

# Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections

Thomas M. Hooton; Mariacristina Veccio; Alison Iroz; et al

JAMA Intern. Med., 1. Oktober 2018

Journal Club 12.11.2018

Dr.med. Milena Junker

# Importance

- Zystitis als eine der häufigsten infektiologischen Erkrankungen
- Geschätzt 15% der antimikrobiellen Therapien werden für Zystitis eingesetzt
- Rezidiv einer Zystitis:
  - Bei erster Episode ca. 27% aller Frauen
  - Bei bereits vorgängiger Zystitis ca. 44 – 70%

# Importance

- Empfehlungen bei rezidivierenden Zystitiden:
  - Verhaltensmassnahmen antibiotischer Prävention vorzuziehen
  - Im klinischen Alltag werden häufig Verhaltensmassnahmen empfohlen

## 4.2 Rezidivierende HWI

- Verhalten:
  - Reichlich Flüssigkeitszufuhr.
  - Miktion nach Geschlechtsverkehr.
  - Spermizide/Diaphragma vermeiden.
- Topische Östrogene bei vaginaler Atrophie (postmenopausale Frauen), gynäkologische Beurteilung empfohlen.
- Evaluation nicht-antibiotischer Prophylaxe (Evidenz schwach): Cranberry-Saft [8,9], D-Mannose (Femannose in der Schweiz) [12] oder Methenamine hippurat (Hiprex; über internationale Apotheken z.B. aus Dänemark erhältlich) [13].
- Ggf. Impfungen: Solco-Urovac, Urovaxom evaluieren (Evidenz teilweise schwach) [10, 11].
- Rezidivierende HWI bei Männern: Primär Ausschluss einer Prostatitis (persistierendes Keimreservoir) → urologische Abklärung

# Objective

- Wenige zuverlässige Daten über die Wirksamkeit «Antibiotika sparender» Interventionen

- Ziel der Studie:

Untersuchung der Wirksamkeit von erhöhter Flüssigkeitsaufnahme auf rezidivierende Zystitiden bei prämenopausaler Frauen

# Methods

- Randomisierte, open-label, controlled study
- Durchführung in Sofia, Bulgarien durch COMAC medical (clinical research center in Sofia)
- Rekrutierung:
  - Zuweisende Grundversorger wurden kontaktiert für potentielle Teilnehmerinnen
  - Prüfung der Einschlusskriterien der Kandidatinnen im COMAC medical

# Methods - Kriterien

- **Einschlusskriterien**
  - $\geq 18$  Jahre, gesund
  - $\geq 3$  dokumentierte symptomatische Zystitiden im letzten Jahr, wovon min. 1 kulturell bestätigt ( $\geq 10^3$  CFU/ml)
  - $\leq 1.5$ l Flüssigkeitseinnahme/Tag (selbst dokumentiert)
- **Einschlusskriterium für «Low-volume drinker»**
  - 3-tägiges Flüssigkeits-Intake Tagebuch für alle Teilnehmerinnen
  - Testung Urinvolumen und Osmolalität in 24-h Urin
    - Obligates 24-h Urinvolumen  $< 1.2$ l und Osmolalität  $\geq 500$ mOsm/kg
- **Ausschlusskriterien**
  - Kürzlich durchgemachter HWI/Symptomatik
  - Pyelonephritis im letzten Jahr
  - Vulvovaginitis
  - Schwangerschaft / Stillen / geplante Schwangerschaft

# Methods - Randomisierung

- Randomisierung in Wassergruppe und Kontrollgruppe
- Wassergruppe:
  - Zusätzliche Einnahme von 1.5l Wasser pro Tag
  - Bereitstellung von 3x 0.5l-Evianflaschen/Tag
  - Lieferung nach hause alle 2 Wochen
- Kontrollgruppe
  - Keine zusätzliche Flüssigkeitsaufnahme

# Methods - Procedures

- Monatliche telefonische Kontaktaufnahme durch COMAC-Team
  - Frage nach HWI-Symptomatik, Nebenwirkungen, Medikation und Compliance
  - «Wassergruppe» wurde ermutigt das Protokoll einzuhalten
- Assessment der Flüssigkeitsaufnahme
  - Monatliches 3-Tages Flüssigkeits-Intake Tagebuch
  - Alle 6 Monate Testung 24-h Urinvolumen und –osmolalität inkl. Angabe der Anzahl Toilettengänge



# Methods – Outcomes

- Primary Outcome:
  - Auftreten von rezidivierenden Zystitisepisoden in 12 Monaten
    - Min. 1 Symptom (Dysurie, Frequenz, Urgency, Suprapubischer Schmerz) PLUS Urinkultur mit  $\geq 10^3$  CFU/ml uropathogene Keimen (gramnegative , Staphylokokken, Enterokokken, Gruppe-B-Streptokokken)
- Secondary Outcome
  - Anzahl Antibiotikaeinnahme
  - Mean-time-interval zwischen den Zystitisepisoden
  - Messungen Hydrierung 24-h Urin (Volumen, Osmolalität, Anzahl Toilettengänge)

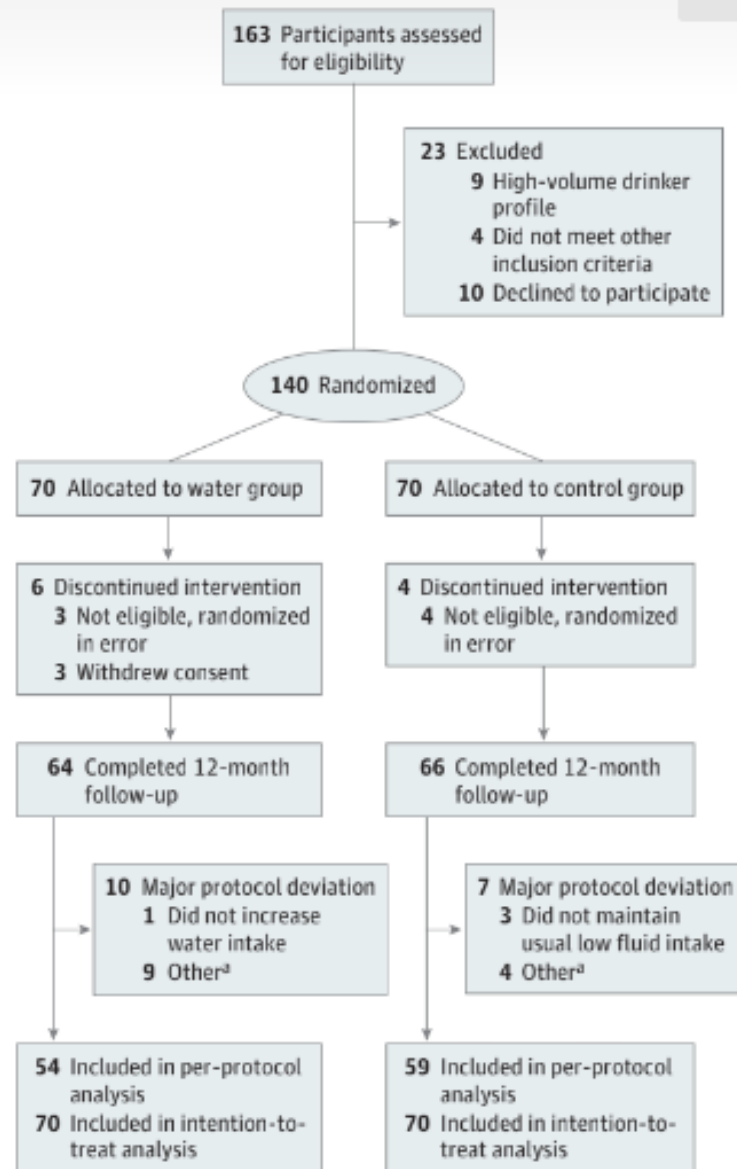
# Methods – Sample Size

- Hypothese:
  - Anzahl Zystitisepisoden in Kontrollgruppe unverändert (3 in 12 Monaten)
  - Reduktion der Anzahl Zystitisepisoden in Wassergruppe von 20% als klinisch relevant
- 42 Teilnehmer pro Gruppe notwendig für eine Power von 80%

# Resultate

- Durchführung zwischen Dezember 2013 und Juli 2016
  - September 2014 Revision mit zusätzlicher Einführung des 24-h-Urines
  - Neustart Juni 2015

Figure 1. Study Flow Algorithm



**Table 1. Baseline Characteristics of the Intention-to-Treat Population**

Parameter	Value		
	Water Group (n = 70)	Control Group (n = 70)	All (N = 140)
Age, y, mean (SD)	36.0 (7.8)	35.3 (9.0)	35.7 (8.4)
BMI, mean (SD)	23.3 (3.5)	23.2 (3.5)	23.3 (3.5)
Sexually active during the past month, No. (%)	64 (91)	65 (93)	129 (92)
No. of episodes of cystitis in past 12 mo, mean (SD)	3.4 (0.6)	3.3 (0.5)	3.3 (0.6)
3 Episodes in past 12 mo, No. (%) of women	48 (69)	53 (76)	101 (72)
≥4 Episodes in past 12 mo, No. (%) of women	22 (31)	17 (24)	39 (28)
Daily fluid intake, mean (SD), L/d <sup>a</sup>	1.1 (0.1)	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)
Water	0.5 (0.2)	0.5 (0.3)	0.5 (0.2)
Hot drinks	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)
Alcohol	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
Other	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)	0.3 (0.2)
24-h urine volume, mean (SD), L	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)
No. of voids/d, mean (SD) <sup>a</sup>	6.0 (1.6)	6.2 (1.6)	6.1 (1.6)
24-h urine osmolality, mean (SD), mOsm/kg	720.6 (169.2)	728.1 (161.2)	724.3 (164.7)

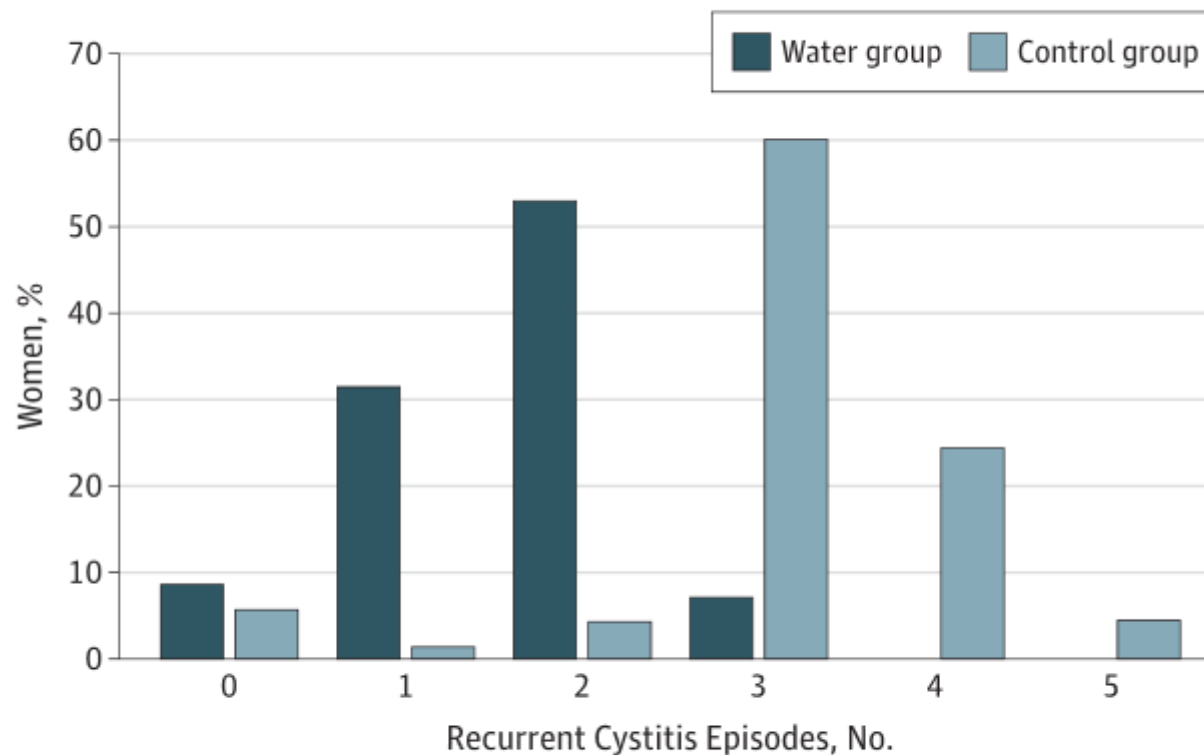
# Primary Outcome

- Mean number von Zystitisepisoden in 12 Monaten in Wassergruppe 1.7 und in Kontrollgruppe 3.2
  - Unterschied mean number of Cystitis 1.5 (95% CI, 1.2-1.8; P<.001)
- Insgesamt 327 Zystitiden in 12 Monaten
  - 111 in Wassergruppe und 216 in Kontrollgruppe
- Wassergruppe: 93% der Frauen mit  $\leq 2$  Zystitiden
- Kontrollgruppe: 88% der Frauen mit  $\geq 3$  Zystitiden

---

**Figure 2. Recurrent Cystitis Episodes by Study Group**

---



---

Number of recurrent cystitis episodes during the 12-month follow-up, percent of women by study group. All 140 women who underwent randomization were included in the analysis.

# Primary Outcome

- Anzahl positive Kulturen bei Symptomen in beiden Gruppen gleich
  - 77% (111 von 144) in der Wassergruppe
  - 79% (216 von 272) in der Kontrollgruppe
- Urinkulturen (Wasser- und Kontrollgruppe):
  - E.coli 78% bzw 77%
  - Klebsiella 9% bzw 10%
  - Proteus 4% bzw 5%



# Secondary Outcome

- Anzahl Antibiotika (mean number):
  - Wassergruppe 1.9
  - Kontrollgruppe 3.6
- Zeitintervall zwischen Zystitiden
  - Wassergruppe 142.8 Tage
  - Kontrollgruppe 84.4 Tage
- Zeit bis zur ersten Episode
  - Wassergruppe 148 Tage
  - Kontrollgruppe 93.5 Tage
- Erhöhung des 24-Urinvolumen
  - Wassergruppe 1.3l
  - Kontrollgruppe 0.1l
- Signifikante Erhöhung Anzahl täglicher Toilettengänge und Reduktion der Urinosmolalität in Wassergruppe (Kontrollgruppe gleichbleibend)

# Discussion

- Einfache Massnahme wie erhöhte Flüssigkeitszunahme führt zu einer ca. 50% Reduktion von Zystitiden
- Reduktion des Antibiotikaverbrauches
- Grössere Zeitspanne zwischen rezidivierenden Infekten
  
- Weniger effektiv als Antibiotikaprophylaxe (reduziert Risiko zu 85-95%)
- Dafür sicher, günstig, keine Resistenzentwicklung

# Discussion

- Vorteile der Studie:
- Objektive Messung des Urinvolumens und -osmolalität und somit der Adherence der Teilnehmerinnen
- Single centre Study, aber einfache Studienpopulation – junge und gesunde Frauen – somit wahrscheinlich auch anwendbar auf andere Populationen

# Discussion

- Weitere Fragen/Schwächen
  - nur anwendbar auf «Low-volume-drinker»
  - Unklar wo «Dosierung» der Flüssigkeitszufuhr liegt, da die 1.5l der Studie auf allgemeinen Empfehlungen basiert



**Herzlichen Dank**