

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220200

Simple, recidiverende og komplicerede urinvejsinfektioner

Karin Andersen¹, Louise Thomsen Schmidt Arenholt², Kristian Stærk³, Thomas Emil Andersen³ & Lars Lund¹

1) Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Center for Klinisk Forskning, Regionshospital Nordjylland, 3) Forskningsenheden Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V03220200

HOVEDBUDSKABER

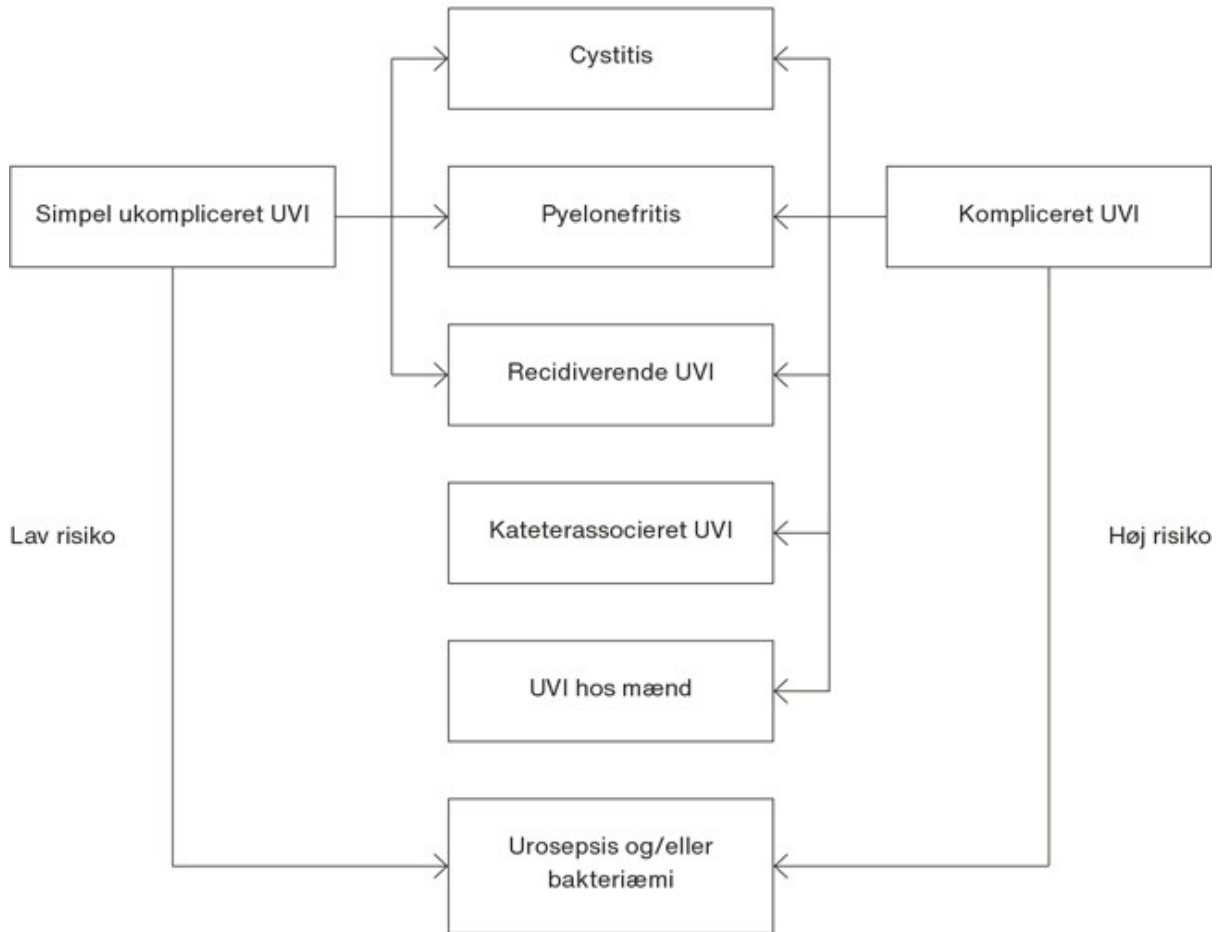
- Recidiverende urinvejsinfektioner (UVI) er tre UVI'er pr. år eller to UVI'er på seks mdr.
- Husk udredning og forebyggelse for at undgå antibiotikaresistens.
- Asymptomatisk bakteriuri skal *ikke* behandles – på nær hos børn, gravide og patienter, der skal opereres i urinvejene med forventelig mucosaskade til følge.

Urinvejsinfektion (UVI) er en kolonisering af urinvejene med uropatogene bakterier, hvilket medfører et inflammatorisk respons. De mest almindelige uropatogene bakterier er *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* og *Proteus mirabilis* [1, 2]. Det kliniske billede er meget varierende, fra ukompliceret simpel UVI hos raske, unge kvinder til kompliceret UVI hos mænd, hos ældre, hos personer med neurogen blære, urinvejsabnormiteter eller urinafledning, hos immunsupprimerede patienter, f.eks. transplanterede og personer med diabetes og ved kateterrelateret UVI (Tabel 1). Kompliceret UVI er en hyppig årsag til øget morbiditet og indebærer risiko for urosepsis, nyresvigt og død (Figur 1) [3].

TABEL 1 Definitioner af de forskellige former for urinvejsinfektion (UVI).

Type	Definition
Ukompliceret simpel UVI	Akut sporadisk eller recidiverende nedre (ukompliceret cystitis) og/eller øvre (ukompliceret pyelonefritis) hos ikkegravide kvinder uden kendte relevante anatomiske og funktionelle abnormiteter i urinvejene eller komorbiditeter
Kompliceret UVI	Alle UVI'er, der ikke er defineret som ukomplicerede: UVI hos en patient med øget risiko for et kompliceret forløb, dvs. alle mænd, gravide, patienter med relevante anatomiske/funktionelle abnormiteter i urinvejene, permanente katetre, nyresygdomme og/eller med andre samtidige immunkompromitterende sygdomme, f.eks. diabetes
Recidiverende UVI	Recidiv af ukompliceret og/eller kompliceret UVI med en hyppighed på ≥ 3 UVI'er/år eller 2 UVI'er i de seneste 6 mdr.
Kateterassocieret UVI	Hos en person, som aktuelt er kateteriseret eller har haft et kateter inden for de seneste 48 t.
Urosepsis	Livstruende organdysfunktion forårsaget af et dysreguleret respons på infektion, der stammer fra urinvejene og/eller mandlige kønsorganer Ved bakteræmi er der vækst af bakterier i blodet

FIGUR 1 Simpel ukompliceret og kompliceret urinvejsinfektion (UVI) [3].



Recidiverende UVI (rUVI) er gentagelser af simple eller komplicerede UVI'er tre eller flere gange om året eller to gange inden for seks mdr. [3]. Simpel rUVI er hyppig hos raske kvinder og betragtes som ukompliceret, mens rUVI i øvre urinveje eller hos personer med anamnese som oplyst i Tabel 2 skal betragtes som kompliceret og udredes og behandles yderligere [3]. Den tiltagende antibiotika (AB)-resistens giver store udfordringer for både den enkelte i form af øget sygelighed og nedsat livskvalitet og samfundet i form af stigende global socioøkonomisk byrde [4, 5]. Antimikrobiel resistens (AMR) forudsiges at være årsag til 10 mio. dødsfald på verdensplan i 2050 [6, 7]. Derfor er vedvarende fokus på forskning i UVI og specielt rUVI mere aktuelt end nogensinde.

TABEL 2 Udredning af recidiverende eller kompliceret urinvejsinfektion.

<p><i>Henvisning ved flg. tilstande</i></p> <p>Tidl. operationer eller traumer på urinvejene</p> <p>Makroskopisk hæmaturi efter relevant behandling af infektion</p> <p>Tidligere blære- eller nyresten</p> <p>Vedvarende vandladningssymptomer inkl. mistanke om nedsat blæretømning, høj resturin</p> <p>Ureaspaltende bakterier ved urindyrkning, f.eks. Proteus-spp., Klebsiella-spp.</p> <p>Persisterende UVI efter resistensbaseret AB-behandling</p> <p>Tidligere abdominal, gynækologisk eller urologisk malignitet</p> <p>Diabetes eller immunkompromitteret</p> <p>PneumatURI, fækalURI eller anaerobe bakterier</p> <p>Gentagen pyelonefritis, f.eks. feber, kulderystelser, flankesmerter</p> <p>Børn</p> <p><i>Udredning af recidiverende simpel urinvejsinfektion</i></p> <p>Kvinder:</p> <p>Primær udredning hos egen læge med væske-vandladnings-skema og information^a Urindyrkning og undersøgelse for kønssygdomme</p> <p>Abdomen, genitalia eksterna og gynækologisk undersøgelse</p> <p>Henvisning ved manglende effekt, atypisk forløb eller mistanke om dårlig blæretømning</p> <p><i>Udredning af kompliceret og recidiverende kompliceret urinvejsinfektion</i></p> <p>Mænd:</p> <p>Væske-vandladnings-skema og Dan-PSS</p> <p>Urindyrkning og undersøgelse for kønssygdomme</p> <p>Abdomen, genitalia eksterna, rektal eksploration og TRUS</p> <p>Flow- og resturinmåling</p> <p>Cystoskopi og CT-urografi</p>
<p>Kvinder:</p> <p>Væske-vandladnings-skema</p> <p>Urindyrkning og undersøgelse for kønssygdomme</p> <p>Abdomen, genitalia eksterna, rektal eksploration og gynækologisk undersøgelse</p> <p>Flow- og resturinmåling</p> <p>Cystoskopi og CT-urografi</p>

AB = antibiotika; Dan-PSS = Dansk Prostata Symptom Scoringsskema; TRUS = transrektal UL; UVI = urinvejsinfektion.

a) Se tekst under »Udredning og behandling af recidiverende urinvejsinfektion og kompliceret urinvejsinfektion«.

Hyppighed og sygelighed

50-60% af alle kvinder oplever UVI på et tidspunkt. Forekomsten stiger med alderen, og 30-44% udvikler rUVI [8]. Kvinder har 2-5 gange højere risiko for en ny UVI, hvis de har haft to eller flere UVI'er på et år, end hvis de har haft én eller ingen UVI. Mænd med UVI har en recidivrate på 4% inden for 30 dage og 8% inden for et år [8, 9]. Vedvarende rUVI har stor negativ påvirkning på livskvalitet, mental sundhed og socialisering – en påvirkning, som forværres ved flere fejlslagne behandlinger [4, 10].

Patienter med UVI ses i både primær- og sekundærsektoren. UVI er årsag til 25-40% af alle nosokomielle

infektioner [5]. Et dansk retrospektivt kohortestudie har vist, at AB-recepter til UVI udgør 30-35% af alle AB-recepter svarende til 500.000 recepter årligt – alene fra primærsektoren [11].

Asymptomatisk bakteriuri

Positiv urindyrkning uden symptomer kaldes asymptomatisk bakteriuri (ABU). Incidensen stiger med alderen og er tidligere beskrevet hos 25-50% [2]. Et nyere dansk studie viser en frekvens på hhv. 4% hos borgere på aktivitetscenter/egen læge og 18,9% på plejehjem [12]. Selvom tallene er forskellige, peger det på, at ABU er en almindelig tilstand.

Anbefalingerne både nationalt og i europæiske guidelines er klare [3] (Tabel 3). »Undgå at give antibiotika mod bakterier i blæren, uden symptomer – på nær hos børn, gravide og patienter, der skal opereres i urinvejene«. I andre tilfælde skal urinen kun dyrkes for bakterier, når der er symptomer på UVI. Ved urologiske procedurer, der bryder mucosa, anbefales det at undersøge og behandle ABU forud for indgrebet [3, 13].

TABEL 3 Asymptomatisk bakteriuri: udredning og behandling [3].

Asymptomatisk bakteriuri skal ikke undersøges eller behandles ved flg. tilstande

Kvinder uden risikofaktorer

Patienter med velreguleret diabetes mellitus

Postmenopausale kvinder

Ældre institutionaliserede patienter

Patienter med dysfunktionelle og/eller rekonstruerede nedre urinveje

Patienter med nyretransplantationer

Patienter før alloplastikoperationer

Patienter med tilbagevendende urinvejsinfektioner

Asymptomatisk bakteriuri skal behandles ved flg. tilstande

Hos børn

Hos gravide

Før urologiske procedurer med forventelig mucosaskade

Ved UVI-lignende symptomer og negative dyrkninger kan differentialdiagnoser være seksuelt overførte sygdomme, vaginitis, vulvar lichen sclerosus, bækkenbundsdysfunktion, bladder pain syndrome, nyre- og/eller urinvejssten, urotel- eller prostatasygdom.

Behandling af simpel Urinvejsinfektion

Symptomerne på UVI er hyppig, besværet og/eller smertefuld vandladning samt mikro- eller makroskopisk hæmaturi uden samtidigt vaginalt udflåd. Den første simple UVI behandles empirisk. Ved gentagne UVI'er bør AB-behandling altid forudgås af en urindyrkning. Højt væskeindtag, smertestillende medicin (i form af NSAID) og en »vent og se-recept« kan nedsætte forbruget af AB [14, 15]. En »vent og se-recept« kan indløses, hvis symptomerne trods ovenstående er uændrede efter tre dage. Til simpel UVI vælges kort behandling på tre dage og smalspektrerede AB – pivmecillinam eller nitrofurantoin, der begge har meget lav resistensforekomst.

Udredning og behandling af recidiverende Urinvejsinfektion og kompliceret Urinvejsinfektion

Patienter med recidiverende simpel UVI kan udredes hos praktiserende læge med væske-vandladnings-skema og information om væske- og vandladningsrutiner inklusive anbefalinger om diurese på 1,5-2 l i døgnet, dobbelt- og tripelvoiding, blæretømning minimum hver fjerde time og efter samleje samt god nedre hygiejne. Ved manglende effekt eller mistanke om nedsat blæretømning henvises til udredning på en urologisk eller en urogynækologisk afdeling. Personer med rUVI eller kompliceret UVI (Tabel 2) skal henvises til yderligere udredning. Urinen skal dyrkes på en mikrobiologisk afdeling, så bakterieart og resistensmønster afklares. Ud fra anamnese, relevante undersøgelser og dyrkninger iværksættes en behandling. CT, urografi og cystoskopi kan undlades hos kvinder under 40 år, da der sjældent findes patologiske forhold. Ved lændesmerter, hæmaturi, atypiske bakterier (f.eks. *P. mirabilis*) eller ukarakteristiske symptomer skal billeddiagnostik og cystoskopi dog altid foretages, for at patologi i urinvejene kan udelukkes [3].

Akut UVI hos patienter med rUVI eller kompliceret UVI bør behandles med AB i 5-7 dage, da korttidsbehandling giver hyppigere recidiv og øget AMR.

Urinens mikrobiom – bakterier på godt og ondt

Klassisk har urinen være betragtet som »steril« hos raske personer uden UVI. Dette paradigme har ændret sig med udviklingen af expanded quantitative urine cultures EQUC og sekventeringsbaserede teknikker (16s-rRNA og helgenomsekventering), hvormed man har identificeret en bred vifte af ikkeuropatogene bakteriearter i urinen hos raske personer [16]. Bakteriearterne tiltænkes en beskyttende rolle i urinvejene, ligesom specifikke bakterier i tarmen har vist sig af betydning [17]. En ændring i det »mikrobielle samfund« i urinvejene (urinmikrobiomet) spiller muligvis en rolle i både de sporadiske urinvejsinfektioner og rUVI'erne. Sammenhængen er ikke fuldt afklaret, men åbner for nye behandlingsidéer.

Ikkeantibiotiske alternativer

Målet er at reducere AMR og bane vejen for en ny æra i håndteringen af rUVI. Ikkeantibiotiske alternativer til forebyggelse af rUVI er af afgørende betydning. Potentielle ikkeantibiotiske midler omfatter bl.a. lokalt appliceret østrogen, probiotika, tranebær, D-mannose, methenaminhippurat, blæreskylning, vacciner og intravesikal behandling med lokale AB eller avirulente bakterier. Der kan endnu ikke gives konkrete anbefalinger trods systematiske review og metaanalyser [18-20]. Undersøgelser af kombinationsterapier i specifikke patientpopulationer er nødvendige for at målrette de enkelte behandlingerne optimalt. Nedenfor omtales de mest anvendte tiltag nærmere.

Lokal vaginal hormonbehandling

Efter overgangsalderen stiger risikoen for rUVI pga. faldende østrogenniveau, der medfører en reduceret mængde glykogen i slimhinderne [8]. Glykogen er en næringskilde for laktobaciller, der udgør 80% af de naturligt forekomne bakterier i kvinders blære og vagina. Efter overgangsalderen reduceres mængden af laktobaciller, samtidig med at mængden af uropatogene bakterier øges [21]. Lokal vaginal behandling med lavdosisøstrogen giver øget produktion af laktobaciller og samtidig en forebyggende effekt mod rUVI [22]. Anvendelse af vaginale stikpiller 2-3 gange om ugen eller vaginal østrogenring anses derfor for at være en forebyggende behandling. Oral østrogenbehandling har ingen plads i behandlingen af UVI.

Probiotika

Nogle laktobaciller har en hæmmende effekt på væksten af uropatogene bakterier og dermed en beskyttende

effekt mod rUVI [23]. Probiotisk behandling med *Lactobacillus* (oralt eller vaginalt anvendt) kan være en fremtidig forebyggende behandling mod rUVI [24]. Der ses nedsat risiko for rUVI hos kvinder, der behandles med AB-profylakse, og hos kvinder, der får *Lactobacillus*. Et vigtigt fund er, at kvinderne i *Lactobacillus*-gruppen ikke udviklede AMR [9].

Tranebær

Tranebærs aktive stoffer (proanthocyanidiner og D-mannose) binder sig specifikt til adhæsiner på de uropatogene bakteriers overflade, hvorved bakteriel adhæsion til blæreepitelet forhindres [25]. Bakterier uden funktionelle adhæsiner har et markant svækket infektionspotentiale in vivo [26]. Tranebærs effekt er evalueret i mange studier, men konklusionerne har været modstridende. Derfor findes der ikke specifikke anbefalinger til anvendelsen af tranebær mod rUVI [20].

Lokal behandling i blæren

I en sund blære udgør epitelet og glykosaminoglykan (GAG)-laget en naturlig barriere. Hvis barrieren er beskadiget, kommer urin og bakterier i direkte kontakt med det underliggende væv, og der kan opstå en regelret infektion. Blæreskyllevæsker indeholder en enkelt substans eller et kombinationsprodukt af hyaluronsyre og kondroitinsulfat, der naturligt findes i GAG-laget. Ved anvendelse af skyllevæsken repareres skaden på GAG-laget, og blærens beskyttende belægning genoprettes, hvilket kan forlænge tiden til nye UVI'er. [27].

Lokale antibiotika-blæreskylning

Lokale AB kan anvendes hos udvalgte patienter med AMR og rUVI. Der anvendes primært gentamicin pga. den baktericide virkning over for mange uropatogene bakterier [28].

Vacciner

Udviklingen af vacciner mod UVI er i fuld gang. Her skitseres tre typer, men flere er på vej. Resultaterne er heterogene, men lovende [20, 29].

OM-89 er en tablet med et ekstrakt af 18 forskellige serotyper af varmedræbt uropatogene *E. coli*. Behandlingen er én tablet dagligt i tre mdr.

MV140 anvendes sublingvalt. Det er et bakteriepræparat af varmeinaktiverede bakterier med *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* og *E. faecalis*.

Endelig er der vaginale suppositorier, der indeholder varmedræbte bakterier – seks forskellige serotyper af *E. coli* + en stamme af *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii* og *E. faecalis*.

Bakteriel interferens

Bakteriel interferens refererer til forholdet mellem bakteriearter ved blærens kolonisering. I urinvejene kan nogle avirulente *E. coli* udkonkurrere uropatogene *E. coli* in vitro. Enkelte studier har vist, at blæreskylning med avirulente *E. coli* hos patienter med blæretømningsproblemer kan resultere i langvarig avirulent blærekolonisering og færre UVI'er [18, 30].

Antibiotikaprofylakse

Hos sufficient udredte patienter, hvor andre tiltag ikke har været tilstrækkelige, anvendes intermitterende profylaktiske AB i lav dosis. For at undgå AMR gives profylakse i 3-6 mdr., og derefter revurderes patienten. Nogle kan undvære AB, da blæren har fået ro til at hele og genopbygge den normale flora. Hos andre, hvor AB-profylakse er nødvendig i længere tid, anvendes med fordel et AB-regime med skift i profylakse med ugers

mellemrum. AB-profylaksen vælges altid ud fra seneste/hyppigste resistensmønster, og hvad der hos den enkelte bedst tåles. Kvinder med samlejerelateret UVI kan ligeledes have gavn af en enkelt AB-behandling lige før eller efter samleje.

Konklusion

Der er stor forskel på asymptomatisk bakteriuri og de behandlingskrævende infektioner i urinvejene. Asymptomatisk bakteriuri skal ikke behandles på nær i særlige tilfælde. Simple UVI bør udredes i primærsektoren, og patienterne bør rådgives og behandles i primærsektoren. Ved AB-behov gives smalspektrede AB i tre dage. AB-behandling bør altid forudgås af urindyrkning undtagen ved første simple UVI, der behandles empirisk. Patienter med rUVI eller komplicerede urinvejsinfektioner skal henvises til udredning og specialiseret behandling. Ved akut infektion hos patienter med rUVI skal der gives AB i 5-7 dage for at undgå yderligere udvikling af AMR

Der er globalt fokus på udvikling af nye profylakse- og behandlingsmuligheder til urinvejsinfektioner. Patienterne har krav på individualiseret rådgivning og behandling ud fra anamnese, risikovurdering, urindyrkning, resistensmønster og vandladningsundersøgelser. Retningslinjer og anbefalinger bør udredes, så færrest mulige patienter udvikler antimikrobiel resistens, som bliver en af vor tids største udfordringer.

Korrespondance Karin Andersen. E-mail: karin.andersen@rsyd.dk

Antaget 14. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. august 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220200

SUMMARY

Simple, recurrent, and complicated urinary tract infections

Karin Andersen, Louise Thomsen Schmidt Arenholt, Kristian Stærk, Thomas Emil Andersen & Lars Lund

Ugeskr Læger 2022;184:V03220200

Urinary tract infection is a colonisation of the urinary tract with uropathogenic bacteria, leading to an inflammatory response. The increasing antimicrobial resistance presents major challenges for both the individual and our society. The goal is to reduce antimicrobial resistance and pave the way for a new era in the management of recurrent urinary tract infections. This review describes the definitions of urinary tract infection (simple, recurrent, and complicated) as well as examination and treatment recommendations. The future and most common non-antibiotic alternatives are discussed.

REFERENCER

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
2. Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH Jr et al. Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *FEMS Microbiol Lett.* 2013;346(1):1-

- 10.
3. Bonkat GBR, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2022.
4. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R et al. The global prevalence of infections in urology study: a long-term, worldwide surveillance study on urological infections. *Pathogens*. 2016;19;5(1):10.
5. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer. Forebyggelse af urinvejsinfektion i forbindelse med urinvejsdrænage og inkontinenshjælpemidler. Statens Serum Institut, 2019.
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
7. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol*. 2020;38(11):2669-79.
8. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
9. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704-12.
10. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T et al. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infect Dis Ther*. 2014;4(1):125-35.
11. Aabenhus R, Hansen MP, Siersma V, Bjerrum L. Clinical indications for antibiotic use in Danish general practice: results from a nationwide electronic prescription database. *Scand J Prim Health Care*. 2017;35(2):162-9.
12. Leihof RF, Nielsen KL, Frimodt-Møller N. Asymptomatic bacteriuria (ABU) in elderly: prevalence, virulence, phylogeny, antibiotic resistance and complement C3 in urine. *Microorganisms*. 2021;9(2):390.
13. Vælg klogt – Et samarbejde mellem læger og patienter. Antibiotika idekatalog, 2020
14. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):821-8.
15. Lopez AMCO, Tan CJL, Yabon AS 2nd, Masbang AN. Symptomatic treatment (using NSAIDs) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):619.
16. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH et al. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020;11(2):800218-20.
17. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.
18. Sihra N, Goodman A, Zakri R et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750-76.
19. Harding C, Mossop H, Homer T et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ*. 2022;376:e068229.
20. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A et al. Alternative therapeutic options to antibiotics for the treatment of urinary tract infections. *Front Microbiol*. 2020;11:1509.
21. Ammitzbøll N, Bau BPJ, Bundgaard-Nielsen C et al. Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):2212.
22. Chen YY, Su TH, Lau HH. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*. 2021;32(1):17-25.
23. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc02.
24. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1212-7.
25. Howell AB, Reed JD, Krueger CG et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281-91.
26. Stærk K, Grønmosse RB, Nielsen TK et al. *Escherichia coli* type-1 fimbriae are critical to overcome initial bottlenecks of infection upon low-dose inoculation in a porcine model of cystitis. *Microbiology (Reading)*. 2021;167(10):001101.
27. Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections:

- systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(7):933-42.
28. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Menken PH et al. Intravesical gentamicin treatment for recurrent urinary tract infections caused by multidrug resistant bacteria. *J Urol.* 2019;201(3):549-55.
 29. Hernández-Hernández D, Padilla-Fernández B, Ortega-González MY et al. Recurrent urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in adults. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2022;17(1):1-12.
 30. Falcou L, Davido B, Even A et al. Original strategy for prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in patients with neurogenic bladder: bacterial interference, state of the art. *Prog Urol.* 2018;28(6):307-14.