

Bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie
bei Hunden unter antineoplastischer Chemotherapie

von Julia Harrer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie
bei Hunden unter antineoplastischer Chemotherapie

von Julia Harrer
aus Neumarkt i.d.OPf.

München 2022

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 30. Juli 2022

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL	3
III.	PUBLIKATION 2: ORIGINAL-PUBLIKATION	33
IV.	DISKUSSION.....	55
V.	ZUSAMMENFASSUNG	63
VI.	SUMMARY	65
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
VIII.	DANKSAGUNG	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
HWI	Harnwegsinfektion
PUC	positive urine culture (positive Urinkultur)
PUK	positive Urinkultur
SB	subklinische Bakteriurie / subclinical bacteriuria
UTI	urinary tract infection (Harnwegsinfektion)

I. EINLEITUNG

Schätzungsweise 14 % der Hunde leiden einmal in ihrem Leben unter einer bakteriellen Harnwegsinfektion (HWI), es handelt sich also um eine der häufigsten Infektionskrankheiten des Hundes (LING, 1984). Eine bakterielle HWI entsteht durch das Eindringen, Anhaften, Vermehren und Persistieren von Bakterien im Harntrakt. Durch die Gewebsinvasion wird eine Entzündung ausgelöst, die zu klinischen Symptomen wie Pollakisurie, Strangurie oder Hämaturie führt. Zur definitiven Diagnose ist eine positive Urinkultur (PUK) nötig. Diese liegt vor, wenn bei der quantitativen Urinkultur eine signifikante Anzahl an Bakterien isoliert werden kann (SMEE et al., 2013; WEESE et al., 2019).

Abzugrenzen von der bakteriellen HWI, welche durch das Vorhandensein klinischer Symptome gekennzeichnet ist, ist die subklinische Bakteriurie (SB). Bei der SB liegt zwar eine PUK vor, klinische Symptome werden jedoch nicht beobachtet (WEESE et al., 2019). In der Humanmedizin wurde die SB in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht, und es wurden umfangreiche evidenz-basierte Handlungsempfehlungen entwickelt (KÖVES et al., 2017; NICOLLE et al., 2019). Im Gegensatz dazu befasst sich die tiermedizinische Wissenschaft erst seit wenigen Jahren mit der SB. Beispiele dafür sind Studien zur SB bei gesunden (MCGHIE et al., 2014; WAN et al., 2014; GARCIA et al., 2020) und erkrankten Hunden (RAFATPANAHA BAIGI et al., 2017; FOSTER et al., 2018; LAMOUREUX et al., 2019; DUPONT et al., 2020) aus den letzten acht Jahren. In der Tiermedizin gibt es daher noch viele offene Fragen zur SB (WEESE et al., 2019).

Während die Prävalenz der SB bei gesunden Hunden mit 2 bis 9 % angegeben wird (MCGHIE et al., 2014; WAN et al., 2014; GARCIA et al., 2020), stellten einige Studien bei Hunden unter immunsuppressiver Therapie eine höhere Prävalenz fest. So lag diese bei Hunden, die aufgrund entzündlicher Hauterkrankungen mit Glukokortikoiden oder Ciclosporin oder beiden Wirkstoffen behandelt wurden bei 8 bis 30 % (RADOWICZ und POWER, 2005; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012). Zwei retrospektive Studien ergaben, dass eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden, Chemotherapeutika oder anderen Wirkstoffen der wichtigste prädisponierende Faktor für eine PUK ist (SEGUIN et al., 2003; WONG et al., 2015). Jedoch scheinen nicht alle immunsuppressiven Medikamente das Risiko für eine SB im gleichen Maße zu erhöhen, denn von 55 Hunden, die im Rahmen einer prospektiven Studie mit dem Januskinase-Inhibitor Oclacitinib behandelt wurden, hatte kein einziger Hund eine SB (SIMPSON et al., 2017).

Ob es bei Hunden mit Tumorerkrankungen vermehrt zu PUK kommt, dazu finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. In einer der bereits genannten retrospektiven Studien hatten nur 2,4 % der Hunde mit PUK eine Tumorerkrankung (WONG et al., 2015). Im Gegensatz dazu lag bei 47 Hunden mit Pyelonephritis bei einem Fünftel der Hunde eine Tumorerkrankung vor und es handelte sich somit um die häufigste Begleiterkrankung (BOUILLON et al., 2018).

Die Prävalenz der PUK bei Hunden unter antineoplastischer Chemotherapie wurde bislang lediglich bei Hunden mit Tumoren des Urogenitaltrakts untersucht (BUDRECKIS et al., 2015; RAVICINI et al., 2018) – nicht jedoch bei Hunden mit Tumorerkrankungen außerhalb des Urogenitaltrakts. Aufgrund der Immunsuppression sowohl durch die Tumorerkrankung (WASSERMAN et al., 2012) als auch durch die Chemotherapie (BISSON et al., 2018), ist zu vermuten, dass diese Hunde ein erhöhtes Risiko für SB und HWI haben. Berichte über Pyelonephritis (DATERS et al., 2010) und Urosepsis (ZENKER et al., 2010; BRITTON et al., 2014) bei Hunden unter Chemotherapie lassen weiterhin vermuten, dass auch ein erhöhtes Risiko für aufsteigende und systemische Infektionen vorliegen könnte.

Zum optimalen Management der SB bei Hunden unter antineoplastischer Chemotherapie liegt bislang keine konkrete Empfehlung vor. Generell wird von einer antibiotischen Therapie der SB außer in wenigen Ausnahmen abgeraten. Eine dieser Ausnahmen stellen Hunde mit besonders hohem Risiko für aufsteigende oder systemische Infektionen dar. Ob Hunde, die zur Behandlung einer Tumorerkrankung eine Chemotherapie erhalten, zu dieser Gruppe gehören, ist aufgrund der mangelhaften Datenlage nicht klar (WEESE et al., 2019). Um langfristig bessere Handlungsempfehlungen formulieren zu können, ist es erforderlich, zunächst zu untersuchen, wie häufig es bei Hunden, die eine antineoplastische Chemotherapie erhalten, zu einer SB oder HWI kommt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Prävalenz und Inzidenz der PUK bei Hunden, die aufgrund einer Tumorerkrankung außerhalb des Urogenitaltrakts eine Chemotherapie erhalten, zu ermitteln. Die Nullhypothese war dabei, dass die Prävalenz der PUK während der Chemotherapie ansteigt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es sich bei den PUK um Fälle von HWI oder SB handelt und welche bakteriellen Isolate vorkommen. Außerdem sollten mögliche Risikofaktoren für PUK analysiert werden.

II. PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL

Bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie des Hundes: eine aktuelle Übersicht

Julia Harrer¹

Roswitha Dorsch¹, PD Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.,
Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)

¹ Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität,
München, Deutschland

Tierärztliche Praxis, veröffentlicht

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2020; 48(04): 270-284;
doi: 10.1055/a-1220-1950.

Bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie des Hundes: eine aktuelle Übersicht

Bacterial urinary tract infection and subclinical bacteriuria in the dog: a current review



Autoren

Julia Harrer, Roswitha Dorsch

Institut

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Kanin, Zystitis, Pyelonephritis, Prostatitis, Antibiotika

Key words

Canine, cystitis, pyelonephritis, prostatitis, antimicrobials

eingereicht 19.05.2020

akzeptiert 08.07.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1220-1950>

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2020; 48: 270–284

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN ISSN 1434–1239

Korrespondenzadresse

Julia Harrer

Medizinische Kleintierklinik

Ludwig-Maximilians-Universität München

Veterinärstraße 13

80539 München

J.Harrer@medizinische-kleintierklinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bakterielle Harnwegsinfektionen (HWI) treten bei Hunden häufig auf und stellen eine häufige Indikation für den Einsatz von Antibiotika in der tierärztlichen Praxis dar. Bei HWI kommt es zum Anhaften, zur Vermehrung und Persistenz von Infektionserregern im Harntrakt. Durch die Gewebsinvasion wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die mit klinischen Symptomen einhergeht. Je nach Lokalisation der Infektion erfolgt eine Einteilung in bakterielle Zystitis, Prostatitis oder Pyelonephritis. Davon abzugrenzen ist die subklinische Bakteriurie (SB). Diese liegt vor, wenn aus einer adäquat gewonnenen Urinprobe eine

signifikante Anzahl an Bakterien isoliert werden kann, das Tier jedoch keine klinischen Symptome einer Harnwegserkrankung zeigt. HWI entstehen in aller Regel durch aufsteigende Infektion mit Bakterien aus der wirtseigenen fäkalen oder distalen urogenitalen Flora. *Escherichia coli* ist dabei sowohl bei Hunden mit HWI als auch bei Hunden mit SB das häufigste Isolat. Die Diagnose basiert auf den klinischen Symptomen und den Befunden der Urinuntersuchung und -kultur. Ausführliche Therapieempfehlungen finden sich in den kürzlich überarbeiteten Richtlinien der International Society for Companion Animal Infectious Diseases, die im Folgenden zusammengefasst werden. Das Befolgen solcher Richtlinien steigert nicht nur den Therapieerfolg, sondern leistet auch einen Beitrag zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzen.

ABSTRACT

Bacterial urinary tract infection (UTI) is a common clinical presentation in dogs and a frequent reason for the prescription of antimicrobial drugs. UTI refers to adherence, multiplication and persistence of an infectious agent within the urogenital system. This causes an associated inflammatory response as well as the pertaining clinical signs. Depending on the site of infection, UTI's may be classified as bacterial cystitis, prostatitis or pyelonephritis. In contrast, subclinical bacteriuria (SB) is defined as the presence of a significant number of bacteria in the urine of an individual not showing clinical signs referable to UTI. UTI's typically occur as a consequence of ascending pathogen migration from the host's own fecal or distal urogenital microbial flora. The most commonly isolated pathogen in cases of UTI and SB is *Escherichia coli*. The diagnosis is based on clinical signs and the results of urine examination and culture. The recently revised guidelines of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases provide detailed recommendations for diagnosis and management of different forms of bacterial UTI's in dogs. Adherence to treatment guidelines will improve treatment success and is imperative in avoiding further deterioration of the antimicrobial resistance situation.

Einleitung

Bei Harnwegsinfektionen (HWI) kommt es zum Anhaften, zur Vermehrung und Persistenz von Infektionserregern im Harntrakt. Durch die Gewebsinvasion wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die mit klinischen Symptomen einhergeht. Je nach Lokalisation der Infektion erfolgt eine Einteilung in Zystitis, Prostatitis oder Pyelonephritis [1][2]. Bei den Infektionserregern handelt es sich typischerweise um Bakterien aus der wirtseigenen fäkalen oder distalen urogenitalen Flora, die in die Harnblase und den oberen Harntrakt aufsteigen [3][4]. In seltenen Fällen können auch Pilze [5], Viren [6], Parasiten [7][8] und Algen [9] den Harntrakt infizieren. Die bakterielle HWI ist eine der am häufigsten diagnostizierten Infektionskrankheiten des Hundes in der tierärztlichen Praxis. Schätzungsweise 14% der Hunde sind einmal in ihrem Leben davon betroffen [10]. Bei 43–65% der Hunde mit klinischen Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege kann eine bakterielle HWI nachgewiesen werden [11][12][13][14][15]. Lange Zeit wurde postuliert, dass der Harntrakt proximal der Urethra eine sterile Umgebung darstellt. Neue Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Harnblase von gesunden Hunden ein einzigartiges, vielfältiges Mikrobiom beherbergt [16]. Dieses kann mit der herkömmlichen Urinkultur jedoch nicht nachgewiesen werden. Von der bakteriellen HWI abzugrenzen ist der Begriff der subklinischen Bakteriurie (SB) (► **Tab. 1**). Diese liegt vor, wenn aus einer adäquat (d. h. mittels Zystozentese oder Katheterisierung) gewonnenen Urinprobe eine signifikante Anzahl an Bakterien isoliert werden kann, also eine signifikante Bakteriurie vorliegt, das Tier jedoch keine klinischen Symptome einer Erkrankung der unteren oder oberen Harnwege zeigt [2]. In der Humanmedizin spricht man von asymptomatischer Bakteriurie [19]. Die Prävalenz der SB beträgt bei gesunden Hunden 2–9% [20][21][22][23] und steigt bei Hunden unter immunsuppressiver Therapie oder mit Begleiterkrankungen auf bis zu 40% [24][25][26][27][28][29][30][31][32][33][34].

Klassifikation

HWI wurden bislang in komplizierte und unkomplizierte HWI unterteilt [35]. In den aktuellen Richtlinien der International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) zur Diagnose und Therapie der bakteriellen HWI bei Hunden und Katzen [2] entfällt

diese Unterteilung. Stattdessen werden die in ► **Tab. 2** dargestellten Kategorien verwendet.

In seltenen Fällen treten Sonderformen der bakteriellen Zystitis auf. Eine Infektion mit gasbildenden Bakterien wie *E. coli* oder *Klebsiella* spp. kann zu einer **emphysematösen Zystitis** führen. Durch bakterielle Fermentation von Glukose oder Albumin entsteht Kohlendioxid, das sich in der Blasenwand und/oder im Blasenlumen ansammelt (► **Abb. 1**). In der Folge zeigen manche Hunde eine Pneumaturie. In der Regel liegen prädisponierende Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hyperadrenokortizismus vor. Glukosurie begünstigt die Entstehung einer emphysematösen Zystitis, ist aber keine zwingende Voraussetzung und lag in einer aktuellen Studie nur bei ca. einem Drittel der Hunde vor [37]. Bei der **enkrustierenden Zystitis** kommt es durch Urease-bildende Bakterien zur Übersättigung des Urins mit Struvit und Kalziumphosphat. In der Folge können sich mineralische Auflagerungen, sog. Plaques, auf der Harnblasenschleimhaut bilden [38]. Verursacher ist meist *Corynebacterium urealyticum* [39][40], aber auch andere Ureasebildner wie *Staphylococcus pseudointermedius* können eine enkrustierende Zystitis auslösen [41]. Die Behandlung stellt oft eine Herausforderung dar. Neben einer längeren antibiotischen Therapie und einer Ansäuerung des Urins ist teilweise ein chirurgisches oder zystoskopisches Débridement der mineralischen Auflagerungen notwendig [39][40][42]. Die **polypoide Zystitis** ist durch zottenähnliche Zubildungen (► **Abb. 2**) oder diffuse Verdickung der Harnblasenschleimhaut charakterisiert. Die Zubildungen entstehen durch chronische Entzündung und Epithelproliferation besonders im kranioventralen Teil der Harnblase. Ursächlich ist häufig eine Infektion mit *Staphylococcus* spp. oder *Proteus* spp. Viele Hunde haben auch Harnblasensteine, die die Blasen Schleimhaut zusätzlich irritieren. Die Erkrankung rezidiert häufig und in der bisher größten retrospektiven Studie mit 17 Hunden war eine partielle Zystektomie (Entfernung aller Polypen und des umgebenden Gewebes) mit dem besten Ergebnis assoziiert [43].

Klinische Symptomatik

Zystitis

Hunde mit einer bakteriellen Zystitis zeigen häufig Pollakisurie, Strangurie, Schmerzen beim Urinabsatz und makroskopische

► **Tab. 1** Begriffsdefinitionen.

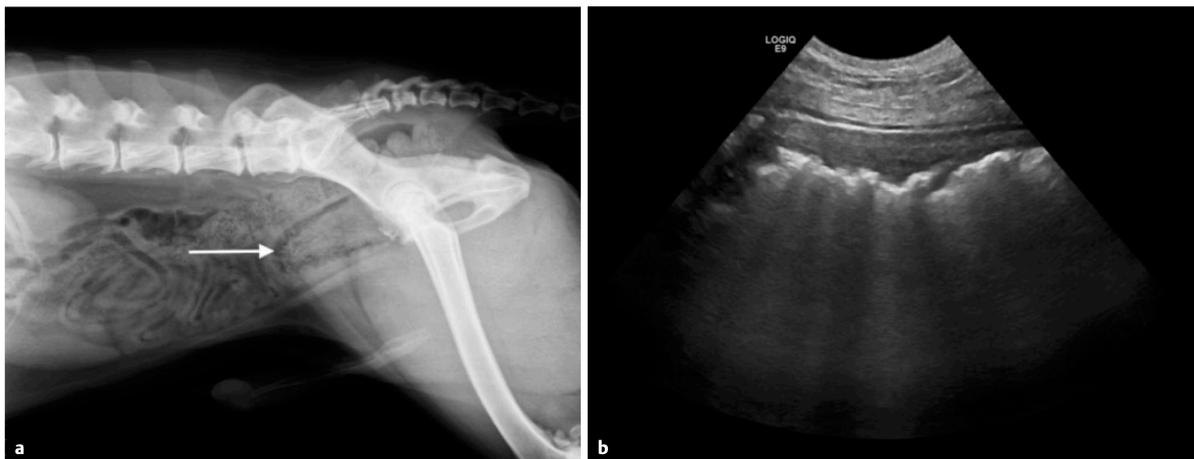
► **Table 1** Definition of terms.

Begriff	Bedeutung
Signifikante Bakteriurie [17, 18]	<ul style="list-style-type: none"> Bei der quantitativen Urinkultur kann aus einer adäquat gewonnenen Urinprobe eine signifikante Anzahl an Bakterien isoliert werden. Je nach Art der Uringewinnung gilt ein anderer Grenzwert für die Mindestanzahl an koloniebildenden Einheiten pro Milliliter Synonym kann der Begriff positive Urinkultur verwendet werden.
Subklinische Bakteriurie (SB) [2]	<ul style="list-style-type: none"> Signifikante Bakteriurie ohne klinische Symptome In der Humanmedizin als asymptomatische Bakteriurie (ASB) bezeichnet
Bakterielle Harnwegsinfektion (HWI) [2]	<ul style="list-style-type: none"> Bakterielle Infektion des Harntrakts, die mit klinischen Symptomen einhergeht Je nach Lokalisation der Infektion weitere Einteilung in bakterielle Zystitis, Prostatitis oder Pyelonephritis

► **Tab. 2** Klassifizierung bakterieller Harnwegsinfektionen der International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) [2].

► **Table 2** Classification of bacterial urinary tract infection by the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) [2].

Kategorie	Definition
Sporadische bakterielle Zystitis	bakterielle Infektion der Harnblase mit klinischen Symptomen der unteren Harnwege bei einem Tier mit oder ohne prädisponierende Faktoren
Wiederkehrende bakterielle Zystitis	3 oder mehr Episoden innerhalb von 12 Monaten 2 oder mehr Episoden innerhalb von 6 Monaten <ul style="list-style-type: none"> • Neuinfektion: Rezidiv mit einem anderen Erreger nach erfolgreicher Therapie der initialen Infektion • wiederaufflammende Infektion: Rezidiv mit demselben Erreger nach erfolgreicher Therapie der initialen Infektion • persistierende Infektion: Infektion mit demselben Erreger, die auch während adäquater antibiotischer Therapie persistiert • Superinfektion: Infektion mit einem anderen Erreger, die während einer antibiotischen Therapie der initialen Infektion auftritt [36]
Bakterielle Pyelonephritis	
Bakterielle Prostatitis	
Subklinische Bakteriurie	signifikante Bakteriurie ohne klinische Symptome
Katheterassoziierte HWI	
HWI bei Tieren mit (minimal) invasiven urologischen Eingriffen oder urologischen Implantaten	
Sonderformen der bakteriellen Zystitis	<ul style="list-style-type: none"> • emphysematöse Zystitis • enkrustierende Zystitis • polypoide Zystitis



► **Abb. 1** Emphysematöse Zystitis durch Infektion mit *E. coli* bei einem Hund. **a** Röntgenaufnahme (rechts-lateral) des kaudalen Abdomens. Von den Bakterien gebildetes Gas stellt sich als Aufhellungszone lumenseitig an der Harnblasenwand dar. **b** Sagittales Ultraschallbild der Harnblase (Hund in Rückenlage). Die ventrale schallkopfnahe Harnblasenwand hat intraluminal eine unregelmäßige Oberfläche und das enthaltene Gas führt zur distalen Schallauslöschung. Quelle: © Medizinische Kleintierklinik, LMU München.

► **Fig. 1** Emphysematous cystitis due to *E. coli* infection in a dog. **a** Adominal radiograph (right-lateral recumbency). The gas produced by the bacteria results in a radiolucent area on the luminal side of the bladder wall. **b** Sagittal ultrasound image of the bladder (dog in dorsal recumbency). The ventral bladder wall, which is close to the ultrasound probe, has an irregular intraluminal surface and gas in the bladder causes distal acoustic shadowing. Source: © Small Animal Clinic, LMU Munich.

Hämaturie [12]. Die Symptome sind zwar charakteristisch für eine Erkrankung der unteren Harnwege, aber unspezifisch hinsichtlich der Ätiologie. Brložnik et al. [11] analysierten retrospektiv die Diagnosen von 191 Hunden mit klinischen Symptomen der unteren Harnwege. Neben Patienten mit den oben genannten klassischen

Symptomen der bakteriellen Zystitis wurden Hunde mit Inkontinenz, Polyurie, Vaginal- oder Präputialausfluss oder schlecht riechendem Urin eingeschlossen. Eine sporadische bakterielle Zystitis lag nur bei 17 % der Hunde vor. 23 % der Hunde hatten Harnsteine, 14 % eine Erkrankung der oberen Harnwege, 11 % eine Prostata-



► **Abb. 2** Sagittales Ultraschallbild der Harnblase (Hund in Rückenlage) einer Hündin mit rezidivierender polypoider Zystitis. Von der kranioventralen Harnblasenwand geht eine stielartige, blumenkohlartige Zubildung aus, die in das Lumen der Harnblase hineinragt. Nach endoskopischer Entfernung des Harnblasenpolypen ließ sich die rezidivierende Harnwegsinfektion kontrollieren. Quelle: © Medizinische Kleintierklinik, LMU München.

► **Fig. 2** Sagittal ultrasound image of the bladder (dog in dorsal recumbency) of a female dog with recurrent polypoid cystitis. A pedunculated, irregular mass arising in the cranioventral bladder wall projects into the bladder lumen. Recurrent cystitis resolved after endoscopic debridement of the polypoid bladder mass. Source: © Small Animal Clinic, LMU Munich.

erkrankung, 6 % eine Neoplasie des Harntrakts und 13 % eine Erkrankung außerhalb des Urogenitaltrakts.

Pyelonephritis

Klassische Symptome einer akuten Pyelonephritis sind Fieber, schmerzhafte Nieren, Polyurie/Polydypsie und klinische Symptome der Urämie wie Lethargie, Anorexie, Erbrechen und Durchfall [44]. In einer Studie mit 47 Hunden mit histopathologisch diagnostizierter Pyelonephritis zeigten jedoch 38 % der Tiere lediglich unspezifische Symptome wie Lethargie und Anorexie, während nur ein Fünftel der Hunde Fieber hatte [45]. Chronische Pyelonephritiden gehen typischerweise nur mit milden klinischen Symptomen einher oder sind asymptomatisch [44].

Prostatitis

Bei einem intaktem Rüden mit Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege muss aufgrund der niedrigen Prävalenz sporadischer bakterieller Zystitiden [46] immer von einer Beteiligung der Prostata ausgegangen werden [2]. Hinweisend auf eine akute Prostatitis sind zudem Tenesmus, ein steifer Gang und Schmerzen bei der rektalen Palpation der Prostata. Gegebenenfalls bestehen auch systemische Symptome wie Lethargie, Anorexie und Fieber. Bei einer chronischen Prostatitis können klinische Symptome fehlen oder sich auf Infertilität beschränken [47].

Pathogenese

Ob es zu einer bakteriellen Harnwegsinfektion kommt und wie schwer diese verläuft, hängt zum einen von der Anzahl und Viru-

lenz der aufsteigenden Erreger und zum anderen von den Abwehrmechanismen des Wirts ab [48].

Wirtsabwehr

Grundsätzlich ist der Harntrakt aufgrund zahlreicher Abwehrmechanismen sehr resistent gegen Infektionserreger [49]. Eine aufsteigende bakterielle Infektion kann entstehen, wenn die Abwehrmechanismen temporär oder permanent geschwächt sind [50]. Die erste Barriere stellen funktionelle Abwehrmechanismen dar wie die mechanische Barriere durch eine physiologische Anatomie, physiologischer Urinabsatz, mukosale Abwehrmechanismen, antimikrobielle Eigenschaften des Urins und physiologische Mikrobiota [1]. Beim Menschen weiß man, dass dem angeborenen Immunsystem bei der Abwehr von Uropathogenen eine herausragende Rolle zukommt. Pathogene werden zunächst von Toll-like-Rezeptoren erkannt. Durch die induzierte Signalkaskade kommt es zur Produktion von Zytokinen, die Neutrophile aktivieren. Diese produzieren antimikrobielle Peptide und phagozytieren die Erreger. Das erworbene Immunsystem spielt im Harntrakt eine eher untergeordnete Rolle [51].

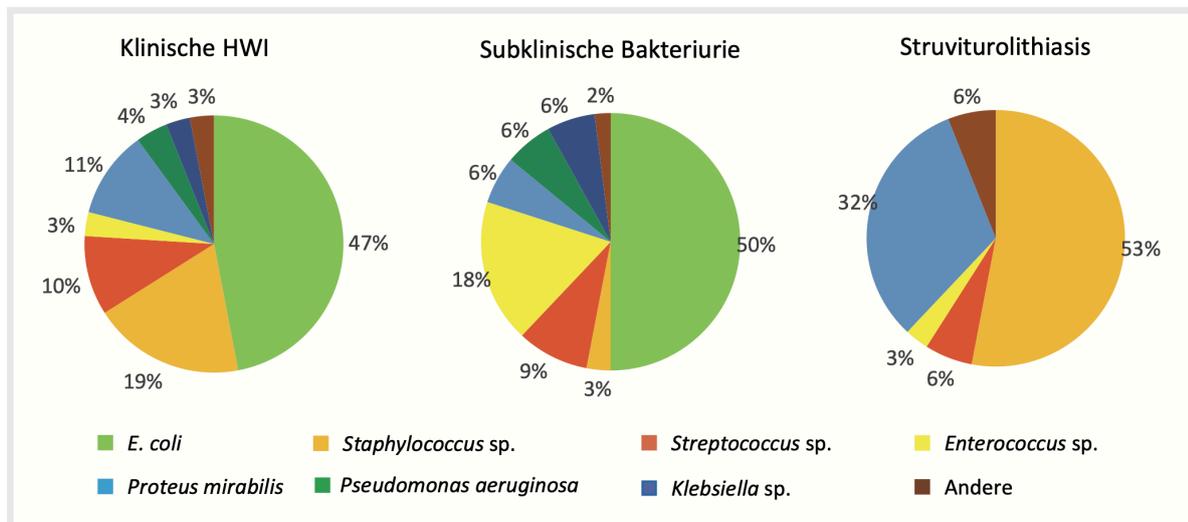
Bakterielle Virulenz

Bakterielle Erreger benötigen spezielle uropathogene Eigenschaften und Virulenzfaktoren, um den Harntrakt infizieren zu können [52]. Die Virulenz von uropathogenen *E. coli* (UPEC) zeichnet sich unter anderem durch Adhäsine (z. B. Typ-1- und P-Fimbrien), Toxine (z. B. Hämolyisin α), Faktoren zur Immunevasion (z. B. Kapselantigene) und Eisentransportsysteme aus [48]. Typ-1- und P-Fimbrien ermöglichen es UPEC beispielsweise, an Nierenzellen anzuhängen und eine Pyelonephritis auszulösen [53]. Im Gegensatz dazu haben *E. coli*-Isolate, die beim Menschen mit einer asymptomatischen Bakteriurie assoziiert sind, weniger Gene für Fimbrien und können weniger gut an humane Epithelzellen binden [54]. Ob es zu einer asymptomatischen Bakteriurie, einer Zystitis oder einer Pyelonephritis kommt, wird also zu einem großen Teil von der Virulenz des Erregers bestimmt [55]. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass dabei auch die genetisch festgelegte individuelle Antwort des angeborenen Immunsystems des Wirts eine Rolle spielt [56].

Um der Immunantwort des Wirts zu entgehen, bilden einige Erreger wie *Enterococcus* spp., *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* Biofilme. Dies spielt besonders bei katheterassoziierten HWI eine Rolle [48]. Als Besonderheit können manche UPEC bei Mäusen und Menschen mithilfe von Typ-1-Fimbrien in Blasenepithelzellen eindringen und intrazelluläre Biofilme bilden. Durch die Zellinvasion wird zwar eine Abschilferung der Blasenepithelzellen ausgelöst, manche UPEC können dann jedoch Zellen aus tieferen Epithelschichten infizieren und dort über Monate als sog. stille intrazelluläre Reservoir persistieren. In dieser Nische sind sie vor dem Immunsystem und vor Antibiotika geschützt und entgehen einem Nachweis über Urinkultur. Stille intrazelluläre Reservoir können im weiteren Verlauf reaktiviert werden und eine Quelle für erneute Infektionen darstellen [48][57][58].

Pathogene

Harnwegsinfektionen werden in der Regel von Bakterien aus der wirtseigenen fäkalen oder distalen urogenitalen Flora verursacht.



► **Abb. 3** Bakterielle Erreger von Hunden mit positiver Urinkultur und klinischen Symptomen einer Harnwegsinfektion [65], subklinischer Bakteriurie [24] und Struvituroolithiasis [11]. Quelle: © J. Harrer.

► **Fig. 3** Bacterial isolates from dogs with positive urine culture and clinical signs of urinary tract infection [65], subclinical bacteriuria [24] and struvite urolithiasis [11]. Source: © J. Harrer.

Diese steigen von der Harnröhre in die Harnblase und ggf. in die oberen Harnwege auf. So lassen sich die Isolate aus dem Urin von Hunden mit *E. coli*-HWI oft gleichzeitig in einer Rektaltupferprobe nachweisen [4]. Eine hämatogene Infektion des Urogenitaltrakts ist möglich, aber selten [36]. Bei den meisten HWI (75–95%) kann eine einzige Bakterienspezies kultiviert werden, Mischkulturen kommen seltener vor [46][59][60][61][62].

Der häufigste Erreger beim Hund ist, ebenso wie beim Menschen [63] und bei der Katze [64], *E. coli*, der bei 44–69% der Urinkulturen nachgewiesen werden kann [15][46][59][60][62][65]. Sowohl bei Hunden mit klinischer HWI [11][65] als auch bei Hunden mit SB [24][29][30][31][32] stellt *E. coli* das häufigste Isolat dar (► **Abb. 3**). Die nächste große Gruppe bilden mit 20–32% die grampositiven Kokken (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. und *Streptococcus* spp.) [15][46][59][60][65]. Dabei finden sich *Enterococcus* spp. eher in Mischkultur als in Reinkultur [62] und sind häufig mit subklinischer Bakteriurie assoziiert [66]. Als weitere Uropathogene kommen *Proteus* spp. (5–12%), *Klebsiella* spp. (2–9%) und *Pseudomonas* spp. (2–4%) vor [15][46][59][60][62][65]. *Enterococcus* spp. und *Klebsiella* spp. scheinen mit rezidivierenden und persistierenden HWI assoziiert zu sein [46][61][67]. Bei Hunden mit HWI und Struvituroolithiasis werden vor allem Urease-bildende Bakterien (u. a. *Staphylococcus* spp. und *Proteus* spp.) nachgewiesen [11].

Prädisponierende Faktoren

Ein Überblick zu prädisponierenden systemischen und lokalen Risikofaktoren findet sich in ► **Tab. 3**.

Systemische Risikofaktoren

Beim Hund haben ebenso wie bei anderen Spezies weibliche Individuen häufiger eine positive Urinkultur als männliche [11][46]

[59][60][62][68]. So beträgt die Prävalenz der signifikanten Bakteriurie bei tierärztlich vorgestellten Hündinnen und Rüden ca. 4% bzw. ca. 3% [59]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die kürzere Urethra weiblicher Individuen [49]. Mehrere Studien zeigten eine zunehmende Inzidenz positiver Urinkulturen mit steigendem Alter [11][46][62][68]. So lag das Durchschnittsalter in der Studie von Wong et al. [46] bei > 7 Jahren. In einer retrospektiven Auswertung von 6675 positiven Urinkulturen waren ältere Hunde jedoch nicht überrepräsentiert [59]. Ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und höherem Risiko für eine HWI ist daher nicht sicher bewiesen. Außerdem scheint **Fettleibigkeit** bei Hunden das Risiko für eine SB zu erhöhen [33]. Ob ein niedriges **spezifisches Gewicht** des Urins die Anfälligkeit für eine HWI erhöht, ist in der Literatur umstritten [30][32][73][74][75].

Wong et al. [46] konnten bei einer retrospektiven Auswertung positiver Urinkulturen (keine Differenzierung zwischen SB und HWI) bei ca. der Hälfte der 1028 Hunde prädisponierende Faktoren identifizieren: am häufigsten, je ca. ein Drittel, eine immunsuppressive Therapie und eine akute oder chronische Nierenerkrankung, zu einem Viertel anatomische Abnormalitäten (z. B. hypoplastische Vulva und ektopische Ureteren), ferner endokrine Erkrankungen (z. B. Hyperadrenokortizismus und Diabetes mellitus) sowie Harnsteine. Bei Hunden mit persistierenden oder rezidivierenden HWI steigt der Anteil der Patienten mit Begleiterkrankungen auf 71% [67]. Bei Hunden unter **immunsuppressiver Therapie** verlaufen bakterielle Besiedelungen des Harntrakts meist subklinisch. In drei retrospektiven Studien zur Bakteriurie bei Hunden, die aufgrund von Hauterkrankungen eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder Ciclosporin oder beiden Wirkstoffen erhielten, lag die Prävalenz der SB bei 8–30% und kein Hund zeigte klinische Symptome einer Zystitis oder Pyelonephritis [24][26][27]. Nicht alle immunsuppressiven Medikamente erhöhen jedoch die Anfälligkeit

► **Tab. 3** Prädisponierende Faktoren für bakterielle Harnwegsinfektionen und subklinische Bakteriurie.

► **Table 3** Predisposing factors for bacterial urinary tract infections and subclinical bacteriuria.

Faktor	Quelle
Systemische Risikofaktoren, deren Einfluss eindeutig belegt ist	
weibliches Geschlecht	[11][46][59][62][68]
chronische Nierenerkrankung	[31][32][46]
Endokrinopathien:	
• Hyperadrenokortizismus	[30][46][69]
• Diabetes mellitus	[29][30][46][70]
• diabetische Ketoazidose	[71]
• Hyperparathyreoidismus	[72]
Neoplasie außerhalb des Harntrakts	[45]
Parvovirose	[28]
Systemische Risikofaktoren, deren Einfluss nicht sicher geklärt ist	
höheres Alter	[11][46][59][62][68]
Fettleibigkeit	[33]
niedriges spezifisches Gewicht des Urins	[30][32][67][73][74][75]
immunsuppressive Medikamente	[24][25][26][27][46][67][76]
Lokale Risikofaktoren, deren Einfluss eindeutig belegt ist	
Fehlbildungen:	
• hypoplastische Vulva	[46][77][78]
• ektopische Ureteren	[46][79][80][81]
• weitere Fehlbildungen	[46][67]
Urolithiasis	[11][46][67][82]
Übergangszellkarzinom	[83]
Inkontinenz	[11][45][46]
Urinretention:	
• chronische Paraplegie	[84]
• Zustand nach Bandscheibenvorfall-OP	[34][85][86][87][88]
• Detrusor-Dyssynergie	[89]
• Prostataerkrankung	[67]
• transmissible venerale Tumoren	[11][90]
iatrogene Faktoren:	
• einmalige Katheterisierung	[91]
• intermittierende mehrmalige Katheterisierung oder Harnblasenverweilkatheter	[85][92][93][94]
• Zystostomiekatheter	[95]
• perineale Urethrostomie	[46][67]
Lokale Risikofaktoren, deren Einfluss nicht sicher geklärt ist	
Fehlbildung: vestibulovaginale Stenose	[77][96][97][98][99]

von Hunden für eine HWI oder SB in gleichem Maße. So waren bei 55 Hunden, die wegen einer allergischen Dermatitis mit dem Januskinase-Inhibitor Oclacitinib behandelt wurden, alle bakteriologischen Urinuntersuchungen negativ [76]. Zwei aktuellen retrospektiven Studien zufolge haben 18–32 % der Hunde mit **chronischer Nierenerkrankung (CNE)** eine positive Urinkultur. In beiden Studien handelte es sich bei den meisten Hunden um eine subklinische Bakteriurie und seltener um eine bakterielle Zystitis (45–92 % vs. 8–15 % der positiven Urinkulturen) [31][32]. Während Lamoureux



► **Abb. 4** Hypoplastische Vulva einer Hündin mit rezidivierender Zystitis und Pyelonephritis vor (a) und nach chirurgischer Korrektur mittels Episplasty (b). Quelle: © Kathrin Fritsche-Schneider, Tierärzteezentrum Teisendorf.

► **Fig. 4** Hypoplastic vulva in a female dog with recurrent cystitis and pyelonephritis before (a) and after episplasty (b). Source: © Kathrin Fritsche-Schneider, Veterinary Center Teisendorf.

et al. [32] nicht explizit nach Hinweisen auf eine Pyelonephritis suchten, bestand in der Studie von Foster et al. [31] bei 40 % der positiven Urinkulturen Verdacht auf eine Pyelonephritis. Weitere relevante systemische Risikofaktoren sind **endokrine Erkrankungen**. Von 101 Hunden mit Diabetes mellitus und/oder Hyperadrenokortizismus hatten 42 % eine positive Urinkultur, wobei weniger als 5 % dieser Hunde klinische Symptome einer HWI zeigten [30]. McGuire et al. [29] ermittelten bei Hunden mit Diabetes mellitus mit 24 % eine deutlich niedrige Prävalenz der SB, doch blieben in dieser Studie Hunde mit einer Pyurie ausgeschlossen. In Studien ohne Differenzierung zwischen SB und HWI wurde die Prävalenz positiver Urinkulturen bei Hunden mit Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose und Morbus Cushing mit 21 %, 20 % bzw. 7 % angegeben [69][70][71]. Bouillon et al. [45] ermittelten bei Hunden mit Pyelonephritis eine neoplastische Erkrankung außerhalb des Harntrakts als häufigste Begleiterkrankung. Das Ergebnis ist jedoch dadurch beeinflusst, dass nur Hunde mit in der Sektion bestätigter Pyelonephritis in die Studie eingeschlossen wurden.

Lokale Risikofaktoren

Unter den lokalen Faktoren sind gerade bei jüngeren Tieren **Fehlbildungen** von großer Bedeutung. In der großen retrospektiven Studie von Wong et al. [46] wurde am häufigsten eine hypoplastische Vulva diagnostiziert (► **Abb. 4**). Betroffene Hündinnen können eine perivulväre Dermatitis und/oder chronisch rezidivierende HWI entwickeln [77][78]. Ektopische Ureteren prädisponieren ebenfalls für bakterielle HWI [46][79][80][81]. Ob eine vestibulovaginale Stenose zu chronisch rezidivierenden HWI führt und dementsprechend chirurgisch korrigiert werden sollte, ist in der Literatur umstritten [77][96][97][98][99].

HWI mit Ureasebildnern können zu Struvituroolithiasis führen [82] und andererseits kann eine **Urolithiasis** durch Schädigung der Harnblasenschleimhaut die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Eine retrospektive Analyse von 11 000 kaninen Harnsteinen

ergab, dass bei mehr als der Hälfte der Hunde Bakterien aus dem Urin und/oder dem Harnstein isoliert werden konnten [82]. Besonders häufig finden sich Urolithen bei Hunden mit persistierenden oder rezidivierenden HWI [67]. Auch **neoplastische Erkrankungen** können die Harnblasenschleimhaut schädigen. So lag bei einem Viertel der Hunde mit einem Übergangszellkarzinom der harnableitenden Wege eine signifikante Bakteriurie vor [83]. **Inkontinenz** gilt unabhängig von der Ursache ebenfalls als Risikofaktor für bakterielle HWI [11][45][46]. Da der regelmäßige und vollständige Urinabsatz einen essenziellen Abwehrmechanismus gegen bakterielle Harnwegsinfektionen darstellt [100][101], prädisponieren alle Erkrankungen, die mit **Urinretention** einhergehen, für bakterielle HWI. So hatten in einer Studie 75 % der chronisch gelähmten Hunde eine positive Urinkultur [84]. Nach einem chirurgischen Eingriff aufgrund eines Bandscheibenvorfalles beträgt die Prävalenz einer signifikanten Bakteriurie 21–44 % [34][85][86][87][88][89]. Weitere Erkrankungen, die zur Urinretention führen können, sind Detrusordyssynergie [67], Prostataerkrankungen [11] und transmissible venerale Tumoren [90].

Iatrogene lokale Risikofaktoren sind vor allem **Harnkatheter** und **künstliche Blasenaustritte**. In einer Studie hatten selbst nach einmaliger Katheterisierung 20 % der Hündinnen eine positive Urinkultur [91]. Bei Hunden mit einem Harnblasenverweilkatheter betrug dieser Anteil 10–48 % [92][93][94]. Die differierenden Angaben lassen sich am ehesten durch die unterschiedliche Dauer der Katheterisierung erklären. In einer der Studien stieg das Risiko für eine positive Urinkultur um 27 % für jeden weiteren Tag, den der Katheter verblieb [92]. Beck et al. [95] stellten bei 86 % der Hunde und Katzen mit einem Zystostomiekatheter eine signifikante Bakteriurie fest, die bei etwa der Hälfte der Tiere subklinisch war.

Diagnose

Die Diagnose der bakteriellen HWI basiert auf den klinischen Symptomen und den Befunden der Urinuntersuchung inklusive quantitativer bakteriologischer Untersuchung. Um ein wirksames Antibiotikum auswählen zu können, sollte ein Resistenztest durchgeführt werden. Eine weiterführende Diagnostik wie Blutuntersuchungen und bildgebende Verfahren ist bei Verdacht auf Prostatitis oder Pyelonephritis und bei rezidivierenden HWI indiziert.

Uringewinnung und -analyse

Der Urin sollte unter sterilen Bedingungen mittels Zystozentese idealerweise unter Ultraschallkontrolle gewonnen werden [2]. Bei Kontraindikationen (z. B. Blutungsneigung, Übergangszellkarzinom, Pyodermie am ventralen Abdomen) kann Katheterurin verwendet werden [102]. Aufgefangener Mittelstrahlurin ist häufig kontaminiert und daher nur eingeschränkt für eine Urinkultur geeignet [17]. Die vollständige Urinuntersuchung umfasst die Bestimmung des spezifischen Gewichts (USG), die Untersuchung mit einem Urin-teststreifen und die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments. Der Urin sollte möglichst frisch untersucht werden. Ist eine zeitnahe Untersuchung nicht möglich, wird empfohlen, den Urin bis zur Untersuchung im Kühlschrank zu lagern, um Veränderungen z. B. durch bakterielle Überwucherung oder Autolyse zu vermeiden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Lagerung im Kühlschrank zur In-vitro-Bildung von Kristallen führen kann [103][104].

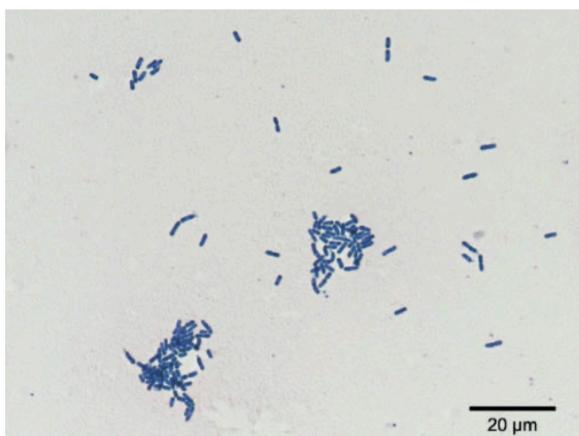
Spezifisches Gewicht Bei Patienten mit HWI variiert das USG. Ein schlecht konzentrierter Urin kann bei einer HWI mit *E. coli* auftreten [64] oder auf prädisponierende Erkrankungen (z. B. Hyperadrenokortizismus, CNE) oder eine Pyelonephritis hinweisen [105].

Teststreifen Ein alkalischer Urin-pH-Wert lässt sich bei einer HWI mit Urease-produzierenden Bakterien wie z. B. *Staphylococcus* spp. oder *Proteus* spp. feststellen [106]. Zu beachten sind der postprandiale Anstieg des Urin-pH-Werts [107] und die Messungenauigkeit des Teststreifens [108]. Bei einer HWI zeigt der Teststreifen häufig eine Proteinurie und eine Hämaturie an [105]. Das Leukozytentestfeld ermittelt das Enzym Leukozyten-Esterase und zeigt beim Hund häufig einen falsch negativen Befund [109]. Manche Uropathogene reduzieren Nitrat zu Nitrit, was prinzipiell durch den Nitrittest detektiert werden kann. Bei Hunden und Katzen ist dieser Test jedoch häufig falsch negativ [110].

Sediment Eine geringgradige Hämaturie ist bei der Untersuchung von Zystozenteseharn iatrogen bedingt. Eine Pyurie (> 3–5 Leukozyten/Hauptgesichtsfeld), meist gleichzeitig mit einer Hämaturie und/oder Proteinurie, bedeutet zunächst, dass wahrscheinlich eine Entzündung des Harntrakts vorliegt. Diese kann infektiös oder nicht infektiös (z. B. durch Urolithiasis oder Neoplasien) bedingt sein [111]. Umgekehrt schließt das Fehlen einer Pyurie eine HWI nicht aus, denn bei fast der Hälfte der Hunde mit positiver Urinkultur findet sich im Urinsediment keine erhöhte Leukozytenzahl [74]. Dies scheint vor allem bei immunsupprimierten Hunden (z. B. mit Diabetes mellitus oder Hyperadrenokortizismus) häufiger der Fall zu sein [29][30]. Bei einer Pyurie in Kombination mit einer Bakteriurie besteht ein hoher Verdacht auf eine bakterielle Besiedelung des Harntrakts. Die Detektierung einer Bakteriurie ist jedoch bei Untersuchung eines ungefärbten Sediments sehr fehleranfällig, weil oft kleine Partikel mit Bakterien verwechselt werden. Die Spezifität im Vergleich zum Goldstandard Urinkultur wird nur mit 76 % angegeben [74]. Falsch-negative Ergebnisse sind ebenfalls möglich, da die Erkennung der Bakterien im Sediment eine hohe Konzentration an koloniebildenden Einheiten (KbE) pro Milliliter erfordert [18]. Wesentlich zuverlässiger ist die Untersuchung eines mit einer modifizierten Schnellfärbung nach Wright (z. B. Diff-Quick-Färbung) gefärbten luftgetrockneten Urinsediments (► **Abb. 5**). Damit lässt sich die Spezifität von 76 % auf 99 % und die Sensitivität von 82 % auf 93 % verbessern [74]. Die Untersuchung des Urinsediments liefert somit hilfreiche Zusatzinformationen, doch ist zur definitiven Diagnose eine Urinkultur nötig [2][81].

Kultureller Erregernachweis

Da sich Bakterien im Urin bei Raumtemperatur schnell vermehren, sollte die Urinkultur möglichst zeitnah angesetzt werden [112]. Ist dies nicht möglich, kann der Urin bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden, was jedoch in 4–5 % der Fälle zu einem falsch-negativen Ergebnis der Urinkultur führt [112][113]. Der Postversand der Proben sollte ebenfalls gekühlt erfolgen [114]. Ein Wachstum von mindestens 10^3 KbE/ml bei Zystozenteseharn gilt als signifikant (► **Tab. 4**). Bei aus einem frisch gelegten Katheter gewonnenen Urin beträgt der Grenzwert 10^4 KbE/ml und bei aufgefangenem Mittelstrahlurin 10^5 KbE/ml. Der Grenzwert für aufgefangenen Urin gilt jedoch nur, wenn dieser direkt nach Entnahme



► **Abb. 5** Gefärbtes Urinsediment (Diff-Quick-Färbung) mit gut erkennbaren Bakterien bei einem Hund mit subklinischer Bakteriurie. Die Urinkultur ergab 10^8 KbE/ml *E. coli*. Quelle: © Medizinische Kleintierklinik, LMU München.

► **Fig. 5** Stained urine sediment (Diff-Quik stain) with easily visible bacteria of a dog with subclinical bacteriuria. Urine culture revealed growth of 10^8 CFU/ml *E. coli*. Source: © Small Animal Clinic, LMU Munich.

gekühlt und innerhalb von 4 Stunden angesetzt wurde. Andernfalls wird die Kultur von aufgefangenem Urin aufgrund des hohen Kontaminationsrisikos nicht empfohlen [17][18]. Die meisten Uropathogene können innerhalb einer Inkubationszeit von 18–24 Stunden nachgewiesen werden, bei manchen Bakterien (z. B. *Corynebacterium* spp.) lassen sich die Kolonien erst nach bis zu 4–7 Tagen identifizieren [40][115]. Bei hohem Verdacht auf eine HWI sollte die Bebrütungsdauer daher mindestens 5 Tage betragen.

Antibiogramm

Bei jeder positiven Urinkultur sollte ein Resistenztest durchgeführt werden, um ein wirksames Antibiotikum auswählen zu können und der Resistenzbildung entgegenzuwirken. Das Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) veröffentlicht international anerkannte Richtlinien, in denen die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Empfindlichkeit der Bakterien genau beschrieben sind. Die Referenzmethode stellt dabei die Mikrodilutionsmethode dar [116]. Das Ergebnis des Resistenztests bildet die Empfindlichkeit der Isolate *in vitro* ab. Die Empfindlichkeit *in vitro* ist aber keine Garantie für eine Wirksamkeit *in vivo*. Beispielsweise können sich *Enterococcus* spp. *in vitro* sensibel für Cephalosporine und Trimethoprim-Sulfamethoxazol erweisen, obwohl sie dies *in vivo* nicht sind [116]. Oder ein Antibiotikum ist zwar *in vitro* wirksam, gelangt aber nicht in ausreichender Konzentration an den Wirkungsort wie z. B. Amoxicillin bei einer Prostatitis, weil es die Blut-Prostata-Schranke nicht überwinden kann [2]. Umgekehrt kann ein gemäß Resistenztest intermediär reagierender Erreger auf ein Antibiotikum ansprechen, wenn es durch renale Ausscheidung eine hohe Konzentration im Urin erreicht wie z. B. Amoxicillin-Clavulansäure [117].

► **Tab. 4** Grenzwerte bei der Interpretation quantitativer Urinkulturen [17][18].

► **Table 4** Cut-off values for the interpretation of quantitative urine cultures [17][18].

Urinprobe	Kontamination (KbE/ml)	Signifikante Bakteriurie (KbE/ml)
Zystozenteseharn	$< 10^3$	$\geq 10^3$
Katheterurin	$< 10^4$	$\geq 10^4$
aufgefangener Mittelstrahlurin	$< 10^5$	$\geq 10^5$

Weiterführende Untersuchungen zur Diagnose der Pyelonephritis

Die Diagnose der Pyelonephritis stellt eine Herausforderung dar. In einer Studie mit 47 Hunden mit histopathologisch diagnostizierter Pyelonephritis hatte der behandelnde Tierarzt diese in 45 % der Fälle nicht als Verdachtsdiagnose angegeben [45]. Als Goldstandard gilt die histopathologische Untersuchung eines Nierenbiopsats und Kultur von durch Pyelozentese gewonnenem Urin [118]. Aufgrund der Invasivität dieser Verfahren wird in der Praxis darauf verzichtet und eine Verdachtsdiagnose gestellt, wenn neben einer positiven Urinkultur entsprechende klinische Symptome und Laborbefunde (entzündliches Leukogramm, Azotämie, aktives Sediment ggf. mit Zylindrurie) vorliegen [45]. Einer aktuellen Studie zufolge bietet eine Kultur mit Pyelozentese-Urin im Vergleich zu einer Kultur mit Zystozentese-Urin keinen Informationsgewinn [119]. Bei immunsupprimierten oder febrilen Tieren wird neben der Urinkultur eine Blutkultur empfohlen [2]. Hinweisend auf eine Pyelonephritis ist zudem eine sonografisch dargestellte Pyelektasie. Diese lag in der Studie von Bouillon et al. [45] bei 66 % der Hunde mit Pyelonephritis vor, doch kann sie auch bei gesunden Hunden oder bei gesteigerter Diurese (z. B. CNE, Infusionstherapie) vorkommen [120]. Weitere potenzielle sonografische Befunde bei einer Pyelonephritis sind eine Dilatation des proximalen Ureters, eine hyperechogene Linie in der Mukosa des Nierenbeckens, eine generalisiert hyperechogene Nierenrinde oder fokale hyper- oder hypoechogene Areale in Nierenmark oder -rinde [121]. Manchmal stellen sich Entzündungsprodukte im Urin als fokales hyperechogenes Material dar [122].

Weiterführende Untersuchungen zur Diagnose der Prostatitis

Bei jedem intaktem Rüden, der mit Symptomen einer Erkrankung der unteren Harnwege vorgestellt wird oder bei dem eine Bakteriurie vorliegt, sollte nach einer zugrundeliegenden Prostatitis gesucht werden. Neben der klinischen inklusive rektalen Untersuchung werden ein Blutbild, ein Serumchemie-Profil und eine sonografische Untersuchung der Prostata empfohlen [2]. Da Prostataabszesse eine perkutane oder chirurgische Drainage erfordern, gilt die Ultraschalluntersuchung der Prostata als obligatorisch [47]. Zur definitiven Diagnose erfolgt idealerweise eine zytologische und bakteriologische Untersuchung von Prostatasekret, das z. B. durch Feinnadelaspiration gewonnen werden kann [2]. Allerdings kommen dieselben Erreger häufig sowohl in der Prostata als auch im

► **Tab. 5** Antibiotika der ersten Wahl zur empirischen Therapie kaniner Harnwegsinfektionen [2].

► **Table 5** First line antimicrobials for empirical treatment of canine urinary tract infections [2].

Infektion	Antibiotikum	Dosierungsempfehlung	Anmerkung
Zystitis	Amoxicillin	11–15 mg/kg 3-mal tgl. p. o.	Beim Resistenztest wird Ampicillin verwendet, um die Wirksamkeit von Amoxicillin vorherzusagen.
	Trimethoprim-Sulfonamide (TSO)	15–30 mg/kg 2-mal tgl. p. o. (Kalkulation basierend auf Gesamtdosis TSO)	Bei Therapiedauer > 7 Tage wird empfohlen aufgrund des Risikos einer Keratoconjunctivitis sicca vor Beginn und während der Therapie einen Schirmer-Tränentest durchzuführen.
Pyelonephritis	Enrofloxacin	5–20 mg/kg 1-mal tgl. p. o., s. c.	Die Dosis sollte möglichst im oberen Bereich der Dosierungsspanne liegen.
	Marbofloxacin	2,7–5,5 mg/kg 1-mal tgl. p. o., s. c., i. v.	–
Prostatitis	Enrofloxacin	siehe Pyelonephritis	siehe Pyelonephritis
	Marbofloxacin	siehe Pyelonephritis	siehe Pyelonephritis
	Trimethoprim-Sulfonamide	siehe Zystitis	siehe Zystitis

Urin vor [20], weshalb oftmals lediglich eine Urinkultur durchgeführt wird [2].

Therapie

Resistenzen und vernünftiger Umgang mit Antibiotika

Die bakterielle HWI ist die zweit- bis dritthäufigste Indikation für den Einsatz von Antibiotika bei Hunden in Europa [123][124]. Jede Antibiotikatherapie birgt das Risiko der Selektion resistenter Erreger [125][126][127][128]. Durch unnötigen Einsatz von (Breit-spektrum-)Antibiotika, subtherapeutische Dosierung oder unangemessene Therapiedauer wird der Selektionsdruck zusätzlich erhöht [129]. In den meisten europäischen Ländern mit geringer Reglementierung des Antibiotikaeinsatzes ist die Resistenzsituation bei HWI von Hunden und Katzen schon jetzt besorgniserregend [60] und manche Autoren postulieren bereits ein Ende des „goldenen Zeitalters der Antibiotika“ [48]. In den skandinavischen Ländern wie Dänemark und Schweden wird der Einsatz von Antibiotika streng reglementiert und überwacht. Erreger von HWI sind in diesen Ländern deutlich weniger resistent als in anderen europäischen Ländern [60]. Vor diesem Hintergrund ist ein vernünftiger und restriktiver Umgang mit Antibiotika essenziell. Dazu gehört zum einen, dass möglichst bei jeder HWI eine Kultur und ein Resistenztest erfolgen, um die Wahl eines wirksamen Antibiotikums zu ermöglichen [2][128][130]. Zum anderen sollten Antibiotika mit einem möglichst engen Wirkspektrum verwendet und die Therapiedauer so kurz wie möglich gewählt werden, um den Selektionsdruck auf die physiologische Bakterienflora weitmöglichst zu minimieren [131]. Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation gelten als für die Humanmedizin kritisch wichtige Antibiotika [132]. Sie sollten daher nicht als Therapeutika der ersten Wahl, sondern nur in ausgewählten Fällen angewendet werden (z. B. bei Resistenz eines Erregers gegen andere Antibiotika) [2]. Seit der Novelle der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TäHaV) im August 2018 gilt für diese Wirkstoffklassen außerdem eine Antibiogrammpflicht und ein Umwidmungsverbot. Die Pflicht zur Er-

stellung eines Antibiogramms gilt darüber hinaus generell bei Umwidmung von Antibiotika [133].

Therapie der sporadischen bakteriellen Zystitis

Da bakterielle HWI beim Hund der häufigste Grund für dem unteren Harntrakt zuzuordnende klinische Symptome sind [11][12][13][14][15], ist eine antibiotische Therapie basierend auf entsprechenden hinweisenden Ergebnissen der Urinuntersuchung ohne Vorliegen einer Urinkultur und eines Antibiogramms möglich (empirische antibiotische Therapie) [2]. Bei Katzen ist der häufigste Grund für derartige klinische Symptome eine idiopathische Zystitis, bei der die Gabe von Antibiotika nicht indiziert ist [134][135][136], weshalb bei dieser Spezies keine empirische antibiotische Therapie erfolgen sollte [2]. Eine gute Alternative zur empirischen antibiotischen Therapie ist eine analgetische, antiinflammatorische Behandlung (z. B. nicht steroidale Antiphlogistika) über 3–4 Tage bis zum Vorliegen der Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung und des Antibiogramms [2]. Diese Empfehlung beruht auf aktuellen Erkenntnissen aus der Humanmedizin. Hier zeigte sich, dass bei 2 Drittel der Frauen mit unkomplizierter akuter Zystitis eine Therapie mit Ibuprofen ausreichte und die Zystitis ohne antibiotische Therapie ausheilte [137][138]. Abgesehen davon können Analgetika an den ersten Tagen zusätzlich zur antibiotischen Therapie eingesetzt werden, um die klinischen Symptome zu verringern [2]. Die empirische Wahl des Antibiotikums beruht optimalerweise auf regionalen Resistenzdaten. Als Antibiotika der ersten Wahl gelten Amoxicillin und Trimethoprim-Sulfonamide (TSO) (► **Tab. 5**). Der Zusatz von Clavulansäure zu Amoxicillin ist nicht immer nötig, weshalb Kombinationspräparate erst bei Unwirksamkeit von Amoxicillin allein eingesetzt werden sollten, um einer Resistenzbildung entgegenzuwirken [2]. Bislang wurde in der Tiermedizin eine deutlich längere Behandlungsdauer für bakterielle HWI empfohlen als in der Humanmedizin [139]. Während die früheren Richtlinien der ISCAID eine Therapiedauer von 7–14 Tagen empfahlen [35], sehen die neuen Richtlinien eine Therapiedauer von 3–5 Tagen vor [2]. Die neue Empfehlung stützt sich vor allem auf 2 aktuelle prospektive randomisierte Studien, bei denen eine 3-tägige Therapie mit TSO oder Enrofloxacin bei Hunden mit unkomplizierter akuter Zystitis

genauso erfolgreich war wie eine 10- bis 14-tägige Therapie mit β -Laktamen [140][141].

Bei einer Zystitis kommt es nach Gabe eines wirksamen Antibiotikums normalerweise innerhalb von 24–48 Stunden zu einer deutlichen Besserung oder zum Verschwinden der klinischen Symptome. Ist dies der Fall, sind keine weiteren Urinkontrollen erforderlich. Wenn das Antibiotikum in vitro unwirksam ist und eine klinische Besserung ausbleibt, sollte die Therapie dem Resistenztest entsprechend umgestellt und der Wirkstoff auf keinen Fall empirisch gewechselt werden. Ist das Antibiotikum in vitro unwirksam, aber es stellt sich eine klinische Besserung ein, wird empfohlen, das Antibiotikum nicht zu wechseln und das Tier nach Abschluss der Behandlung erneut zu untersuchen. Im Fall eines Therapieversagens muss der Patient ebenfalls erneut untersucht und eine Ursachen-suche angestrebt werden [2][35].

Therapie der rezidivierenden bakteriellen Zystitis

Antimikrobielle Therapie

Bei rezidivierenden Zystitiden muss die Wahl des Antibiotikums immer auf den Ergebnissen der Urinkultur und des Resistenztests basieren [2]. Die Vorgängerversion der ISCAID-Richtlinien sah für alle Formen der wiederkehrenden Zystitis eine lange Therapiedauer von 4 Wochen vor [35]. Die aktuellen Richtlinien betonen, dass unter den Begriff der wiederkehrenden Zystitis eine Bandbreite an unterschiedlichen pathologischen Veränderungen fällt. Manche Infektionen gestalten sich relativ unkompliziert und sprechen schnell auf antibiotische Therapie an, andere Infektionen sind hartnäckiger und benötigen eine längere Behandlung. Bei einer Neuinfektion (Rezidiv mit einem anderen Erreger nach erfolgreicher Therapie der initialen Infektion) wird eine Therapiedauer von 3–5 Tagen empfohlen, im Falle einer wieder aufflammenden oder persistierenden Infektion eine Therapiedauer von 7–14 Tagen. Wird eine längere Therapiedauer gewählt, kann 5–7 Tage nach Therapiebeginn eine Urinkultur eingeleitet werden, um die Wirksamkeit des eingesetzten Antibiotikums zu bestätigen. Eine Urinkultur 5–7 Tage nach Absetzen der Antibiose ist hilfreich, um im Fall eines Rezidivs zwischen Neuinfektion und wieder aufflammender Infektion unterscheiden zu können. Ein positiver Befund bedeutet aber nicht zwingend, dass die Therapie fortgeführt werden muss. Die aktuellen ISCAID-Richtlinien betonen, dass das primäre Ziel der Therapie die klinische Heilung und nicht die mikrobiologische Heilung im Sinne eines sterilen Urins ist. Für eine weiterbestehende Bakteriurie bei einem symptomlosen Patienten gelten daher die Empfehlungen zum Management der subklinischen Bakteriurie [2].

Ursachenforschung

Der wichtigste Bestandteil der Therapie der rezidivierenden Zystitis ist die Suche nach zugrundeliegenden Ursachen [2]. Bei einer Neuinfektion, die bei der Hälfte der Rezidive vorliegt [67], stellt sich die Frage, weshalb das Tier anfällig dafür ist. Es gilt also nach prädisponierenden systemischen und lokalen Faktoren zu suchen. In einer retrospektiven Studie mit 100 Hunden mit rezidivierenden Zystitiden konnten solche Faktoren bei 71 Hunden identifiziert werden. Bei etwa der Hälfte der Hunde, bei denen sich das zugrundeliegende Problem beheben ließ, war die HWI langfristig kontrollierbar. Bei Hunden, bei denen eine Behebung der Grundursache nicht möglich war, betrug dieser Anteil lediglich 5% [67].

Bei einer wiederaufflammenden oder persistierenden Infektion, die für 42% der Rezidive verantwortlich ist [67], stellt sich die Frage, warum der Erreger nicht oder nicht langfristig eliminiert werden konnte. Zum einen ist es möglich, dass die antibiotische Therapie nicht korrekt gewählt oder durchgeführt wurde. Beispielsweise weil das gewählte Antibiotikum nicht in ausreichender Konzentration an den Wirkungsort gelangen konnte, der Erreger gegen das Antibiotikum resistent ist oder die Besitzer das Antibiotikum nicht zuverlässig verabreicht haben [2][142]. Letzteres scheint besonders bei 3-mal täglicher Gabe ein Problem darzustellen [143]. Zum anderen kann es sein, dass sich die Erreger in einer Nische innerhalb des Harntrakts befinden, in der sie von dem Antibiotikum nicht erreicht werden. Beispiele hierfür sind infektionsinduzierte Harnsteine, Prostatitis, Pyelonephritis oder intrazelluläre Infektionen mit *E. coli* [2][48][142].

Sinnvolle weiterführende Untersuchungen zur Identifikation prädisponierender Faktoren für rezidivierende HWI sind neben einem Blutbild und einem Serumchemie-Profil, eine sonografische und röntgenologische Untersuchung des Abdomens. Bei individuellen Patienten können zudem Kontrastmitteldarstellungen oder eine Zystoskopie zur Identifizierung struktureller Abnormalitäten (z. B. ektopische Ureteren oder Neoplasien) indiziert sein [2][44][144].

Präventive Therapie

Trotz umfangreicher Diagnostik kann bei manchen Hunden keine zugrundeliegende Ursache identifiziert werden oder die festgestellte Ursache lässt sich nicht beheben [67]. In diesen Fällen kann mit präventiven Maßnahmen versucht werden, die Häufigkeit der wiederkehrenden HWI zu verringern.

Prophylaktische Antibiose Eine aktuelle humanmedizinische Studie [145] belegte den protektiven Effekt einer prophylaktischen Behandlung durch dauerhafte niedrig dosierte Antibiotikagabe, zeigte aber auch, dass dieses Vorgehen zu einer klaren Selektion resistenter Erreger führt. Die Autoren warnen davor, dass die resistenten Erreger eine Gefahr für das Individuum wie auch für die öffentliche Gesundheit darstellen. In der Tiermedizin gibt es keine publizierten Studien zu diesem Thema, eine Selektion für resistente Erreger ist jedoch auch hier zu erwarten. Eine prophylaktische antibiotische Therapie bei Hund und Katze ist daher als überaus kritisch zu bewerten und kann ausdrücklich nicht empfohlen werden [2].

Alternative Therapieansätze Es gibt eine Reihe alternativer Therapieansätze. Aufgrund der mangelhaften Evidenz für die verschiedenen Therapieformen wird in den aktuellen ISCAID-Richtlinien jedoch für keine der folgenden Optionen eine Empfehlung ausgesprochen [2].

Der Wirkmechanismus der Proanthocyanidine (PAC), die aktive Substanz der **Cranberrys**, ist nicht vollständig geklärt. In vitro verhindern sie die Adhäsion von UPEC mittels P-Fimbrien an menschliche, kanine und feline Uroepithelzellen [146][147][148][149]. Nach einer experimentellen Studie bei Hunden und Katze hängt dieser Effekt stark von der Dosis des Cranberry-Extrakts ab [149]. In der Humanmedizin kommt eine aktuelle große Metaanalyse klinischer Studien zu dem Schluss, dass Cranberry-Produkte das Ri-

siko einer erneuten HWI bei ansonsten gesunden Frauen um 26% senken, aber zur Bestätigung dieser Beobachtung größere Studien von hoher Qualität nötig sind [150]. In der Tiermedizin ist der Effekt von Cranberry-Präparaten *in vivo* kaum erforscht. In einer klinischen Studie wurden 6 Hunde mit wiederkehrenden HWI mit einem Cranberry-Extrakt behandelt und kein Patient entwickelte innerhalb von 6 Monaten eine weitere HWI [146]. In einer prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Studie mit 94 Hunden mit einem Bandscheibenvorfall reduzierte die orale Gabe von Cranberry-Extrakt das Risiko für eine Bakteriurie nicht [88].

Der Zucker **D-Mannose** bindet kompetitiv an das Lektin FimH der Typ-1-Fimbrien von UPEC und verhindert dadurch die bakterielle Adhäsion an das Uroepithel [151]. In einer prospektiven Studie mit 308 Frauen mit wiederkehrenden HWI senkte die orale Gabe von D-Mannose-Pulver die Rate an HWI statistisch signifikant bei gleichwertiger Wirkung und signifikant weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer präventiven Therapie mit Nitrofurantoin [152]. Ein Problem bei der Therapie mit Mannosiden ist die Bioverfügbarkeit, da sie durch Enzyme im Darm und im Plasma hydrolysiert werden und dann nicht in ausreichender Konzentration im Urin vorliegen. In der pharmakologischen Forschung wird daher an der Entwicklung neuer FimH-Antagonisten mit hoher Potenz und guter Bioverfügbarkeit geforscht [153]. In der Tiermedizin fehlen klinische Studien zur Effektivität von D-Mannose.

Das Konzept der **bakteriellen Interferenz** ist der Einsatz wenig virulenter, apathogener Bakterien, die den Harntrakt besiedeln und dadurch vor Infektionen mit pathogenen Bakterien schützen. Zu den Mechanismen gehören die Konkurrenz um Nährstoffe und Bindungsstellen, die Produktion antibakterieller Substanzen, die Verhinderung der Biofilmbildung und die Modulation der Immunantwort des Wirts [154]. Diese Therapieform ist in der Human- und Tiermedizin noch in der Entwicklungsphase, aber erste Ergebnisse sind vielversprechend. So zeigten in einer Pilotstudie 4 von 9 Hunden mit wiederkehrenden HWI innerhalb von 14 Tagen nach intravesikaler Applikation eines *E. coli*-Isolats, das von einem Menschen mit asymptomatischer Bakteriurie gewonnen worden war, keine klinischen Symptome mehr [155]. Ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet für diese Therapieform stellt die Prävention katheterassoziierter HWI dar [156].

Vaginal oder oral applizierte Probiotika beruhen ebenfalls auf dem Prinzip der bakteriellen Interferenz. In einer Studie mit 100 Frauen mit rezidivierenden HWI ließ sich das Risiko für weitere Episoden zwar durch intravaginale Applikation von Laktobazillen signifikant senken [157], doch konnte in zwei Metaanalysen die Wirksamkeit oral oder vaginal applizierter Probiotika nicht bestätigt werden [158][159]. In der Tiermedizin gibt es bislang nur 2 Studien auf diesem Gebiet. Sie zeigten, dass sich die Zusammensetzung der vaginalen mikrobiellen Flora bei kastrierten Hündinnen mit und ohne wiederkehrende HWI nicht unterscheidet [160] und dass die orale Gabe von Probiotika bei gesunden kastrierten Hündinnen keinen Effekt auf die vaginale mikrobielle Flora hat [161]. Aus diesem Grund erscheint die Gabe von Probiotika bei der Hündin aktuell nicht sehr vielversprechend.

Als **sonstige alternative Therapieansätze** sind beschrieben:

- Bakteriophagen (Viren, die Bakterien infizieren und dann lysieren) wurden bisher *in vitro* an kaninen und felines UPEC-Isolaten getestet [162].

- Methenaminsalze wie Methenaminhippurat werden im sauren Urin zum antibakteriell wirksamen Formaldehyd hydrolysiert [163]. Problematisch bei diesem Wirkstoff ist, dass keine tiermedizinischen Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen und Methenaminsalze im deutschsprachigen Raum wegen der potenziell kanzerogenen Wirkung des Formaldehyds nicht verfügbar sind [164].
- Verträglichkeit und Wirksamkeit einer lokalen Therapie mit diversen intravesikal applizierten Substanzen wie Antibiotika oder Antiseptika sind ebenfalls nicht ausreichend belegt [35][44].
- Eine humanmedizinische prospektive Studie konnte einen positiven Effekt des Phytotherapeutikums Angocin Anti-Infekt N[®] (enthält die antibakteriell wirksamen Inhaltsstoffe Meerrettichwurzelextrakt und Kapuzinerkressekraut) bei der Rezidivhäufigkeit wiederkehrender HWI nachweisen [165]. Entsprechende tiermedizinische Studien liegen nicht vor.
- Die Forschung in der Humanmedizin beschäftigt sich auch mit der Entwicklung von Impfstoffen gegen UPEC oder andere Erreger von HWI. Vor allem die Heterogenität der Erreger stellt dabei eine große Hürde dar [166]. In der Humanmedizin zugelassen und in der S3-Leitlinie zur Prävention rezidivierender HWI empfohlen sind die Immunprophylaktika UroVaxom[®] (enthält Zellwandbestandteile von 18 UPEC-Stämmen) und StroVac[®] (enthält 10 inaktivierte Uropathogene) [164]. In der Veterinärmedizin fehlen Studien und Empfehlungen zum Thema Impfstoffe. Es besteht die Möglichkeit, eine Autovakzine für den individuellen Hund herstellen zu lassen. Dabei wird der bakterielle Erreger aus dem Urin des Patienten isoliert, in Reinkultur vermehrt und anschließend inaktiviert [167]. Allerdings fehlen auch hierzu bislang klinische Studien, sodass keine Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden kann.

Therapie der Pyelonephritis

Bei Verdacht auf akute Pyelonephritis ist i. d. R. eine sofortige empirische intravenöse antibiotische Therapie angezeigt. Bei stabilen Patienten mit normaler Futteraufnahme kann auch eine orale antibiotische Therapie in Betracht gezogen werden. Bei der empirischen Wahl des Antibiotikums muss darauf geachtet werden, dass es eine ausreichende Konzentration in Gewebe hat und gegen Enterobakterien wirksam ist. Als Antibiotika der ersten Wahl werden daher Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. Generation empfohlen. Zu beachten ist, dass seit der letzten Änderung der TäHaV für diese Wirkstoffklassen eine Pflicht zur Einleitung einer Urinkultur mit Resistenztest gilt. Nach Erhalt des Ergebnisses des Resistenztests muss die Wahl des Antibiotikums reevaluiert werden [2].

Bislang wurde in der Tiermedizin eine Therapiedauer von 4–6 Wochen empfohlen [35]. In der Humanmedizin wird bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis bei Kindern und Frauen lediglich eine Therapiedauer von bis zu 2 Wochen empfohlen [139][168]. In den aktuellen ISCAID-Richtlinien wurde die empfohlene Therapiedauer daher auf 10–14 Tage verkürzt. Hintergrund ist, dass derzeit keine Studien zur optimalen Therapiedauer bei Hunden und Katzen vorliegen und die Arbeitsgruppe keinen plausiblen Grund dafür sieht, dass Hunde und Katzen eine längere Behandlung als Men-

schen benötigen sollten [2]. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinbefinden oder eingeschränkter Nierenfunktion sind außerdem eine intravenöse Flüssigkeitstherapie und eine symptomatische Therapie indiziert [36]. Urinkontrollen unter antibiotischer Therapie werden nicht mehr generell empfohlen. Ein bis 2 Wochen nach Absetzen der Antibiose sollte in jedem Fall eine Urinuntersuchung inklusive Kultur eingeleitet werden. Ebenso wie bei wiederkehrenden HWI ist im Fall einer positiven Kultur zwischen einer Indikation zur erneuten antibiotischen Therapie und dem Vorliegen einer SB zu differenzieren [2].

Therapie der Prostatitis

Abszesse der Prostata müssen entweder chirurgisch oder via ultraschallgeleiteter perkutaner Drainage entleert werden [169]. Bei der antibiotischen Therapie muss berücksichtigt werden, dass die Blut-Prostata-Schranke die Penetration vieler Antibiotika in das Prostatagewebe limitiert [2]. Die Durchlässigkeit dieser Barriere ist bei einer akuten Prostatitis zwar erhöht, das Ausmaß beim individuellen Patienten aber kaum vorhersagbar, weshalb die Verwendung von prostatagängigen Antibiotika (lipophil, leicht alkalisch, hoher pK_a -Wert) [170] sowohl bei der chronischen als auch bei der akuten Prostatitis empfohlen wird [2]. Enrofloxacin [171] und Trimethoprim (aber nicht Sulfonamide) [172] gelangen nachgewiesenermaßen in adäquater Konzentration in die canine Prostata. Fluorchinolone und alternativ TSO werden daher als Antibiotika der ersten Wahl empfohlen. Clindamycin und Makrolide sind ebenfalls prostatagängig, aber aufgrund ihrer fehlenden Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien für die empirische Therapie ungeeignet. Die Anwendung von Fosfomycin sollte für Infektionen mit multi-resistenten gramnegativen Erregern reserviert sein [2].

Zur optimalen Therapiedauer gibt es keine veterinärmedizinischen Studien. Die aktuellen ISCAID-Richtlinien empfehlen 4 Wochen bei akuter Prostatitis und 4–6 Wochen bei chronischer Prostatitis und betonen, dass je nach individuellem Fall eine kürzere Dauer ausreichen könnte (z. B. bei kastrierten Rüden mit schnellem klinischem Ansprechen auf die Therapie) wie auch eine längere Dauer (z. B. bei Prostata-Abszessen oder intakten Rüden) nötig sein kann [2]. Da häufig eine zugrundeliegende benigne Prostatatyperplasie (BPH) besteht [170], wird bei allen Rüden eine Kastration empfohlen [2]. Manche Autoren empfehlen vor einer chirurgischen Kastration eine antibiotische Behandlung über 5–7 Tage, um das postoperative Risiko eines vernarbten Samenstrangs zu reduzieren [47][173]. Wie hilfreich die Kastration ist, zeigt eine Studie an Rüden mit experimenteller *E. coli*-Prostatitis: Die Kastration war sogar als alleinige Therapie wirksam und beschleunigte die Heilung deutlich [174]. Alternativ kann eine chemische Kastration mit subkutaner Implantation eines Deslorelin-Chips versucht werden [170]. In Fällen, in denen die Besitzer keine Kastration möchten, oder bei Zuchtrüden sollte eine medikamentöse Therapie der BPH (z. B. mit Finasterid oder Osateronacetat) durchgeführt werden [2][170]. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs ist es prinzipiell möglich, Prostatasekret oder Urin erneut kulturell zu untersuchen, doch wird dies in den aktuellen ISCAID-Richtlinien nicht empfohlen. Stattdessen sollte der Therapieerfolg anhand der klinischen Symptome und ultrasonografischer Kontrollen von Größe und Architektur der Prostata evaluiert werden [2].

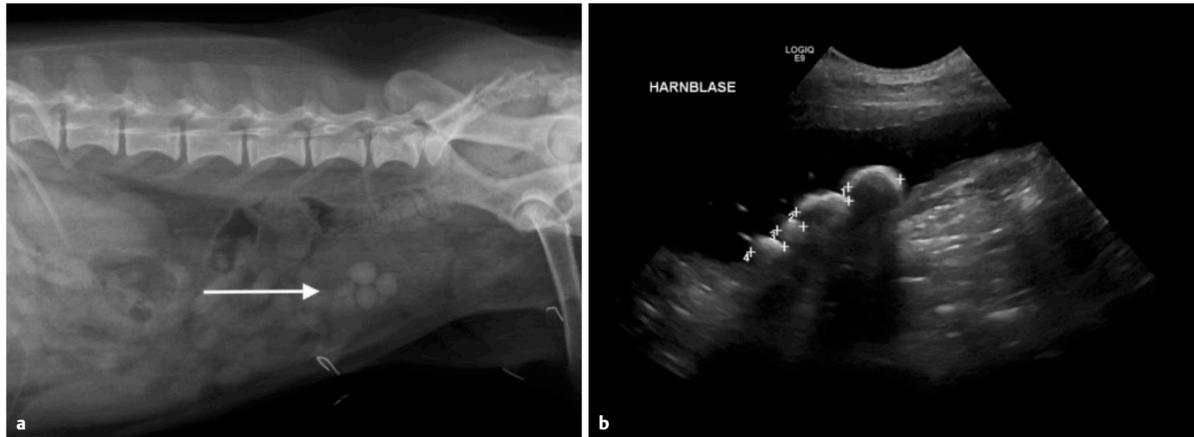
Therapie der subklinischen Bakteriurie

Aktuell herrscht in der Tiermedizin aufgrund der mangelhaften Datengrundlage große Unsicherheit über die klinische Relevanz und das optimale Management der subklinischen Bakteriurie [2]. In der Humanmedizin belegt eine aktuelle Metaanalyse von 50 Studien mit 7088 Patienten, dass eine antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (ASB) bei Patienten ohne Risikofaktoren wie auch bei Patienten mit Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, geriatrische Patienten, erfolgte Nierentransplantation) keinerlei Vorteile bringt [175]. Stattdessen liegt eine belastbare Evidenz vor, dass die antibiotische Therapie der ASB mit negativen Folgen wie Medikamentennebenwirkungen und Entwicklung von Antibiotikaresistenzen assoziiert ist [19]. Bei Frauen mit rezidivierenden HWI erhöht die antibiotische Behandlung der ASB das Risiko für weitere klinische Episoden, weshalb man sogar von einem schützenden Effekt der ASB ausgeht [176]. Die aktuellen humanmedizinischen Richtlinien raten daher von einer antibiotischen Therapie der ASB bei fast allen Patientengruppen (auch pädiatrische oder geriatrische Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus, Rückenmarkserkrankungen oder Harnkathetern) ab. Eine Therapie der ASB wird nur bei schwangeren Frauen und Patienten vor invasiven oder minimalinvasiven urologischen Eingriffen empfohlen [19][175].

Die Erkenntnisse aus der Humanmedizin lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf Hunde und Katzen übertragen. Problematisch ist vor allem die schwere Erkennbarkeit subtiler Symptome. Noch schwieriger gestaltet sich dies z. B. bei Tieren mit Paraparese [2]. Es gibt allerdings vergleichbare Patientengruppen in der Humanmedizin (z. B. Menschen mit Lähmungen oder Demenz) und bei diesen wird eine generelle Therapie der ASB ebenfalls nicht empfohlen, sondern nur bei bestimmten Symptomen wie z. B. Fieber [177]. In der Tiermedizin gibt es bisher keine Belege für eine Schädlichkeit der SB im Sinne eines höheren Risikos für die Entwicklung einer Zystitis oder anderer Komplikationen. In einer Studie hatten 9 von 101 gesunden Hündinnen eine SB vor und keine der Hündinnen entwickelte in einem Zeitraum von 3 Monaten klinische Symptome einer HWI [21]. Bei chronisch gelähmten Hunden war die SB nicht mit Fieber oder der Überlebenszeit assoziiert [84]. Auch bei älteren Katzen konnte kein negativer Effekt der SB auf Überlebenszeit oder Entwicklung von Nephropathien festgestellt werden [178]. Im Gegenteil, derzeit wird die experimentelle Kolonisation mit apathogenen *E. coli* sogar als neue Therapieform bei Hunden mit rezidivierenden HWI erforscht. Dies lässt weiterhin vermuten, dass es sich bei der SB um eine gutartige bakterielle Besiedelung des Harntrakts handelt [155].

Die aktuelle Empfehlung in der Tiermedizin lautet, die SB nicht zu behandeln. Eine Indikation zur antibiotischen Therapie besteht auch bei einer Pyurie oder einer hohen Anzahl an KBE/ml oder resistenten Erregern nicht [2]. In folgenden Fällen kann eine Therapie in Erwägung gezogen werden:

- Patienten mit besonders hohem Risiko einer aufsteigenden oder systemischen Infektion
- Verdacht auf Pyelonephritis
- Verdacht, dass die Harnblase Quelle einer Infektion außerhalb des Harntrakts ist
- vor chirurgischen oder endoskopischen Eingriffen am Harntrakt



► **Abb. 6** Infektionsinduzierte Struvituroolithiasis bei einer Hündin. **a** Röntgenaufnahme (rechts-lateral) des Abdomens. Mehrere runde mineraldichte Strukturen von bis zu 1,2 cm Durchmesser zeigen sich zentral auf Höhe der Harnblase (Pfeil). **b** Sagittales Ultraschallbild der Harnblase (Hund in Rückenlage). Anliegend an die dorsale Harnblasenwand stellen sich mehrere hyperechogene runde Strukturen mit bis zu 0,88 cm Durchmesser und distaler Schallauslöschung dar. Hierbei handelt es sich um sedimentierte Harnblasensteine. Quelle: © Medizinische Kleintierklinik, LMU München.

► **Fig. 6** Infection-induced struvite urolithiasis in a female dog. **a** Abdominal radiograph (right-lateral recumbency). There are multiple round structures visible with a diameter of up to 1.2 cm with mineral opacity centrally located in the area of the urinary bladder (arrow). **b** Sagittal ultrasound image of the bladder (dog in dorsal recumbency). There are several hyperechoic round structures up to 0.88 cm in diameter with distal acoustic shadowing adjacent to the dorsal bladder wall representing sedimented uroliths. Source: © Small Animal Clinic, LMU Munich.

- bei Tieren mit Diabetes mellitus, wenn die SB als Ursache für Insulinantagonismus oder Ketose infrage kommt
- Infektion mit plaquebildenden Bakterien (*Corynebacterium urealyticum*) aufgrund des Risikos einer enkrustierenden Zystitis [39][40]
- Infektion mit Ureasebildnern (z. B. *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp.) aufgrund des Risikos der Bildung von Struvitsteinen [106] (► **Abb. 6**)

In der Zukunft kann bei schwierigen Fällen vielleicht die Bestimmung der Virulenz der Erreger [54], eine Analyse der Zytokine im Urin [179] oder die Bestimmung von Markern, die auf eine Nierenschädigung hinweisen (z. B. „neutrophil gelatinase-associated lipocalin“ oder „kidney injury molecule-1“) [180], bei der Entscheidung helfen, welche Patienten mit SB möglicherweise von einer Therapie profitieren und welche nicht.

Prognose

Die Prognose bei der Therapie von HWI ist stark abhängig von Lokalisation und Schweregrad. Bei sporadischen Zystitiden verschwinden die klinischen Symptome in der Regel innerhalb von 24–48 Stunden nach Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie [140]. Eine ältere Studie gab die Prävalenz der wiederkehrenden HWI mit 0,3 % der Klinikpopulation an, weshalb man davon ausging, dass die allermeisten HWI bei Hunden unkompliziert und nicht rezidivierend sind [61]. In aktuellen Studien liegt die Rezidivrate allerdings bei ca. 30 % [46][140]. Entscheidend für die Prognose der wiederkehrenden HWI ist, ob eine zugrundeliegende Ursache identifiziert und behandelt werden kann [67]. Bei Hündinnen mit rezidivierenden HWI lag die Anzahl der klinischen Episoden

bei 2–15 [160]. Dies unterstreicht, wie hartnäckig wiederkehrende HWI im Einzelfall sein können.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Im Bereich der Klassifikation, Diagnose und Therapie der HWI des Hundes gab es in den letzten Jahren viele Neuerungen. Wichtigste Antriebskraft ist die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. Neue nicht antibiotische Therapieoptionen werden erforscht und ein vernünftiger und restriktiver Umgang mit Antibiotika wird immer wichtiger. Insbesondere sollte die subklinische Bakteriurie nur in Ausnahmefällen antibiotisch therapiert werden. Das Befolgen von Richtlinien für das ideale Management der HWI steigert nicht nur den Therapieerfolg, sondern leistet auch einen Beitrag zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzen.

Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

Das Literaturverzeichnis ist online verfügbar (doi: 10.1055/a-1220-1950).

Literaturverzeichnis (online verfügbar doi: 10.1055/a-1220-1950)

- 1** Smee N, Loyd K, Grauer G. UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49: 1-7 doi:10.5326/JAAHA-MS-5943
- 2** Weese JS, Blondeau J, Boothe D. et al. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J* 2019; 247: 8-25 DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.02.008.
- 3** Barsanti JA. Genitourinary Infections. In: Greene CE. ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2012: 1013-1044
- 4** Johnson JR, Kaster N, Kuskowski MA. et al. Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 337-345 DOI: 10.1128/jcm.41.1.337-345.2003.
- 5** Pressler BM, Vaden SL, Lane IF. et al. *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 263-270
- 6** Kruger JM, Osborne CA, Wise AG. et al. Viruses and Urinary Tract Disease. In: Bartges J, Polzin DJ. ed. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ames, IA: 50014: Wiley-Blackwell; 2011: 725-733 DOI: 10.1002/9781118785546.ch73
- 7** Basso W, Spanhauer Z, Arnold S. et al. *Capillaria plica* (syn. *Pearsonema plica*) infection in a dog with chronic pollakiuria: challenges in the diagnosis and treatment. *Parasitol Int* 2014; 63: 140-142 doi:10.1016/j.parint.2013.09.002
- 8** Mariacher A, Millanta F, Guidi G. et al. Urinary capillariosis in six dogs from Italy. *Open Vet J* 2016; 6: 84-88 DOI: 10.4314/ovj.v6i2.3.
- 9** Pressler BM, Gookin JL, Sykes JE. et al. Urinary tract manifestations of protothecosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 115-119
- 10** Ling GV. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1162-1164
- 11** Brložnik M, Šterk K, Zdovc I. Prevalence and resistance patterns of canine uropathogens in regard to concurrent diseases. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2016; 129: 340-350
- 12** Passmore CA, Sherington J, Stegemann MR. Efficacy and safety of cefovecin (Convenia) for the treatment of urinary tract infections in dogs. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 139-144 doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00231.x

- 13** Sorensen TM, Bjornvad CR, Cordoba G. et al. Effects of diagnostic work-up on medical decision-making for canine urinary tract infection: an observational study in Danish small animal practices. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 743-751 DOI: 10.1111/jvim.15048.
- 14** Sorensen TM, Holmslykke M, Nordlund M. et al. Pre-test probability of urinary tract infection in dogs with clinical signs of lower urinary tract disease. *Vet J* 2019; 247: 65-70 DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.03.003.
- 15** Windahl U, Holst BS, Nyman A. et al. Characterisation of bacterial growth and antimicrobial susceptibility patterns in canine urinary tract infections. *BMC Vet Res* 2014; 10: 217
- 16** Burton EN, Cohn LA, Reinero CN. et al. Characterization of the urinary microbiome in healthy dogs. *PLoS One* 2017; 12: e0177783 DOI: 10.1371/journal.pone.0177783.
- 17** Sorensen TM, Jensen AB, Damborg P. et al. Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *Vet J* 2016; 216: 168-173 DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.08.007.
- 18** Bartges JW. Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 923-933 doi:10.1016/j.cvsm.2004.03.001
- 19** Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e83-e110 DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
- 20** Black GM, Ling GV, Nyland TG. et al. Prevalence of prostatic cysts in adult, large-breed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 177-180
- 21** Wan SY, Hartmann FA, Jooss MK. et al. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 106-112 DOI: 10.2460/javma.245.1.106.
- 22** McGhie JA, Stayt J, Hosgood GL. Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures. *Aust Vet J* 2014; 92: 33-37 doi:10.1111/avj.12140
- 23** Willems A, Paepe D, Marynissen S. et al. Results of screening of apparently healthy senior and geriatric dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 81-92 DOI: 10.1111/jvim.14587.
- 24** Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA. et al. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 239-243

- 25** Ihrke PJ, Norton AL, Ling GV. et al. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 43-46
- 26** Peterson AL, Torres SM, Rendahl A. et al. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 201-e243 DOI: 10.1111/j.1365-3164.2012.01044.x.
- 27** Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005; 16: 81-86
- 28** Koutinas AF, Heliadis N, Saridomichelakis MN. et al. Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: a cohort study. *Vet Microbiol* 1998; 63: 109-116
- 29** McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD. et al. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 541-544
- 30** Forrester SD, Troy GC, Dalton MN. et al. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 557-560
- 31** Foster JD, Krishnan H, Cole S. Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2018; 252: 1257-1262
- 32** Lamoureux A, Da Riz F, Cappelle J. et al. Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: a retrospective study of 201 cases. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 640-647 DOI: 10.1111/jvim.15434.
- 33** Wynn SG, Witzel AL, Bartges JW. et al. Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in morbidly obese dogs. *PeerJ* 2016; 4: e1711 DOI: 10.7717/peerj.1711.
- 34** Palamara JD, Bonczynski JJ, Berg JM. et al. Perioperative cefovecin to reduce the incidence of urinary tract infection in dogs undergoing hemilaminectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016; 52: 297-304 DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6469.
- 35** Weese JS, Blondeau JM, Boothe D. et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet Med Int* 2011; Article ID 263768 1-9 DOI: 10.4061/2011/263768.
- 36** Sykes JE, Westropp JL. Bacterial Infections of the Genitourinary Tract. In: Sykes JE. ed. *Canine and Feline Infectious Diseases*. Saint Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2014: 871-885 doi:10.1016/B978-1-4377-0795-3.00089-2

- 37** Merkel LK, Lulich J, Polzin D. et al. Clinicopathologic and microbiologic findings associated with emphysematous cystitis in 27 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2017; 53: 313-320 DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6722.
- 38** Meria P, Desgrippes A, Arfi C. et al. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998; 160: 3-9
- 39** Maurey C, Boulouis HJ, Canonne-Guibert M. et al. Clinical description of *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infections in 11 dogs and 10 cats. *J Small Anim Pract* 2019; 60: 239-246 DOI: 10.1111/jsap.12973.
- 40** Bailiff NL, Westropp JL, Jang SS. et al. *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infection in dogs and cats: 7 cases (1996–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1676-1680
- 41** Biegen VR, Slusser PG, Fischetti AJ. et al. Successful treatment of encrusted cystitis associated with *Staphylococcus pseudintermedius* infection in the urinary bladder of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242: 798-802
- 42** Duffy M, Gallagher A. Encrusted cystitis with suspected ureteral obstruction following cystoscopic-guided laser ablation of ectopic ureters in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018; 54: 117-123 doi:10.5326/JAAHA-MS-6392
- 43** Martinez I, Mattoon JS, Eaton KA. et al. Polypoid cystitis in 17 dogs (1978–2001). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 499-509
- 44** Olin SJ, Bartges JW. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015; 45: 721-746 doi:10.1016/j.cvsm.2015.02.005
- 45** Bouillon J, Snead E, Caswell J. et al. Pyelonephritis in dogs: Retrospective study of 47 histologically diagnosed cases (2005–2015). *J Vet Intern Med* 2018; 32: 249-259 DOI: 10.1111/jvim.14836.
- 46** Wong C, Epstein SE, Westropp JL. Antimicrobial susceptibility patterns in urinary tract infections in dogs (2010–2013). *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1045-1052 doi:10.1111/jvim.13571
- 47** Johnston S, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV. et al. Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci* 2000; 60: 405-415
- 48** Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 269-284 DOI: 10.1038/nrmicro3432.
- 49** Osborne CA, Lees GE. Bacterial Infections of the canine and feline Urinary Tract. In: Osborne CA, Finco DR. ed. *Canine and feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995: 759-797

- 50** Schaeffer AJ. What do we know about the urinary tract infection-prone individual?. *J Infect Dis* 2001; 183: S66-S69
- 51** Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B. et al. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1139-1149 DOI: 10.1007/s00467-013-2513-9.
- 52** Thompson MF, Litster AL, Platell JL. et al. Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens. *Vet J* 2011; 190: 22-27 DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.11.013.
- 53** Melican K, Sandoval RM, Kader A. et al. Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1001298 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001298.
- 54** Mabbett AN, Ulett GC, Watts RE. et al. Virulence properties of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol* 2009; 299: 53-63 DOI: 10.1016/j.ijmm.2008.06.003.
- 55** Blanco M, Blanco JE, Alonso MP. et al. Virulence factors and O groups of *Escherichia coli* isolates from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 191-198
- 56** Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J. et al. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 449-468 DOI: 10.1038/nrurol.2011.100.
- 57** Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001; 69: 4572-4579 doi:10.1128/IAI.69.7.4572-4579.2001
- 58** Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007; 4: e329 DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329.
- 59** Ling GV, Norris CR, Franti CE. et al. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). *J Vet Intern Med* 2001; 15: 341-347
- 60** Marques C, Gama LT, Belas A. et al. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res* 2016; 12: 213 DOI: 10.1186/s12917-016-0840-3.
- 61** Norris CR, Williams BJ, Ling GV. et al. Recurrent and persistent urinary tract infections in dogs: 383 cases (1969–1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 484-492
- 62** Hall JL, Holmes MA, Baines SJ. Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens. *Vet Rec* 2013; 173: 549 doi:10.1136/vr.101482

63 Naber KG, Schito G, Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175 DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

64 Teichmann-Knorrn S, Dorsch R. Signifikante Bakteriurie der Katze: bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie. Eine aktuelle Übersicht. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2018; 46: 247-259 doi:10.15654/TPK-180521

65 Moyaert H, Morrissey I, de Jong A. et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath Results. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 391-403 doi:10.1089/mdr.2016.0110

66 KuKanich KS, Lubbers BV. Review of enterococci isolated from canine and feline urine specimens from 2006 to 2011. *J Am Anim Hosp Assoc* 2015; 51: 148-154 doi:10.5326/JAAHA-MS-6070

67 Seguin MA, Vaden SL, Altier C. et al. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 622-631

68 McMeekin CH, Hill KE, Gibson IR. et al. Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from canine urinary samples submitted to a New Zealand veterinary diagnostic laboratory between 2005–2012. *N Z Vet J* 2017; 65: 99-104 doi:10.1080/00480169.2016.1259594

69 Hoffman JM, Lourenco BN, Promislow DEL. et al. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 681-690 doi:10.1111/jsap.12904

70 Hess RS, Saunders HM, Winkle TJV. et al. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1166-1173

71 Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *J Vet Intern Med* 2006; 20: 547-555

72 Feldman EC, Hoar B, Pollard R. et al. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987–2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 756-761

73 Thornton LA, Burchell RK, Burton SE. et al. The effect of urine concentration and pH on the growth of *Escherichia Coli* in canine urine in vitro. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 752-756 doi:10.1111/jvim.15045

74 Swenson CL, Boisvert AM, Kruger JM. et al. Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 1282-1289

- 75** Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW. et al. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 317-322 doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00065.x
- 76** Simpson AC, Schissler JR, Rosychuk RAW. et al. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Vet Dermatol* 2017; 28: 485-e113 doi:10.1111/vde.12450
- 77** Hammel SP, Bjorling DE. Results of vulvoplasty for treatment of recessed vulva in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 79-83
- 78** Lightner BA, McLoughlin MA, Chew DJ. et al. Episioplasty for the treatment of perivulvar dermatitis or recurrent urinary tract infections in dogs with excessive perivulvar skin folds: 31 cases (1983–2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1577-1581
- 79** Berent AC, Weisse C, Mayhew PD. et al. Evaluation of cystoscopic-guided laser ablation of intramural ectopic ureters in female dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 716-725
- 80** Ho LK, Troy GC, Waldron DR. Clinical outcomes of surgically managed ectopic ureters in 33 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 196-202 doi:10.5326/JAAHA-MS-5495
- 81** Holt PE, Moore AH. Canine ureteral ectopia: an analysis of 175 cases and comparison of surgical treatments. *Vet Rec* 1995; 136: 345-349
- 82** Ling GV, Franti CE, Johnson DL. et al. Urolithiasis in dogs. III: Prevalence of urinary tract infection and interrelations of infection, age, sex, and mineral composition. *Am J Vet Res* 1998; 59: 643-649
- 83** Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE. et al. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 828-833 doi:10.1111/jvim.12578
- 84** Rafatpanah Baigi S, Vaden S, Olby NJ. The frequency and clinical implications of bacteriuria in chronically paralyzed dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1790-1795 doi:10.1111/jvim.14854
- 85** Bubenik L, Hosgood G. Urinary tract infection in dogs with thoracolumbar intervertebral disc herniation and urinary bladder dysfunction managed by manual expression, indwelling catheterization or intermittent catheterization. *Vet Surg* 2008; 37: 791-800 doi:10.1111/j.1532-950X.2008.00452.x
- 86** Levine JM, Levine GJ, Boozer L. et al. Adverse effects and outcome associated with dexamethasone administration in dogs with acute thoracolumbar intervertebral disk herniation: 161 cases (2000–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 411-417

- 87** Olby NJ, MacKillop E, Cerda-Gonzalez S. et al. Prevalence of urinary tract infection in dogs after surgery for thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1106-1111
- 88** Olby NJ, Vaden SL, Williams K. et al. Effect of cranberry extract on the frequency of bacteriuria in dogs with acute thoracolumbar disk herniation: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 60-68 doi:10.1111/jvim.14613
- 89** Stiffler KS, Stevenson MA, Sanchez S. et al. Prevalence and characterization of urinary tract infections in dogs with surgically treated type 1 thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *Vet Surg* 2006; 35: 330-336 doi:10.1111/j.1532-950X.2006.00153.x
- 90** Batatnuzi EK, Kristensen F. Urinary tract infection: The role of canine transmissible venereal tumour. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 276-279
- 91** Biertuempfel PH, Ling GV, Ling GA. Urinary tract infection resulting from catheterization in healthy adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 178: 989-991
- 92** Bubenik LJ, Hosgood GL, Waldron DR. et al. Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 893-899
- 93** Ogeer-Gyles J, Mathews K, Weese JS. et al. Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229: 1584-1590
- 94** Smarick SD, Haskins SC, Aldrich J. et al. Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 1936-1940
- 95** Beck AL, Grierson JM, Ogden DM. et al. Outcome of and complications associated with tube cystostomy in dogs and cats: 76 cases (1995–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1184-1189
- 96** Crawford JT, Adams WM. Influence of vestibulovaginal stenosis, pelvic bladder, and recessed vulva on response to treatment for clinical signs of lower urinary tract disease in dogs: 38 cases (1990–1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 995-999
- 97** Kieves NR, Novo RE, Martin RB. Vaginal resection and anastomosis for treatment of vestibulovaginal stenosis in 4 dogs with recurrent urinary tract infections. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 972-980
- 98** Kyles AE, Vaden S, Hardie EM. et al. Vestibulovaginal stenosis in dogs: 18 cases (1987–1995). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1889-1893

- 99** Wang KY, Samii VF, Chew DJ. et al. Vestibular, vaginal, and urethral relations in spayed dogs with and without lower urinary tract signs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1065-1073
- 100** Bush BM. A review of the aetiology and consequences of urinary tract infections in the dog. *Br Vet J* 1976; 132: 632-641 doi:10.1016/S0007-1935(17)34541-4
- 101** Cox CE, Hinman F. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol* 1961; 86: 739-748
- 102** Bundestierärztekammer e.V. Leitlinien zur Probengewinnung für die bakteriologische Diagnostik bei Hund und Katze. *DTBl* 2019; 67: 1-7
- 103** Albasan H, Lulich JP, Osborne CA. et al. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 176-179
- 104** Lulich JP, Osborne CA. Changing paradigms in the diagnosis of urolithiasis. *Vet Clin Small Anim* 2008; 39: 79-91 doi:10.106/j.cvsm.2008.10.005
- 105** Smee N, Loyd K, Grauer GF. UTIs in small animal patients: part 2: diagnosis, treatment, and complications. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49: 83-94 doi:10.5326/jaaha-ms-5944
- 106** Bartges JW, Callens AJ. Urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015; 45: 747-768 doi:10.1016/j.cvsm.2015.03.001
- 107** Stevenson AE, Wrigglesworth DJ, Smith BH. et al. Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urinary relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61: 430-435 doi:10.2460/ajvr.2000.61.430
- 108** Heuter KJ, Buffington CA, Chew DJ. Agreement between two methods for measuring urine pH in cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 996-998
- 109** Vail DM, Allen TA, Weiser G. Applicability of leukocyte esterase test strip in detection of canine pyuria. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 1451-1453
- 110** Klausner JS, Osborne CA, Stevens JB. Clinical evaluation of commercial reagent strips for detection of significant bacteriuria in dogs and cats. *Am J Vet Res* 1976; 37: 719-722
- 111** Graham PA. Urinalysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017: 283-288
- 112** Padilla J, Osborne CA, Ward GE. Effects of storage time and temperature on quantitative culture of canine urine. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 178: 1077-1081
- 113** Acierno MJ, Partyka M, Waite K. et al. Effect of refrigeration of clinical canine urine samples on quantitative bacterial culture. *J Am Vet Med Assoc* 2018; 253: 177-180

114 Rowlands M, Blackwood L, Mas A. et al. The effect of boric acid on bacterial culture of canine and feline urine. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 510-514 doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01102.x

115 Wood MW. Lower Urinary Tract Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017: 1991-1996

116 CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. 4th ed. CLSI supplement VET08. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2018

117 Gibson JS, Morton JM, Cobbold RN. et al. Multidrug-resistant *E. coli* and *Enterobacter* extraintestinal infection in 37 dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 844-850

118 Parry NM. Pyelonephritis in small animals. *UK Vet* 2005; 10: 1-5

119 Etedali NM, Reetz JA, Foster JD. Complications and clinical utility of ultrasonographically guided pyelocentesis and antegrade pyelography in cats and dogs: 49 cases (2007–2015). *J Am Vet Med Assoc* 2019; 254: 826-834

120 D'Anjou M-A, Bédard A, Dunn ME. Clinical significance of renal pelvic dilatation on ultrasound in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 88-94 doi:10.1111/j.1740-8261.2010.01729.x

121 Neuwirth L, Mahaffey M, Crowell W. et al. Comparison of excretory urography and ultrasonography for detection of experimentally induced pyelonephritis in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 660-669

122 Widmer WR, Biller DS, Adams LG. Ultrasonography of the urinary tract in small animals. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 46-54

123 De Briyne N, Atkinson J, Pokludova L. et al. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Vet Rec* 2014; 175: 325-332 doi:10.1136/vr.102462

124 Rantala M, Huovinen P, Hölsö K. et al. Survey of condition-based prescribing of antimicrobial drugs for dogs at a veterinary teaching hospital. *Vet Rec* 2004; 155: 259-262

125 Brothers AM, Gibbs PS, Wooley RE. Development of resistant bacteria isolated from dogs with otitis externa or urinary tract infections after exposure to enrofloxacin in vitro. *Vet Ther* 2002; 3: 493-500

126 Cooke CL, Singer RS, Jang SS. et al. Enrofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolated from dogs with urinary tract infections. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 190-192

127 Cohn LA, Gary AT, Fales WH. et al. Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *J Vet Diagn Invest* 2003; 15: 338-343

128 Rampacci E, Bottinelli M, Stefanetti V. et al. Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline urinary tract infections: weight of the empirical treatment. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 13: 192-196 doi:10.1016/j.jgar.2018.01.011

129 Guardabassi L, Apley M, Olsen JE. et al. Optimization of antimicrobial treatment to minimize resistance selection. *Microbiol Spectr* 2018; 6: ARBA-0018-2017 doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0018-2017

130 Jessen LR, Damborg PP, Spohr A. et al. Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice. Kopenhagen, Dänemark: The Danish Small Animal Veterinary Association; 2012

131 Guardabassi L, Prescott JF. Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015; 45: 361-376 doi:10.1016/j.cvsm.2014.11.005

132 World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

133 Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken (TäHaV) vom 21. Februar 2018 (BGBl. I S. 213 – 216)

134 Dorsch R, Remer C, Sauter-Louis C. et al. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 231-239 doi:10.1055/s-0038-1623769

135 Gerber B, Boretti FS, Kley S. et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571-577 doi:10.1111/j.1748-5827.2005.tb00288.x

136 Saevik BK, Trangerud C, Ottesen N. et al. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 410-417 doi:10.1016/j.jfms.2010.12.012

137 Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G. et al. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *GMS Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01

138 Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM. et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544 doi:10.1136/bmj.h6544

139 Gupta K, Hooton TM, Naber KG. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the

Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-120 doi:10.1093/cid/ciq257

140 Clare S, Hartmann FA, Jooss M. et al. Short- and long-term cure rates of short-duration trimethoprim-sulfamethoxazole treatment in female dogs with uncomplicated bacterial cystitis. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 818-826

141 Westropp JL, Sykes JE, Irom S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 506-512

142 Adams LG. Recurrent urinary tract infections. In: Proceedings of the 38th Congress of the World Small Animal Veterinary Association, Auckland, New Zealand, March 6–9, 2013.

143 Adams VJ, Campbell JR, Waldner CL. et al. Evaluation of client compliance with short-term administration of antimicrobials to dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 567-574

144 Sycamore KF, Poorbaugh VR, Pullin SS. et al. Comparison of urine and bladder or urethral mucosal biopsy culture obtained by transurethral cystoscopy in dogs with chronic lower urinary tract disease: 41 cases (2002 to 2011). *J Small Anim Pract* 2014; 55: 364-368 doi:10.1111/jsap.12225

145 Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T. et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 957-968 doi:10.1016/s1473-3099(18)30279-2

146 Chou H-I, Chen K-S, Wang H-C. et al. Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells. *Am J Vet Res* 2016; 77: 421-427

147 Gupta K, Chou MY, Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007; 177: 2357-2360 doi:10.1016/j.juro.2007.01.114

148 Howell AB, Botto H, Combescure C. et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 94

149 Mayot G, Secher C, Di Martino P. Inhibition of adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* to canine and feline uroepithelial cells by an extract from cranberry. *J Microbiol Biotechnol Food Sci* 2018; 7: 404-406 doi:10.15414/jmbfs.2018.7.4.404-406

150 Fu Z, Liska D, Talan D. et al. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2017; 147: 2282-2288 doi:10.3945/jn.117.254961

- 151** Wellens A, Garofalo C, Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One* 2008; 3: e2040 doi:10.1371/journal.pone.0002040
- 152** Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79-84 doi:10.1007/s00345-013-1091-6
- 153** Mydock-McGrane LK, Hannan TJ, Janetka JW. Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2017; 12: 711-731 doi:10.1080/17460441.2017.1331216
- 154** Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1400-1407 doi:10.1093/cid/cis639
- 155** Segev G, Sykes JE, Klumpp DJ. et al. Evaluation of the live biotherapeutic product, Asymptomatic Bacteriuria Escherichia coli 2-12, in healthy dogs and dogs with clinical recurrent UTI. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 267-273 doi:10.1111/jvim.14851
- 156** Siddiq DM, Darouiche RO. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2012; 9: 305-314 doi:10.1038/nrurol.2012.68
- 157** 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: 1212-1217 doi:10.1093/cid/cir183
- 158** Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981-1989 doi:10.1016/j.juro.2013.04.142
- 159** Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W. et al. *Lactobacillus* for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol* 2013; 20: 6607-6614
- 160** Hutchins RG, Vaden SL, Jacob ME. et al. Vaginal microbiota of spayed dogs with or without recurrent urinary tract infections. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 300-304
- 161** Hutchins RG, Bailey CS, Jacob ME. et al. The effect of an oral probiotic containing lactobacillus, bifidobacterium, and bacillus species on the vaginal microbiota of spayed female dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1368-1371
- 162** Freitag T, Squires RA, Schmid J. Naturally occurring bacteriophages lyse a large proportion of canine and feline uropathogenic *Escherichia coli* isolates in vitro. *Res Vet Sci* 2008; 85: 1-7 doi:10.1016/j.rvsc.2007.09.004
- 163** Greenwood D, Slack RCB. The antibacterial activity of hexamine (methenamine), hexamine hippurate and hexamine mandelate. *Infection* 1981; 9: 223-227

164 Leitlinienprogramm DGU. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1–2, 2017 AWMF Registernummer: 043/044, Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf Stand: 19.03.20

165 Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2415-2422 doi:10.1185/030079907X233089

166 Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 663-676

167 Laboklin. Autovakzine/bestandsspezifische Vakzine. <https://laboklin.com/de/leistungen/mikrobiologie-parasitologie/autovakzine-bestandsspezifische-vakzine/> Stand: 14.07.2020

168 Morello W, La Scola C, Alberici I. et al. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1253-1265 doi:10.1007/s00467-015-3168-5

169 Boland LE, Hardie RJ, Gregory SP. et al. Ultrasound-guided percutaneous drainage as the primary treatment for prostatic abscesses and cysts in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 151-159

170 Nizanski W, Levy X, Ochota M. et al. Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs – benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. *Reprod Domest Anim* 2014; 49 (Suppl. 02) 8-15 doi:10.1111/rda.12297

171 Dorfman M, Barsanti J, Budsberg SC. Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am J Vet Res* 1995; 56: 386-390

172 Baumueller A, Madsen PO. Secretion of various antimicrobial substances in dogs with experimental bacterial prostatitis. *Urol Res* 1977; 5: 215-218

173 Smith J. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology* 2008; 70: 375-383 doi:10.1016/j.theriogenology.2008.04.039

174 Cowan LA, Barsanti JA, Crowell W. et al. Effects of castration on chronic bacterial prostatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 346-350

175 Köves B, Cai T, Veeratterapillay R. et al. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017; 72: 865-868 doi:10.1016/j.eururo.2017.07.014

176 Cai T, Mazzoli S, Mondaini N. et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat?. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 771-777 doi:10.1093/cid/cis534

177 Hill TC, Baverstock R, Carlson KV. et al. Best practices for the treatment and prevention of urinary tract infection in the spinal cord injured population: The Alberta context. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: 122-130 doi:10.5489/cuaj.337

178 White JD, Cave NJ, Grinberg A. et al. Subclinical bacteriuria in older cats and its association with survival. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 1824-1829

179 Gronberg-Hernandez J, Sunden F, Connolly J. et al. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS One* 2011; 6: e28289 doi:10.1371/journal.pone.0028289

180 Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA. et al. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 647-655

III. PUBLIKATION 2: ORIGINAL-PUBLIKATION

Bacterial urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs receiving antineoplastic chemotherapy

Julia Harrer¹

Csilla Fejös¹, Dr. med. vet.

Yury Zablotki¹, PhD

Johannes Hirschberger¹, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine), Dipl. ECVIM-CA (Oncology), hon. Dipl. ECVCP (Clinical Pathology)

Georg Wolf², Akad. Direktor, Dr. med. vet.

Alexandra Rieger³, Dr. med. vet

Christian Mayer³, Dr. med. vet

Roswitha Dorsch¹, PD Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)

¹ Clinic of Small Animal Internal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

² Department of Veterinary Sciences, Institute of Infectious Diseases and Zoonoses, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

³ Department of Veterinary Sciences, Institute of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

Journal of Veterinary Internal Medicine, veröffentlicht

J Vet Intern Med. 2022;1-11. doi:10.1111/jvim.16410.

Received: 22 July 2021 | Accepted: 8 March 2022

DOI: 10.1111/jvim.16410

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine 
Open Access American College of Veterinary Internal Medicine

Bacterial urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs receiving antineoplastic chemotherapy

Julia Harrer¹  | Csilla Fejös¹ | Yury Zablotski¹ | Johannes Hirschberger¹ | Georg Wolf² | Alexandra Rieger³ | Christian Mayer³ | Roswitha Dorsch¹

¹Clinic of Small Animal Internal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

²Department of Veterinary Sciences, Institute of Infectious Diseases and Zoonoses, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

³Department of Veterinary Sciences, Institute of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

Correspondence

Julia Harrer, Clinic of Small Animal Internal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Veterinärstr. 13, Munich, Germany. Email: julia.harrer@campus.lmu.de

Abstract

Background: Immunosuppressive treatment with glucocorticoids and cyclosporine increases the risk for positive urine cultures (PUCs) in dogs.

Objective: To investigate the prevalence and incidence of PUC in dogs diagnosed with cancer and treated with antineoplastic chemotherapy while distinguishing between subclinical bacteriuria (SB) and urinary tract infection (UTI).

Animals: Forty-six client-owned dogs with nonurogenital cancer treated with antineoplastic chemotherapy.

Methods: Prospective observational longitudinal clinical study. Dogs in which a urine culture was performed before the start of and at least once during antineoplastic chemotherapy were included. A McNemar's test was used to investigate if the prevalence of PUC increased during antineoplastic chemotherapy. Positive urine cultures were categorized into SB and UTI and multiple PUCs from the same dog and category were grouped together as 1 episode of PUC.

Results: Urine culture was positive in 21/185 urine samples in 8/46 dogs. Antineoplastic chemotherapy did not influence the prevalence of PUC ($P = 1.00$), which was 11% (5/46 dogs; 95% confidence interval: 5-23%) before the start of and 13% (6/46 dogs; 95% confidence interval: 6-26%) during antineoplastic chemotherapy. Eight dogs had 10 episodes of PUC; 7/10 episodes were classified as SB, and in 3/10 episodes UTI (chronic prostatitis, prostatic abscess, and emphysematous cystitis) was diagnosed. *Escherichia coli* was the most common pathogen, isolated in 9/10 episodes.

Conclusions and Clinical Importance: We did not find evidence that antineoplastic chemotherapy is a major predisposing factor for the development of PUC. Most dogs with PUC had SB.

KEYWORDS

cancer, cystitis, neoplasia, positive urine culture, prostatitis, pyelonephritis

Abbreviations: BCS, body condition score; CFU, colony-forming units; CKD, chronic kidney disease; *E. coli*, *Escherichia coli*; LUTD, lower urinary tract disease; PUC, positive urine culture; SB, subclinical bacteriuria; UTI, urinary tract infection.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

1 | INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is characterized by adherence, multiplication, and persistence of bacteria in the urinary tract that leads to inflammation and corresponding clinical signs.^{1,2} In contrast, subclinical bacteriuria (SB) is defined as the presence of bacteria in urine demonstrated by positive urine culture (PUC) in an animal that does not show clinical signs of urinary tract disease.² Although in human medicine, the latter has been extensively investigated over the last decades, and well-established treatment guidelines have been developed,^{3,4} little is known about SB in dogs² and research is only now starting to evolve with recently published studies about SB in healthy⁵⁻⁷ and diseased dogs.⁸⁻¹¹ The prevalence of SB in healthy dogs is between 2% and 9%.⁵⁻⁷ Most but not all studies find an increased prevalence of SB in dogs receiving immunosuppressive treatment. Subclinical bacteriuria is identified in 8% to 30% of dogs with inflammatory skin disease treated with cyclosporine, glucocorticoids, or both.¹²⁻¹⁴ In contrast, no case of SB is noted in 55 dogs diagnosed with allergic dermatitis and treated with oclacitinib.¹⁵ Additionally, 2 retrospective studies identify treatment with corticosteroids or antineoplastic chemotherapy as the most common risk factor in dogs with PUC.^{16,17} Thus, immunosuppressive treatment might increase the risk for PUC in dogs. Whether dogs with cancer are at increased risk for PUC is controversial. Whereas only 2.4% of dogs with PUC in 1 of the aforementioned retrospective studies¹⁶ have a concurrent diagnosis of neoplasia, a study in 47 dogs with a histopathologic diagnosis of pyelonephritis finds a nonurogenital neoplasia in one fifth of the dogs, making it the most common comorbidity.¹⁸

To date, the prevalence of PUC in dogs receiving antineoplastic chemotherapy is reported for dogs with prostatic carcinoma¹⁹ and transitional cell carcinoma,²⁰ but not for dogs with nonurogenital neoplasia. Because of immunosuppression caused by both the cancer²¹ and the antineoplastic chemotherapy,²² these dogs might be at increased risk for SB and UTI. Currently, screening for and antibiotic treatment of SB is generally discouraged and only recommended in rare cases with particularly high risk of ascending or systemic infection. However, criteria to accurately define dogs at high risk are inadequate because of lack of veterinary data.² Reports of pyelonephritis²³ and urosepsis^{24,25} in dogs receiving antineoplastic chemotherapy raise concern about potential sequelae of untreated SB. Therefore, it is essential to characterize SB and UTI in this population of dogs.

The aim of our study was to investigate the prevalence and incidence of PUC in dogs receiving antineoplastic chemotherapy for treatment of nonurogenital neoplasia. We hypothesized that the prevalence of PUC would increase during antineoplastic chemotherapy. Moreover, we wanted to categorize episodes of PUC into SB and UTI, to identify the associated bacterial isolates, and to analyze risk factors for PUC.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

This was a prospective observational longitudinal clinical study. It was approved by the ethical committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine Ludwig-Maximilian-University, Munich (reference 136-11-07-2018). Client-owned dogs with various neoplastic diseases presented for antineoplastic chemotherapy to the Clinic of Small Animal Internal Medicine, Ludwig-Maximilian-University, Munich, between July 2018 and October 2020 were enrolled in the study. Dogs treated with at least 1 of the following antineoplastic agents were eligible for inclusion:

- Alkylating agents (chlorambucil, cyclophosphamide, lomustine, and melphalan).
- Intercalating agents (doxorubicin, epirubicin, and mitoxantrone).
- Platinum compound (carboplatin).
- Vinca alkaloids (vinblastine and vincristine).
- Small molecular inhibitor (toceranib phosphate).

Dogs were excluded if they had received antineoplastic chemotherapy treatment within the previous 6 months before enrollment into the study. Moreover, dogs with cancer of the urogenital tract were excluded from the study as they usually show clinical signs of lower urinary tract disease (LUTD) caused by the cancer itself, making it impossible to distinguish between SB and UTI. Additional comorbidities that are reported to increase the risk for UTI¹⁶ did not lead to exclusion from the study.

Initial evaluation of the dogs was performed before the first antineoplastic chemotherapy was administered—either on the day of the first treatment (in 41/46 dogs) or at maximum 1 month before the first treatment (in 5/46 dogs).

Reevaluations of the dogs were combined with appointments for cancer treatment. Initially, uniform time intervals between reevaluations were planned, but because of variability of the course of antineoplastic chemotherapy in the individual dogs, reevaluations were performed at least once at various times throughout antineoplastic chemotherapy. Additionally, dogs were reevaluated as soon as possible if clinical signs of UTI were observed. Each evaluation consisted of history acquisition, a physical examination (including rectal examination for male dogs), and a complete urinalysis including urine culture. Included in the history were specific questions on whether the dog showed any signs of LUTD including dysuria, pollakiuria, stranguria, or macroscopic hematuria and if the dog had been treated with antibiotics in the previous 4 weeks. Complete blood count and serum biochemistry were performed at the attending oncologist's discretion. At the time of a dog's first PUC, sonography of the urogenital tract was performed (LOGIQ E9 XDclear 2.0 ultrasound system; GE Healthcare) by or under supervision of a board-certified small animal internal medicine specialist, and serum creatinine concentration was measured to look for signs of renal and prostatic

involvement. Dogs with PUC were then classified as having either SB or UTI. When an animal with PUC died or was euthanized during the study, a necropsy was performed if the owner agreed.

2.2 | Urine collection

Generally, urine was collected by ultrasound-guided sterile antepubic cystocentesis. Urine was collected by aseptic transurethral catheterization or a voided sample if any of the following scenarios occurred:

- thrombocytopenia of $<100\,000$ cells/ μL ;
- bladder too small for cystocentesis; and
- lack of owner consent for cystocentesis.

When collecting a voided sample, visible dirt was removed from external genitalia and the prepuce or vulva was flushed with sterile isotonic saline before the collection of a voided midstream urine sample.

2.3 | Bacterial urine culture

Of the 185 urine cultures included in the study, 2 urine samples were obtained by referring veterinarians by cystocentesis and aerobic quantitative urine culture was performed by an accredited laboratory. The remaining 183 urine cultures were performed at the Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, Ludwig-Maximilian-University, Munich. Urine specimens were submitted directly to the laboratory or stored in the refrigerator at 4°C and culture was initiated within 24 hours after collection. Quantitative aerobic urine culture was performed as described elsewhere²⁶ with the modification that growth was monitored for 3 days. Bacterial growth was quantified in colony-forming units (CFU)/mL and cutoff values for PUC were defined for each urine collection method based on previously published recommendations²⁷⁻²⁹:

- Cystocentesis: $\geq 10^3$ CFU/mL
- Catheterization: $\geq 10^4$ CFU/mL
- Midstream-catch: $\geq 10^5$ CFU/mL

A matrix-assisted-laser-desorption/ionization time of flight mass spectrometer (Microflex LT and MALDI Biotyper Identification-Software 3.1, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) was used to identify each colony type.

2.4 | Classification of dogs with PUC

In dogs with PUC, sonography of the urogenital tract was performed, and serum creatinine concentration was measured. Cases of PUC were classified as SB, bacterial cystitis, prostatitis, or pyelonephritis based on previously described definitions.² If a dog had multiple PUCs with the same classification, these were grouped together as 1 episode of PUC.

2.4.1 | Pyelonephritis

Clinical signs suggestive of pyelonephritis included anorexia, lethargy, vomiting, diarrhea, fever (rectal temperature $>39.3^{\circ}\text{C}$), pain elicited by renal palpation, and polyuria/polydipsia.¹⁸ Laboratory findings suggestive of pyelonephritis included cellular casts in any concentration and granular casts of at least 2 casts/low power field (10-fold magnification) in urine sediment analysis,³⁰ renal azotemia (serum creatinine concentration ≥ 1.6 mg/dL and urine-specific gravity ≤ 1025), and neutrophilia or neutropenia.¹⁸ However, clinical and laboratory findings were interpreted considering other possible causes, such as the cancer, another comorbid disease or treatment. Ultrasonographic findings consistent with pyelonephritis were based on previous descriptions.^{9,18,31,32} A tentative diagnosis of pyelonephritis was made, taking into consideration the cumulative clinical, laboratory, and ultrasonographic findings.

2.4.2 | Prostatitis

A presumptive diagnosis of bacterial prostatitis was made in every intact male dog with PUC showing signs of LUTD (dysuria, pollakiuria, stranguria, macroscopic hematuria, and bloody preputial discharge).^{2,33} Other clinical signs potentially attributable to prostatitis were fever, straining to defecate, a “stiff-legged” gait, and pain on rectal palpation of the prostate.³⁴ Ultrasonographic findings consistent with benign prostatic hyperplasia or prostatitis were based on previous descriptions.^{35,36} When indicated and feasible, fine-needle aspiration of cysts and abscesses was performed and prostatic fluid was submitted for bacterial culture. If surgery was required for the treatment of prostatic abscesses, a prostatic biopsy specimen was obtained for histopathological examination.²

2.4.3 | Cystitis

Clinical signs consistent with LUTD included dysuria, pollakiuria, stranguria, or macroscopic hematuria. A diagnosis of bacterial cystitis was made if a dog with PUC had at least 1 of those clinical signs and signs of renal or prostatic involvement as described above were absent.² Emphysematous cystitis was diagnosed if a dog with PUC showed pneumaturia or gas in the bladder was evident on ultrasound or radiography.³⁷

2.4.4 | Subclinical bacteriuria

Dogs with a PUC that did not show any clinical sign of LUTD and were not diagnosed with pyelonephritis, prostatitis, or emphysematous cystitis were defined as having SB.²

2.5 | Risk factors for PUC

The following explanatory variables were considered for analysis of risk factors for having at least 1 PUC: sex, neuter status, age (in years),

body condition score (BCS, scale 1-9; obese with BCS >6 vs not obese with BCS ≤6), type of neoplasia (lymphoma vs other types of neoplasia), type of antineoplastic chemotherapy, corticosteroid treatment, systemic risk factors (chronic kidney disease [CKD], hyperadrenocorticism, and diabetes mellitus), local risk factors (urolithiasis, urinary incontinence, urine retention, anatomic defects of the urinary tract, transurethral catheterization, and cyclophosphamide-associated sterile hemorrhagic cystitis). Specific screening for every mentioned systemic and local risk factors was not performed, but known diagnoses were collected. In dogs with a clinical suspicion of incomplete bladder emptying (eg, abnormal voiding process, urinary incontinence, and neurological signs) ultrasonographic evaluation of the bladder after voiding was performed and bladder size was subjectively evaluated to determine urine retention. Neutropenia before or at the time of culture was documented for each culture. Neutropenia was graded according to the criteria of the veterinary cooperative oncology group (grade 1:1500-3000/ μ L; grade 2:1000-1499/ μ L; grade 3:500-999/ μ L; grade 4: <500/ μ L).³⁸

2.6 | Necropsy of dogs with PUC

Two dogs with PUC were submitted to necropsy at the Institute of Veterinary Pathology, Ludwig-Maximilian-University, Munich. Dog 4 was examined within 1 hour after euthanasia and dog 5 was kept under refrigeration for 8 hours until necropsy. How necropsy was performed in detail is presented in the Supporting Information.

2.7 | Statistical analysis

Sample size was determined using the statistical power analysis program G*Power 3.1.³⁹ To investigate whether antineoplastic chemotherapy changes the frequency of PUC, a McNemar's test was used. For determination of sample size, it was estimated that the overall prevalence of PUC would be 9% before the start of antineoplastic chemotherapy and 30% during antineoplastic chemotherapy, with 24% of dogs changing from negative to positive during antineoplastic chemotherapy. This resulted in an odds ratio of 8 and a proportion of discordant pairs of 27%. To achieve a power of 80% and an alpha error probability of 5%, a total sample size of 45 was needed, so we included 45 dogs plus 1 dog as a reserve.

Collected data were investigated using the statistical software R (version 4.0.3). Level of significance was set to $P < .05$ for all analyses. Descriptive statistics included calculation of count and percentage for categorical variables and mean, SD, median, interquartile range, and range for continuous variables. Normality of the continuous data was assessed using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were compared between dogs with at least 1 PUC and dogs without any PUC. Body condition score was evaluated by Mann-Whitney U test and age and body weight were evaluated by Student's t test.

Prevalence of PUC and 95% confidence interval (Wilson Score Interval) was calculated for the first evaluation of the dogs before

antineoplastic chemotherapy and for the overall time period during antineoplastic chemotherapy.

Time under risk was calculated for each dog as follows:

- Dogs without any PUC: period from start of antineoplastic chemotherapy to last evaluation.
- Dogs that developed a PUC during antineoplastic chemotherapy: period from start of antineoplastic chemotherapy to the first PUC.
- Dogs with PUC only before antineoplastic chemotherapy: period from first negative urine culture to last evaluation.
- Dogs with PUC before and during antineoplastic chemotherapy: excluded from calculation of incidence rate.

Incidence rate was calculated using the number of dogs that developed a PUC during antineoplastic chemotherapy as the numerator and the cumulative time under risk in years as the denominator. The waiting time (the average time until a dog develops a PUC during antineoplastic chemotherapy) was calculated as the reciprocal of the incidence rate.

Risk factors for having at least 1 PUC were evaluated using a Bayesian generalized linear model. Univariate analysis was performed and factors with a P -value <.2 were included in a multivariate analysis. Backward selection of factors was conducted and the best model was selected by comparison of the performance score, which is a score calculated by the statistical software R from 10 different indices of model performance. The proportion of urine cultures performed during or after neutropenia was compared between positive and negative urine cultures by Pearson's Chi-squared test.

3 | RESULTS

3.1 | Study cohort

Forty-six dogs were included in the study (Figure 1). Characteristics of the study cohort are presented in Tables 1 and 2. Age and body weight were normally distributed, but BCS was not.

3.2 | Prevalence and incidence of PUC

In total, 185 urine cultures were performed. The median number per dog was 3 (range, 2-9). Dogs were observed for a median of 131 days (range, 24-763). Urine specimens for culture were collected by cystocentesis in 179/185 (96.8%), by catheterization in 1/185 (0.5%) and by voiding in 5/185 (2.7%) instances. Two urine specimens (1 collected by catheterization with 10^3 CFU/mL, and 1 collected by voiding with 10^2 CFU/mL) yielded growth lower than the cutoff values and were classified as negative. Twenty-one urine specimens of 8 dogs were culture positive. One dog had 5 PUCs, 3 dogs had 4 PUCs, and 4 dogs had 1 PUC. In 2/21 PUCs, urine had been collected by voiding and yielded growth of 10^7 and 10^8 CFU/mL, respectively. In 19/21 PUCs, urine had been collected by cystocentesis and yielded a median growth of 10^7 CFU/mL (range,

FIGURE 1 Flowchart showing the inclusion and exclusion of dogs in the study. Baseline urine culture was positive in 2/16 (12%) excluded dogs

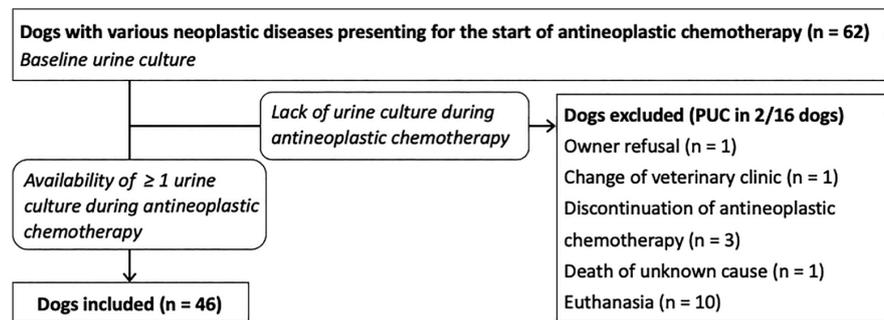


TABLE 1 Characteristics of the study cohort (categorical variables)

	Dogs with PUC before antineoplastic chemotherapy (n = 5)	Dogs with PUC only during antineoplastic chemotherapy (n = 3)	Dogs without any PUC (n = 38)
Sex	Female: intact (0), spayed (1) Male: intact (1), castrated (2), chemically castrated (1)	Female: intact (0), spayed (1) Male: intact (1), castrated (1)	Female: intact (5), spayed (12) Male: intact (9), castrated (11), chemically castrated (1)
Breed	Mixed breed (2), Retriever (1), Rottweiler (1), Terrier (1)	Bernese mountain dog (1), French Bulldog (1), mixed breed (1)	Mixed breed (8), Retriever (7), Terrier (3), Bernese Mountain Dog (2), French Bulldog (2), Australian Shepherd (2), Beagle (2), Border Collie (1), Boxer (1), Chihuahua (1), Dachshund (1), German Longhair (1), Husky (1), Irish Setter (1), Petit Basset Griffon Vendeen (1), Rottweiler (1), Schnauzer (1), Sheltie (1), Weimaraner (1)
Neoplasia	Multicentric lymphoma (4), mast cell tumor (1)	Multicentric lymphoma (1), other lymphoma (1), sarcoma (1)	Multicentric lymphoma (18), other lymphoma (2), sarcoma (8), mast cell tumor (5), mammary tumor (3), carcinoma (1), melanoma (1), mesothelioma (1) (1 dog had 2 diagnoses—multicentric lymphoma and mammary tumor)
Antineoplastic chemotherapy protocol/small molecular inhibitor	CHOP (3), chlorambucil (1), vinblastine (1)	CHOP (2), lomustine (1)	CHOP (20), vinblastine (5), doxorubicin (5), carboplatin (4), metronomic (3), toceranib phosphate (1)
Prednisolone administration before antineoplastic chemotherapy	Yes (1), no (4)	Yes (1), no (2)	Yes (9), no (29)
Prednisolone administration during antineoplastic chemotherapy	Yes (4), no (1)	Yes (3), no (0)	Yes (26), no (12)
Additional potentially predisposing factors for PUC	Hyperadrenocorticism (2), incontinence (1), urolithiasis (1)	Incontinence (1), neurogenic bladder dysfunction (1)	Incontinence (3), chronic kidney disease IRIS ⁴⁰ Stage 2 (2), hyperadrenocorticism (1), urolithiasis (1)

Abbreviations: CHOP, protocol commonly including vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone and in T-cell lymphoma additionally lomustine; metronomic, protocol commonly including cyclophosphamide, piroxicam, rabepazole, and additionally pulsatile doxorubicin (protocol under investigation at our institution); PUC, positive urine culture.

10⁴-10⁸ CFU/mL). Three dogs had a PUC before and during antineoplastic chemotherapy. Two dogs had a PUC only before and 3 dogs only during antineoplastic chemotherapy. Thus, prevalence of PUC was 11%

(5/46 dogs; 95% confidence interval: 5%-23%) before the start of antineoplastic chemotherapy and 13% (6/46 dogs; 95% confidence interval: 6%-26%) during antineoplastic chemotherapy. Antineoplastic

TABLE 2 Characteristics of the study cohort (continuous variables)

	Dogs with at least one PUC (n = 8)					Dogs without any PUC (n = 38)					P-value
	Mean	SD	Median	IQR	Range	Mean	SD	Median	IQR	Range	
Body weight (kg)	25.2	±16.1	21.2	12.6-32.7	10.3-55.8	22.1	±10.7	23.9	12.5-29.5	3.4-47.0	.50
Body condition score (BCS)	4.7	±1.2	4.5	4.0-5.3	3.0-6.5	5.0	±1.1	5.0	4.0-5.0	3.0-9.0	.54
Age (years)	10.6	±3.2	10.8	9.2-13.2	4.5-14.6	9.8	±2.3	9.9	8.2-11.9	3.8-14.1	.37

Abbreviations: IQR, interquartile range; PUC, positive urine culture.

chemotherapy had no influence on the prevalence of PUC ($P = 1.00$). The incidence rate of a PUC during antineoplastic chemotherapy was 135 cases per 1000 dogs per year. The calculated waiting time for an initially culture-negative dog to develop a PUC during antineoplastic chemotherapy was 7.4 years. In dogs without any PUC 6/144 (4.2%) of cultures were performed during antibiotic treatment, 35/144 (24.3%) were performed after antibiotic treatment in the preceding 4 weeks, and 103/144 (71.5%) without antibiotic treatment in the preceding 4 weeks.

3.3 | Episodes of PUC and bacterial isolates

If a dog had multiple PUCs with the same classification, these were grouped together as 1 episode of PUC and details of these episodes are summarized in the Supporting Information. Six dogs had a single episode of PUC and 2 dogs had 2 episodes of PUC. Of these 10 episodes of PUC, 7/10 were classified as SB. An additional episode of PUC was initially classified as SB, but the diagnosis was revised after necropsy and the episode was then classified as chronic prostatitis. Thus, the other 3/10 episodes (chronic prostatitis, prostatic abscess, and emphysematous cystitis) were classified as UTI. Divided into the categories SB and UTI, prevalence of SB was 9% (4/46 dogs) before and 11% (5/46 dogs) during antineoplastic chemotherapy. Prevalence of UTI was 2% (1/46 dogs) before and 7% (3/46 dogs) during antineoplastic chemotherapy. No dog died or was euthanized because of complications of SB or UTI.

Escherichia coli (*E coli*) was the most common isolated pathogen and was cultured in 9/10 episodes. In 1 episode, urine culture yielded growth of *Enterobacter cloacae* and *Enterococcus faecalis*. Urine culture yielded growth of a single bacterial isolate in 20/21 (95%) PUCs (18 cultures of *E coli* and 2 cultures of *E faecalis*) and growth of 2 bacterial isolates in 1/21 (5%) PUCs (*E cloacae* and *E faecalis*).

3.4 | Risk factors for PUC

Results of analysis of risk factors for having at least 1 PUC are presented in Table 3. The risk factors diabetes mellitus, anatomic defect of the urinary tract, and transurethral catheterization were not present in any dog and therefore excluded from analysis. Because only 3 dogs developed a PUC during antineoplastic chemotherapy, possible risk

factors present only during antineoplastic chemotherapy (type of antineoplastic chemotherapy and cyclophosphamide-associated sterile hemorrhagic cystitis) were also excluded from analysis. In univariate analysis hyperadrenocorticism, urinary incontinence, and urine retention were identified as risk factors for PUC. Backward selection of factors was conducted and the best model included hyperadrenocorticism and urine retention, but excluded urinary incontinence. The proportion of urine cultures performed during or after neutropenia did not differ between positive and negative urine cultures ($P = 1.00$) and details are presented in Table 4.

3.5 | Necropsy

In 2 dogs with lymphoma (dog 4 and dog 5) that were euthanized because of progressive disease, a postmortem examination was performed. Clinical diagnoses in dog 4 consisted of CKD (IRIS Stage 1⁴⁰) and emphysematous cystitis (which had resolved at the time of euthanasia and for which the dog was being treated with nitrofurantoin to prevent recurrence). Necropsy revealed chronic interstitial nephritis and chronic cystitis with questionable bacterial presence. In dog 5, clinical diagnoses were CKD (IRIS Stage 1⁴⁰) and benign prostatic hyperplasia in conjunction with SB. To rule out chronic prostatitis, culture of a fine-needle aspirate of the prostate would have been necessary, which the owner declined. Because the dog did not show signs of LUTD and was not painful during rectal palpation of the prostate, no antibiotic treatment was administered initially. Eventually dog 5 developed fever and was treated with amoxicillin-clavulanic acid. Necropsy revealed chronic-active suppurative prostatitis and chronic pyelonephritis with renal fibrosis and growth of *E coli*. An illustration of the gross pathologic and histopathologic findings in both dogs and details of the necropsy results can be found in the Supporting Information.

4 | DISCUSSION

This study investigates the prevalence and incidence of SB and UTI in dogs receiving antineoplastic chemotherapy for the treatment of non-urogenital neoplasia. Overall prevalence of PUC was low both before and during antineoplastic chemotherapy. Against our initial

TABLE 3 Risk factor analysis for having at least one PUC

		Dogs with at least one PUC, n = 8, number (%)	Dogs without any PUC, n = 38, number (%)	Univariate analysis			Multivariate analysis			
				Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P	
Sex	Male	6 (75)	21 (55)	2.09	0.5-18.2	.35				
	Female	2 (25)	17 (45)							
Neuter status	Intact	2 (25)	14 (37)	.63	0.1-2.9	.56				
	Castrated	6 (75)	24 (63)							
Age (in years)	Mean	10.6	9.8	1.14	0.9-1.7	.40				
	SD	±3.2	±2.3							
Body condition score	>6	1 (13)	2 (5)	1.93	0.2-18.3	.56				
	≤6	7 (88)	36 (95)							
Neoplasia	Lymphoma	6 (75)	20 (53)	2.28	0.5-20.3	.29				
	Other	2 (25)	18 (47)							
Systemic risk factors	CKD	Yes	0 (0)	2 (5)	.43	0.0-12.5	.62			
		No	8 (100)	36 (95)						
	Hyperadrenocorticism	Yes	2 (25)	1 (3)	7.07	0.8-64.6	.08	9.35	1.0-90.1	.05
		No	6 (75)	37 (97)						
Local risk factors	Urolithiasis	Yes	1 (13)	1 (3)	3.05	0.3-36.6	.37			
		No	7 (88)	37 (97)						
	Incontinence	Yes	3 (38)	3 (8)	5.16	0.9-29.6	.06	Excluded ^a		
		No	5 (63)	35 (92)						
	Urine retention	Yes	2 (25)	0 (0)	30.09	1.0-871.9	.04	40.09	1.2-1259.8	.03
		No	6 (75)	38 (100)						
Corticosteroid treatment ^b	Yes	4 (50)	27 (71)	0.47	0.1-2.0	.30				
	No	4 (50)	11 (29)							
Any systemic or local risk factor	Yes	5 (63)	5 (13)	8.29	1.6-41.8	.01	Not performed			
	No	3 (38)	33 (87)							

Note: Risk factors in univariate analysis with a *p*-value of <.2 were included in multi-variate analysis and therefore printed bold. In multivariate-analysis the model including hyperadrenocorticism (*p* = .047) and urine retention (*p* = .031) was the best and both were significant (<.05) and therefore printed bold. Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; PUC, positive urine culture.

^aThe best model was the one including only hyperadrenocorticism and urine retention.

^bBefore antineoplastic chemotherapy in dogs with PUC before antineoplastic chemotherapy; during antineoplastic chemotherapy in dogs with PUC during antineoplastic chemotherapy; at any time in dogs without PUC.

TABLE 4 Proportion of urine cultures performed during or after neutropenia

		Positive urine cultures (n = 21)		Negative urine cultures (n = 164)		P-value
No neutropenia		15/21	71%	114/164	69.5%	1.00
Neutropenia		6/21	29%	50/164	30.5%	
Grade ^a of neutropenia	1	6/6	100%	36/50	72%	
	2			8/50	16%	
	3			4	8%	
	4			2	4%	

^aGrading of neutropenia according to the criteria of the veterinary cooperative oncology group.³⁸

hypothesis, incident infections were rare, and the prevalence of PUC did not increase during antineoplastic chemotherapy. Most episodes of PUC (7/10) were classified as SB, but complicated infections were also detected. *Escherichia coli* was the most common uropathogen isolated in 9/10 episodes of PUC. Urine retention and hyperadrenocorticism were identified as risk factors for PUC. Necropsy of

2 dogs with PUC revealed chronic cystitis and nephritis with questionable bacterial presence, and chronic-active prostatitis and chronic pyelonephritis with growth of *E coli*, respectively.

In the present study, the prevalence of PUC was 11% (5/46 dogs; 95% confidence interval: 5%-23%) before the start of and 13% (6/46 dogs; 95% confidence interval: 6%-26%) during antineoplastic

chemotherapy. Two retrospective studies report the prevalence of PUC in dogs with urogenital tumors. In dogs with transitional cell carcinoma, the prevalence of PUC is 25% (14/57 dogs) before and 55% (47/85 dogs) during antineoplastic chemotherapy.²⁰ In dogs with prostatic carcinoma, the prevalence of PUC is 33% (9/27 dogs).¹⁹ Thus, the prevalence of PUC in dogs with urogenital tumors is noticeable higher than in dogs with nonurogenital tumors in the present study. The most likely reason for the difference is the predisposition to UTI caused by the urogenital tumor itself, for example, by disruption of mucosal integrity or by urine retention because of urethral obstruction.

Four recent studies evaluate the prevalence of PUC in dogs with inflammatory skin diseases receiving immunosuppressive treatment.¹²⁻¹⁵ The prevalence of PUC in the present study was higher than in dogs treated with oclacitinib (0/55 dogs, 0%)¹⁵ or cyclosporine (4/51 dogs, 8%),¹² but lower than in dogs treated with corticosteroids (23/127 dogs, 18.1%)¹⁴ or cyclosporine or a combination of cyclosporine and corticosteroids (26/87 dogs, 30%).¹³ A possible reason for the discordant results is that different immunosuppressive drugs might not have the same predisposing effect, as each drug has its unique mechanism of action. For example, oclacitinib reduces the production of certain pro-inflammatory cytokines by inhibition of a single enzyme, the Janus kinase,⁴¹ whereas glucocorticoids act via a broad range of target points and block several inflammatory pathways.⁴² This could explain why dogs treated with glucocorticoids have higher rates of PUC than dogs treated with oclacitinib. Moreover, there are some methodical differences between the studies. In the study investigating the prevalence of PUC during oclacitinib treatment,¹⁵ dogs with preexisting PUC, antimicrobial treatment, a recent history of UTI, or other predisposing conditions are excluded. The selection criteria in the mentioned study¹⁵ are much more stringent than in the present study and in the other 3 studies¹²⁻¹⁴ mentioned above. Moreover, in the study involving dogs treated solely with cyclosporine,¹² urine culture is only performed in case of proteinuria or when bacteria are detected in urine sediment analysis, which may have led to underestimation of the prevalence of PUC. Lastly, the 2 studies^{13,14} reporting a higher prevalence of PUC implement a minimum follow-up time of immunosuppressive treatment of 5 to 6 months,^{13,14} which is considerably longer than the follow-up time in the present study (median, 131 days; range, 24-763). However, 2/3 incident PUCs in the present study were identified on days 20 and 54, thus quite early in the course of antineoplastic chemotherapy. Therefore, it is questionable, whether a longer follow-up time would have led to a substantial increase of the prevalence of PUC.

Against our initial hypothesis, prevalence of PUC did not increase during antineoplastic chemotherapy ($P = 1.00$) and the incidence rate of PUC during antineoplastic chemotherapy was low with 135 cases per 1000 dogs per year. This was an unexpected finding, as previous retrospective studies report immunosuppressive treatment with corticosteroids or antineoplastic chemotherapy as the most common predisposing factor for PUC¹⁶ as well as for persistent and recurrent PUC.¹⁷ The main mechanism, by which antineoplastic chemotherapy leads to immunosuppression and subsequently predisposes to

infection, is neutropenia.²² Theoretically, as neutrophils are a vital component of the innate immune system, which plays a central role in the urinary tract defense against bacterial infection,⁴³ antineoplastic chemotherapy should predispose dogs to UTI and SB. In the present study, the proportion of urine cultures performed during or after neutropenia did not differ between positive and negative urine cultures. Moreover, the grade of neutropenia seen before or at the time of a PUC was exclusively grade 1, which is generally not considered clinically relevant.²² Only 3.2% (6/185) of all urine cultures were performed during or after clinically relevant neutropenia (grade 3 and 4).²² In conclusion, no association between neutropenia and PUC was detected and the overall low incidence of neutropenia and thus the low degree of immunosuppression caused by the antineoplastic chemotherapy might explain the low incidence of PUC in the present study.

Most of the episodes of PUC (7/10) in the present study were classified as SB. Three episodes (chronic prostatitis, prostatic abscess, and emphysematous cystitis) were classified as UTI. Interestingly, in the 4 studies¹²⁻¹⁵ involving dogs with skin diseases treated with immunosuppressive treatment, none of the 320 dogs develop a clinical UTI and all PUCs are classified as SB. However, as 3 of the mentioned studies¹²⁻¹⁴ have a retrospective design, it is possible that signs of UTI are missed. In our study, owners were educated about signs of UTI and advised to monitor their animal closely for such signs. Moreover, we asked about this specifically at every evaluation of the dogs. A study investigating dogs with various tumor types and antineoplastic chemotherapy protocols reports a prevalence of UTI of 2.2% (4/181 dogs),⁴⁴ which is lower than in the present study. However, urine culture is not performed systematically in all dogs in the mentioned study.⁴⁴ Therefore, the true prevalence might be underestimated.

In the present study, *E coli* was by far the most common isolate, being cultured in 9/10 episodes of PUC. This result is in line with previous research, which identifies *E coli* as the most frequent uropathogen with a proportion of 47% of the isolates in dogs with clinical UTI⁴⁵ and 34% to 72% of the isolates in dogs with SB.^{8,9,13,14,46}

When systemic and local risk factors were combined, the risk for PUC was around 8 times higher for dogs with at least 1 of these risk factors compared to dogs without any of these risk factors. However, when possible risk factors for PUC were analyzed individually, only urine retention and hyperadrenocorticism had a significant influence in multivariate analysis. Frequent and efficient voiding is an essential defense mechanism of the urinary tract against bacterial infection,^{47,48} it is therefore not surprising that urine retention severely (40-fold) increased the risk for PUC in the present study. An increased risk for PUC in dogs with hyperadrenocorticism is in line with recent literature.⁴⁹ On the contrary, treatment with corticosteroids did not increase the risk for PUC in the present study. A possible explanation is that dogs with hyperadrenocorticism were exposed to a longer-lasting and higher cortisol excess than dogs treated with corticosteroids. Urinary incontinence is identified as risk factor for PUC in previous studies.^{16,50} In the present study, it was significantly associated with PUC in univariate analysis, but not in multivariate analysis. Dogs with lymphoma have a dysfunction of the innate immune system⁵¹ and have a higher risk for sepsis during antineoplastic

chemotherapy⁵² than dogs with other types of tumors. A higher risk for PUC in dogs with lymphoma was not identified in the present study. However, all results of the present risk factor analysis have to be interpreted cautiously, as only 8 dogs had at least 1 PUC, and most risk factors were only present in a small number of dogs.

Two dogs with PUC were submitted for necropsy. In dog 4, we considered necropsy results consistent with the clinical diagnosis of SB. On the contrary, in dog 5 necropsy revealed bacterial prostatitis and pyelonephritis, which were not suspected antemortem. Definitive intravital diagnosis of pyelonephritis requires either a positive culture of urine collected by pyelocentesis or confirmation by histopathology on the basis of a renal biopsy,⁵³ and in most cases a presumptive diagnosis of pyelonephritis is made based on clinical, laboratory, and diagnostic imaging findings.² Under these circumstances, the case of dog 5 highlights the potential risk of overlooking chronic upper UTI, when deciding not to treat an animal with PUC with antibiotics. However, we think it is still important to make an effort to distinguish between SB and UTI, in order to avoid unnecessary antimicrobial treatment in dogs with SB.

Our study has several limitations. First of all, there might be a selection bias, because dogs were excluded if no follow-up urine culture during antineoplastic chemotherapy could be obtained. However, the prevalence of PUC in excluded dogs was similar to the prevalence in included dogs. Moreover, the cohort included in the present study was heterogeneous. We included dogs with different cancers and antineoplastic chemotherapy protocols and dogs with various comorbidities. Different cancers and antineoplastic chemotherapeutic drugs possibly have a different effect in terms of predisposition to UTI. Two of the 3 dogs that developed a PUC during antineoplastic chemotherapy had lymphoma and were treated with the CHOP protocol. In dogs without any PUC, 28.5% (41/144) of urine cultures were performed during or after antibiotic treatment, which could have led to false-negative urine culture results. Another limitation is the small sample size. In the planning of the study, it was estimated that the overall prevalence of PUC would be 9% before the start of antineoplastic chemotherapy and 30% during antineoplastic chemotherapy. However, the proportion of dogs with PUC during antineoplastic chemotherapy was much lower, reducing the power of our study to detect an influence of antineoplastic chemotherapy on the frequency of PUC.

In conclusion, the main finding of the present study is that antineoplastic chemotherapy does not significantly predispose dogs to PUC. We suggest regularly screening of dogs by urine culture once before the start of antineoplastic chemotherapy. If the dog is not showing clinical signs of UTI and the culture is negative, no further urine cultures are necessary because of the low incidence of PUC during antineoplastic chemotherapy. If the culture is positive, an attempt needs to be made to differentiate between SB and UTI, particularly in male intact dogs. Whether antibiotic treatment of SB is indicated is currently a case-by-case decision and is beyond the scope of the present study.

ACKNOWLEDGMENT

No funding was received for this study. The authors thank all members of the oncology team at the Clinic of Small Animal Internal

Medicine, Ludwig-Maximilian-University Munich for their help in sample collection.

CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

Authors declare no conflict of interest.

OFF-LABEL ANTIMICROBIAL DECLARATION

One dog was treated with nitrofurantoin to prevent recurrence of emphysematous cystitis, which was off-label use. All other antimicrobials (amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, enrofloxacin, marbofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazol) were licensed for dogs and for the indication.

INSTITUTIONAL ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE (IACUC) OR OTHER APPROVAL DECLARATION

Approved by the ethical committee of the Centre for Clinical Veterinary Medicine Ludwig-Maximilian-University, Munich (reference 136-11-07-2018) and informed owner consent was obtained for all dogs before enrollment.

HUMAN ETHICS APPROVAL DECLARATION

Authors declare that human ethics approval was not needed for this study.

ORCID

Julia Harrer  <https://orcid.org/0000-0001-6654-6151>

REFERENCES

- Smee N, Loyd K, Grauer G. UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49:1-7.
- Weese JS, Blondeau J, Boothe D, et al. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J.* 2019;247:8-25.
- Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72:865-868.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68:e83-e110.
- Wan SY, Hartmann FA, Jooss MK, et al. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2014;245:106-112.
- McGhie JA, Stayt J, Hosgood GL. Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures. *Aust Vet J.* 2014;92:33-37.
- García C, Benitez ME, Grant DC, et al. Subclinical bacteriuria and surgical site infections in dogs with cranial cruciate ligament disease. *Vet Surg.* 2020;49:1292-1300.
- Lamoureux A, Da Riz F, Cappelle J, et al. Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: a retrospective study of 201 cases. *J Vet Intern Med.* 2019;33:640-647.
- Foster JD, Krishnan H, Cole S. Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2018;252:1257-1262.
- Dupont P, Burkhardt W, Boretti FS, et al. Urinary tract infections in dogs with spontaneous hypercortisolism—frequency, symptoms

- and involved pathogens. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2020;162:439-450.
11. Rafatpanah Baigi S, Vaden S, Olby NJ. The frequency and clinical implications of bacteriuria in chronically paralyzed dogs. *J Vet Intern Med.* 2017;31:1790-1795.
 12. Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2005;16:81-86.
 13. Peterson AL, Torres SM, Rendahl A, et al. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol.* 2012;23:201-205.
 14. Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA, et al. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:239-243.
 15. Simpson AC, Schissler JR, Rosychuk RAW, et al. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Vet Dermatol.* 2017;28:485-492.
 16. Wong C, Epstein SE, Westropp JL. Antimicrobial susceptibility patterns in urinary tract infections in dogs (2010-2013). *J Vet Intern Med.* 2015;29:1045-1052.
 17. Seguin MA, Vaden SL, Altier C, et al. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999). *J Vet Intern Med.* 2003;17:622-631.
 18. Bouillon J, Snead E, Caswell J, et al. Pyelonephritis in dogs: retrospective study of 47 histologically diagnosed cases (2005-2015). *J Vet Intern Med.* 2018;32:249-259.
 19. Ravicini S, Baines SJ, Taylor A, et al. Outcome and prognostic factors in medically treated canine prostatic carcinomas: a multi-institutional study. *Vet Comp Oncol.* 2018;16:450-458.
 20. Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, et al. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29:828-833.
 21. Wasserman J, Diese L, VanGundy Z, et al. Suppression of canine myeloid cells by soluble factors from cultured canine tumor cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2012;145:420-430.
 22. Bisson JL, Argyle DJ, Argyle SA. Antibiotic prophylaxis in veterinary cancer chemotherapy: a review and recommendations. *Vet Comp Oncol.* 2018;16:301-310.
 23. Daters AT, Mauldin GE, Mauldin GN, et al. Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol with mitoxantrone based maintenance (CHOP-MA) for the treatment of canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 2010;8:11-22.
 24. Britton BM, Kelleher ME, Gregor TP, et al. Evaluation of factors associated with prolonged hospital stay and outcome of febrile neutropenic patients receiving chemotherapy: 70 cases (1997-2010). *Vet Comp Oncol.* 2014;12:266-276.
 25. Zenker I, Meichner K, Steinle K, et al. Thirteen-week dose-intensifying simultaneous combination chemotherapy protocol for malignant lymphoma in dogs. *Vet Rec.* 2010;167:744-748.
 26. Teichmann-Knorr S, Reese S, Wolf G, et al. Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years. *Vet Rec.* 2018;183:1-8.
 27. Sorensen TM, Jensen AB, Damborg P, et al. Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *Vet J.* 2016;216:168-173.
 28. Bartges JW. Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004;34:923-933.
 29. Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet Med Int.* 2011;263768:1-9.
 30. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck P. *Canine and Feline Nephrology and Urology.* 2nd ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2011.
 31. Neuwirth L, Mahaffey M, Crowell W, et al. Comparison of excretory urography and ultrasonography for detection of experimentally induced pyelonephritis in dogs. *Am J Vet Res.* 1993;54:660-669.
 32. D'Anjou M-A, Bédard A, Dunn ME. Clinical significance of renal pelvic dilatation on ultrasound in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011;52:88-94.
 33. Smith J. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology.* 2008;70:375-383.
 34. Johnston S, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, et al. Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci.* 2000;60:405-415.
 35. Ayala VC, Moliner MM, Sun F, et al. Ultrasonographic histological study on the evolution of a canine model of hormone-induced benign prostatic hyperplasia. *Actas Urol Esp.* 2009;33:895-901.
 36. Hecht S, Pollard R. Male reproductive tract. In: Penninck D, d'Anjou M-A, eds. *Atlas of Small Animal Ultrasonography.* 2nd ed. Ames, IA: John Wiley & Sons; 2015:423-454.
 37. Merkel LK, Lulich J, Polzin D, et al. Clinicopathologic and microbiologic findings associated with emphysematous cystitis in 27 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2017;53:313-320.
 38. VCOG. Veterinary cooperative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Vet Comp Oncologia.* 2011;14:417-446.
 39. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39:175-191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
 40. International Renal Interest Society. IRIS Staging of CKD; 2019. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. Accessed March 5, 2021.
 41. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, et al. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014;37:317-324.
 42. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353:1711-1723.
 43. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, et al. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1139-1149.
 44. Bisson JL, Fournier Q, Johnston E, et al. Evaluation of a 0.75 x 10(9) /L absolute neutrophil count cut-off for antimicrobial prophylaxis in canine cancer chemotherapy patients. *Vet Comp Oncologia.* 2020;18:258-268.
 45. Moyaert H, Morrissey I, de Jong A, et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. *Microb Drug Resist.* 2017;23:391-403.
 46. McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD, et al. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002;38:541-544.
 47. Bush BM. A review of the aetiology and consequences of urinary tract infections in the dog. *Br Vet J.* 1976;132:632-641.
 48. Cox CE, Hinman F. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol.* 1961;86:739-748.
 49. Hoffman JM, Lourenco BN, Promislow DEL, Creevy KE. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching

- hospitals. *J Small Anim Pract.* 2018;59:681-690. <https://doi.org/10.1111/jsap.12904>
50. Brložnik M, Šterk K, Zdovc I. Prevalence and resistance patterns of canine uropathogens in regard to concurrent diseases. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2016;129:340-350.
 51. Axiak-Bechtel S, Fowler B, Yu DH, et al. Chemotherapy and remission status do not alter pre-existing innate immune dysfunction in dogs with lymphoma. *Res Vet Sci.* 2014;97:230-237.
 52. Sorenmo KU, Harwood LP, King LG, et al. Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:650-656.
 53. Parry NM. Pyelonephritis in small animals. *UK Vet.* 2005;10:1-5.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Harrer J, Fejös C, Zablotzki Y, et al. Bacterial urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs receiving antineoplastic chemotherapy. *J Vet Intern Med.* 2022;1-11. doi:10.1111/jvim.16410

SUPPORTING INFORMATION

Necropsy of dogs with PUC

On postmortem examination, immediately after opening of the abdominal and pelvic cavity, tissue samples of the urinary tract organs (both kidneys [*cortex, medulla, renal pelvis*]; urinary bladder [*Apex vesicae*]; prostate [parenchyma above *Pars prostatica urethra*]) were taken with sterile equipment and cultured within 1 hour. Culture was performed in correspondence to urine culture with the following modifications: Additionally, colistin and nalidixic acid supplemented Columbia agar and Rambach agar were used, tissue samples were plated by streak plate method and growth was classified semiquantitatively (from (+) = less than 10 colonies up to +++ = isolated colonies in the third streak). For histopathology, a comprehensive standardized organ set was collected, immediately fixed in 4% buffered formaldehyde solution, and routinely processed for histopathology.

TABLE S1 Details of 10 episodes of PUC in 8 dogs

dog	num-ber of PUC ^a	study day of PUC	classifi-cation of PUC	bacterial isolates	clinical signs	summary of urinary tract ultrasound findings (only abnormal findings reported, n = times ultrasound performed)	treatment	outcome
1	1	1	SB and urolithiasis ^b	<i>E. coli</i>	none	bladder: one urolith (1 cm diameter) in the bladder	enrofloxacin 3 weeks and diet for dissolution of struvite uroliths	dissolution of urolith 3 following urine cultures negative alive
2	1	1	SB	<i>E. coli</i>	none	kidneys: slightly reduced corticomedullary distinction	none	3 following urine cultures negative alive
3	5	1 - 271	SB	<i>E. coli</i>	polyuria/ polydipsia	bladder: cranial wall moderately thickened and with an irregular surface (n=4)	PUC 3: amoxicillin 4 days PUC 4: amoxicillin 6 days	persistent SB euthanasia on study day 379 due to progressive lymphoma
4	3	1 - 90	SB	<i>E. coli</i>	PUC 1 & 3: low-grade incontinence PUC 2: none	kidneys: changes consistent with CKD bladder: cranial wall slightly thickened and with an irregular surface (n=3)	PUC 1: AMC 2 weeks PUC 2: TSO 4,5 weeks PUC 3: none	urine cultures during antibiotic therapy negative with relapse of PUC after cessation of each therapy
5	4	1 - 155	chronic prostatitis	<i>E. coli</i>	pneumatari a	kidneys: changes consistent with CKD bladder: cranial wall moderately thickened and with an irregular surface, gas in the bladder wall	amoxicillin 4 weeks, then continuous treatment with nitrofurantoin	resolution of pneumaturia euthanasia on study day 161 due to progressive lymphoma
					PUC 1-3: none PUC 4: fever	kidneys: changes consistent with CKD, each kidney with 1 small cortical cyst	PUC 1: none	euthanasia on study day 163 due to

6	1	271	prostatic abscessation	<i>E. coli</i> (in urine and aspirated fluid of the prostatic abscess)	fever, urine retention and incontinence (due to enlarged prostate)	bladder: initially containing a small amount of echogenic floating material, then unremarkable prostate: slightly to moderately inhomogeneous parenchyma, several small cysts (n=5) kidneys: moderate cortical hyperechogenicity prostate: severely inhomogeneous parenchyma, big paraprostatic abscess that fell into a perineal hernia	PUC 2 & 3: AMC and marbofloxacin 1 week PUC 4: AMC 1 week	progressive lymphoma
7	1	20	SB	<i>E. coli</i>	urine retention and incontinence (due to IVDD)	bladder: focal thickening of the cranial bladder wall, containing a small amount of echogenic floating material	AMC 3 weeks	urine culture during antibiotic therapy negative euthanasia on study day 49 due to progressive lymphoma
8	1	54	SB	<i>E. coli</i>	none	not performed	none	euthanasia on study day 63 due to suspected intra-abdominal bleeding
3	3	310-370	SB	PUC 1: <i>E. faecalis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> PUC 2&3: <i>E. faecalis</i>	urine retention and incontinence (due to enlarged prostate)	bladder: containing a small amount of echogenic floating material, wall diffusely slightly thickened prostate: reduction in size, containing some very small intraprostatic cysts (n=1)	PUC 1: TSO 6 weeks PUC 3: cessation of antibiotic therapy additionally tamsulosin and bethanechol	involution of the prostate still low-grade incontinence (suspected functional urethral obstruction) alive

^anumber of cultures with the same isolate and diagnosis;

^bClassification as SB because of absence of clinical signs of lower urinary tract disease. According to recent guidelines², struvite urolithiasis is one of the indications for antibiotic treatment of dogs with SB and does not necessarily put the patient in the UTI category.

abbreviations: AMC = amoxicillin-clavulanic acid, CKD = chronic kidney disease, *E. coli* = *Escherichia coli*, *E. faecalis* = *Enterococcus faecalis*, IVDD = intervertebral disc disease, PUC = positive urine culture, SB = subclinical bacteriuria, TSO = trimethoprim-sulfamethoxazol, UTI = urinary tract infection

2. Weese JS, Blondeau J, Boothe D, et al. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J.* 2019;247:8-25.

TABLE S2 Pathologic findings and results of bacterial culture of the urogenital tract in dog 4

	gross	histology	culture	diagnosis
kidneys	<ul style="list-style-type: none"> ● moderate to marked renal capsular fibrosis ● granular surface ● mild pyelectasia ● multiple chronic infarcts 	<ul style="list-style-type: none"> ● marked multifocal extensive interstitial fibrosis with concomitant nephron atrophy and lymphoplasmacytic infiltration ● multifocal dilation of Bowman's spaces and tubular lumina with accumulation of protein-rich fluid ● multifocal glomerular sclerosis ● multifocal thickening of glomerular and tubular basement membranes 	<ul style="list-style-type: none"> ● left: (+) <i>E. coli</i> ● right: + <i>E. coli</i> + <i>Enterococcus faecium</i> + <i>Streptococcus gallolyticus</i> 	chronic interstitial nephritis
urinary bladder	<ul style="list-style-type: none"> ● multifocal reddening of the mucosa ● diffuse thickening of the wall 	<ul style="list-style-type: none"> ● mild diffuse subepithelial fibrosis and lymphoplasmacytic cellular infiltration ● multifocal marked lymphocytic infiltration with follicle formation 	<ul style="list-style-type: none"> ● + <i>E. coli</i> ● same antimicrobial sensitivity pattern as the isolates from the kidneys 	chronic cystitis
prostate	unremarkable	unremarkable	negative	/

abbreviation: *E. coli* = *Escherichia coli*

TABLE S3 Pathologic findings and results of bacterial culture of the urogenital tract in dog 5

	gross	histology	culture	diagnosis
kidneys	<ul style="list-style-type: none"> moderate radial striation irregular and finely granulated surface 	<ul style="list-style-type: none"> highly diffuse to follicular lymphocytic interstitial infiltration reaching until the renal pelvis and minimally in the subcapsular and periglomerular area moderate diffuse, particularly corticomedullary fibrosis atrophy of tubules and numerous protein cylinders mild to moderate diffuse general glomerulosclerosis diffuse thickening of glomerular and tubular basement membranes with synechiae formation 	<ul style="list-style-type: none"> +++ <i>E. coli</i> with identical antibiotic sensitivity pattern in both kidneys, the prostate and the urinary bladder +/(+) various contaminants 	chronic fibrotic pyelo-nephritis
urinary bladder	unremarkable	<ul style="list-style-type: none"> mild submucosal fibrosis single lymphoplasmacytic infiltrates 	see above	/
prostate	<ul style="list-style-type: none"> moderately hyperplastic irregular, white-greyish section 	<ul style="list-style-type: none"> moderate to marked follicular lymphocytic interstitial infiltration mild to moderate peri- and interglandular fibrosis multifocal moderate to marked infiltration of intra- and periglandular tissue with numerous neutrophils, macrophages and few lymphocytes intralesional, partially intracellular gram-negative rod-shaped bacteria 	see above	chronic-active suppurative prostatitis

abbreviations: *E. coli* = *Escherichia coli*, PAS = Periodic Acid-Schiff stain

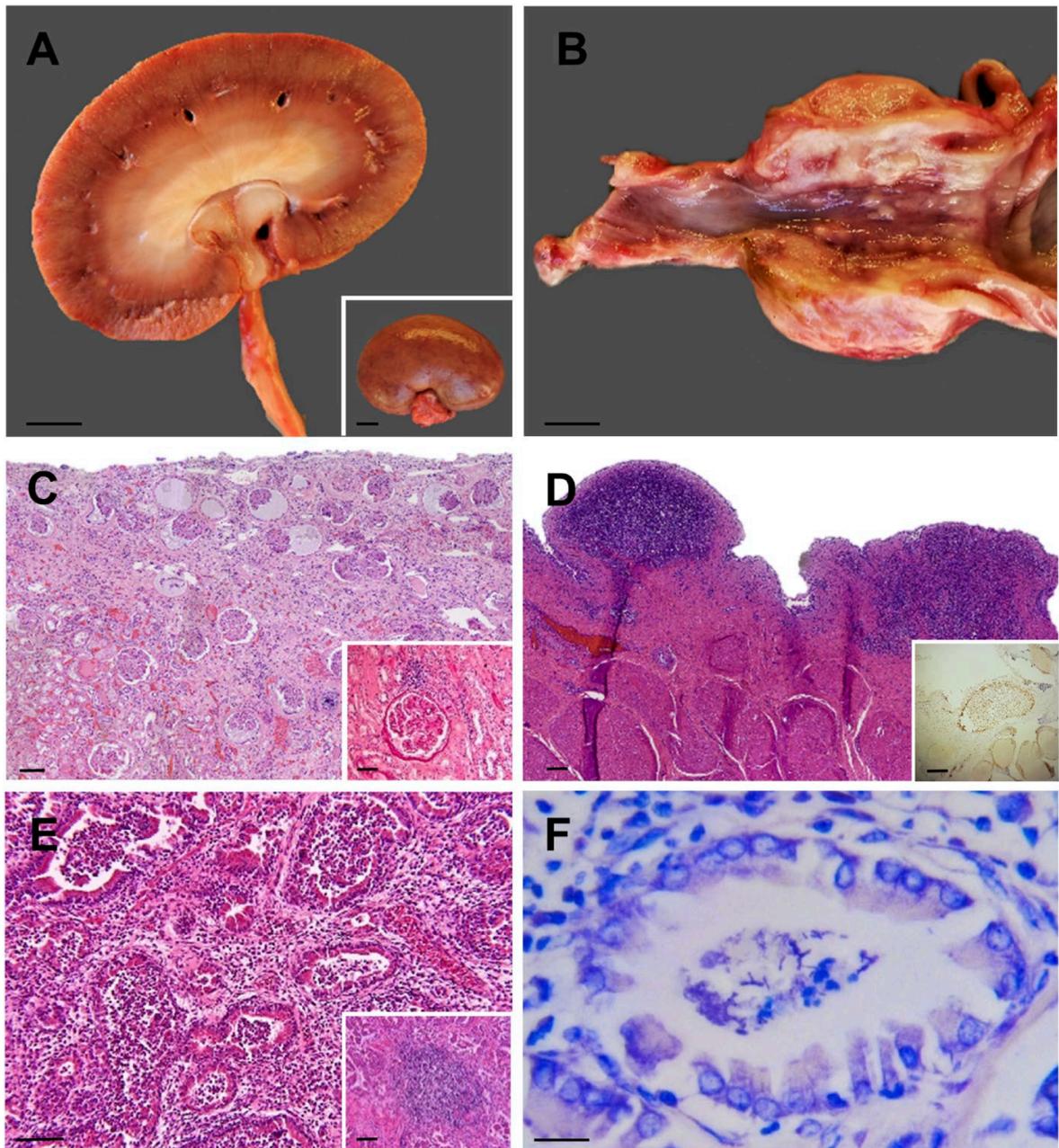


FIGURE S1 Gross pathologic and histopathologic findings of dog 4 and 5 **A** Kidney, dog 5. The cortex shows prominent radial striations with an irregularly pitted, granular surface (Inset), bar = 1cm ; **B** Prostate, dog 5. Marked hyperplasia of the prostate with multifocal, mild hemorrhages, bar = 1cm; **C** Kidney, dog 4. Chronic interstitial nephritis characterized by multifocal areas of extensive interstitial fibrosis, nephron atrophy and lymphoplasmacytic infiltration, Hematoxylin and Eosin stain (HE-stain);

Inset: marked thickening of glomerular basement membranes with periglomerular lymphoplasmacytic infiltrates, Periodic Acid-Schiff stain (PAS-stain); bar=100µm; **D** Urinary bladder, dog 4. Mild diffuse subepithelial fibrosis and marked lymphoplasmacytic infiltration with multifocal formation of follicular structures, HE-stain, bar=200µm; inset: CD3 immunohistochemistry highlights parafollicular T-lymphocytes and was performed to confirm an inflammatory process; **E** Prostate, dog 5. Severe diffuse infiltration of parenchyma and interstitial tissue with polymorphnuclear neutrophils, bar=100µm, HE-stain; Inset: Formation of several lymphocytic aggregates, bar=100µm. **F** Prostate, dog 5. Intralesional rod-shaped bacteria within acini, accompanied by inflammatory cells, bar= 50µm; Giemsa-stain.

IV. DISKUSSION

In der hier durchgeführten prospektiven Studie wurde die Prävalenz und Inzidenz der PUK bei Hunden, die aufgrund einer Tumorerkrankung außerhalb des Urogenitaltrakts eine Chemotherapie erhalten, ermittelt. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der PUK waren dabei überraschend niedrig. Entgegen der Nullhypothese stieg die Prävalenz der PUK während der Chemotherapie nicht an. Die meisten PUK wurden als SB klassifiziert und das häufigste bakterielle Isolat war *Escherichia coli* (*E. coli*). Urinretention und Hyperadrenokortizismus waren mit einem erhöhten Risiko für PUK verbunden. Die pathologische Untersuchung zweier Hunde mit PUK ergab bei einem Hund eine chronische Zystitis und Nephritis mit fraglicher bakterieller Ursache und beim zweiten Hund eine chronisch-aktive Prostatitis und chronische Pyelonephritis mit Nachweis von *E. coli*.

Die Prävalenz der PUK betrug vor Beginn der Chemotherapie 11 % (5/46 Hunde; 95 %-Konfidenzintervall: 5–23 %) und während der Chemotherapie 13 % (6/46 Hunde; 95 %-Konfidenzintervall: 6–26 %). Die Prävalenz der PUK in der vorliegenden Arbeit liegt damit deutlich niedriger als bei Hunden mit Tumorerkrankungen des Urogenitaltrakts. So wird die Prävalenz der PUK für Hunde mit einem Übergangszellkarzinom der harnableitenden Wege mit 25 % (14/57 Hunde) vor und 55 % (47/85 Hunde) während der Chemotherapie angegeben (BUDRECKIS et al., 2015). Bei Hunden mit Prostatakarzinom war die Urinkultur bei 33 % der Hunde (9/27 Hunde) positiv (RAVICINI et al., 2018). Eine naheliegende Erklärung für die deutlich höhere Prävalenz bei Hunden mit Tumorerkrankungen des Urogenitaltrakts ist die Schwächung der lokalen Wirtsabwehr gegen Infektionserreger durch den Tumor selbst. Beispielsweise kann die Barriere der Harnblasenschleimhaut durch die Tumorzellen zerstört werden oder es kann zu Harnverhalten und damit Störung des physiologischen Harnabsatzes in Folge einer Harnröhrenobstruktion durch einen Tumor kommen.

In vier Studien wurde die Prävalenz der PUK bei Hunden mit verschiedenen entzündlichen Hauterkrankungen wie z. B. atopische Dermatitis oder allergische Dermatitis unter immunsuppressiver Therapie untersucht (RADOWICZ und POWER, 2005; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012; SIMPSON et al., 2017). Zwei dieser Studien ergaben eine niedrigere Prävalenz als in der vorliegenden Arbeit, nämlich eine Studie zu Hunden, die mit Oclacitinib behandelt wurden (0/55 Hunde, 0 %) (SIMPSON et al., 2017) und eine Studie zu Hunden, die mit Ciclosporin behandelt wurden (4/51 Hunde, 8 %) (RADOWICZ und POWER, 2005). In den anderen beiden Studien lag die Prävalenz höher als in der vorliegenden

Arbeit, nämlich in einer Studie zu Hunden, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden (23/127 Hunden, 18 %) (TORRES et al., 2005) und in einer Studie zu Hunden, die mit Ciclosporin oder einer Kombination aus Ciclosporin und Glukokortikoiden behandelt wurden (26/87 Hunde, 30 %) (PETERSON et al., 2012). Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass die verschiedenen immunsuppressiven Medikamente das Risiko für eine PUK unterschiedlich stark erhöhen, da die immunsuppressive Wirkung der Medikamente durch unterschiedliche Wirkmechanismen bedingt ist. Oclacitinib blockiert beispielsweise lediglich ein einzelnes Enzym, die Januskinase, wodurch die Produktion bestimmter proinflammatorischer Enzyme reduziert wird (GONZALES et al., 2014). Im Gegensatz dazu haben Glukokortikoide zahlreiche Angriffspunkte und blockieren mehrere Entzündungskaskaden (RHEN und CIDLOWSKI, 2005). Dies wäre ein Erklärungsansatz weshalb Hunde unter Oclacitinib nicht zu PUK neigen, wohingegen Glukokortikoide das Risiko für eine PUK erhöhen. Darüber hinaus gibt es bei den genannten Studien methodische Unterschiede, was einen direkten Vergleich erschwert. Beispielsweise waren die Einschlusskriterien in der Studie zu Hunden unter Oclacitinib (SIMPSON et al., 2017) deutlich strenger als die Einschlusskriterien in der vorliegenden Arbeit und in den anderen drei genannten Studien (RADOWICZ und POWER, 2005; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012). Simpson und Kolleg*innen (2017) schlossen nämlich Hunde aus, die bereits vor Oclacitinib-Therapie eine PUK hatten, mit Antibiose behandelt wurden, kürzlich eine HWI hatten oder unter Erkrankungen litten, die für PUK prädisponieren. In der zweiten Studie mit einer niedrigeren Prävalenz führten Radowicz und Power (2005) eine Urinkultur nur bei Proteinurie oder Bakteriurie durch, wodurch die Prävalenz der PUK möglicherweise unterschätzt wurde.

In den zwei Studien, in denen eine höhere Prävalenz als in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde (TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012), wurden die Urinkulturen nach einer Mindestdauer der immunsuppressiven Therapie von fünf bis sechs Monaten eingeleitet. In der vorliegenden Arbeit lag die Dauer der Chemotherapie bei der letzten Urinkultur zwar im Median bei 131 Tagen, es gab aber keine Mindestdauer, was zu einer Spanne von 24 bis 763 Tagen führte. Zwei der insgesamt drei PUK, die während der Chemotherapie neu entstanden, wurden jedoch relativ früh im Verlauf der Chemotherapie, nämlich an Tag 20 und 54, festgestellt. Daher ist es fraglich, ob die Umsetzung einer Mindestdauer der Chemotherapie bei der letzten Urinkultur in der vorliegenden Arbeit zu einer vermehrten Anzahl an PUK geführt hätte.

Entgegen unserer Nullhypothese stieg die Prävalenz der PUK im Verlauf der Chemotherapie nicht an. Die Inzidenzrate während der Chemotherapie war sehr niedrig mit 135 PUK pro 1000 Hunde pro Jahr. Chemotherapie erhöht das Risiko für eine PUK in der vorliegenden Arbeit also nicht merklich. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur bisher existierenden Literatur. Zum Beispiel wurde eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden, Chemotherapeutika oder anderen Wirkstoffen in zwei retrospektiven Studien als häufigster prädisponierender Faktor sowohl für PUK (WONG et al., 2015) als auch für persistierende und wiederkehrende PUK (SEGUIN et al., 2003) identifiziert. Möglicherweise wurde der Einfluss der immunsuppressiven Therapie in den genannten beiden Studien überschätzt, denn beide wurden an tertiären Überweisungskliniken durchgeführt, in deren Patientenpopulation eine immunsuppressive Therapie generell häufiger vorkommt (SEGUIN et al., 2003; WONG et al., 2015). Zudem wurden keine Urinkulturen vor Beginn der immunsuppressiven Therapie durchgeführt (SEGUIN et al., 2003; WONG et al., 2015), was einen Vergleich der Ergebnisse mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit erschwert.

Anhand des Vorkommens von Neutropenien wird im Folgenden ein Erklärungsansatz für die niedrige Inzidenz der PUK in der vorliegenden Studie dargestellt. Die Abwehr des Harntrakts gegen bakterielle Infektionen ist komplex. Wichtige Rollen spielen dabei funktionelle Abwehrmechanismen (z. B. Schleimhautbarriere, Elimination von Bakterien durch den Urinabsatz und die chemische Zusammensetzung des Urins), das angeborene Immunsystem (z. B. Entzündungsmediatoren, Zytokine, Phagozyten und antimikrobielle Peptide) und in untergeordneter Wichtigkeit auch das erworbene Immunsystem (z. B. B- und T-Lymphozyten) (SPENCER et al., 2014). Die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapeutika entsteht hauptsächlich durch Induktion einer Neutropenie als Folge einer Myelosuppression (BISSON et al., 2018). Neutrophile Granulozyten sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems, welches eine zentrale Rolle bei der Abwehr des Harntrakts gegen Bakterien spielt (SPENCER et al., 2014). Theoretisch sollte Chemotherapie daher das Risiko für PUK erhöhen. In der vorliegenden Arbeit unterschied sich der Anteil an Urinkulturen, die nach oder während einer Neutropenie eingeleitet wurden, nicht zwischen positiven und negativen Kulturen. Außerdem handelte es sich bei den Neutropenien vor oder während einer PUK ausschließlich um milde Neutropenien vom Grad 1 (VCOG, 2011), bei dem noch mindestens 1.500 Neutrophile/ μl vorhanden sind, und welcher als klinisch nicht relevant eingeschätzt wird (BISSON et al., 2018). Nur 3 % (6/185) aller Urinkulturen wurden nach oder während einer klinisch relevanten Neutropenie vom Grad 3 oder 4 (VCOG, 2011), bei der also nur noch weniger als 1.000 Neutrophile/ μl vorhanden sind, eingeleitet (BISSON

et al., 2018). Insgesamt konnte also kein Zusammenhang zwischen Neutropenie und PUK identifiziert werden. Neutropenien kamen eher selten vor und waren meist nur mild ausgeprägt, weshalb der Grad der Immunsuppression durch die Chemotherapie in der vorliegenden Arbeit als gering einzustufen ist. Dies könnte eine Erklärung für die niedrige Inzidenz der PUK während der Chemotherapie darstellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die meisten Episoden von PUK (7/10) als SB klassifiziert. Drei Episoden (chronische Prostatitis, Prostata-Abszess und emphysematöse Zystitis) wurden als HWI klassifiziert. Interessanterweise zeigte keiner der insgesamt 320 Hunde in den genannten vier Studien zu Hunden unter immunsuppressiver Therapie aufgrund entzündlicher Hauterkrankungen klinische Symptome einer HWI und alle PUK wurden als SB klassifiziert (RADOWICZ und POWER, 2005; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012; SIMPSON et al., 2017). Allerdings hatten drei der genannten Studien ein retrospektives Design (RADOWICZ und POWER, 2005; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012). In diesen Studien ist es daher möglich, dass einige Hunde in Wirklichkeit klinische Symptome zeigten, diese aber nicht dokumentiert wurden. Im Gegensatz dazu wurden die Patientenbesitzer in der vorliegenden Studie über klinische Symptome einer HWI aufgeklärt, angewiesen ihr Tier genau zu beobachten und bei jeder Kontrolle explizit danach befragt. In einer anderen Studie mit 181 Hunden mit verschiedenen Tumorerkrankungen und Chemotherapie-Protokollen hatten 2,2 % der Hunde eine HWI (BISSON et al., 2020), also ebenfalls weniger als in der vorliegenden Studie mit 6,5 %. Bisson und Kolleg*innen (2020) leiteten jedoch nicht bei allen Hunden eine Urinkultur ein, weshalb die wahre Prävalenz der PUK unterschätzt worden sein könnte.

In der vorliegenden Studie war *E. coli*, das in 90 % der Episoden isoliert wurde, mit Abstand das häufigste Isolat. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis bisheriger Studien überein, in denen *E. coli* ebenfalls das häufigste Isolat war. So lag der Anteil an *E. coli* bei Hunden mit HWI bei 47 % (MOYAERT et al., 2017) und bei Hunden mit SB bei 34 bis 72 % (MCGUIRE et al., 2002; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012; FOSTER et al., 2018; LAMOUREUX et al., 2019). Damit liegt der Anteil an *E. coli* in der vorliegenden Studie nochmal etwas höher als in den genannten Studien (MCGUIRE et al., 2002; TORRES et al., 2005; PETERSON et al., 2012; MOYAERT et al., 2017; FOSTER et al., 2018; LAMOUREUX et al., 2019). Allerdings wurden in der vorliegenden Studie lediglich PUK von acht Hunden ausgewertet, weshalb der Unterschied am ehesten zufallsbedingt ist.

Bei Kombination systemischer und lokaler Risikofaktoren hatten Hunde mit mindestens einem Risikofaktor ein ca. 8-fach erhöhtes Risiko für eine PUK als Hunde ohne Risikofaktoren. In der multivariaten Analyse der einzelnen Faktoren wurden jedoch lediglich Urinretention und Hyperadrenokortizismus als signifikante Risikofaktoren identifiziert. Da der physiologische Urinabsatz ein essentieller Abwehrmechanismus gegen bakterielle HWI ist (COX und HINMAN, 1961; BUSH, 1976), überrascht es nicht, dass Urinretention das Risiko für PUK deutlich (40-fach) steigerte. Dass Hyperadrenokortizismus das Risiko für PUK erhöht, stimmt mit dem Ergebnis einer anderen aktuellen Studie überein (HOFFMAN et al., 2018). Eine Therapie mit Glukokortikoiden war in der vorliegenden Arbeit hingegen nicht mit einem erhöhten Risiko für PUK assoziiert. Möglicherweise liegt dies daran, dass Hunde mit Hyperadrenokortizismus einer länger anhaltenden und höheren Cortisol-Wirkung ausgesetzt waren, als Hunde, denen Glukokortikoide appliziert wurden. Bisherige Studien belegen, dass Inkontinenz das Risiko für PUK erhöht (WONG et al., 2015; BRLOŽNIK et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit war Inkontinenz zwar in der univariaten, aber nicht in der multivariaten Analyse mit dem Auftreten PUK assoziiert. Der Literatur zufolge leiden Hunde mit Lymphom unter einer Schwächung des angeborenen Immunsystems (AXIAK-BECHTEL et al., 2014) und haben ein höheres Risiko während der Chemotherapie eine Sepsis zu entwickeln (SORENMO et al., 2010) als Hunde mit anderen Tumoren. Ein höheres Risiko für PUK bei Hunden mit Lymphom wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass alle Ergebnisse der Analyse der Risikofaktoren aufgrund der niedrigen Patientenzahl vorsichtig interpretiert werden müssen. So waren in der Gruppe der Hunde mit mindestens einer PUK nur acht Hunde und die meisten Risikofaktoren lagen nur bei einem kleinen Teil der Hunde vor.

Bei zwei Hunden mit PUK wurde eine Sektion und pathologische Untersuchung durchgeführt. Die klinischen Verdachtsdiagnosen bei Hund vier lauteten chronische Nierenerkrankung im IRIS-Stadium 1 (IRIS, 2019) und emphysematöse Zystitis, welche zum Zeitpunkt der Euthanasie unter Therapie mit Nitrofurantoin unter Kontrolle war. Die pathologische Untersuchung ergab eine chronische interstitielle Nephritis und eine chronische Zystitis. In der bakteriellen Kultur wurde eine Mischflora in insgesamt geringer Menge isoliert. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen dem bakteriellen Wachstum und der chronischen Entzündung des Harntrakts ist unwahrscheinlich, da nur ein geringes bakterielles Wachstum vorlag und, vor allem, da der diagnostizierte Entzündungstyp in den Nieren und der Blase nicht zu einer akuten bakteriellen Infektion passt. Die Beurteilung von post mortem entnommenen bakteriellen Kulturen ist nicht einfach, da eine positive Kultur nicht ohne

Weiteres mit einer wahren Infektion gleichgesetzt werden kann (PALMIERE et al., 2016). Stattdessen sind die Bakterien bei diesem Hund wahrscheinlich während des Sterbeprozesses oder post mortem in den Harntrakt gelangt. Auch eine iatrogene Kontamination der Proben kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Insgesamt stimmten die Befunde der pathologischen Untersuchung also mit den klinischen Verdachtsdiagnosen bei Hund vier überein.

Bei Hund fünf wurde klinisch ebenfalls eine chronische Nierenerkrankung im IRIS-Stadium 1 (IRIS, 2019) diagnostiziert. Zusätzlich bestand der Verdacht auf eine benigne Prostata-Hyperplasie und eine SB. Die pathologische Untersuchung ergab jedoch eine chronische Pyelonephritis mit renaler Fibrose und eine chronisch-aktive eitrig-prostatitische Prostatitis. In der bakteriologischen Untersuchung wurden in allen Organen des Harntrakts große Mengen an *E. coli* isoliert. Im Gegensatz zu Hund vier kann ein kausaler Zusammenhang zwischen dem bakteriellen Wachstum und der Entzündung der Nieren und der Prostata als erwiesen angesehen werden, denn *E. coli* wurde nicht nur in sehr hoher Konzentration aus allen Organen des Harntrakts kultiviert, sondern es wurden auch in der Histologie intrazelluläre Stäbchenbakterien in den entzündlichen Läsionen der Prostata nachgewiesen. Die klinische Verdachtsdiagnose der SB wurde also nicht bestätigt und die PUK wurde folglich stattdessen als chronische Prostatitis eingestuft. Eine Infektion der Nieren wurde klinisch ebenfalls nicht vermutet. Die definitive Diagnose einer Pyelonephritis erfordert entweder eine positive Kultur von durch Pyelozentese gewonnenen Urin oder die histologische Bestätigung anhand einer Nierenbiopsie. Zur Probengewinnung sind also invasive Eingriffe nötig (PARRY, 2005). Daher wird die Diagnose der Pyelonephritis in der Praxis normalerweise lediglich anhand einer PUK aus mittels Zystozentese aus der Harnblase gewonnenem Urin in Kombination mit den klinischen Symptomen, den Laborbefunden und den Befunden des Ultraschalls gestellt (WEESE et al., 2019). Unter diesen Umständen unterstreicht der Fall von Hund fünf, wie schwierig es ist, eine SB von einer chronischen Pyelonephritis bei Patienten, die nur subtile oder unspezifische Symptome zeigen (BOUILLON et al., 2018), zu unterscheiden.

In der Zukunft sollte daher daran gearbeitet werden, bessere Methoden zur Unterscheidung zu entwickeln. Vielversprechend ist beispielsweise die Bestimmung von Markern im Blut oder im Urin, die auf eine Nierenschädigung hinweisen, wie z. B. die N-acetyl- β -D-Glucosaminidase (COBRIN et al., 2013). Bis solche Methoden zur Verfügung stehen, bleibt ein gewisses Restrisiko bestehen, eine chronische Infektion der Nieren oder der Prostata bei Hunden, die keine klinischen Symptome einer HWI zeigen, zu übersehen. Aufgrund der negativen Begleiterscheinungen antibiotischer Therapien wie Nebenwirkungen und

Entwicklung von Antibiotikaresistenzen kann eine generelle antibiotische Therapie der SB jedoch keine Lösung sein. Stattdessen muss bei jedem Hund mit PUK eine möglichst gründliche Aufarbeitung erfolgen, um zwischen SB und HWI zu unterscheiden und somit unnötige Antibiotika-Therapien bei Hunden mit SB zu vermeiden (WEESE et al., 2019).

Die vorliegende Arbeit unterliegt einigen Limitationen. Zunächst könnte eine Stichprobenverzerrung vorliegen, denn die Hunde wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen, wenn keine Urinkultur während der Chemotherapie eingeleitet werden konnte. Tatsächlich war aber die Prävalenz der PUK bei den ausgeschlossenen Hunden nahezu gleich wie die Prävalenz bei den eingeschlossenen Hunden, weshalb die Stichprobenverzerrung wahrscheinlich kaum Einfluss auf die zentrale Studienfrage hatte. Des Weiteren war die Studienpopulation relativ heterogen mit verschiedenen Tumorerkrankungen, Chemotherapie-Protokollen und Hunden mit verschiedenen für PUK prädisponierenden Erkrankungen. Möglicherweise prädisponieren die verschiedenen Tumorerkrankungen und Chemotherapeutika Hunde unterschiedlich stark für PUK. Zwei von drei Hunden, die eine PUK während der Chemotherapie entwickelten, litten an einem Lymphom und wurden mit dem sogenannten 'CHOP-Protokoll' behandelt. Daher wäre eine weitere Studie, bei nur Hunden mit Lymphom, die mit diesem Studienprotokoll behandelt werden, eingeschlossen werden, sinnvoll. Weiterhin wurden 28 % (41/144) der Urinkulturen bei Hunden ohne PUK während oder nach einer antibiotischen Therapie eingeleitet, was möglicherweise zu falsch-negativen Urinkulturen geführt haben könnte. Eine weitere Limitation stellt die niedrige Patientenzahl dar. Bei der Planung der Studie wurde die Prävalenz der PUK auf 9 % vor und 30 % während der Chemotherapie geschätzt. Tatsächlich entwickelten aber deutlich weniger Hunde eine PUK während der Chemotherapie, was die Power des McNemar-Tests, einen Unterschied zu erkennen, herabsetzte. Als letzte Limitation ist anzuführen, dass es möglich ist, dass Episoden von HWI fälschlicherweise als SB klassifiziert wurden. Zum einen, weil Patientenbesitzer*innen subtile klinische Symptome nicht wahrnahmen und zum anderen, weil eine sichere Differenzierung zwischen SB und chronischer Prostatitis oder Pyelonephritis ohne invasive diagnostische Eingriffe schwierig ist. Es wurden jedoch Anstrengungen unternommen, um diese Effekte zu minimieren. So wurden die Patientenbesitzer*innen genau über klinische Symptome einer HWI aufgeklärt und die Hunde mittels zur Verfügung stehender nicht-invasiver Methoden gewissenhaft auf eine Nieren- oder Prostatabeteiligung hin untersucht.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass antineoplastische Chemotherapie das Risiko für eine PUK bei Hunden nicht merklich erhöht. Stattdessen wurden die meisten PUK bereits vor Beginn der Chemotherapie festgestellt. Daher schlagen wir vor, dass Hunde routinemäßig einmal vor Beginn der Chemotherapie mittels Urinkultur untersucht werden. Wenn die Kultur negativ ist, sind aufgrund der niedrigen Inzidenz der PUK während der Chemotherapie keine weiteren Kontrollen der Urinkultur nötig. Wenn die Urinkultur positiv ist, sollte versucht werden, zwischen SB und HWI zu differenzieren. Dabei muss bei unkastrierten Rüden ein besonderes Augenmerk auf eine mögliche Prostatitis gelegt werden. Ob die SB antibiotisch therapiert werden sollte, ist im Moment eine Einzelfallentscheidung und muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund der vorliegenden Arbeit ist, dass eine immunsuppressive Therapie das Risiko für eine positive Urinkultur (PUK) bisherigen Studien zufolge wahrscheinlich erhöht. Bislang wurde die Prävalenz der PUK lediglich bei Hunden mit Tumoren des Urogenitaltrakts untersucht – nicht jedoch bei Hunden mit Tumorerkrankungen außerhalb des Urogenitaltrakts. Aufgrund einer Immunsuppression sowohl durch die Tumorerkrankung als auch durch die antineoplastische Chemotherapie, müssten letztere unter einem erhöhten Risiko für subklinische Bakteriurie (SB) und bakterielle Harnwegsinfektionen (HWI) stehen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Prävalenz und Inzidenz der PUK bei Hunden, die aufgrund einer Tumorerkrankung außerhalb des Urogenitaltrakts eine Chemotherapie erhalten, zu ermitteln. Die Nullhypothese war dabei, dass die Prävalenz der PUK während der Chemotherapie ansteigt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es sich bei den PUK um Fälle von HWI oder SB handelt und welche bakteriellen Isolate vorkommen. Außerdem sollten mögliche Risikofaktoren für PUK analysiert werden.

Sechsendvierzig Hunde mit verschiedenen Tumorerkrankungen außerhalb des Urogenitaltrakts wurden prospektiv in eine beobachtende longitudinale klinische Studie eingeschlossen. Vor Beginn der Chemotherapie und mindestens einmal während der Chemotherapie wurde eine Urinkultur eingeleitet. Bei zwei Hunden mit PUK wurde post mortem eine pathologische Untersuchung durchgeführt. Um zu untersuchen, ob die Prävalenz der PUK im Verlauf der Chemotherapie ansteigt, wurde ein McNemar-Test verwendet. Mehrere PUK desselben Hundes und derselben Kategorie (SB oder HWI) wurden als eine Episode zusammengefasst. Mögliche Risikofaktoren für PUK wurden mithilfe eines Generalisierten Linearen Modells nach Bayes analysiert und ein möglicher Zusammenhang zwischen PUK und Neutropenie wurde mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson untersucht.

Eine PUK lag bei 21/185 Urinproben von 8/46 Hunden vor. Entgegen der Nullhypothese hatte die Chemotherapie keinen Einfluss auf die Prävalenz der PUK ($p = 1,00$). Diese betrug vor Beginn der Chemotherapie 11 % (5/46 Hunde; 95 %-Konfidenzintervall: 5–23 %) und während der Chemotherapie 13 % (6/46 Hunde; 95 %-Konfidenzintervall: 6–26 %). Die kalkulierte Inzidenzrate der PUK während der Chemotherapie betrug 135 Fälle pro 1000 Hunde pro Jahr. Acht Hunde hatten zehn Episoden mit PUK. Sieben dieser zehn Episoden wurden als SB klassifiziert. Eine zusätzliche Episode wurde initial als SB klassifiziert, nach dem Erhalt des Ergebnisses der pathologischen Untersuchung wurde die Diagnose revidiert

und die Episode als chronische Prostatitis eingestuft. Folglich wurden die anderen drei Episoden (chronische Prostatitis, Prostataabszess und emphysematöse Zystitis) als HWI klassifiziert. *Escherichia coli* (*E. coli*) wurde bei neun Episoden nachgewiesen und war damit das häufigste Isolat. In der multivariaten Risikofaktor-Analyse waren nur das Vorliegen einer Urinretention und eines Hyperadrenokortizismus mit einem erhöhten Risiko für PUK verbunden. Zwischen Neutropenie und PUK wurde kein Zusammenhang festgestellt. Die pathologische Untersuchung zweier Hunde mit PUK ergab bei einem Hund eine chronische Zystitis und Nephritis mit fraglicher bakterieller Ursache, und beim zweiten Hund eine chronisch-aktive Prostatitis und chronische Pyelonephritis mit Nachweis von *E. coli*.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass es bei Hunden während einer antineoplastischen Chemotherapie nicht zu einer erhöhten Prävalenz an PUK kommt. Bei den meisten Hunden handelte es sich dabei um eine SB, aber auch komplizierte HWI kamen vor.

In der Praxis empfiehlt es sich, vor Beginn der antineoplastischen Chemotherapie eine Urinkultur einzuleiten. Wenn diese negativ ist, sind bei asymptomatischen Hunden keine weiteren Urinkulturen nötig, da inzidente PUK während der Chemotherapie nur sehr selten vorkamen. Wenn die Urinkultur positiv ist, sollte zwischen SB und HWI unterschieden werden. Bei unkastrierten Rüden muss dabei ein besonderes Augenmerk auf das Ausschließen einer Prostatitis gelegt werden. Ob eine SB antibiotisch therapiert werden sollte, ist aktuell eine Einzelfallentscheidung und muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

VI. SUMMARY

Previous research suggests that immunosuppressive therapy increases the risk for positive urine cultures (PUCs) in dogs. To date, the prevalence of PUC in dogs receiving anti-neoplastic chemotherapy has been reported for dogs with prostatic carcinoma and transitional cell carcinoma, but not for dogs with non-urogenital neoplasia. Due to immunosuppression caused by both the cancer and the chemotherapy, dogs with non-urogenital neoplasia might be at increased risk for subclinical bacteriuria (SB) and urinary tract infection (UTI).

Therefore, the present study investigated the prevalence and incidence of PUC in dogs receiving chemotherapy for treatment of non-urogenital neoplasia. Null hypothesis was that the prevalence of PUC would increase during chemotherapy. Moreover, PUCs were categorized into SB and UTI and the associated bacterial isolates were identified. Additionally, risk factors for PUC were analysed.

Forty-six client-owned dogs with non-urogenital cancer treated with chemotherapy were prospectively enrolled in an observational longitudinal clinical study. Urine culture was performed before the start of and at least once during chemotherapy. Two dogs with PUC were subjected to necropsy. A McNemar's test was used to investigate if the prevalence of PUC increases during chemotherapy. PUCs were categorized into SB and UTI and multiple PUCs from the same dog and category were grouped together as one episode of PUC. Risk factors for PUC were analysed using a Bayesian generalized linear model and whether neutropenia was associated with PUC was evaluated by Pearson's Chi-squared test.

Urine culture yielded significant bacterial growth in 21/185 urine samples in 8/46 dogs. Against the null hypothesis chemotherapy did not influence the prevalence of PUC ($p = 1.00$), which was 11% (5/46 dogs; 95% confidence interval: 5–23%) before the start of and 13% (6/46 dogs; 95% confidence interval: 6–26%) during chemotherapy. The incidence rate of a PUC during chemotherapy was low with 135 cases per 1000 dogs per year. Eight dogs had ten episodes of PUC. Seven of these ten episodes were classified as SB. An additional episode of PUC was initially classified as SB, but the diagnosis was revised after necropsy and the episode was then classified as chronic prostatitis. Thus, the other three episodes (chronic prostatitis, prostatic abscess, and emphysematous cystitis) were classified as UTI. *Escherichia coli* (*E. coli*) was the most common pathogen, isolated in nine episodes. Urine retention and hyperadrenocorticism were identified as risk factors for PUC in multivariate analysis. No association between neutropenia and PUC was detected. Necropsy of two dogs with PUC

revealed chronic cystitis and nephritis with questionable bacterial presence, and chronic-active prostatitis and chronic pyelonephritis with growth of *E. coli*, respectively.

The main finding of the present study is that anti-neoplastic chemotherapy does not significantly predispose dogs to PUC. Although most dogs with PUC had SB, complicated infections were also diagnosed.

In the clinical practice we suggest regular screening of dogs by urine culture once before the start of chemotherapy. If the culture is negative and the dog is not showing clinical signs of UTI, no further urine cultures are necessary because of the low incidence of PUC during chemotherapy. If the culture is positive, an attempt needs to be made to differentiate between SB and UTI, with particular attention to prostatitis in male intact dogs. Whether antibiotic therapy of SB is indicated, is currently a case-by-case decision and needs to be elucidated in further studies.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Axiak-Bechtel S, Fowler B, Yu DH, Amorim J, Tsuruta K, DeClue A. Chemotherapy and remission status do not alter pre-existing innate immune dysfunction in dogs with lymphoma. *Res Vet Sci* 2014; 97: 230-7.

Bisson JL, Argyle DJ, Argyle SA. Antibiotic prophylaxis in veterinary cancer chemotherapy: A review and recommendations. *Vet Comp Oncol* 2018; 16: 301-10.

Bisson JL, Fournier Q, Johnston E, Handel I, Bavcar S. Evaluation of a 0.75×10^9 /L absolute neutrophil count cut-off for antimicrobial prophylaxis in canine cancer chemotherapy patients. *Vet Comp Oncol* 2020; 18: 258-68.

Bouillon J, Snead E, Caswell J, Feng C, Helie P, Lemetayer J. Pyelonephritis in Dogs: Retrospective Study of 47 Histologically Diagnosed Cases (2005-2015). *J Vet Intern Med* 2018; 32: 249-59.

Britton BM, Kelleher ME, Gregor TP, Sorenmo KU. Evaluation of factors associated with prolonged hospital stay and outcome of febrile neutropenic patients receiving chemotherapy: 70 cases (1997-2010). *Vet Comp Oncol* 2014; 12: 266-76.

Brložnik M, Šterk K, Zdovc I. Prevalence and resistance patterns of canine uropathogens in regard to concurrent diseases. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2016; 129: 340-50.

Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, Rebhun RB, Rodriguez CO, Jr., Skorupski KA. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 828-33.

Bush BM. A review of the aetiology and consequences of urinary tract infections in the dog. *Br Vet J* 1976; 132: 632-41.

Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg AC, Dewey C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 647-55.

Cox CE, Hinman F. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol* 1961; 86: 739-48.

Daters AT, Mauldin GE, Mauldin GN, Brodsky EM, Post GS. Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol with mitoxantrone based maintenance (CHOP-MA) for the treatment of canine lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2010; 8: 11-22.

Dupont P, Burkhardt W, Boretti FS, Riond B, Reusch CE, Willi B, Sieber-Ruckstuhl NS. Urinary tract infections in dogs with spontaneous hypercortisolism—frequency, symptoms and involved pathogens. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2020; 162: 439-50.

Foster JD, Krishnan H, Cole S. Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2018; 252: 1257-62.

Garcia C, Benitez ME, Grant DC, Barry SL. Subclinical bacteriuria and surgical site infections in dogs with cranial cruciate ligament disease. *Vet Surg* 2020; 49: 1292-300.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 317-24.

Hoffman JM, Lourenco BN, Promislow DEL, Creevy KE. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 681-90.

IRIS. International Renal Interest Society Staging of CKD. 2019: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. abgerufen am 05.03.21.

Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, Yuan CY, Bruyere F, Wagenlehner F, Bartoletti R, Geerlings SE, Pilatz A, Pradere B, Hofmann F, Bonkat G, Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel.

Eur Urol 2017; 72: 865-8.

Lamoureux A, Da Riz F, Cappelle J, Boulouis HJ, Benchekroun G, Cadoré JL, Krafft E, Maurey C. Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: A retrospective study of 201 cases. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 640-7.

Ling GV. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1162-4.

McGhie JA, Stayt J, Hosgood GL. Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures. *Aust Vet J* 2014; 92: 33-7.

McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD, Bollero G. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 541-4.

Moyaert H, Morrissey I, de Jong A, El Garch F, Klein U, Ludwig C, Thiry J, Youala M. Antimicrobial Susceptibility Monitoring of Bacterial Pathogens Isolated from Urinary Tract Infections in Dogs and Cats Across Europe: ComPath Results. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 391-403.

Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Koves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e83-e110.

Palmiere C, Egger C, Prod'Hom G, Greub G. Bacterial translocation and sample contamination in postmortem microbiological analyses. *J Forensic Sci* 2016; 61: 367-74.

Parry NM. Pyelonephritis in small animals. *UK Vet* 2005; 10: 1-5.

Peterson AL, Torres SM, Rendahl A, Koch SN. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with

glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 201-5.

Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005; 16: 81-6.

Rafatpanah Baigi S, Vaden S, Olby NJ. The Frequency and Clinical Implications of Bacteriuria in Chronically Paralyzed Dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1790-5.

Ravicini S, Baines SJ, Taylor A, Amores-Fuster I, Mason SL, Treggiari E. Outcome and prognostic factors in medically treated canine prostatic carcinomas: A multi-institutional study. *Vet Comp Oncol* 2018; 16: 450-8.

Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.

Seguin MA, Vaden SL, Altier C, Stone E, Levine JF. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999). *J Vet Intern Med* 2003; 17: 622-31.

Simpson AC, Schissler JR, Rosychuk RAW, Russell Moore A. The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: a prospective study. *Vet Dermatol* 2017; 28: 485-92.

Smee N, Loyd K, Grauer G. UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49: 1-7.

Sorenmo KU, Harwood LP, King LG, Drobatz KJ. Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 650-6.

Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1139-49.

Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA, Jessen C, Polzin DJ, Gilbert SM, Horne KL. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 239-43.

VCOG. Veterinary cooperative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Vet Comp Oncol* 2011; 14: 417-46.

Wan SY, Hartmann FA, Jooss MK, Viviano KR. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 106-12.

Wasserman J, Diese L, VanGundy Z, London C, Carson WE, Papenfuss TL. Suppression of canine myeloid cells by soluble factors from cultured canine tumor cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 420-30.

Weese JS, Blondeau J, Boothe D, Guardabassi LG, Gumley N, Papich M, Jessen LR, Lappin M, Rankin S, Westropp JL, Sykes J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J* 2019; 247: 8-25.

Wong C, Epstein SE, Westropp JL. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1045-52.

Zenker I, Meichner K, Steinle K, Kessler M, Hirschberger J. Thirteen-week dose-intensifying simultaneous combination chemotherapy protocol for malignant lymphoma in dogs. *Vet Rec* 2010; 167: 744-8.

VIII. DANKSAGUNG

Alleine hätte ich diese Doktorarbeit niemals erfolgreich fertigstellen können!

Zuallererst bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch. Vielen Dank liebe Rossi, dass du an mich geglaubt hast, meine Doktorarbeit betreut hast und mir immer wieder tausende von Fragen geduldig beantwortet hast! Besonders stolz bin ich, dass ich deine erste “Harntrakt-WHK” sein durfte und in deiner Sprechstunde viel lernen durfte!

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Csilla Fejös, dass ich ihre Idee umsetzen durfte und bei Prof. Dr. Johannes Hirschberger für die Unterstützung bei onkologischen Fragen. Zudem bedanke ich mich beim gesamten Team der Onkologie, das mich so herausragend bei der Sammlung der Proben unterstützt hat – besonders bei Dr. Karin Troedson, die meine Anweisungen manchmal genauer befolgt hat, als ich selbst. Danke, dass ich als “Pseudo-Onkologin” Mitglied eures tollen Teams sein durfte!

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Yury Zablotki, der mich ganz entgegen meiner Erwartung mit seiner Begeisterung für R angesteckt hat. Vielen Dank an Herr Dr. Wolf, der mich in allen Fragen zur Mikrobiologie betreut hat und an das gesamte Team des mikrobiologischen Labors für die gewissenhafte Arbeit. Ich bedanke mich auch bei Dr. Alexandra Rieger und Dr. Christian Mayer für die pathologischen Untersuchungen. Vielen Dank an alle Mitarbeiter*innen des Basisteam. Ihr wart die besten Kolleg*innen, die ich mir vorstellen konnte!

Ich bedanke mich auch bei meinen Freund*innen und bei der tollsten WG der Welt am Frankfurter Ring. Wenn es bei der Doktorarbeit mal nicht so gut lief, habt ihr mich (wenn nötig mit alkoholischen Getränken) immer wieder aufgebaut.

Besonderer Dank gilt meiner Familie: Meinen Eltern, meinem Bruderherz, meinen Omis und meiner Patentante Angela. Ihr seid immer für mich da und unterstützt mich bei allem, was ich mir in den Kopf setze! Danke an meinen Freund Julian, der mit mir durch alle Krisen dieser Doktorarbeit ging und immer ein offenes Ohr für mich hat. Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Flauschis Emmi und Diablo, die mich stets am Schreibtisch besucht haben und einen ganz besonderen Platz in meinem Herzen haben.