Findings** In this randomized clinical trial of 140 premenopausal women experiencing recurrent cystitis who report drinking less than 1.5 L of total fluid daily, cystitis episodes were significantly less frequent in women who drank more water for 12 months compared with women who maintained their usual fluid intake.

[← Editor's Note page 1515](#)

[+ Supplemental content](#)

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent recurrent cystitis in premenopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes of fluid daily.

# AWMF S3-Leitlinie Antibiotikaprophylaxe Langzeitprävention

bis zu 6 Monaten

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
<b>Kontinuierliche Langzeitprävention</b>					
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	+++	+++	+++
*In älteren Studien 50mg Trimethoprim äquieffektiv zu 100mg **Bei Äquieffektivität 50mg Nitrofurantoin Dosis der Wahl ***Zum Vermeiden von Kollateralschäden wie vor allem zunehmende Resistenzen Einsatz nur gezielt, falls die anderen Substanzen <u>nicht</u> eingesetzt werden können					



## AWMF S3-Leitlinie Antibiotikaprofylaxe postkoital

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
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	++	+	++
*In älteren Studien 50mg Trimethoprim äquieffektiv zu 100mg **Bei Äquieffektivität 50mg Nitrofurantoin Dosis der Wahl ***Zum Vermeiden von Kollateralschäden wie vor allem zunehmende Resistenzen Einsatz nur gezielt, falls die anderen Substanzen <u>nicht</u> eingesetzt werden können					

# AWMF S3-Leitlinie unkomplizierte Pyelonephritis Frau prämenopausal

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/geringe Nebenwirkungen (UAW)
<b>Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen</b>						
Ciprofloxacin <sup>1</sup>	500 bis 750 mg, 2 x tgl.	7 bis 10 Tage	+++	++	*	++
Levofloxacin	750 mg, 1 x tgl.	5 Tage	+++	++	*	++
Cefpodoxim-Proxetil	200 mg, 2 x tgl.	10 Tage	+++	++	*	+++
Ceftibuten <sup>7</sup>	400 mg, 1 x tgl.	10 Tage	+++	++	*	+++
<b>Initiale parenterale Therapie bei schweren Verlaufsformen</b>						
Nach Besserung kann bei Erregerempfindlichkeit eine orale Sequenztherapie mit einem der oben genannten oralen Therapieregime eingeleitet werden. Die Gesamttherapiedauer beträgt ein bis zwei Wochen, daher wird für die parenteralen Antibiotika keine Therapiedauer angegeben.						
<b>Mittel der ersten Wahl</b>						
Ciprofloxacin	400 mg, (2) bis 3 x tgl.		+++	++	*	++
Levofloxacin	750 mg, 1 x tgl.		+++	++	*	++
Ceftriaxon <sup>1,4</sup>	(1) bis 2 g, 1 x tgl.		+++	++	*	+++
Cefotaxim <sup>2</sup>	2 g, 3 x tgl.		+++	++	*	+++
<b>Mittel der zweiten Wahl</b>						
Amoxicillin/Clavulansäure <sup>2,3</sup>	2,2 g, 3 x tgl.		++	*	+++	+++
Amikacin	15 mg/kg, 1 x tgl.		++	++	++	+ (*)
Gentamicin	5 mg/kg, 1 x tgl.		++	++	++	+ (*)
Cefepim <sup>1,4</sup>	(1) bis 2 g, 2 x tgl.		+++	++	*	+++
Ceftazidim <sup>2</sup>	(1) bis 2 g, 3 x tgl.		+++	++	*	+++
Ceftazidim/Avibactam	2,5 g, 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ceftolozan/Tazobactam	1,5 g, 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Piperacilin/Tazobactam <sup>1,4</sup>	4,5 g, 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem <sup>4,5</sup>	1 g, 1 x tgl.		+++	+++	++	+++
Imipenem/Cilastatin <sup>1,4,5</sup>	1 g/1 g, 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Meropenem <sup>4,5,6</sup>	1 g, 3 x tgl.		+++	+++	++	+++

Tabelle 2: Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause (Standardgruppe).

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**