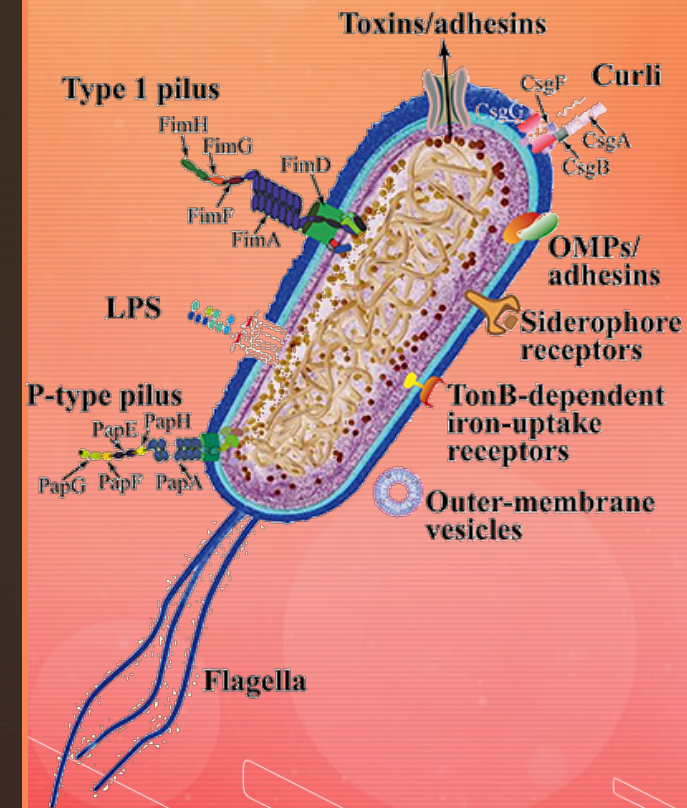


MANAGEMENTUL INFECȚIILOR URINARE RECIDIVANTE

Conf. Univ. Dr. Răzvan Bardan
Clinica Urologică Timișoara



INTRODUCERE

- Infecțiile de tract urinar inferior recidivante reprezintă o **problemă majoră de sănătate publică**
 - **Număr foarte mare de consultații medicale**
 - **Sume considerabile de bani cheltuite** pentru antibiotice, antiinflamatoare și suplimente alimentare
 - **Reducerea semnificativă a capacității de muncă** a femeilor afectate
- În plus, aproape **jumătate din femeile cu infecții urinare recurente suferă de anxietate și depresie**
 - Se poate obține o îmbunătățire dramatică a calității vieții după un tratament adecvat, urmat de o profilaxie eficientă

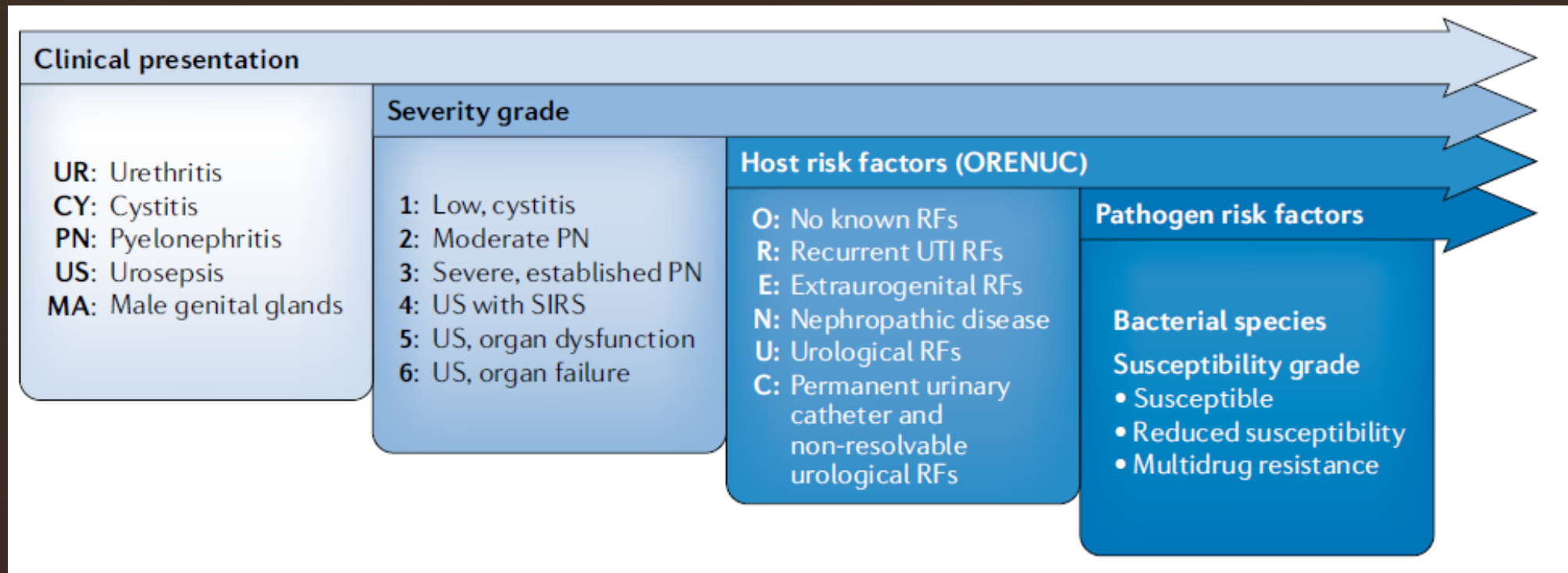
DEFINIȚII

- **Infecție de tract urinar (ITU):** răspuns inflamator generat de către uroteliu, după colonizarea bacteriană
- **Bacteriuria:** prezența bacteriilor în urină – poate fi asimptomatică sau simptomatică
 - Indică existența colonizării bacteriene, mai degrabă decât o infecție activă
- **Piuria:** prezența leucocitelor în urină, care implică un răspuns inflamator al uroteliului la infecția bacteriană
- **ITU necomplicată:** se produce la un pacient cu tract urinar normal din punct de vedere structural și funcțional
 - În general, apare **la femei**, care răspund rapid la un tratament de scurtă durată cu antibiotice
- **ITU complicată:** apare în prezența unei modificări patologice anatomice sau funcționale
 - Majoritatea infecțiilor **la bărbați**

DEFINIȚII

- **ITU izolată:** cel puțin 6 luni între două infecții urinare consecutive
- **ITU recidivantă:** > 2 infecții în 6 luni sau 3 infecții în 12 luni
 - Datorată reinfectării sau persistenței bacteriene
- **Infecție urinară nerezolvată:** implică un tratament neadecvat
 - Cauzată de:
 - Rezistență bacteriană naturală/dobândită la tratamentul antibiotic
 - Infecție cu 2 sau mai multe micro-organisme simultan
 - Reinfectare rapidă

DEFINIȚII: EUROPEAN SECTION OF INFECTIONS IN UROLOGY



EPIDEMIOLOGIE

- Vârful de incidență a cistitelor acute necomplicate: intervalul de vârstă **18-39 de ani**
 - Se corelează cu nivelul maxim de activitate sexuală
- După un prim episod de cistită, **până la 27% din paciente vor prezenta un episod de recurență** în următoarele 6 luni
- Prevalența infecțiilor urinare recidivante la **pacientele de peste 55 de ani** este **de aproximativ 10%**

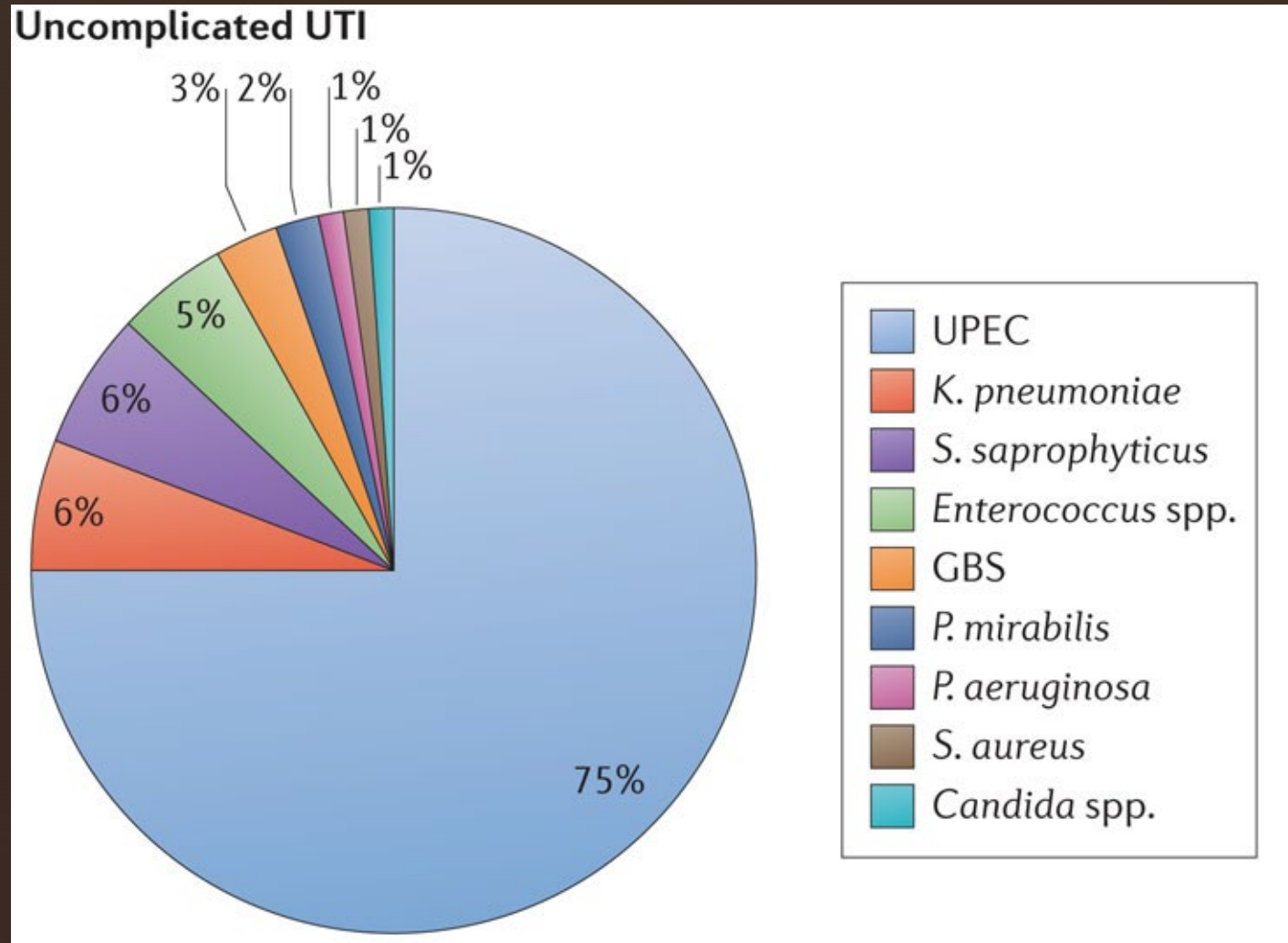
FACTORI DE RISC

- **Factori de risc generali:**
 - Malformații ale tractului uro-genital
 - Litiaza urinară
 - Disfuncția micțională
 - Vârsta înaintată
 - Diabetul zaharat
 - Imobilizarea la pat
 - Cateterele urinare purtate cronic

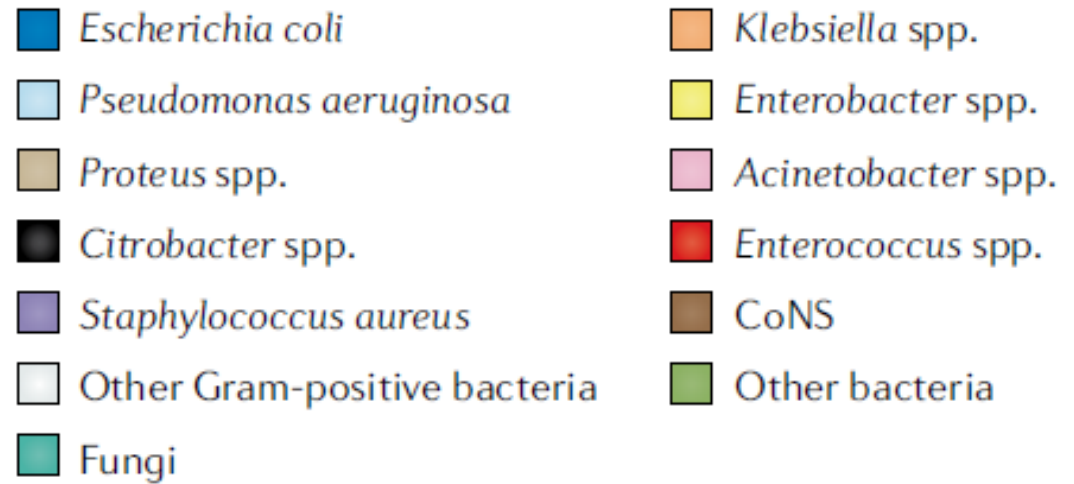
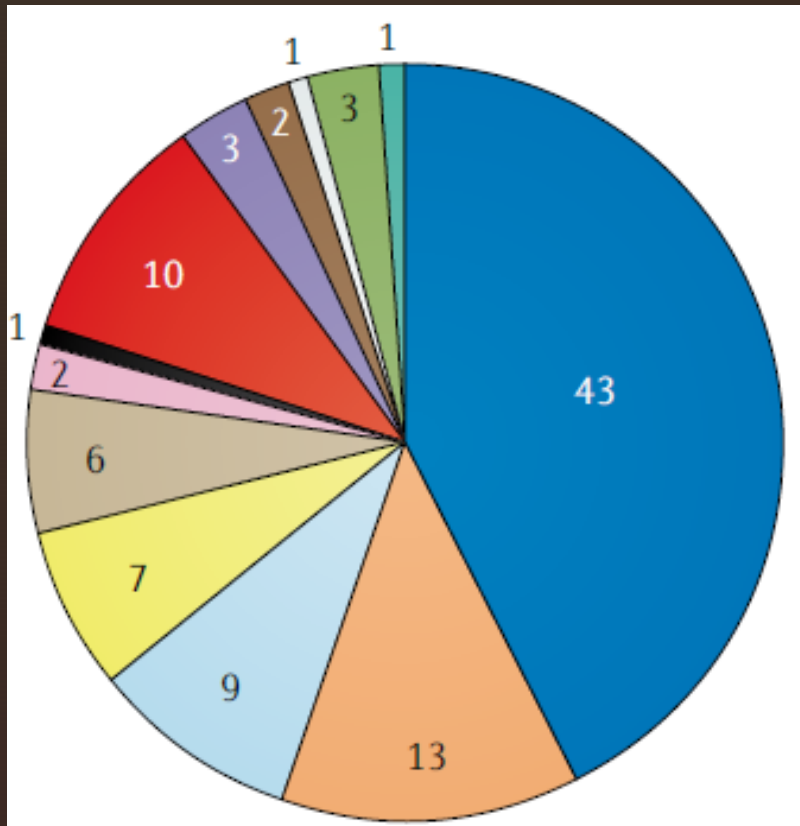
FACTORI DE RISC SPECIFICI PENTRU FEMEI

Femei tinere / pre-menopauză	Femei vârstnice / postmenopauză
Contactul sexual (“honeymoon cystitis”) Utilizarea spermicidelor Partener sexual nou Mama cu istoric de ITU repetate Istoric de ITU în copilărie	Istoric de ITU înainte de menopauză Incontinența urinară Cistocel gr. II/III Vaginită atrofică datorată deficitului estrogenic Volum rezidual postmicțional semnificativ Instituționalizare în cămine de bătrâni

AGENȚI COLONIZANȚI AI TRACTULUI URINAR



AGENȚI COLONIZANȚI AI TRACTULUI URINAR



[illegible]

MICROBIOMUL URINAR

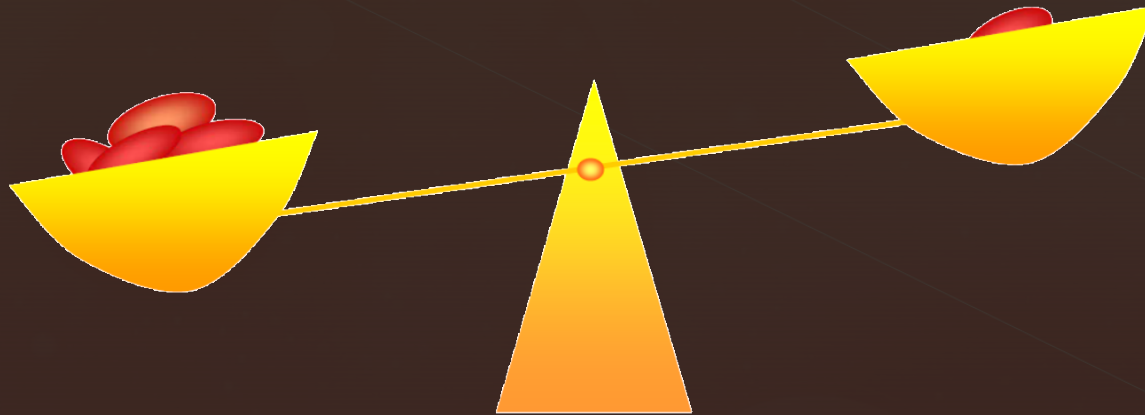
Urobiome	Predominantly Found in	Clinical Significance	Reference
<i>Shigella</i>	Women	- It is commonly found in the urobiomes of both healthy men and women. <i>Shigella</i> species rarely causes UTI; however, if they does, they can be responsible for UTI during pregnancy:	[75]
<i>Lactobacillus</i>	Women	- Inhibiting the attachment of uropathogens to uroepithelial cells; - Antimicrobial activity against the uropathogens by inhibiting the growth of uropathogens; - Protective and anti-inflammatory roles; - A potential candidate as a probiotic for the prevention and treatment of UTIs.	[76-79]
<i>Gardnerella</i>	Women	- An increase in the vaginal microbiome post sexual intercourse → bacterial vaginosis. <i>Gardnerella</i> enables triggering of UPEC-related rUTIs, causing bladder epithelial exfoliation, inducing apoptosis in the bladder epithelium, and causing kidney inflammation. - An increase in <i>Gardnerella</i> results in a decrease in the level of <i>Lactobacillus</i> species in urine.	[70,80]
<i>Prevotella</i>	Women	It is commonly found in the urobiomes of both healthy men and women.	[58]

PATOGENEZA INFECȚIILOR URINARE

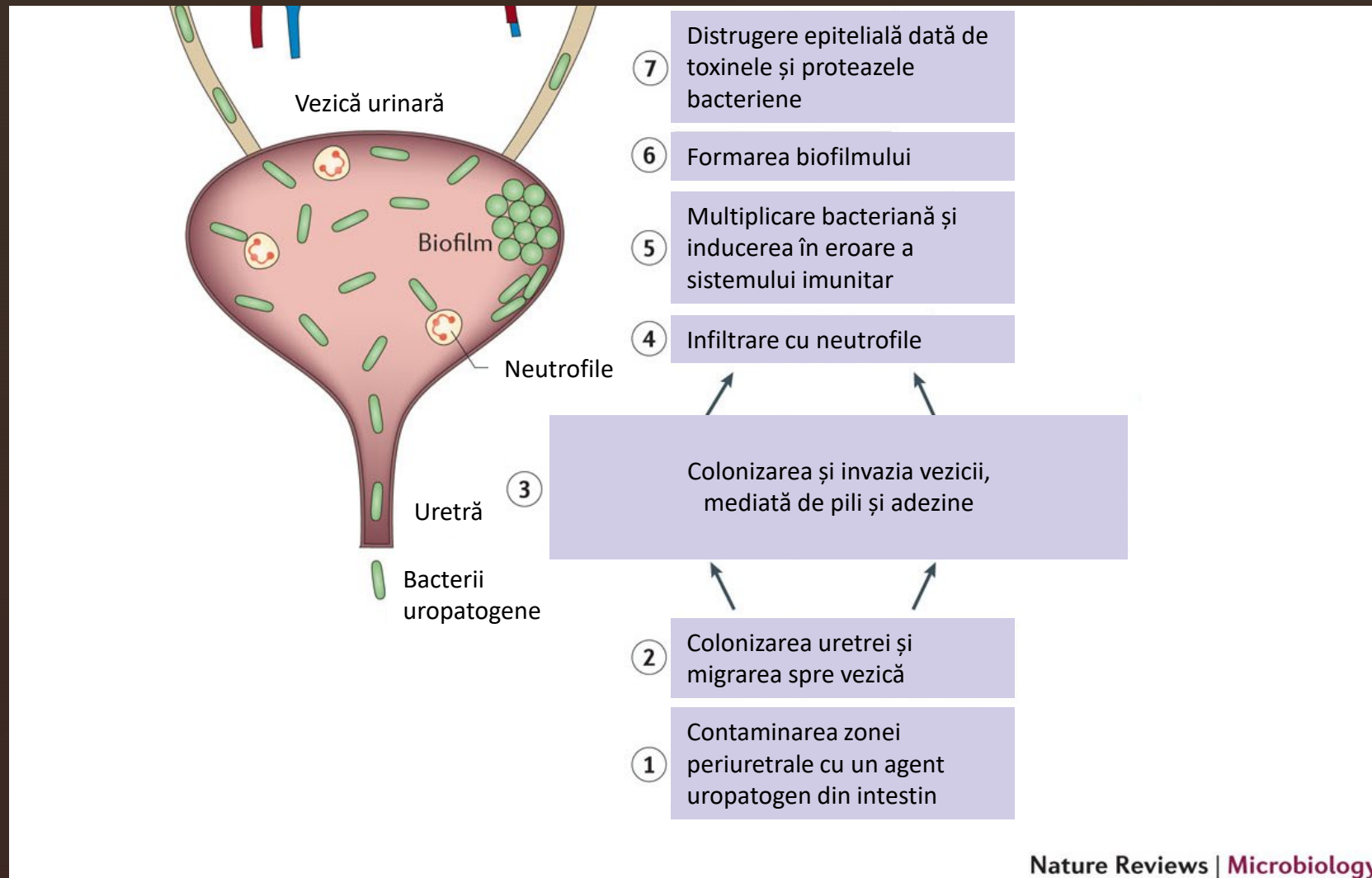
- ITU pot apărea datorită acțiunii patogene a microorganismului, susceptibilității crescute a gazdei, sau datorită unei combinații între cei doi factori

Virulence

Host factors



PATOGENEZA INFECȚIILOR URINARE



Nature Reviews | Microbiology

CISTITA RECIDIVANTĂ

■ Prezentare

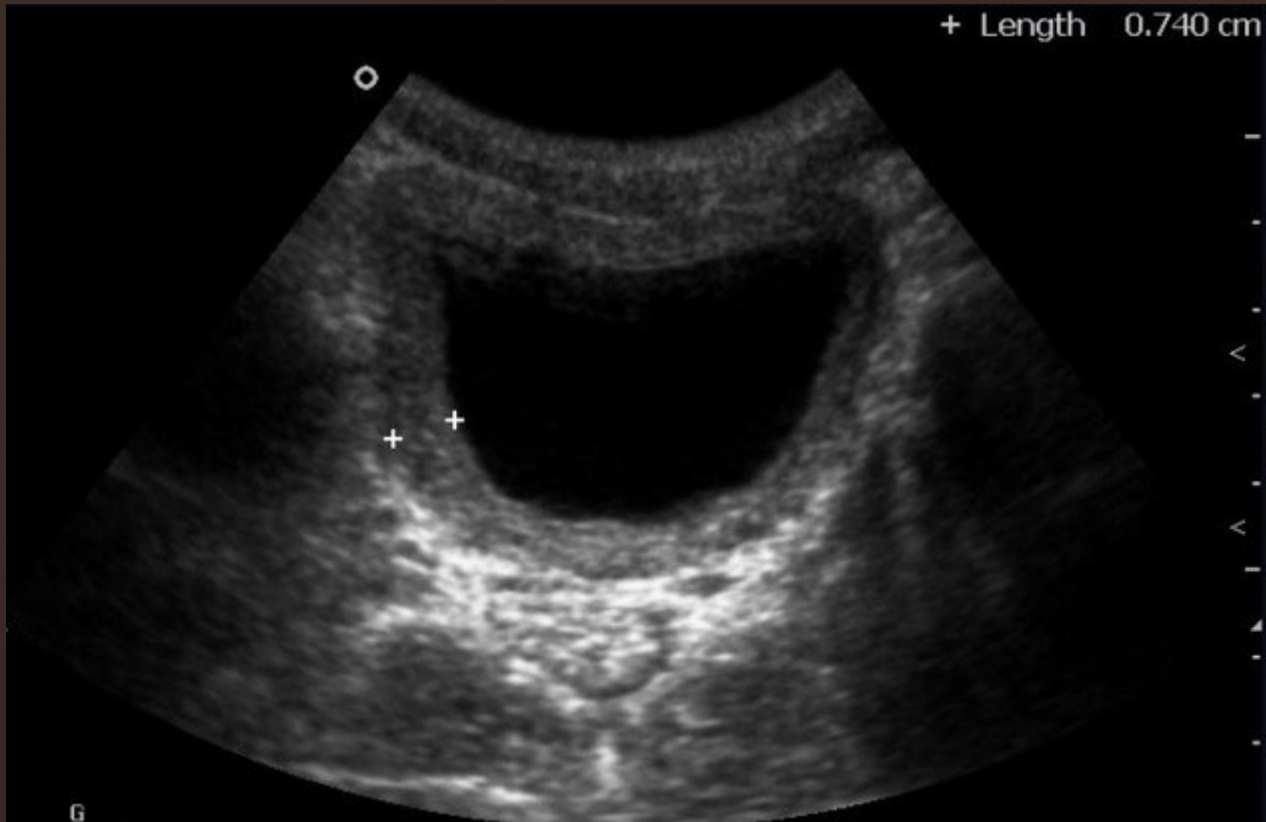
- Cistita recidivantă poate fi cauzată fie de **persistența bacteriană**, fie de **reinfectia** cu același/alt agent patogen
- Identificarea cauzei este importantă, deoarece managementul este distinct

■ Explorări paraclinice

- **Urocultura cu antibiogramă**
- **Ecografia abdominală** este obligatorie
- Uroflowmetria, măsurarea volumului rezidual postmicțional
- Explorări suplimentare: **uretrocistoscopia**, **CT/RMN** în cazuri selecționate (tumori, litiază, diverticuli vezicali)
- La pacientele cu ITU frecvente, recidivante, sunt necesare **studii de localizare bacteriană**

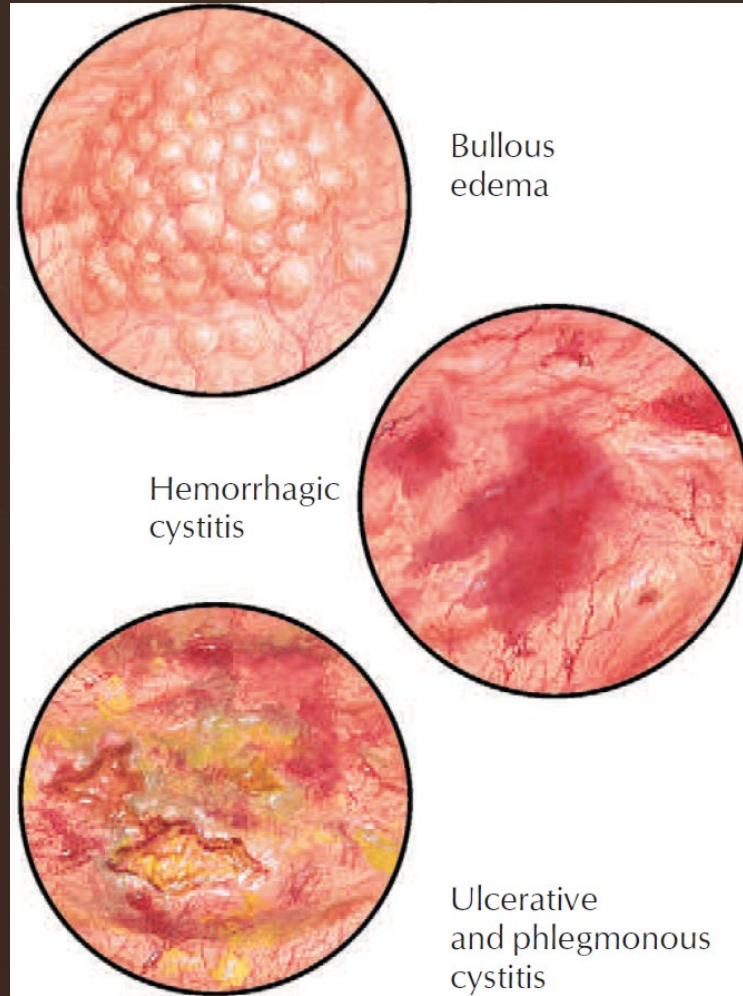
■ CISTITA RECIDIVANTĂ

- Explorările imagistice
 - Ecografia vezicală: îngroșare uniformă a peretelui vezical



CISTITA RECIDIVANTĂ

- Cistoscopia



CISTITA RECIDIVANTĂ

CAUZELE PERSISTENȚEI BACTERIENE/RECURENȚEI INFECȚIEI

- Rezistența bacteriană "ab initio", selecție inadecvată a antibioticelor
- Rezistența bacteriană dezvoltată în timpul terapiei
- Etiologie multimicrobiană cu sensibilități antagoniste
- Suprainfecția cu un germen rezistent în timpul antibioterapiei
- Re-infecție de la partenerul sexual
- Vaginita atrofică cu afectarea meatului uretral
- Igiena deficitară
- Igiena locală în exces – spălăturile vaginale
- Volum rezidual postmicțional semnificativ
- Corpi străini: litiază renală, sterilet
- Prezența unui stent ureteral / cateter uretro-vezical

CISTITA RECIDIVANTĂ

■ Management

- **Îndepărtarea chirurgicală a sursei de infecție** (calculi urinari): tratamentul **persistenței bacteriene**
- **Recomandarea antibioticului** trebuie să țină cont de mai mulți factori:
 - **Antibioticul să nu fi fost prescris** în cadrul episoadelor anterioare de cistită, pe cât posibil
 - În lipsa unei uroculturi actuale, se va ține cont de **susceptibilitatea la antibiotice** a unei uroculturi cu antibiogramă efectuate **în ultimele 3 luni**, dacă este disponibilă
 - Evitarea unor antibiotice cu spectru larg, dacă microorganismul detectat este susceptibil și la antibiotice mai simple, în ideea menajării microbiotei vezicale, vaginale și intestinale
 - **Durata antibioterapiei nu trebuie să depășească 7-10 zile**

CISTITA RECIDIVANTĂ

■ Management

- În majoritatea cazurilor de **reinfectie bacteriană**, managementul medical prin **antibioterapie profilactică** este indicat:
 - **Administrarea continuă profilactică de antibiotice în doză mică** reduce riscul relativ de recurență clinică
 - Ca și alternativă, **antibioterapia în doză unică controlată de pacientă** la debutul simptomatologiei
 - Dacă cistita recidivează din cauza activității sexuale, golirea imediată a vezicii și **o doză unică de antibiotic administrată în primele 2 ore de la contactul sexual** poate reduce în mod semnificativ incidența recurențelor

ANTIBIOTERAPIA PROFILACTICĂ

Regim de tratament	Durață	Antibiotice utilizate	Regim de dozare
Profilaxie continuă cu doză mică	• 6 luni cu revizuire la 3 luni • Poate fi necesară pe termen nelimitat în caz de recidivă după întrerupere	• Tagremin 2 cp oral în fiecare seară • Cefalexin 250 mg oral în fiecare seară • Nitrofurantoin 100 mg oral în fiecare seară • Fosfomicina 3 g oral la fiecare 10 zile	• Alegerea antibioticului depinde de culturile de urină anterioare, antibiograma locală și tolerabilitatea pacientului

ANTIBIOTERAPIA PROFILACTICĂ

Regim de tratament	Durață	Antibiotice utilizate	Regim de dozare
Tratament inițiat de pacientă	• Curs scurt standard de antibiotice terapeutice	• Tagremin 2x2 cp/i oral timp de 3 zile • Cefalexin 2x500 mg oral timp de 5 zile • Nitrofurantoin 100 mg oral la fiecare 6 ore timp de 5 zile	• Pacienta ar trebui să furnizeze o probă de urină pentru urocultură înainte de începerea tratamentului cu antibiotice (pentru monitorizarea rezistenței la antibioticele prescrise, nu pentru confirmarea ITU) • Antibioticele ar trebui raționalizate odată ce rezultatele culturii sunt disponibile

ANTIBIOTERAPIA PROFILACTICĂ

Regim de tratament	Durață	Antibiotice utilizate	Regim de dozare
Profilaxie post-coitală	• Nedeterminată	• Tagremin 2 cp. oral • Cefalexin 250 mg oral • Nitrofurantoin 100 mg oral	• O singură doză de antibiotic în decurs de 2 ore după actul sexual • Pacientele ar trebui să schimbe antibioticul la fiecare 6 săptămâni • Dacă pacientele nu prezintă recidive timp de 6 luni, profilaxia antibiotică poate fi întreruptă, recomandându-se o combinație de extract de merișor în doză mare cu D-manoză post-coital

CISTITA RECIDIVANTĂ

EȘECUL TERAPEUTIC ÎN CISTITELE RECURENTE

- În aceste situații, trebuie efectuate **uroculturi speciale**, care să poată decela mai mulți agenți patogeni concomitent
- Terapia antibiotică trebuie să includă **antibiotice cu spectru larg**, din categoria cefalosporinelor sau a fluorochinolonelor.
- **Partenerii sexuali trebuie investigați** bacteriologic, prin urocultură, spermocultură sau cultură din secreție uretrală, și tratați în mod specific cu antibiotice, când este cazul
- **Urmărirea pacienților prin uroculturi repetate** trebuie extinsă pe perioade mai lungi de timp, ce pot depăși și un an

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Modificări comportamentale**
- **Extractul de merișor**
- **D-manoza**
- **Probioticele**
- **Modificarea pH-ului urinar**
- **Antiinflamatoarele nesteroidiene**
- **Estrogenii**
- **Imunoterapia**

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

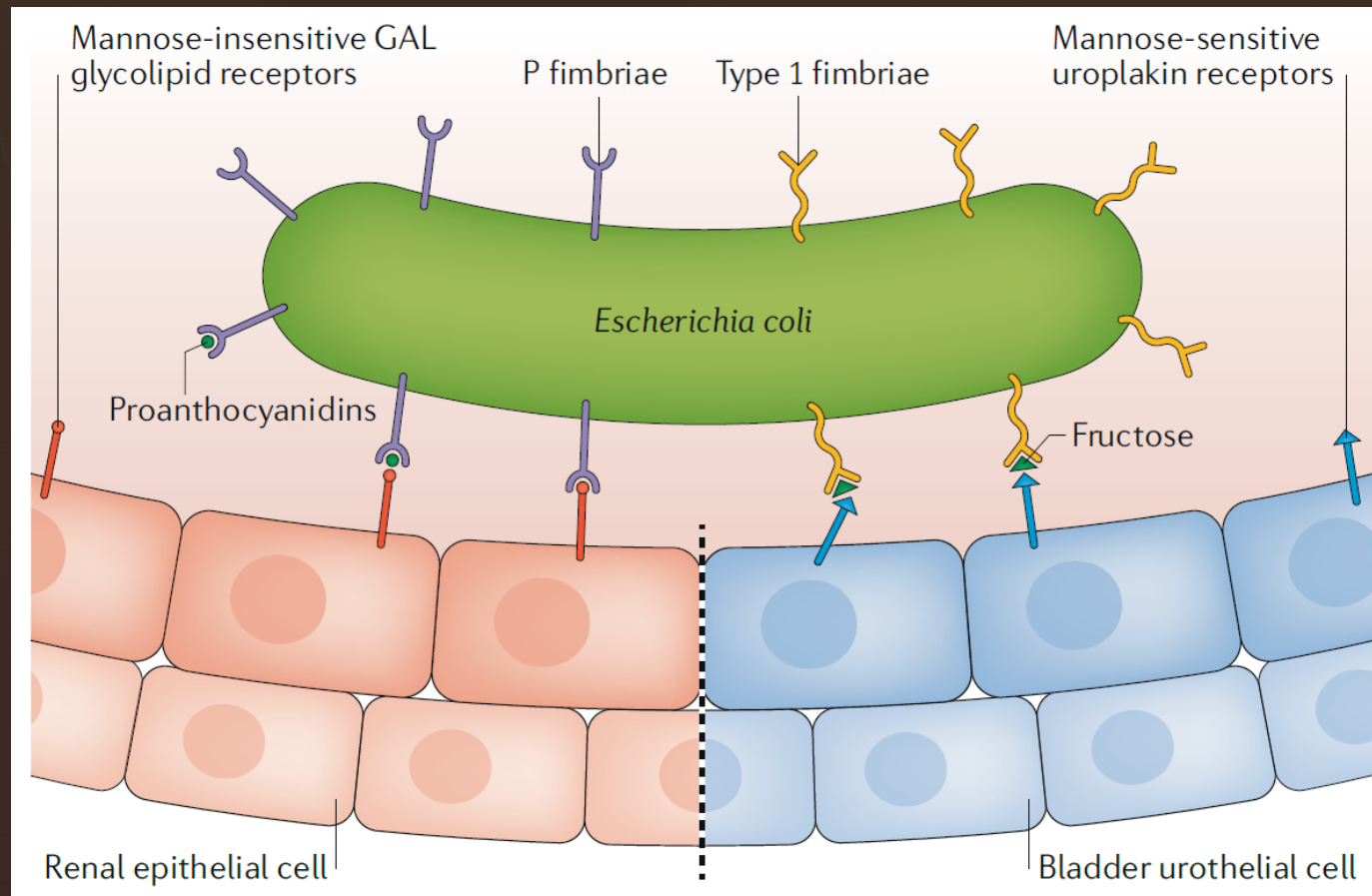
- **Modificările comportamentale**
 - Cura de diureză: peste 1,5-2 l de urină pe zi
 - Urinare post-coitală
 - Igiena locală
 - Evitarea spermicidelor

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Extractul de merișor**
 - **Mecanism de acțiune:** inhibă aderența bacteriilor (E. coli) de celulele uroepiteliale
 - Principalul component cu efect benefic: **proantocianidina A**
 - Reduce pH-ul urinar și concentrația medie de bacterii în urină
 - **Review Cochrane:** extractul de merișor nu reduce numărul de infecții recidivante de tract urinar pe un interval de 12 luni
 - **Ghidurile EAU:** se pot face recomandări cu privire la efectul profilactic al produselor pe bază de extract de merișor, deși evidențele actuale nu sunt foarte semnificative

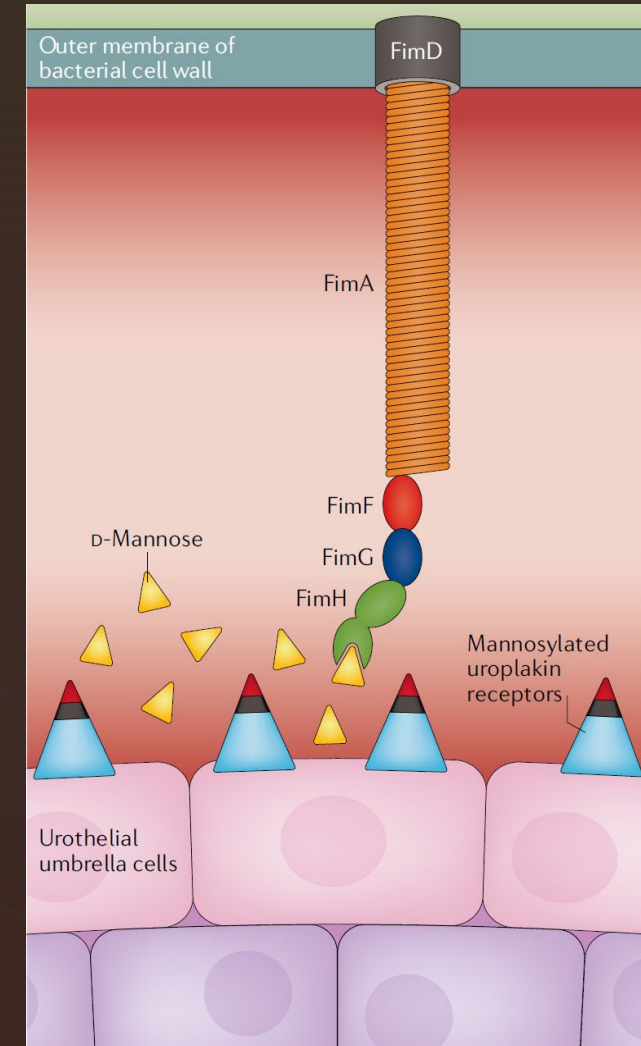
ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- Extractul de merișor



ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **D-Manoza**
 - Monozaharid excretat în tractul urinar, ce reduce aderența fimbriilor bacteriene de uroepiteliu
 - Studiile efectuate au demonstrat eficiența D-Manozei în asociere cu nitrofurantoina în prevenția ITU recurente
 - **Ghidurile EAU:** D-manoza este recomandată, dar studii de confirmare sunt încă necesare

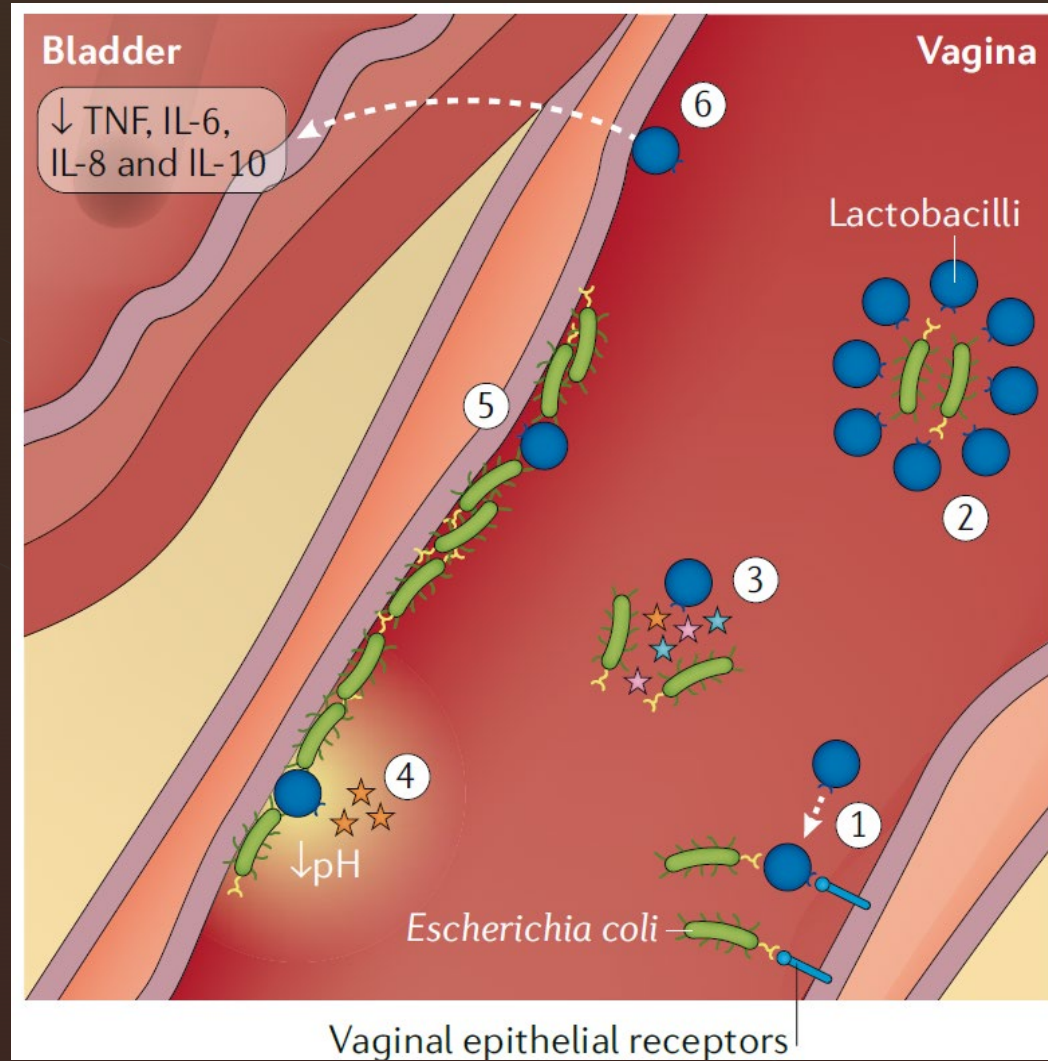


ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Probioticele: lactobacilii**
 - Refacerea florei vaginale și a microbiomului vaginal/urinar
 - Studii efectuate: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*
 - Recomandate post-antibiototerapie
 - Reducerea rezistenței la antibiotice

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Lactobacilli**



ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Modificarea pH-ului urinar**
 - **Acidifierea urinei**
 - Infecțiile urinare cu bacterii producătoare de urează (Proteus, Klebsiella)
 - Preparate pe bază de **metionină, metenamină**

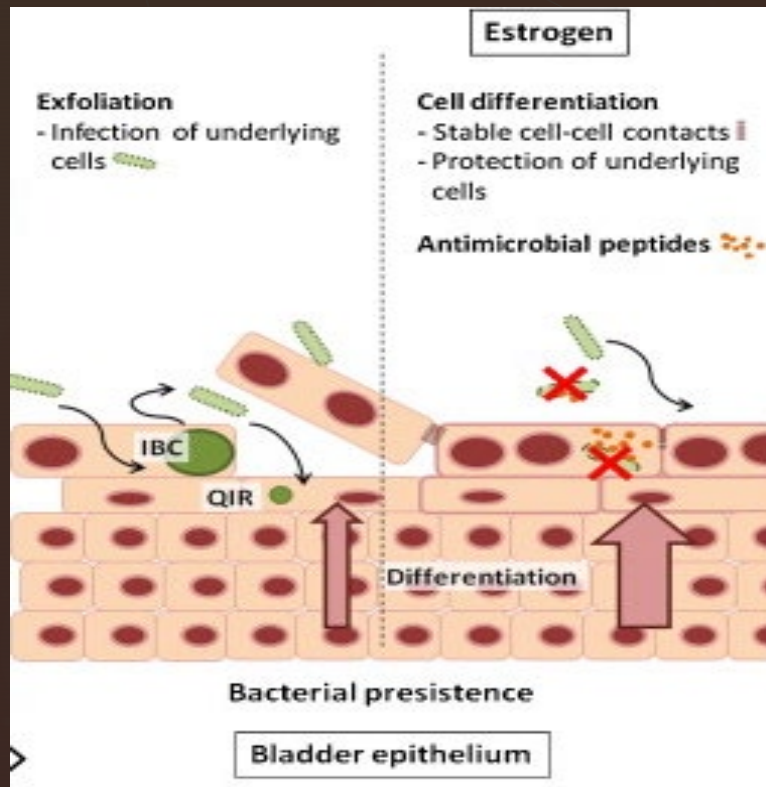
ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Antiinflamatoarele nesteroidiene**
 - Inhibă biosinteza prostaglandinelor urinare
 - **Scurtează durata simptomatologiei urinare**
 - **Nu pot înlocui antibioterapia**
 - Pot fi asociate cu o doză unică de antibiotic (Fosfomicină)

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

■ Estrogenii

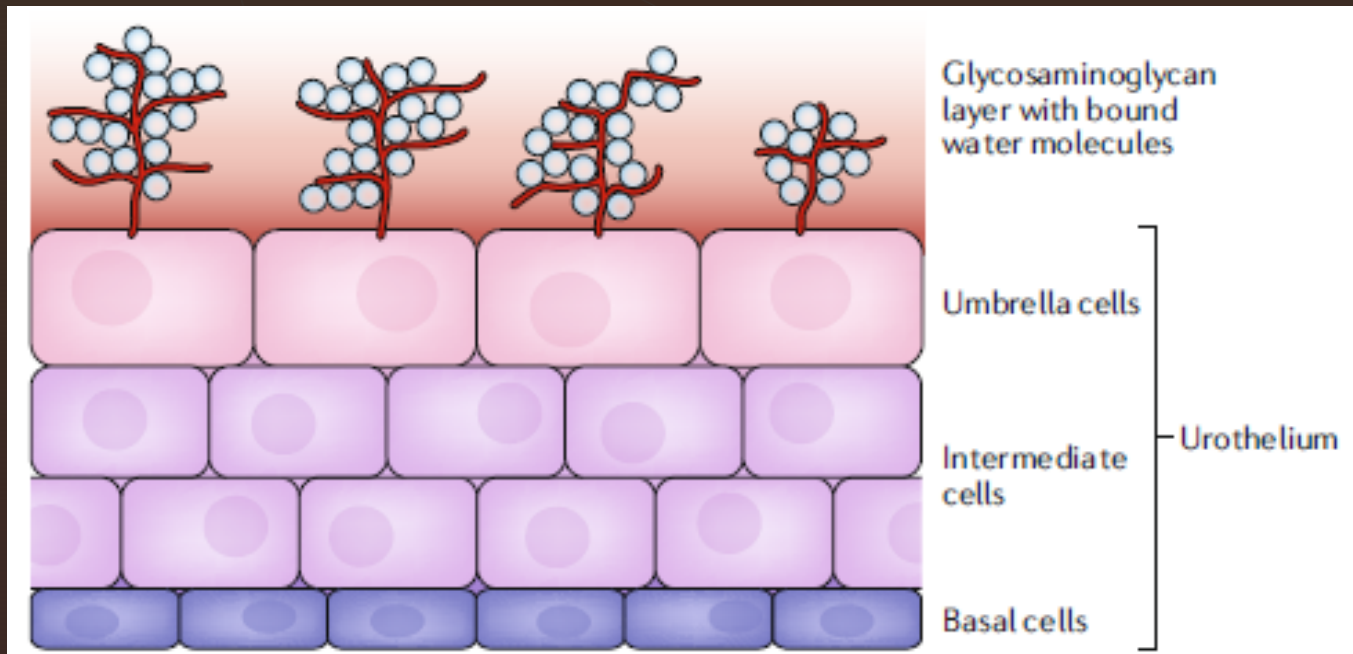
- Stimulează proliferarea lactobacililor
- Cresc **capacitatea de apărare a uroepiteliului** (receptori pentru estrogeni)
- **Administrarea topică de estrogeni reduce riscul de recidivă în ITU**



ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

■ Instilațiile intravezicale

- Se administrează acid hialuronic și sulfat de condroitină
- Studiile actuale sunt convingătoare doar la paciențele cu cistită interstițială asociată

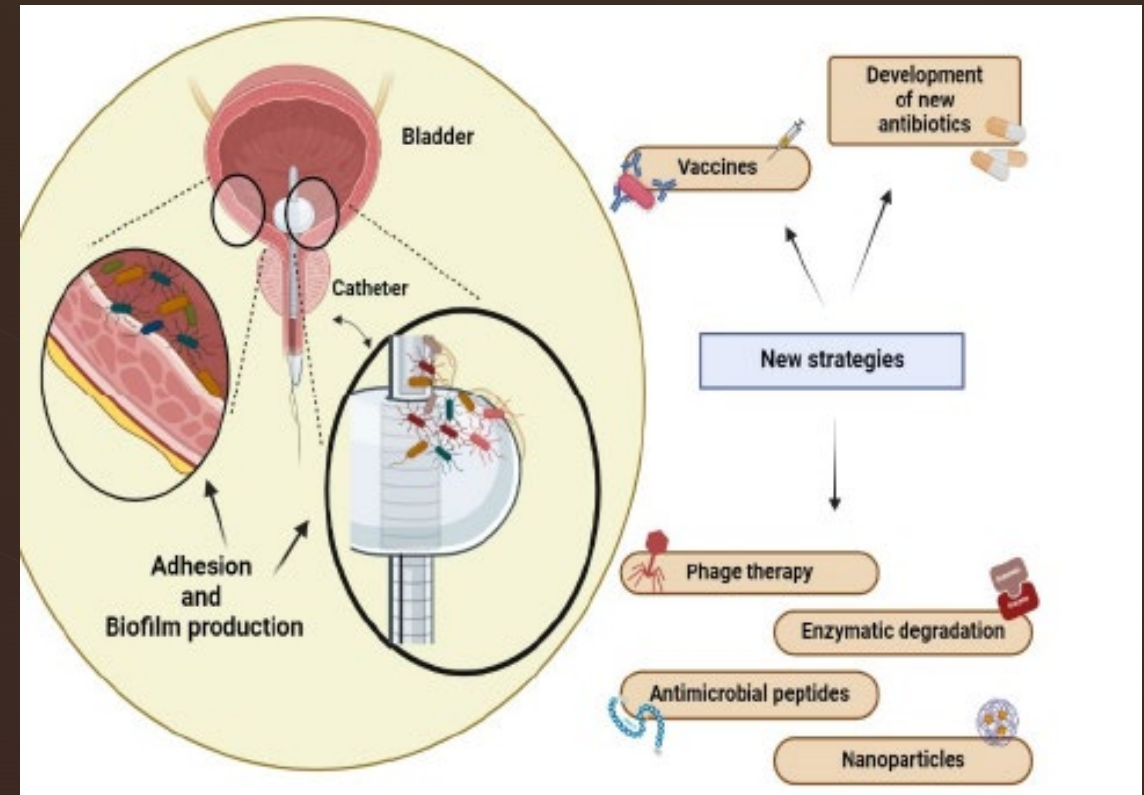


ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Imunoterapia**
 - **Vaccinuri cu administrare orală: Urovaxom, Uromune**
 - **Reducerea recurențelor ITU**
 - Scheme terapeutice: 10 zile/lună timp de 3 luni, sau 30 de zile continuu
 - **Vaccinuri cu administrare parenterală (i.m): Strovac**
 - Indicate mai ales în **profilaxia infecțiilor urinar complicate** (de ex. prostatita bacteriană)

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **Combaterea biofilmului**
 - **Peptide antimicrobiene**
 - **Nanoparticule**
 - **Bacteriofagi**
 - **Enzime de dispersare a biofilmului**



ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **CANEPHRON:** extract standardizat de **țintaură, leuștean și rozmarin**
 - Studiu dublu-orb multicentric randomizat de **non-inferioritate față de tratamentul cu fosfomicină**
 - Efect **analgezic, spasmolitic, antiadeziv, antiinflamator și diuretic**
 - Nu are impact asupra microbiomului intestinal

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **UTIPRO PLUS – acțiune duală:**

- **Acțiune intestinală principală**

- **Mucoprotectoarele** = polimeri care acționează în același mod ca și bariera naturală reprezentată de mucină (mucomimetic)
 - **Xyloglucanul** formează un **film mucoadeziv protector**, ce scade inflamația și fermentația bacteriană
 - Protejează mecanic epiteliul, prevenind adeziunea agenților patogeni și pătrunderea lor masivă, prin împiedicarea deschiderii joncțiunilor intercelulare
 - În infecția urinară: **scade rezervorul intestinal de E. coli** și contactul acestora cu mucoasa intestinală, contact care este primul pas în proliferarea acestora și trecerea ulterioară în tractul urinar

- **Acțiune urinară - Hibiscus si Propolis**

- **Acidifică urina, adjuvant în răspunsul imun local**

ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **ITUMAN FORTE** – depășește limitările terapiei cu **D-Manoză** asociind:
 - **Citrat de potasiu și magneziu, inulină, diosmină, hesperidină**
 - Se menține **pH-ul urinar în intervalul 6 – 6,5**, propice acțiunii D-Manozei
 - Se limitează agresivitatea sideroforilor
 - Diosmina și hesperidina restabilesc **permeabilitatea și tonusul capilarelor renale**
 - Prin reducerea hematuriei microscopice **se reduce cantitatea de fier** de la nivelul tractului urinar
 - Inulina este un prebiotic ce induce **creșterea selectivă a florei bacteriene normale**, reducând numărul UPEC

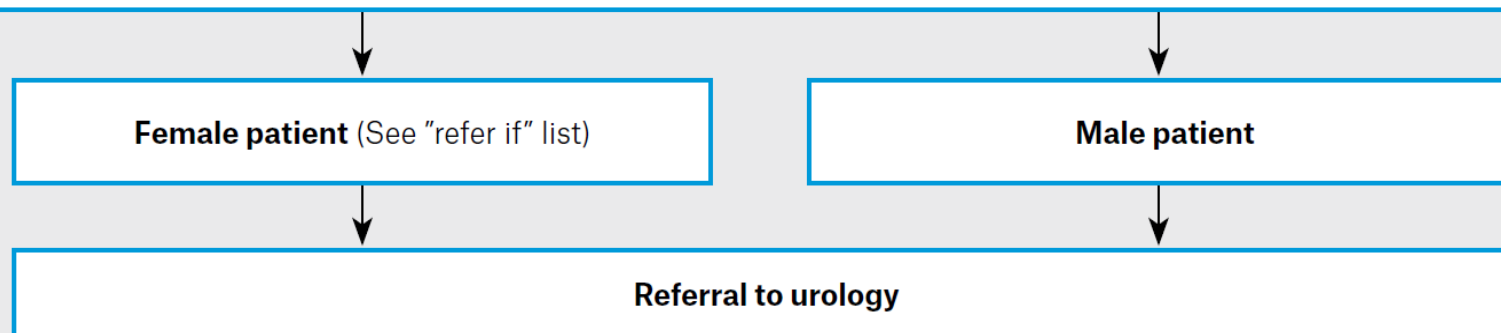
ALTERNATIVE LA TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- **UTI FREE** – soluție inovatoare, ce asociază **D-Manoza** cu:
 - **L-metionină, acid L-ascorbic (vitamina C), citrat de calciu**
 - Acțiunea antibacteriană a nitriților este potențată în **urina acidificată** (de L-metionină) și **reductivă** (vitamina C)
 - Administrare seara: **concentrația de nitriți în urină devine maximă noaptea**
 - Citratul de calciu este un alcalinizator ce **atenuează aciditatea sistemică** a L-metioninei, **fără a afecta aciditatea urinară**

ALGORITHM DE MANAGEMENT

General practitioner evaluation

History	Ask about: symptoms of UTI, frequency of UTI symptoms, relationship of UTI to intercourse, bowel symptoms, baseline lower urinary tract symptoms (eg voiding/storage symptoms and incontinence)
Examination	Abdominal exam: palpate bladder Pelvic floor exam: examine for tight muscles, trigger points (if positive findings, suggest pelvic floor physiotherapist review) In females: examine for pelvic organ prolapse, vaginitis, vaginal atrophy In males: digital rectal exam, examining for prostate size and prostatitis
Investigations	Urine dipstick: result positive for nitrites/leukocyte esterase/haematuria Urine MCS: Positive growth ^A USKUB
Diagnosis	≥2 episodes of uncomplicated UTI in last 6 months or 3 episodes in the last 12 months

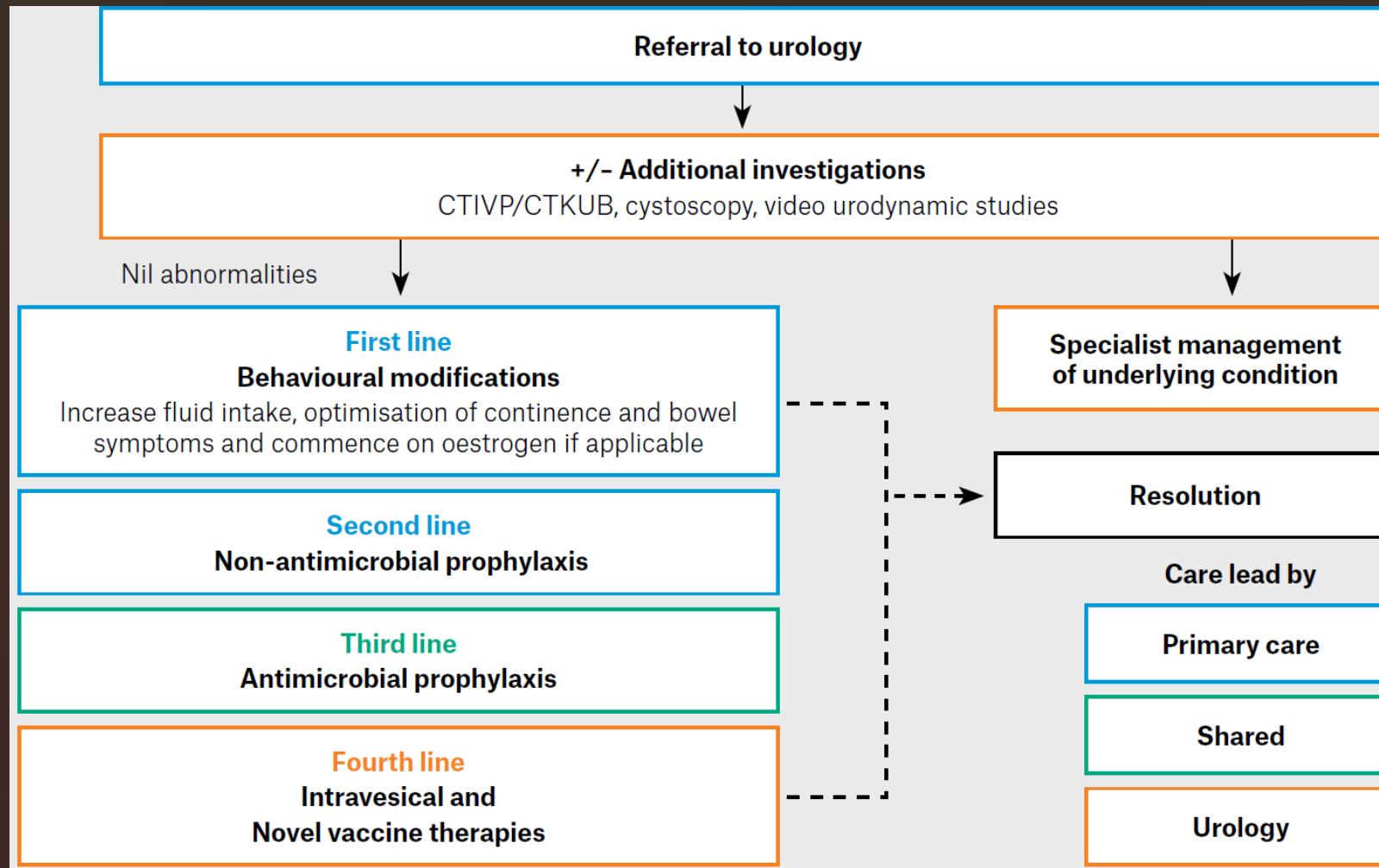


TRIMITERE LA MEDICUL UROLOG

Refer if

- Haematuria and/or sterile pyuria without infection
- Renal, ureteric or bladder calculi
- Urinary tract foreign body (eg urinary catheter)
- Functional or anatomical abnormality of the urinary tract (eg hydronephrosis, neurogenic bladder, single kidney)
- Prior pelvic radiation
- Prior urinary tract or vaginal surgery (ie incontinence correction, mesh surgery)
- Urinary incontinence (UI), overactive bladder symptoms (OAB) or pelvic organ prolapse (POP) after failed conservative management
- Persisting post void residual volume (PVR) (≥ 100 mL or complaints of urinary flow)
- Current or planned pregnancy
- Renal insufficiency or transplant, immunocompromised state, or poorly controlled diabetes
- Bladder pain/dyspareunia (if minimal symptoms and normal investigations, referral to pelvic floor physiotherapy is recommended)
- Constipation/faecal incontinence (if minimal symptoms and normal investigations, referral to pelvic floor physiotherapist is recommended)
- Failed antibiotic prophylaxis
- Desire for UTI vaccination
- Patient and/or doctor concern

ALGORITM DE TRATAMENT



EVALUAREA RISCULUI DE RECIDIVĂ

Evaluează-ți riscul de recidivă

Răspunde la întrebările de mai jos pentru a obține o analiză personalizată a riscului de reinfectare

1

Număr de parteneri

(Indică numărul de parteneri în ultimul an)

☐ ≤ 1 ☐ 2 ☐ ≥ 3

2

Funcția intestinală

(funcția normală, constipația cronică sau diareea cronică)

☐ Normal ☐ Diaree ☐ Constipație

3

Agenți patogeni

(Indică tipul de agenți patogeni izolați la ultima infecție a tractului urinar)

Gram pozitivi (de ex. Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus)

Gram negativi (de ex. E. Coli, Klebsiella, Salmonella, Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Morganella)

☐ Gram pozitiv ☐ Gram negativ

4

Status hormonal

(Indică starea de fertilitate sau postmenopauză)

☐ Fertilă ☐ Postmenopauză

5

Număr infecții urinare recurente

(Indică numărul episoadelor de infecție urinară în ultimele 12 luni)

☐ < 3 ☐ ≥ 3

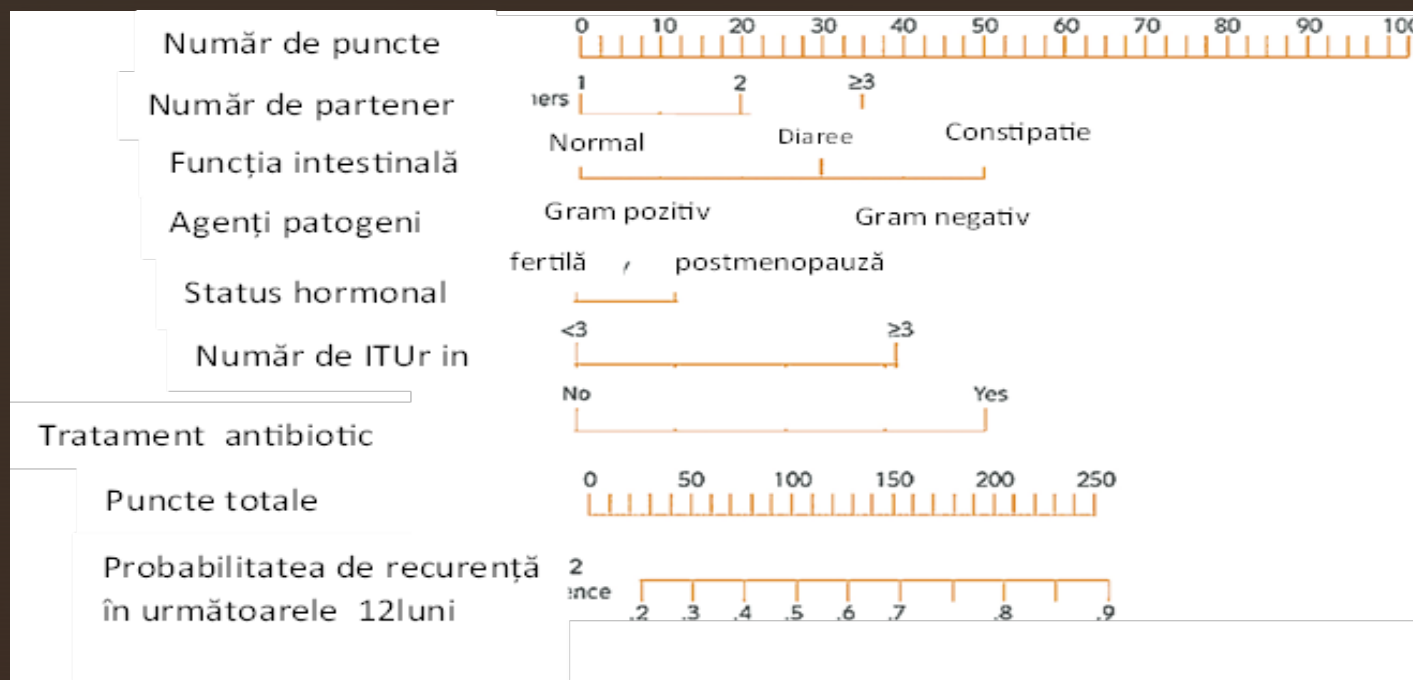
6

Tratament antibiotic

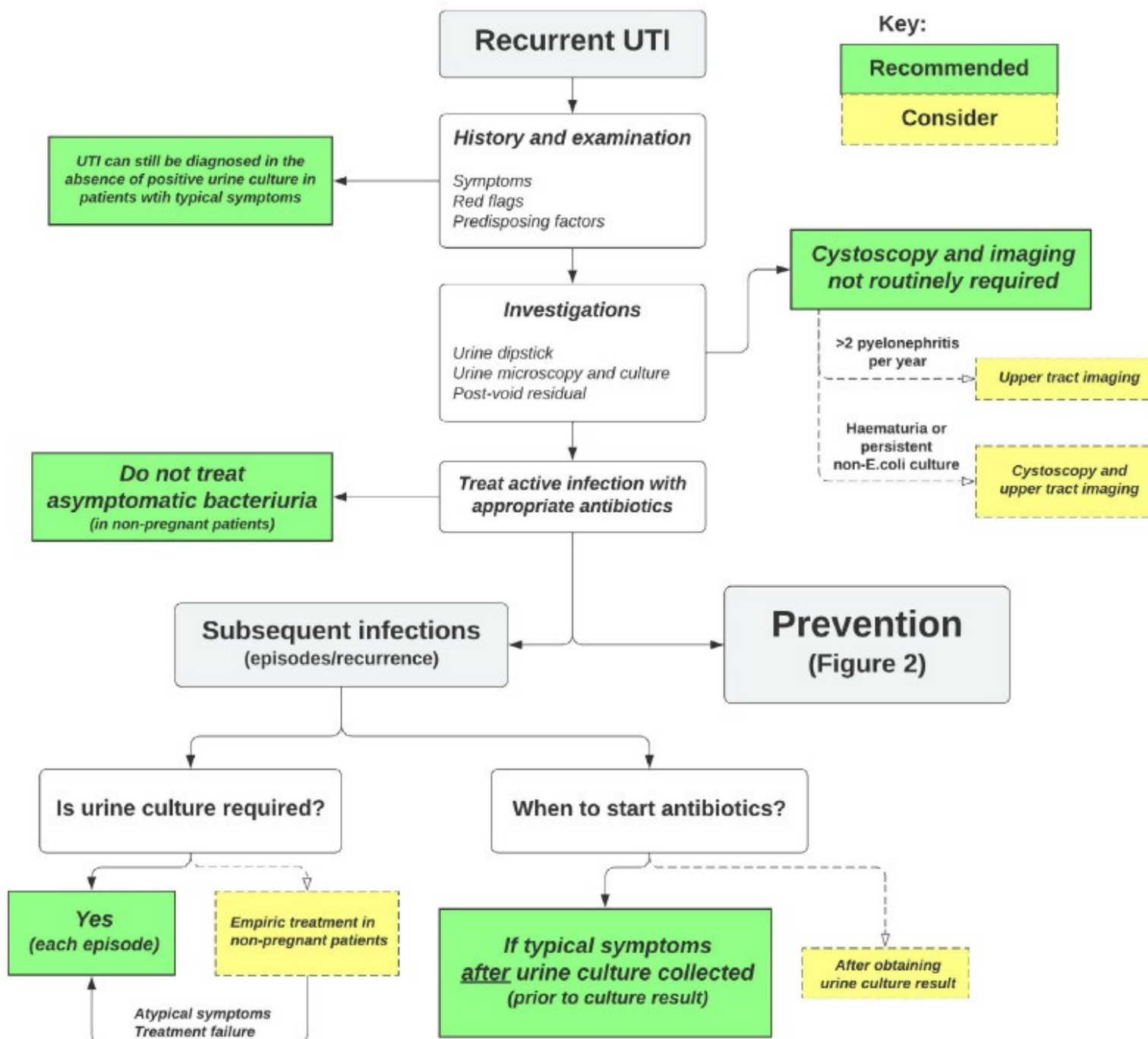
(tratamentul anterior al infecției urinare)

☐ Nu ☐ Da

Calculează



Risc	Risc Scazut	Risc Moderat	Risc Ridicat
Puncte	0-90 puncte	91-150	151-250
Probabilitate de recidiva	20-45%	46-70%	71-99%
Actiuni	Consiliere despre factorii de risc și modificările stilului de viață	Consiliere despre factorii de risc și modificările stilul de viață cu evaluări ulterioare; Profilaxia activă se recomandă pacientelor motivate	Consiliere despre factorii de risc și modificările stilul de viață cu evaluări ulterioare; Profilaxia activă se recomandă TUTUROR pacientelor



Preventative management options

<u>Non-pharmacological</u>	<u>Non-antibiotic</u>	<u>Antibiotics</u>
Behavioural modifications AWMF Strong SSGO Recommend NICE Recommend AAFP Recommend COMEGO Recommend NICE Weak SEIMC Weak EAU Weak AUA/CUA/SUFU Weak	Vaginal oestrogen replacement EAU Strong SSGO Strong SEIMC Strong AUA/CUA/SUFU Moderate AAFP Weak SOGC Offer NICE Consider COMEGO Grade D	Prophylactic antibiotics (continuous or post-coital) EAU Strong SEIMC Strong SOGC Strong AAFP Strong SSGO Recommend COMEGO Grade B AUA/CUA/SUFU Moderate NICE Consider AWMF Weak
Increased fluid intake AWMF Strong AUA/CUA/SUFU Recommend NICE Recommend SSGO Recommend EAU Weak	Methenamine* SSGO Consider	Self-initiated antibiotics in selected patients EAU Strong AUA/CUA/SUFU Moderate SOGC Moderate AAFP If declining prophylactic SSGO If no predisposing factors SEIMC If <3 UTI per year
Symptomatic management in selected patients AWMF Strong SSGO Recommend EAU Consider NICE Consider	Cranberry supplement SOGC Strong SEIMC Moderate AUA/CUA/SUFU Weak NICE Weak AAFP Consider COMEGO Grade C	
Avoid spermicide SOGC Recommend AAFP Recommend	D-mannose SEIMC Strong SSGO Recommend EAU Weak NICE Consider AWMF Consider	Other
	Phytotherapeutics SSGO Recommend AWMF Consider	Immunoactive agents (e.g. OM-89) EAU Strong SSGO Recommend COMEGO Grade B SEIMC Moderate AWMF Weak
		Intravesical GAG therapy SSGO Strong EAU Weak

Key:

Recommended

Consider

• Recommend due to results of ALTAR trial

Key:

Recommended

Consider

* Recommend due to results of ALTAR trial