

Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017

AWMF-Register-Nr. 043/044

Version 1.1 - 2

Aktualisierung 04/2017

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Nächste geplante Überprüfung	2022

Langversion



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
www.p-e-g.org

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



Inhaltsverzeichnis

I.	Präambel	3
1.	Informationen zur Leitlinie	3
1.1.	Herausgeber	3
1.2.	Titel	3
1.3.	Träger und Federführung	3
1.4.	Finanzierung	3
1.5.	Kontakt	3
1.6.	Zitierweise	4
1.7.	Besondere Hinweise	4
2.	Ziele und Aufgaben der Leitlinie	4
2.1.	Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)	4
2.2.	Versorgungssektor und Patientenzielgruppe	4
2.3.	Implementierung und weitere Dokumente	4
2.4.	Gültigkeit der Leitlinie	5
3.	Autoren	5
3.1.	Steuergruppe und verantwortliche Koordinatoren	5
3.2.	Beteiligte Institutionen	5
3.3.	Beteiligte Autoren	5
3.4.	Beteiligte externe Experten	6
3.5.	Patientenbeteiligung	6
3.6.	Unabhängigkeit des Mandates	6
3.7.	Verwendung von Abkürzungen	7
4.	Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2017)	7
II.	Grundlagen der Methodik	9
1.1.	Art der Konsensusfindung, Art der Evidenzbasierung	9
1.2.	Methodisches Konzept	10
1.3.	Suchstrategien	14
1.3.1.	Suchstrategien 2010	14
1.3.2.	Suchstrategien 2017	15
III.	Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten – Aktualisierung 2017	19
	Einführung	19
	Epidemiologie von Harnwegsinfektionen	19
	Gliederung der Leitlinie	21
1.	Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen	21
2.	Patientengruppen	24
2.1.	Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)	25
2.2.	Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	27
2.3.	Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	29
2.4.	Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	31
2.5.	Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	32
3.	Diagnostik der Harnwegsinfektionen	35
3.1.	Einführung	35
3.2.	Anamnese	36
3.3.	Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen	40

3.3.1	Diagnostik bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe).....	40
3.3.2	Diagnostik bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	44
3.3.3	Diagnostik bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	47
3.3.4	Diagnostik bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	50
3.3.5	Diagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	52
3.4	Urinuntersuchung.....	55
4.	Erregerspektrum.....	71
5.	Erregerempfindlichkeit.....	74
5.1	Resistenzsituation.....	77
6.	Indikation zur Antibiotikatherapie	79
6.1	Indikation.....	79
6.2	Bevorzugte Therapieform.....	81
6.3	Antibiotikaauswahl.....	82
7.	Art der Antibiotika.....	94
8.	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei speziellen Patientengruppen.....	101
8.1.	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	101
8.2	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	122
8.3	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patientinnen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	125
8.4	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	128
8.5	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	130
8.6	Asymptomatische Bakteriurie	133
IV.	Qualitätsindikatoren/Prozessqualität.....	135
V.	Anhang	137
1.1	Leitliniensteuergruppe	137
1.2	Anschrift der Experten	137
1.3	Erklärung über mögliche Interessenskonflikte.....	140
1.4	Abkürzungsverzeichnis.....	147
1.5	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis der Langfassung.....	149
1.6	Anhang Abbildungen	151
1.7	Anhang Tabellen.....	153
	Anhang Tabelle 1a Leitlinien der Literatursuche 2010	153
	Anhang Tabelle 1b Leitlinien der Literatursuche 2017	154
	Anhang Tabelle 2a Diagnostik mittels Teststreifen 2010	159
	Anhang Tabelle 3a Antibiotikatherapiestudien zur oralen Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei erwachsenen Frauen 2010.....	184
	Anhang Tabelle 4a Antibiotikatherapiestudien zur oralen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen 2010	189
	Anhang Tabelle 3b/4b Antibiotikatherapiestudien 2017	192
	Anhang Tabelle 5 Studien zur Prävention von Harnwegsinfektionen 2017	209
	Anhang Methodenreport	218
	Literatur.....	222

I. Präambel

1. Informationen zur Leitlinie

1.1. Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie

1.2 Titel

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und zum Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten.

1.3 Träger und Federführung

Deutsche Gesellschaft für Urologie

1.4 Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinien-Erstellung erfolgte über die beteiligten Fachgesellschaften, federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Auf eine Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie wurde verzichtet. Themen und Inhalte der Leitlinie wurden so in keiner Weise beeinflusst.

1.5 Kontakt

Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Justus-Liebig-Universität
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen

Priv.-Doz. Dr. med. Guido Schmiemann
Institut für Public Health und Pflegeforschung
Abteilung 1: Versorgungsforschung / Department for Health Services Research
Universität Bremen
Grazer Straße 4
28359 Bremen

1.6 Zitierweise

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, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: TT.MM.JJ).

1.7 Besondere Hinweise

Diagnostische und therapeutische Verfahren, Resistenzentwicklungen sowie epidemiologische Daten unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess. Die vorliegenden Empfehlungen entsprechen dem Wissensstand der Drucklegung. Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen u. ä. kann von den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Soweit möglich werden generische Bezeichnungen für Wirkstoffe und nur in Einzelfällen Handelsnamen verwendet.

2. Ziele und Aufgaben der Leitlinie

2.1 Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die mit der Diagnose, Therapie und Prävention akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen befasst sind (Hausärzte/ Allgemeinärzte, Gynäkologen, Infektiologen, hausärztlich tätige Internisten, Mikrobiologen, Nephrologen, Urologen, Laborärzte).

Ziel ist die Implementierung von evidenzbasierten Leitlinien zu Diagnostik, Therapie, Prävention und dem Management von unkomplizierten Harnwegsinfektionen zum rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen, zur Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika bei fehlender Indikation, zur Vermeidung eines unangemessenen Einsatzes bestimmter Antibiotikaklassen und damit Vermeidung der Entwicklung von Resistenzen.

2.2 Versorgungssektor und Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen.

2.3 Implementierung und weitere Dokumente

Die Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ wird online auf den Webseiten der AWMF und durch Veröffentlichungen in den Fachzeitschriften „Der Urologe“, „Nieren- und Hochdruckkrankheiten“ und anderen der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht. Medizinische Labore wurden auf Initiative der Autoren mit dem Ziel angeschrieben, zukünftig die in dieser Leitlinie empfohlenen Antibiotika bei der routinemäßigen Bestimmung der Antibiotikogramme von Erregern von Harnwegsinfektionen zu

berücksichtigen.

Es besteht eine erweiterte Anwenderversion für den hausärztlichen Bereich sowie eine Kurzfassung und deren englische Übersetzung.

2.4 Gültigkeit der Leitlinie

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 2021. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, kann die Online-Version der Leitlinie aktualisiert werden.

3. Autoren

3.1 Steuergruppe und verantwortliche Koordinatoren

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner
 Schriftführer: Priv. Doz. Dr. med. Guido Schmiemann
 Evidenzbewertung: UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin

3.2 Beteiligte Institutionen

Die Leitlinienarbeitsgruppe setzte sich aus Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften zusammen:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) federführend
- UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Patientenorganisation Interstitielle Cystitis Association Deutschland (ICAD)
- Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)
- Institut für Medizinisches Wissenmanagement (methodische Beratung, Moderation)

3.3 Beteiligte Autoren

Mitglied	Fachgesellschaft	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück	DGfN, PEG	x	x
Dr. med. Sina Helbig	DGI		x
Prof. Dr. med. Walter Hofmann	DGKL		x
Prof. Dr. med. Udo Hoyme	DGGG	x	x
Prof. Dr. med. Eva Hummers	DEGAM	x	x

Dr. med. Mirjam Kunze	DGGG		x
Dr. Martin Kaase	DGHM, PEG	x	
Dr. med. Jennifer Kranz	DGU		x
Dr. Eberhard Kniehl	DGHM, PEG	x	x
Dr. Cordula Lebert	ADKA		x
Prof. Dr. Kurt G. Naber	DGU, PEG	x	x
Dr. med. Falitsa Mandraka	DGI		x
Frau Bärbel Mündner-Hensen	ICAD		x
Dr. med. Laila Schneidewind	DGU		x
Priv.-Doz. Dr. med. Guido Schmiemann	DEGAM	x	x
Dr. Stefanie Schmidt	DGU		x
Frau I. Selbach	Selbsthilfegruppe ICA	x	
Prof. Dr. med. Urban Sester	DGfN	x	x
Priv.-Doz. Dr. med. Winfried Vahlensieck	DGU	x	x
Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner	DGU, PEG	x	x
Prof. Dr. med. Dirk Watermann	DGGG	x	

3.4 Beteiligte externe Experten

Ein besonderer Dank geht an Frau Alexandra Pulst, wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung Versorgungsforschung am Institut für Public Health der Universität Bremen, für die Unterstützung bei der Erstellung der Leitliniensynopse und Evidenzbewertung, Herrn Dr. Andreas Schlotmann vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen für die Analyse der Routinedaten zur Antibiotikaverordnung und Frau Janine Weiberg von der Deutschen Gesellschaft für Urologie für die Unterstützung bei der Gestaltung des Layouts und die Durchsicht des Manuskriptes.

Prof. Dr. Truls E. Bjerklund Johansen (Dänemark), Prof. Dr. Frank Buntinx (Belgien), Prof. Dr. Geert Jan Dinant (Niederlande), Prof. Dr. Ellen Stobberingh (Niederlande), Prof. Dr. Arjana Tambic Andrasevic (Kroatien) und Dr. Björn Wullt (Schweden) wird für die kritische Durchsicht des Manuskriptes der Fassung aus dem Jahr 2010 und PD Dr. Gernot Bonkat (Schweiz) für die kritische Durchsicht des Manuskriptes der Fassung aus dem Jahr 2017 gedankt.

3.5 Patientenbeteiligung

An der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie 2017 war ein Patientenvertreter der Selbsthilfegruppe ICA direkt beteiligt.

3.6 Unabhängigkeit des Mandates

Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlicher und nicht wissenschaftlicher Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben. Sie sind im Anhang dieser Publikation einsehbar.

Interessenkonflikte wurden innerhalb der Leitliniengruppe offen diskutiert. Dem Risk of Bias durch potentielle Interessenkonflikte wurde entgegengewirkt, indem:

- einer der beiden Koordinatoren der Leitlinie sowie 9 von 19 Mitgliedern der Leitliniengruppe keine für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte aufwiesen
- die Leitliniengruppe pluralistisch zusammengesetzt wurde
- die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz durch unabhängige Methodiker geleitet wurde
- eine strukturierte Konsensfindung unter Moderation einer unabhängigen Leitlinienberaterin erfolgte
- im Konsensusprozess sich Mitglieder der Leitliniengruppe bei der Abstimmung von Empfehlungen enthielten, sofern ein für die Fragestellung relevanter und bedeutsamer Interessenkonflikt bestand
- eine Konsultationsfassung wurde der Öffentlichkeit vom 30.12.2016 bis 31.01.2017 auf der Internetseite der AWMF zugänglich gemacht.

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

3.7 Verwendung von Abkürzungen

Die verwendeten Abkürzungen in dieser Leitlinie sind in der **Tabelle 1.4** im Anhang zusammengestellt

4. Wesentliche Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie (2017)

Zu den Themen der Leitlinie 2010 wurde die aktuelle Literatur gesichtet und Empfehlungen oder Statements sowie die Hintergrundtexte modifiziert, neu erstellt oder gestrichen.

Die wesentlichen inhaltlichen Änderungen umfassen:

- Überarbeitete Empfehlungen zur antibiotischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Diese erweitern einerseits das therapeutische Spektrum durch die Aufnahme neuer Antibiotika, gleichzeitig verstärken sie die Empfehlungen gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone).
- Die Empfehlung zur symptomatischen Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen konnten aufgrund neuer Evidenz bestärkt werden.
- Mögliche Kollateralschäden durch unterschiedliche Antibiotika sind umfangreicher dargestellt und wurden in den Empfehlungen explizit berücksichtigt. Die Bedeutung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren konnte durch neue Studien differenzierter dargestellt werden
- Der Stellenwert nicht antibiotischer Maßnahmen in der Rezidivprophylaxe wurde neu aufgenommen

4.1 Neu bewertete bzw. ergänzte Schlüsselfragen zu Diagnostik, Therapie und Prävention

Themenkomplex Diagnostik	
1.	Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?
2.	Welchen Stellenwert hat die Urinuntersuchung mittels Teststreifen für die Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie?
3.	Welchen Stellenwert hat die mikroskopische Urinuntersuchung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion?
4.	Wie können Symptome einer Harnwegsinfektion zur Diagnostik und Therapieverlauf am besten erfasst werden?
5.	Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion erfolgen?
6.	Welche weiteren diagnostischen Methoden/Untersuchungen sollten bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen in den definierten Gruppen angewendet werden?
7.	Welchen Stellenwert hat eine Behandlung einer Harnwegsinfektion (in Bezug auf die Therapiesicherheit) ohne Arzt-Patienten-Kontakt?
8.	Weitere, nicht durch spezifische Schlüsselfragen abgedeckte Aussagen.
Themenkomplex Epidemiologie	
1.	Welche Erreger sind für Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie verantwortlich?
2.	Wie ist die Resistenzsituation der Erreger für Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie?
Themenkomplex Therapie	
1.	Ist eine antibiotische Behandlung einer Harnwegsinfektion oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?
2.	Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
3.	Welche Kriterien zur Messung des Therapieerfolges sind wichtig?
4.	Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
Themenkomplex Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen	
1.	Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?
2.	Wie kann die vaginale Besiedlung verändert und damit die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen in der Postmenopause durch Hormone verringert werden?
3.	Wie kann durch eine Immunoprophylaxe die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen verringert werden?
4.	Wie kann die vaginale Besiedlung verändert und damit die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen in der Postmenopause durch Laktobazillen gesenkt werden?
5.	Wie kann die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen durch Veränderungen des Harnmilieus verringert werden?
6.	Wann bedürfen rezidivierende Harnwegsinfektionen einer antibiotischen Langzeitprävention?
7.	Wie soll die antibiotische Langzeitprävention durchgeführt werden?
8.	Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?
Patientenperspektive	
1.	Welche patientenrelevanten Ergebnisse sind aus der Perspektive der Betroffenen besonders relevant?
2.	Welche Aspekte der Versorgungssituation sind aus der Perspektive der Betroffenen/ des Gesundheitssystems besonders relevant?

II. Grundlagen der Methodik

1.1 Art der Konsensusfindung, Art der Evidenzbasierung

Die formale Konsensusfindung erfolgte als Nominaler Gruppenprozess (NGP) unter Leitung einer externen Moderatorin der AWMF mit den Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften nach dem 3-Stufen-Konzept:

- Systematische Literaturrecherche
- Kombiniertes formales Konsensusfindungsprozess aus nominalem Gruppen- und multidisziplinärem Konsensusprozess
- Evidenzbasierung im Kontext des drei-Stufen-Konzeptes (**Tabelle 1**) der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)

Tabelle 1 Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF	
1. Stufe (S1) Expertengruppe	Repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet im formellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
2. Stufe (S2) Formale Konsensusfindung	Vorhandene Leitlinie der Stufe 1 wird in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Formale Konsensusfindungsmethoden sind nominaler Gruppenprozess, Delphimethode und Konsensuskonferenz. Sie enthalten eine Diskussion der "Evidenz" für die verabschiedeten Statements. Für die Durchführung ist die Mitarbeit von Methodikern hilfreich.
3. Stufe (S3) Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung	Erweiterung des formalen Konsensusprozesses durch folgende systematische Elemente: <ul style="list-style-type: none"> - Logische Analyse (klinischer Algorithmus) - Evidenzbasierte Medizin - Entscheidungsanalyse - Ergebnisanalyse

Strukturierte Konsensusfindung

Der Ablauf der Konsensusverfahren erfolgte in 6 Schritten:

1. Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf) und Gelegenheit zu Notizen zu den Kernaussagen und Schlüsselempfehlungen
2. Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung; Projektion per Beamer
3. Vorherabstimmung aller Empfehlungen und Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen
4. Debattieren und Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein Konsens erzielt werden konnte
5. Endgültige Abstimmung (Abstimmung mit und ohne Interessenskonflikt; bei diskordanter Abstimmung in den Kernaussagen wird das Ergebnis differenziert dargestellt)

6. Dokumentation der Abstimmung

1.2 Methodisches Konzept

1.2.1 Methodisches Konzept 2010

Das methodische Konzept der Leitlinienerstellung im Jahr 2010 ist in der **Abbildung 1** des Anhanges dargestellt.

Nach Auswahl und Definition des Leitlinienthemas wurden den Autoren Aufgabenbereiche zugeordnet. Eine systematische Literaturrecherche wurde mittels der Datenbanken Cochrane Library, Medline und PubMed für den Zeitraum 01.01.1998 bis 30.04.2008 durchgeführt (s. Kapitel Suchstrategien 2010).

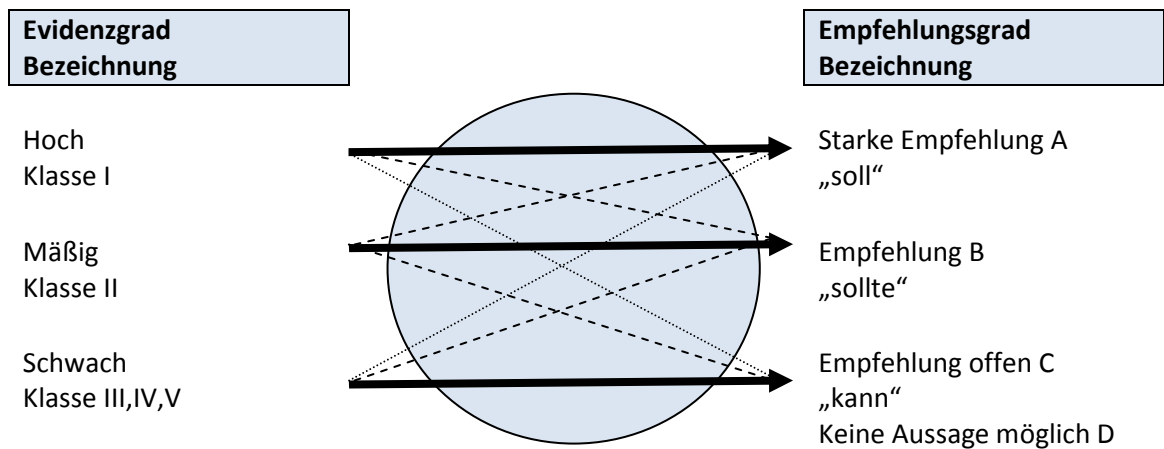
Originalarbeiten wurden durch die im **Anhang Tabellen 1a/b** genannten Leitlinien mit ihren Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie berücksichtigt. Neben den gefundenen Arbeiten wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Arbeiten auf weitere relevante Arbeiten hin untersucht. Bei fehlenden Daten wurde in Einzelfällen Kontakt mit den Autoren aufgenommen, um weitere Informationen zu erhalten. Weiterhin wurden einzelne Experten befragt und um zusätzliches Zahlenmaterial bzw. ihre Einschätzung gebeten.

Für den Bereich der Diagnostik war das Ziel der Recherche, alle relevanten Veröffentlichungen seit Erscheinen der Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ der DEGAM (1999) [91] zu ermitteln. Daneben wurden die offiziellen Standards der MIQ (mikrobiologisch infektiologischen Standards) sowie die Vorgaben des Deutschen Institutes für Normen in der Medizin berücksichtigt.

Die in Frage kommende Literatur wurde systematisch gesammelt, gesichtet und nach einem einheitlichen Klassifikationsschema zur Evidenz in Anlehnung an das Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) [237] von den Autoren nach den Vorgaben der **Tabelle 2** bewertet. Die Überleitung in Empfehlungsgrade erfolgt unter Bezugnahme auf die Einteilung nach **Abbildung 1**.

In der Regel korreliert ein hoher Evidenzgrad mit einem hohen Empfehlungsgrad. In Einzelfällen wurde jedoch auf der Basis des Konsensverfahrens eine Auf- oder Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzstärke vorgenommen.

Abbildung 1 Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der kriteriengestützten Konsensusentscheidung



Graduierte Empfehlungen sind der Ausdruck des unterschiedlichen Ausmaßes an Sicherheit/Unsicherheit des Wissens (also der methodischen Studienbasis) und des Ergebnisses der Abwägung erwünschter/unerwünschter Wirkungen und alternativer Vorgehensweisen.

Als Kriterien für die Graduierung (klinisches Werturteil) gelten

- die Konsistenz der Studienergebnisse
- das Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- die Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im deutschen Gesundheitssystem

Voraussetzungen für eine graduierte Empfehlung sind

- die sorgfältige Planung, Organisation und Information der Teilnehmer
- die Gewährleistung einer strukturierten Gruppeninteraktion
- das Erkennen und Vermeiden möglicher Fehler (Risiken für Bias)
- die Selektion der Teilnehmer

Statements sind Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Sie können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Als Expertenkonsens gelten Empfehlungen, zu denen keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt bzw. erwartet werden kann. Der Begriff ‚Expertenkonsens‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).

Tabelle 2 Evidenzgrad (I-V) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [237]

Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie		
	Evidenzgraduierung 2010	Evidenzgraduierung 2017
Evidenzgrad	Beschreibung	Beschreibung
Ia	Systematische Übersicht über kontrollierte Studien (RCT)	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien (RCTs)
Ib	Ein geeigneter geplanter RCT (mit engem Konfidenzintervall)	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Kohortenstudien
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität	Einzelne Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
IIc	Wirkungs- und Erfolgsstudien, pharmakoökonomische und ökologische Studien	Wirkungsstudien, ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersicht gut geplanter Fall-Kontrollstudien	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie	Eine Fall-Kontrollstudie
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
Studien zu Diagnostik		
	Evidenzgraduierung 2010	Evidenzgraduierung 2017
Evidenzgrad	Beschreibung	Beschreibung
Ia	Systematische Übersicht mit Level 1 diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf Ib Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren	Systematische Übersichtsarbeit mit Level 1 Diagnostik (mit hohem Homogenitätsgrad), diagnostische Entscheidungsregel begründet auf Ib Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
Ib	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum	Validierungs- Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostische Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
IIa	Systematische Übersicht mit Level 2 Diagnostikstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit Level >2 Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad).
IIb	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard, diagnostische Entscheidungsregel nach Herleitung oder nur validiert nach split-sample oder Datenbanken
IIIa	Systematische Übersicht mit Level 3 Diagnostikstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit Level 3 Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad)
IIIb	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
IV	Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

1.2.2 Methodisches Konzept 2017

Das methodische Konzept der Leitlinienerstellung im Jahr 2017 weicht von dem der Leitlinienerstellung von 2010 ab.

Methodisch wurde diese Leitlinie von UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, dem Wissenstransferzentrum der Deutschen Gesellschaft für Urologie unterstützt. UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin war für die Selektion der gefundenen Literatur, das Literaturmanagement und die Bewertung des Evidenzgrades/Risk of Bias verantwortlich.

Basis der Evidenzbewertung waren die Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche. Hierzu wurden die Datenbanken Cochrane Library, Medline und Embase für den Zeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2015 durchsucht. Für spezielle Fragestellungen wurden andere Quellen herangezogen (siehe Kapitel Suchstrategie).

Die Ergebnisse der Literatursuche wurden nach thematischer Relevanz sortiert. Die Zuteilung erfolgte nach Arbeitsgruppen. Einschlusskriterium war neben dem hier definierten Patientenkollektiv das Studiendesign: es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten mit oder ohne Metaanalyse berücksichtigt.

Die Literatúrauswahl erfolgte in zwei Schritten. Titel und Abstract wurden von einer Person auf Relevanz geprüft. In Schritt zwei prüften zwei Personen unabhängig voneinander den Einschluss anhand des Volltextes. Der Verlauf der Literatúrauswahl ist in **Abbildung 2** dargestellt (PRISMA Schema).

Bei allen eingeschlossenen Studien wurde der Risk of Bias bewertet. Für randomisierte Studien wurde das Cochrane Risk of Bias Tool, für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die SIGN Bewertung verwendet [75,497].

Die Bewertung des Evidenzlevels erfolgte nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Kriterien von 2009 (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Wurden bei Empfehlungen und Statements mehrere Literaturstellen berücksichtigt, so wurde der jeweils höchste Evidenzgrad angegeben.

Die Empfehlungsgrade (je nach Stärke der Empfehlung: soll, sollte, kann, soll nicht, sollte nicht) wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe unter Bezugnahme auf die Einteilung nach **Abbildung 1** ausgesprochen.

Die Abstimmung der Empfehlungen erfolgte in einem nominalen Gruppenprozess. Die Konsensusstärke basiert dabei auf der Anzahl der stimmberechtigten Teilnehmer. Die Klassifikation der Konsensusstärke ist in **Tabelle 3** dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [11].

Tabelle 3 Klassifikation der Konsensusstärke [11]

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75% bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50% bis 75% der Teilnehmer
Kein Konsens/Dissens	Zustimmung von <50% der Teilnehmer

1.3 Suchstrategien

1.3.1 Suchstrategien 2010

Im Folgenden werden die Einschlusskriterien und Suchstrategien der Literaturrecherchen genannt. Die Ergebnisse der Recherchen wurden den einzelnen Kapiteln zugeordnet. Die gefundenen Publikationen wurden allen Teilnehmern der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt und in eine Literaturdatenbank eingepflegt.

Einschlusskriterien

- Berücksichtigung von Artikeln in englischer und deutscher Sprache. Für das Kapitel „Diagnostik“ wurden zusätzliche Publikationen in niederländischer Sprache und für das Kapitel „Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus“ Publikationen in französischer Sprache berücksichtigt
- Suche nach den Schlagworten nur im Titel
- Ausschluss rein tierexperimenteller Daten
- Berücksichtigung nur von Arbeiten mit publizierten Abstracts.

Schlagwörter:

- Females - Males - Human - Adults older than 19 years - Pregnancy - Guidelines - Clinical trials - Randomized clinical trials - Metaanalysis - General practice - Primary (medical) care - Epidemiology - Uncomplicated urinary tract infection - Cystitis - Pyelonephritis - Asymptomatic bacteriuria - Kidney infection - Complicated urinary tract infection - Diabetes mellitus - Insulin resistance - Diagnosis - Urinalysis - Nitrites - Leukocytes - Esterases - Urinary bacteria - Antibacterial drug resistance - Antibiotic resistance (Germany) - Resistance - Resistant - ESBL - Extended spectrum beta-lactamases - MRSA - CTX-M - Clostridium difficile - Trimethoprim - Sulfamethoxazole-trimethoprim - Norfloxacin - Levofloxacin - Ciprofloxacin - Fosfomycin - Nitrofurantoin - Collateral damage - Risk factor(s) - Case control

Suchstrategie 2010: Erregerspektrum/Erregerempfindlichkeit

Die Teilgebiete Erregerspektrum und Erregerempfindlichkeit sind einer fortwährenden Änderung über die Zeit unterworfen. Berücksichtigt wurden die ECO-Sens Studie von Kahlmeter G et al. und die ARESC-Studie von Naber KG et al., wobei die ältere ECO-Sens Studie von Kahlmeter G et al. [281] und die ARESC-Studie von Naber KG et al. [389, 560] sich explizit nur mit dem Erregerspektrum und der Erregerempfindlichkeit bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis befassen. Für die therapeutischen Empfehlungen der akuten unkomplizierten Zystitis wurden nur die Ergebnisse der ARESC-Studie [389] berücksichtigt, da diese Studie seinerzeit die neuesten Daten für Deutschland beinhaltet.

Suchstrategie 2010: Antibiotikatherapie

Für die Leitlinie 2010 wurden in der Arbeitsgruppe Antibiotikatherapie durch zwei Mitglieder die Ergebnisse der Literatúrauswertung bis einschließlich 1997 die Metaanalysen von Warren WJ et al. [563] zu Grunde gelegt. Aus dieser Metaanalyse wurden einige Schlüsselarbeiten übernommen (**Anhang Tabellen 3a**). Für den nachfolgenden Zeitraum bis einschließlich 30. April 2008 wurden zwei Literaturrecherchen in Medline durchgeführt, nämlich eine für die orale Therapie der

akuten unkomplizierten Zystitis und die andere für die orale Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren erwachsenen Frauen. Es galten die oben genannten Suchstrategien und Schlagworte.

Zusätzlich zu den Metaanalysen, die sich auf ein Antibiotikum beziehen und die in dem **Anhang Tabelle 3a** aufgeführt sind, wurden 3 weitere Metaanalysen zur Antibiotikatherapie der akuten, unkomplizierten Zystitis berücksichtigt Rafalsky V et al. 2006 [448], Katchman EA et al. 2005 [285] und Lutters M et al. 2002 [333].

Aus der Medline Literaturrecherche wurden 1.219 Arbeiten identifiziert, von denen nach Entfernung der Duplikate aufgrund des Titels und der Abstracts 27 prospektiv, randomisierte, kontrollierte Studien zur akuten, unkomplizierten Zystitis gefunden wurden, von denen zwei (Gomolin ICH et al. 2001 [188] und Goto T et al. 1999 [193]) nicht berücksichtigt wurden.

Zur akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren erwachsenen Frauen wurden 9 Publikationen gefunden, bei denen zumindest eine Subanalyse ausdrücklich für die orale Therapie (auch in der Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie) von Patientinnen mit unkomplizierter Pyelonephritis vorlag. Es handelt sich hierbei nicht um Plazebo-kontrollierte Studien, da eine frühzeitige und effektive Therapie bei einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis notwendig ist, um Komplikationen zu vermeiden. Metaanalysen zur Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis gibt es bislang nicht, daher wurden die Studien des **Tabellenanhangs 4a** einzeln bewertet und berücksichtigt.

Für die parenterale Initialtherapie fanden sich nur wenige Studien, die explizit nur Patientinnen mit unkomplizierter Pyelonephritis eingeschlossen bzw. substratifiziert haben. In der Regel wurden in diesen Studien Patienten beiderlei Geschlecht mit komplizierten Harnwegsinfektionen und/oder akuter Pyelonephritis (kompliziert und unkompliziert) mit dem gleichen Protokoll behandelt. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Therapieerfolge bei der komplizierten Pyelonephritis eher ungünstiger als bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis sein dürften, wurden auch solche Studien herangezogen, in denen die Patienten mit unkomplizierter und komplizierter Pyelonephritis nicht stratifiziert wurden. In Einzelfällen ist eine parenterale Therapie zumindest initial notwendig, deshalb wurden Studien auch solcher Behandlungsregime in die Betrachtung mit eingeschlossen [182,377].

1.3.2 Suchstrategien 2017

Für die Aktualisierung der Leitlinien 2017 wurde eine systematische Literaturrecherche zu den Themen Diagnostik und Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen sowie zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen in den Datenbanken Cochrane Library, Medline (via Ovid) und Embase (via Ovid) durchgeführt. Die Hauptsuche erfolgte im Sommer 2015 und beinhaltet die neue wissenschaftliche Information, die seit Entstehung der ersten Leitlinienversion publiziert worden ist. Kurz vor Fertigstellung der Leitlinie wurde eine Aktualisierungssuche durchgeführt, um auch die neueste Literatur einzubeziehen. Insgesamt erfasst diese Suche also den Zeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2015.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten:

- Patientenkollektiv: wie in dieser Leitlinie definiert (**II.2**)

- Studiendesign: randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen
- Berücksichtigung von Artikeln in deutscher, englischer, französischer, holländischer und spanischer Sprache
- Ausschluss von Tierversuchen
- Berücksichtigung nur von Arbeiten mit publizierten Abstracts

In den Suchen wurden Kinder nicht ausgeschlossen. Die gefundenen Treffer wurden allerdings in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt.

Als Suchfilter zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen wurden die Empfehlungen des Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) verwendet. Die urologischen Suchbegriffe wurden aus der ersten Leitlinienversion übernommen und durch spezifische Suchworte aus den einzelnen Arbeitsgruppen ergänzt. Die vollständige Suchstrategie für Ovid Medline und Cochrane findet sich im **Anhang Methodenreport**. Die Suche in Ovid Embase wurde in vergleichbarer Form durchgeführt.

Für die speziellen Fragestellungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Diabetes Mellitus wurde eine separate Literaturrecherche durchgeführt (**Anhang Methodenreport**).

Für den Themenkomplex Epidemiologie erfolgte eine selektive Literaturrecherche durch Anfragen beteiligter Institutionen, wobei im Wesentlichen die von der Barmer Ersatzkasse erhobenen statistischen Daten der Jahre 2012 und 2013 [98] und eine Routinedatenanalyse des wissenschaftlichen Institutes der AOK zu Grunde gelegt wurden.

Für das Kapitel Kollateralschäden erfolgte zusätzlich eine selektive Literaturrecherche in Hinblick auf in der Leitlinie Antibiotic Stewardship der AWMF beschriebene Steuerungselemente, Mechanismen und Risiken. Auch wurden die Empfehlungen der Kommission für Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) des RKI zur Beschreibung und Darstellung des Inhalts in diesem Kapitel berücksichtigt.

Zusätzlich wurden im Rahmen einer Leitliniensynopse folgende Datenbanken nationaler und internationaler Institutionen und Gesellschaften mit den Suchbegriffen „Harnwegsinfekte, Blasenentzündung, Nierenbeckenentzündung. Urinary tract infection, Cystitis, Pyelonephritis“ nach aktuellen (> 2005 bis 2015) relevanten Leitlinien durchsucht:

www.g-i-n.org www.sign.ac.uk www.nice.org.uk Nederlands Huisartsen Genootschap. <http://nhg.artsennet.nl>; Dutch Institute for Healthcare Improvement; www.diliguide.nl www.guideline.gov National Guideline Clearinghouse; www.ebm-guidelines.com www.domusmedica.be; www.awmf.org; <http://www.uroweb.org/guidelines/>

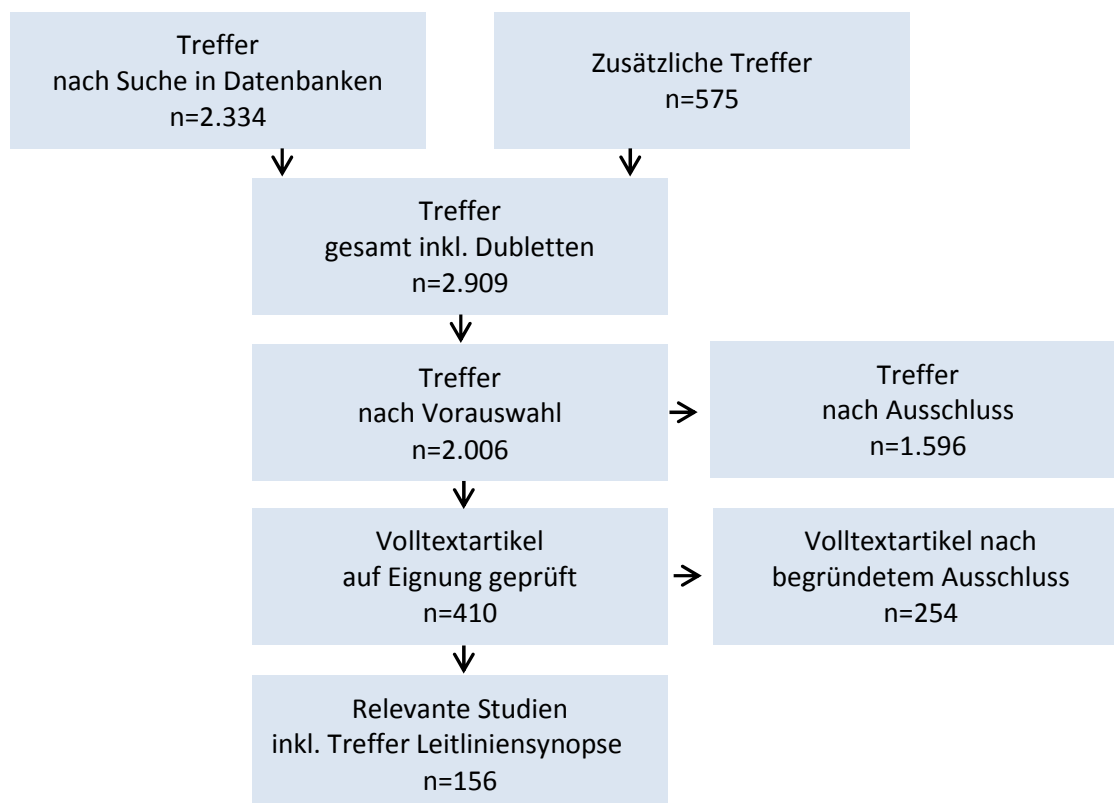
Für die PubMed-Suche galten folgende Suchkriterien ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) AND (((("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields]) OR ("cystitis"[MeSH Terms] OR "cystitis"[All Fields])) OR (("urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields]) AND ("infection"[MeSH Terms] OR

"infection"[All Fields])) OR ("pyelonephritis"[MeSH Terms] OR "pyelonephritis"[All Fields])) AND (has abstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("2006/01/09"[PDat] : "2016/01/06"[PDat]) Datum der Suche: 06.01.2016

Die gefundenen Ergebnisse für die Leitliniensynopse wurden auf ihre Relevanz geprüft. Eingeschlossene Leitlinien (n=19) wurden unabhängig durch zwei Leitlinienautoren nach den AGREE Kriterien (<http://www.agreetrust.org/>) bewertet. Die Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien wurden den vorab formulierten Schlüsselfragen der Leitlinie in einer Synopse zugeordnet.

Insgesamt ergab sich die in der **Abbildung 2** dargestellte Trefferzahl. Die Ergebnisse der Suchen wurden in Endnote überführt und Duplikate entfernt. Ein Screening auf relevante Treffer und deren Evidenzbewertung erfolgte durch die Arbeitsgruppe UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin.

Abbildung 2: Ergebnisse der Literatursuche entsprechend dem PRISMA Schema [243]



Die Thesen der Aktualisierung der Leitlinie wurden in 17 Sitzungen bzw. Telefonkonferenzen erarbeitet und konsentiert:

- 2. Oktober 2013 in Gießen
- 26. Februar 2014 in Gießen
- 23. Juli 2014 in Gießen
- 24. September 2014 in Gießen
- 20. November 2014 Telefonkonferenz
- 26. Februar 2015 in Gießen
- 13. April 2015 Telefonkonferenz
- 16. Juli 2015 Telefonkonferenz

7. Oktober 2015 Telefonkonferenz
30. November 2015 Telefonkonferenz
4. Februar 2016 Telefonkonferenz
20. Mai 2016 in Gießen (Nominaler Gruppenprozess)
Juli 2016 elektronisches Abstimmungsverfahren (Nominaler Gruppenprozess)
Oktober 2016 elektronisches Abstimmungsverfahren
November/Dezember 2016 Konsentierung des Manuskriptes der Leitlinie im schriftlichen Verfahren
Dezember 2016 Redaktionelle Bearbeitung der Endfassung Telefonkonferenz
Februar 2017 Redaktionelle Bearbeitung der Konsultationen

Die entsprechend der Ergebnisse des Konsensusverfahrens modifizierten Hintergrundtexte der Langversion wurden im schriftlichen Verfahren innerhalb der Leitliniengruppe abgestimmt.

III. S3 Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017

Einführung

Epidemiologie von Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigen Gründen für einen Arztbesuch, verlässliche Angaben zur Häufigkeit sind allerdings kaum bekannt. Dies liegt unter anderem an den folgenden Ursachen:

- Unkomplizierte Harnwegsinfektionen haben häufig einen selbstlimitierenden Verlauf, Betroffene nehmen nur in einem Teil der Fälle medizinische Hilfe in Anspruch oder führen mit vorhandenen Medikamenten eine Selbstbehandlung durch.
- Wenn Frauen mit Harnwegsinfektionen medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, werden unterschiedliche Fachdisziplinen konsultiert. Neben der hausärztlichen Versorgung werden in relevantem Umfang auch gynäkologische, urologische und Notfallpraxen konsultiert. Dies erschwert eine systematische Erfassung von Harnwegsinfektionen in der Allgemeinbevölkerung.
- Für verlässliche Angaben sind daher in erster Linie die vollständige Erhebung auf Bevölkerungsebene oder (mit Einschränkungen) die Auswertungen von Abrechnungsdaten der ambulanten ärztlichen Versorgung geeignet. Seit der Erstellung der Leitlinie 2009 sind zwei relevante Untersuchungen auf dieser Datenbasis erschienen.

Butler und Kollegen berichten über eine repräsentative Erhebung in Großbritannien [63]. Dabei wurden 2.424 Frauen ≥ 16 Jahren in ihrer häuslichen Umgebung zur Häufigkeit und (Selbst)-Behandlung ihrer Harnwegsinfektionen befragt. 37% gaben an, mindestens eine Harnwegsinfektion in ihrem Leben gehabt zu haben, 79% davon hatten bereits mehrere Infektionen. 11% gaben an, innerhalb der letzten 12 Monate eine Infektion gehabt zu haben, 3% gaben rezidivierende Infektionen (3 oder mehr Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate) an.

65% der Frauen suchten deswegen ihren Hausarzt auf (in Großbritannien sind direkte Kontakte zu Spezialisten nicht möglich), 4% eine Notaufnahme. 74% der Frauen die medizinische Hilfe in Anspruch nahmen, gaben an, ein Antibiotikum erhalten zu haben.

Aktuelle Daten aus Deutschland liegen in Form einer Routinedatenanalyse für die Versicherten der Barmer GEK Krankenkasse vor [98]. Insgesamt wurden 2012 bei 8,7% (2013 9,0%) aller Frauen ab 12 Jahren die Diagnose einer akuten Zystitis (N30.0)/Harnwegsinfektion (N39.0) gestellt.

Die Prävalenz der akuten Pyelonephritis (N10) betrug 2012 0,16%.

Die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in den einzelnen Altersgruppen unterscheidet sich deutlich, in der Gruppe der über 80-jährigen ist sie am höchsten (**Abbildung 3**).

Eine Verordnung von Antibiotika erfolgte in 2012 bei den Frauen, die einen Arzt aufsuchten, bei 56% bzw. 61% (Harnwegsinfektionen/Zystitis) und nahm im Folgejahr um 3% in jeder Gruppe zu.

Abbildung 3a: Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Zystitis (N30.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahre nach Altersgruppen [nach 98].

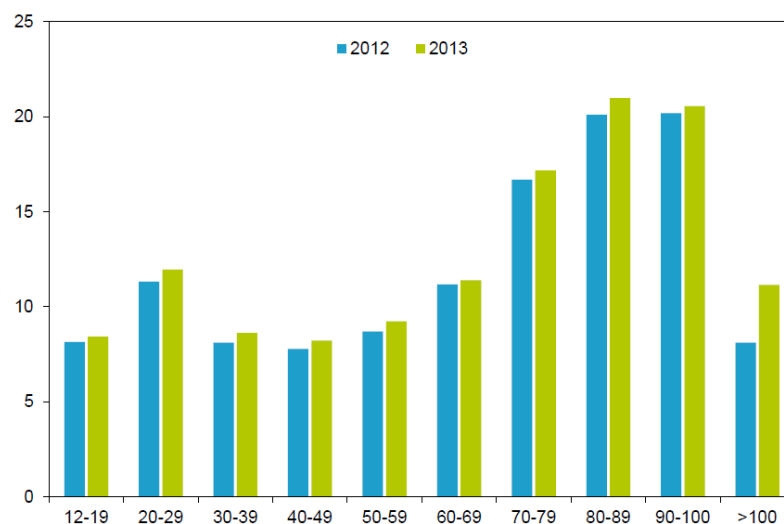
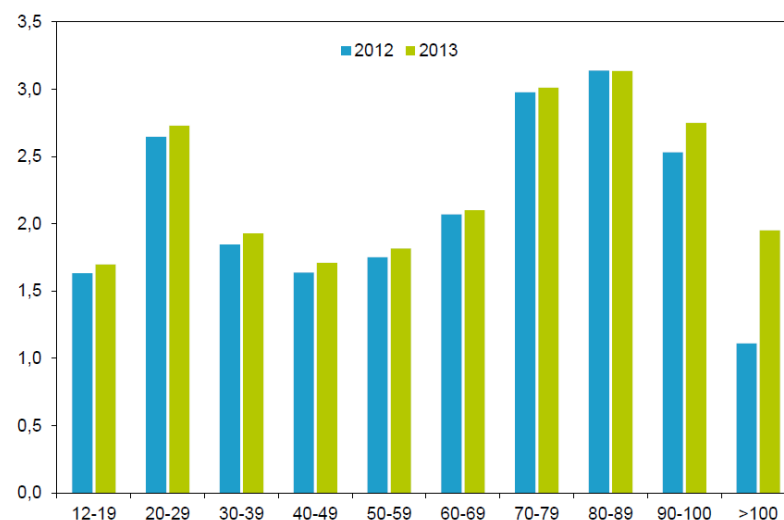


Abbildung 3b: Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Harnwegsinfektionen (N39.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahre nach Altersgruppen [nach 98].



Antibiotikaverordnungen in Deutschland

Die Verordnungspraxis bei der Diagnose einer Zystitis (N30.0) auf Basis der Barmer GEK Daten steht im starken Kontrast zu den Empfehlungen der Leitlinie 2010. So erfolgte 2012 primär oft eine Verordnung von Fluorchinolonen. Am Beispiel der Harnwegsinfektionen (N39.0) erfolgte im GEK Report eine genauere Aufschlüsselung, hier wurden primär Fluorchinolone (48%) gefolgt von Fosfomycin und Cotrimoxazol (je 19%) und Nitrofurantoin (10%) verordnet.

Diese Auswertung wird bestätigt durch eine Routinedatenanalyse des wissenschaftlichen Institutes der AOK. Seit Erscheinen der ersten Leitlinie haben sich die Verordnungszahlen bei den Diagnosen N10 (akute Pyelonephritis), N30.0 (akute Zystitis), N30.9 (Zystitis, nicht näher bezeichnet), N39.0 (Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet) für die verschiedenen Antibiotika unterschiedlich entwickelt. Beispielhaft seien die Verordnungszahlen im vierten Quartal 2010 und 2015 genannt (**Tabelle 4**).

Tabelle 4 Entwicklung der Antibiotikaverbrauchszahlen (alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Gesamt-GKV) im ambulanten Sektor bei den Diagnosen N10, N30.0, N30.9 und N39.0 für weibliche Versicherte zwischen 18 und 100 Jahren ohne Krankenhausaufenthalte in den letzten vier Wochen vor Verordnung.

Antibiotikum	IV/ 2010	IV/ 2015
Trimethoprim	18.979	20.626
Sulfamethaxol/Trimethoprim	230.824	142.290
Ciprofloxacin	225.643	241.016
Norfloxacin	49.620	30.116
Levofloxacin	43.184	35.597
Nitrofurantoin	33.959	44.471
Fosfomycin	41.206	185.309
Nitroxolin	9.278	6.722

Gliederung der Leitlinie

Evidenzbasierte Empfehlungen (Leitlinien) zur empirischen Antibiotikatherapie unkomplizierter bakterieller Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen basieren auf folgenden Säulen

1. Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen
2. Patientengruppen
3. Diagnose
4. Erregerspektrum
5. Erregerempfindlichkeit
6. Indikation zur Antibiotikatherapie
7. Art der Antibiotikatherapie
8. Empfohlene Antibiotikatherapie

1. Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Eine Harnwegsinfektion wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten

Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen.

Die in der **Tabelle 5** genannten komplizierenden Faktoren geben Hinweise auf das Vorliegen komplizierter Harnwegsinfektionen. Die Beurteilung von Art und Ausmaß des Risikofaktors unter besonderer Berücksichtigung patientenindividueller weiterer Besonderheiten liefert wertvolle Anhaltspunkte für die Einschätzung der Schwere der Erkrankung, wobei jedoch das Vorliegen einer der genannten Faktoren nicht zwangsläufig mit einer schweren Harnwegsinfektion assoziiert ist.

Tabelle 5 Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen

Art des komplizierenden Faktors	
Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Ureterabgangsstenose - obstruktiver, refluxiver Megaureter - Harnblasendivertikel - Harnröhrenklappen - Phimose 	Funktionelle Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Niereninsuffizienz - Harnttransportstörungen - Entleerungsstörungen der Harnblase - Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie - Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nierensteine - Harnleitersteine - Harnleiterstrikturen - Harnblasentumore - Prostatavergrößerung - Urethrastriktur - Schwangerschaft - operative Veränderungen - Veränderungen durch Strahlentherapie 	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - HIV - Leberinsuffizienz - Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus - Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nephrostomie - Harnleiterschienen - Harnblasenkatheter

Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, z.B. Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse. Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den Symptomen z.B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (>38°C) finden.

Differenzialdiagnostisch sind Harnröhreninfektionen, gynäkologische Infektionen wie die Kolpitis, die Salpingitis oder Adnexitis und bei Männern die Prostatitis abzuklären. In einer Kohorte erkrankter Frauen mit Pyelonephritis hatten mindestens 95% eines der Symptome Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager, Übelkeit oder Erbrechen [488]. Bei der Pyelonephritis können auch Symptome einer Zystitis vorgehen oder gleichzeitig vorhanden sein.

Die Einteilung in untere (Zystitis) und obere (Pyelonephritis) Harnwegsinfektionen hat sich klinisch bewährt, wenn damit auch streng genommen nicht immer der Infektionsort sicher diagnostiziert werden kann, was durch Lokalisationsstudien gezeigt wurde.

Eine klinisch symptomatische Harnwegsinfektion muss von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden werden, was sowohl für das diagnostische als auch therapeutische Vorgehen wichtig ist. Deshalb soll ein Begriff wie „asymptomatische Harnwegsinfektion“ nicht mehr verwendet werden, da er missverständlich ist und nicht zwischen beiden Formen unterscheidet.

Bei der asymptomatischen Bakteriurie wird in der Regel eine Kolonisation, nicht aber eine Infektion angenommen. Naturgemäß kann dabei mit klinischen Parametern allein keine Lokalisation angegeben werden. Inwieweit dabei die Beschaffenheit des Harntraktes, der Nieren und eventuelle Begleiterkrankungen berücksichtigt werden müssen, wird in den Kapiteln der asymptomatischen Bakteriurie besprochen.

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen können isoliert bzw. sporadisch oder rezidivierend auftreten. Eine rezidivierende Harnwegsinfektion wird angenommen, wenn eine Rezidivrate von ≥ 2 symptomatischen Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten vorliegen.

Terminologisch werden in der vorliegenden Arbeit die Begriffe Schmerzen beim Wasserlassen und Algurie als schmerzhaftes Miktion (angloamerikanisch als Dysuria beschrieben) bezeichnet, Pollakisurie als häufige Miktion bei unphysiologisch niedriger Blasenfüllung und imperativer, ungewöhnlich dringlich empfundener Harndrang.

Nr.1.1	Statement	2017
	Eine Harnwegsinfektion wird als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.1.2	Statement	2017
	Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beziehen, z.B. neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.1.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) sollte dann angenommen werden, wenn sich bei den akuten Symptomen z.B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (>38°C) finden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.1.4	Empfehlung	2017
	Eine klinisch symptomatische Harnwegsinfektion wird von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden. Der Begriff „asymptomatische Harnwegsinfektion“ soll nicht verwendet werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.1.5	Statement	2017
	Eine rezidivierende Harnwegsinfektion wird angenommen, wenn eine Rezidivrate von ≥ 2 symptomatischen Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten vorliegen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

2. Patientengruppen

Es hat sich klinisch bewährt, Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen in Gruppen einzuteilen, da sowohl das diagnostische als auch therapeutische Vorgehen unterschiedlich sein kann. Folgende Patientengruppen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen oder asymptomatischer Bakteriurie sollen unterschieden werden:

- 2.1 Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)
 - a. akute unkomplizierte Zystitis
 - b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
 - c. asymptomatische Bakteriurie
 - d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- 2.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
 - a. akute unkomplizierte Zystitis
 - b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
 - c. asymptomatische Bakteriurie
 - d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- 2.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

- a. akute unkomplizierte Zystitis
- b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
- c. asymptomatische Bakteriurie
- d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- 2.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen
 - a. akute unkomplizierte Zystitis
 - b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
 - c. asymptomatische Bakteriurie
 - d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- 2.5 Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage
 - a. akute unkomplizierte Zystitis
 - b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
 - c. asymptomatische Bakteriurie
 - d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen
- 1.6 Patienten mit (unkomplizierten) postinterventionellen Harnwegsinfektionen bzw. asymptomatischen Bakteriurien

Nr.2.1	Statement	2017
	Patientengruppen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen sollten hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prävention unterschieden werden in <ul style="list-style-type: none"> - nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe) - Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen - Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen - Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen - Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen 	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

2.1. Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)

2.1.a Akute unkomplizierte Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Die Häufigkeit der Zystitis und Pyelonephritis ist bei Frauen höher als bei Männern in dieser Altersklasse [98]. In einer prospektiven Studie in den USA lag die Inzidenz einer Harnwegsinfektion bei Studentinnen bei 0,7 pro Patientin und Jahr und bei Patienten einer Krankenversicherungsgruppe (HMO) bei 0,5 pro Patientin und Jahr [232]. Kohorten- und Fallkontrollstudien ergaben, dass bei jungen Frauen das Infektionsrisiko abhängig ist von einem zeitnahen Geschlechtsverkehr, dem Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden, von Harnwegsinfektionen in der Anamnese, einem jugendlichen Alter bei der ersten Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese [163,232,233,489]. Durchschnittlich haben Patientinnen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis 6,1 Tage klinische Symptome. Davon sind sie 2,4 Tage nur

eingeschränkt aktiv, 1,2 Tage, in denen sie weder einem Unterricht noch ihrer Arbeit nachgehen können, und 0,4 Tage sind sie bettlägerig.

Nr.2.1.a.1	Statement	2017
	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erhöhen folgende Faktoren das Risiko für eine Harnwegsinfektion <ul style="list-style-type: none"> - zeitnahe Geschlechtsverkehr - Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden - Harnwegsinfektionen in der Anamnese - junges Alter bei erster Harnwegsinfektion (≤ 15 Jahre) - Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese 	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [163,232,233,489]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 16/16

2.1.b Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Die Pyelonephritis ist eine interstitielle eitrige Entzündung der Niere. Die Häufigkeit der Pyelonephritis ist bei Frauen höher als bei Männern. In Bezug auf alle Frauen von >12 Jahren betrug die Prävalenz für die akute Pyelonephritis 0,16% im Jahr 2012. In der Altersgruppe der 20- bis 30-jährigen ist die Prävalenz am höchsten, eine Korrelation mit dem Alter besteht allerdings nicht [163,540].

2.1.c Asymptomatische Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Eine asymptomatische Bakteriurie findet sich häufig bei Routineuntersuchungen von nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen[400,452,455]. Patienten mit strukturellen und funktionellen Anomalien des Harntraktes zeigen eine hohe Prävalenz, aber asymptomatische Bakteriurien kommen auch bei gesunden Individuen vor. Eine asymptomatische Bakteriurie erfordert in dieser Gruppe von Ausnahmen abgesehen keine Behandlung. Eine Behandlung zur Eradikation der Trägerschaft hygienisch/infektiologisch bedeutsamer Erreger, die z.B. bei Screeninguntersuchungen festgestellt wurde, ist hiervon nicht betroffen.

Nr.2.1.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie findet sich häufig bei Routineuntersuchungen von nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Eine asymptomatische Bakteriurie soll in dieser Gruppe nicht behandelt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [195,206,400]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

2.1.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

In einer bevölkerungsweiten Befragung gaben 3% der Frauen an, an rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu leiden [63].

Rezidivierende Harnwegsinfektionen (≥ 3 Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten oder ≥ 2 Harnwegsinfektionen innerhalb von 6 Monaten) stellen mit einer Inzidenz von 1% bis 5% bei jungen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine sehr häufige Erkrankung dar [195,234,329,438,537,538,539,559]. Der Harntrakt ist dabei meistens morphologisch und funktionell unauffällig [195]. Auch wenn die Infektionsrezidive nicht bedrohlich sind, führen sie doch zu erheblichen Beeinträchtigungen der Patientinnen, insbesondere bei körperlicher Intimität, Sozialkontakten, Selbstwertgefühl und Arbeitsfähigkeit [155].

Nr.2.1.d.1	Statement	2017
	Bei ≥ 3 Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten und ≥ 2 Harnwegsinfektionen innerhalb von 6 Monaten spricht man von rezidivierenden Harnwegsinfektionen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [195]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 16/16

2.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurien treten in der Schwangerschaft gehäuft auf [287,403].

Bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen können nach der vorliegenden Definition Harnwegsinfektionen ebenfalls als unkompliziert bezeichnet werden, obwohl diese in der Fachliteratur auch gelegentlich zu den komplizierten Harnwegsinfektionen gerechnet werden. Das Erregerspektrum und die Empfindlichkeits-/Resistenzraten sind ähnlich zu denen bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause [389] und unterscheiden sich damit von den komplizierten Harnwegsinfektionen im eigentlichen Sinne.

Begünstigende Faktoren für Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sind die anatomischen und physiologischen Veränderungen der Nieren und des Harntraktes. Die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate nehmen um etwa 30% bis 40% zu. Die so entstehende Verdünnung des Urins führt zu einer Reduktion infektionshemmender Substanzen im Urin. Als weitere ätiologische Faktoren für das gehäufte Auftreten von Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft werden sowohl eine begünstigte Erregeraszension durch einen verminderten urethralen Tonus, als auch die mechanische Obstruktion durch den wachsenden Uterus diskutiert.

Die Harnleiter erweitern sich oberhalb des kleinen Beckens (rechts mehr als links) [414], damit kommt es zum verzögerten Urinabfluss im Bereich der oberen Harnwege [60,414]. Die Rate von Pyelonephritiden durch Erregeraszension ist daher deutlich erhöht. Individuelle Risikofaktoren für das Auftreten einer symptomatischen Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft sind [426]:

- Harnwegsinfektionen in der Anamnese
- Niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus
- Chlamydien-Infektion in der Anamnese
- Sichelzellanämie
- Adipositas

Risiken für die Schwangerschaft

Nach einer Metaanalyse sind eine asymptomatische Bakteriurie, eine Zystitis oder Pyelonephritis mit einem höheren Auftreten einer Präeklampsie assoziiert [77].

Allerdings ergab sich eine relativ hohe Heterogenität der Studienergebnisse. Fünf von 17 Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Harnwegsinfektion und einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie detektieren. Bei drei von vier Interventionsstudien zum Effekt einer antibiotischen Behandlung bei Frauen mit einer Bakteriurie kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen in Bezug auf die Rate einer Eklampsie.

Aus der Literatur ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass eine Bakteriurie während der Schwangerschaft mit niedrigem Geburtsgewicht (<2.500g), Frühgeburt (<37. Schwangerschaftswoche), und erhöhter Kindersterblichkeit assoziiert sein könnte. Die Qualität der Studien ist aber niedrig, so dass diese Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu interpretieren sind [77, 199, 355, 469, 501].

2.2.a Akute unkomplizierte Zystitis bei Schwangeren

Symptomatische bakterielle Zystitiden treten bei etwa 1% bis 2% der Schwangeren auf [284, 426]. Wegen der Gefahr einer Erregeraszension und Pyelonephritis sollte eine antibiotische Therapie erfolgen [395].

Das Erregerspektrum und die Resistenzraten sind ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause.

Nr.2.2.a.1	Statement	2017
	Das Erregerspektrum und die Resistenzraten sind ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause.	
Evidenzgrad Ila	Literatur: [287]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 16/16

2.2.b Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Schwangeren

Die Rate von Pyelonephritiden ist im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen erhöht, allerdings fehlen direkte Vergleichsstudien. Eine Pyelonephritis tritt bei 1% bis 2% der Schwangerschaften, meist im zweiten und dritten Trimenon auf. Ursächlich für diese relativ hohe Prävalenz ist die Erregeraszension durch die erweiterten Ureteren. Risikofaktoren sind eine asymptomatische Bakteriurie, eine Zystitis und eine Pyelonephritis in einer vorangegangenen oder derselben Schwangerschaft.

Während in der Vergangenheit eine Zunahme der Frühgeburten im Zusammenhang mit einer Pyelonephritis beobachtet wurde [108], scheint dies heute nicht mehr der Fall zu sein. Die Rate der Frühgeburten (<37. Schwangerschaftswoche) entsprach in einer Beobachtungsstudie mit 5% der in der Vergleichspopulation, auch kam es nicht häufiger

als sonst im Zusammenhang mit stationären Behandlungen wegen der Pyelonephritis zu einer vorzeitigen Entbindung [221].

Allerdings lag in einer retrospektiven Analyse in der Gruppe der Patientinnen mit einer Pyelonephritis die Rate an Frühgeburten bei 10,3%, in der Gruppe der Patientinnen ohne eine Pyelonephritis bei 7,9% [575]. Insgesamt ist die Datenlage heterogen und somit schwierig zu beurteilen.

2.2.c Asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren

Die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie beträgt in den europäischen, amerikanischen und australischen Studien zwischen 4% und 7% [338]. In einer schwedischen Studie wurde gezeigt, dass das Risiko der Manifestation einer asymptomatischen Bakteriurie mit der Dauer der Schwangerschaft korreliert, wobei das Maximum der Neubesiedlung zwischen der 9. und 17. Schwangerschaftswoche liegt [221].

Nach einer niederländischen Kohortenstudie lag die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie von Frauen mit einer Schwangerschaftsdauer zwischen 16 bis 22 Wochen bei 5%. Die Prävalenz einer Pyelonephritis erhöhte sich bei Vorhandensein einer asymptomatischen Bakteriurie von 0,6% auf 2,4%. Bei den nicht therapierten Patientinnen wurde das Risiko für eine Frühgeburt durch eine asymptomatische Bakteriurie nicht erhöht [287].

Diese Untersuchung wurde an einem Niedrig-Risiko-Kollektiv durchgeführt (Einlingsgravidität ohne Risikofaktoren, kein Gestationsdiabetes, keine vorausgegangene Frühgeburt). Untersucht wurde die screen-to-treat policy, die es in vielen Ländern gibt. Sowohl in den Niederlanden als auch in Deutschland wird keine systematische Screening-Untersuchung durch eine Urinkultur in der Schwangerschaft empfohlen.

2.2.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren

Bei Schwangeren spricht man von rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei mindestens einer Harnwegsinfektion während und einer oder mehreren vorausgegangenen Infektionsepisoden vor oder nach Beginn der Schwangerschaft.

2.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

In dieser Gruppe werden Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und relevante körperliche oder mentale Einschränkungen, die sich zu Hause selbst versorgen können, behandelt. Patientinnen, die in Altersheimen wohnen, werden hier nicht besprochen.

2.3.a Akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen in der Postmenopause

Die Postmenopause ist charakterisiert durch einen signifikanten Rückgang der Östrogenproduktion, der häufig mit einer Atrophie der vaginalen Schleimhäute assoziiert ist. Eine Änderung des pH-Wertes und eine verminderte Besiedelung durch Laktobazillen führen zu einer vermehrten Besiedelung der Scheide mit Enterobacteriaceae und Anaerobiern. Ihr Konzentrationsanstieg prädisponiert zu Harnwegsinfektionen, wobei eine Korrelation mit zunehmendem Alter besteht [435].

Nach einer amerikanischen epidemiologischen Untersuchung kann bei postmenopausalen nicht diabetischen Frauen mit 6,7 Episoden einer Harnwegsinfektion pro 100 Personenjahren gerechnet werden [56].

2.3.b Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause

In vielen Studien zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen wird nicht zwischen einer Zystitis und einer Pyelonephritis differenziert. Es liegen jedoch epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit einer Zystitis und Pyelonephritis bei postmenopausalen Frauen aus Holland vor. In der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren liegt danach die 1-Jahres-Prävalenz für eine Zystitis bei 106,5/1.000 Patientinnen. Für eine Pyelonephritis liegt die 1-Jahres-Prävalenz bei 1,19/1.000 Patientinnen [540].

Nach Auswertung von Routinedaten einer deutschen Krankenkasse unterscheidet sich die Prävalenz einer Pyelonephritis postmenopausaler Frauen nicht von anderen Altersgruppen und beträgt zwischen 0,2 bis 0,3/100 Versicherte [98].

2.3.c Asymptomatische Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause

Die Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie bei den über 70-jährigen beträgt zwischen 16% bis 50% [369]. In bis zu einem Drittel der Fälle verschwindet eine asymptomatische Bakteriurie bei postmenopausalen Frauen spontan [369]. Bei Frauen in der Postmenopause soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden [400,452].

Eine Behandlung zur Eradikation der Trägerschaft hygienisch/infektiologisch bedeutsamer Erreger, die z.B. bei Screeninguntersuchungen festgestellt wurde, ist hiervon nicht betroffen.

Nr.2.3.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden.	
Evidenzgrad la	Literatur: [400,452]	
Starker Konsens		Abstimmung: 12/12

2.3.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause (siehe 2.1.d) ohne relevante Komorbidität bzw. Einschränkungen. In einer großen niederländischen Studie fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 16,4% der Frauen in der Postmenopause [485]. Die gegenüber prämenopausalen Frauen erhöhte Rate erklärt sich neben komplizierenden Faktoren wie Harninkontinenz, Zystozele und erhöhtem Restharn nach Miktion auch durch die Zunahme unkomplizierter Rezidive bei vaginalem Hormonmangel mit Dysbiose (Reduktion der Laktobazillen und Zunahme Gram-negativer Enterobacteriaceae) im Scheidenbereich [454].

2.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

2.4.a Akute unkomplizierte Zystitis bei jüngeren Männern

Harnwegsinfektionen bei Männern sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann. Bei jüngeren Männern finden sich jedoch auch gelegentlich akute Episoden unkomplizierter Harnwegsinfektionen.

Eine ältere norwegische Studie [554] berichtet über eine Rate von 6 bis 8 Harnwegsinfektionen pro Jahr pro 10.000 Männern im Alter von 21 bis 50 Jahren.

Nach aktuelleren holländischen Registerdaten liegt die jährliche Inzidenz bei 156 Fällen pro 10.000 Einwohner [93] und steigt im Alter (>85 Jahre) deutlich an.

Der große Unterschied zwischen der Prävalenz von Harnwegsinfektionen bei Männern im Vergleich zu Frauen wird u.a. auf verschiedene Faktoren zurückgeführt:

- größere Entfernung des Meatus urethrae vom Anus (Erregerreservoir)
- trockeneres Umfeld an der Harnröhrenöffnung
- längere Harnröhre
- antibakterielle Aktivität des Prostatasekrets

Die genauen Ursachen für eine Harnwegsinfektion bei Männern sind nicht bekannt. Als Risikofaktoren werden Geschlechtsverkehr mit einer infizierten Partnerin, Analverkehr und Vorhautveränderungen angegeben [507]. Harnwegsinfektionen bei Männern bedürfen immer einer differenzierten Abklärung [582].

Nr.2.4.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Harnwegsinfektionen bei Männern sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [93]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.2.4.a.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Harnwegsinfektionen bei Männern sollte immer eine differenzierte Abklärung erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [582]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

2.4.b Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei jüngeren Männern

Über 90% der Männer mit fieberhaften Harnwegsinfektionen (>38°C) mit oder ohne klinische Zeichen einer akuten Pyelonephritis haben gleichzeitig eine Prostatabeteiligung. Diese Annahme beruht auf einem oft hohen, aber vorübergehenden Anstieg des prostataspezifischen Antigens und einer

Prostataanschwellung [533], die auch unabhängig von einer (Druck-) Schmerzhaftigkeit der Prostata vorkommen.

2.4.c Asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern

Die Häufigkeit der asymptomatischen Bakteriurie bei Männern unter 60 Jahren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen liegt unter 1% [303]. Eine asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll nicht antibiotisch behandelt werden [400].

Eine Behandlung zur Eradikation der Trägerschaft hygienisch/infektiologisch bedeutsamer Erreger, die z.B. bei Screeninguntersuchungen festgestellt wurde, ist hiervon nicht betroffen.

Nr.2.4.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll nicht antibiotisch behandelt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [400]	
Starker Konsens		Abstimmung: 12/12

2.4.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause (siehe 2.1.d). Die Einstufung von Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen bzw. komplizierende Faktoren als unkompliziert ist inzwischen Expertenkonsens, nachdem zuvor bei Männern immer von einer komplizierten Situation wegen der möglichen Besiedlung der Prostata ausgegangen wurde. Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen wird eine Untersuchung auf eine chronische Prostatitis empfohlen.

In einer klinischen Studie gaben 32% der eingeschlossenen Männer (18 bis 97 Jahre) mit einer Harnwegsinfektion an, auch im vergangenen Jahr eine Harnwegsinfektion gehabt zu haben [93], vergleichbare Ergebnisse werden auch aus einer retrospektiven Analyse aus den USA genannt [100].

2.5 Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete Erkrankung. In Deutschland sind rund 7,6 Mio. Menschen davon betroffen; zusätzlich wird mit einer Dunkelziffer von 2 Mio. Erkrankten gerechnet [217, 526]. In Abhängigkeit des Schweregrades der metabolischen Störungen und hämodynamischen Schäden wird dadurch die Funktion lebenswichtiger Organe beeinträchtigt und die Abwehrfunktion des menschlichen Organismus gestört. Die autonome und periphere Neuropathie, die diabetische Nephropathie sowie Störungen der Reaktionsfähigkeit lokaler und systemischer Abwehrmechanismen sind Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer Harnwegsinfektion bei Diabetes mellitus begünstigen [154,179,216].

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 haben eine höhere Prävalenz für eine asymptomatische Bakteriurie und eine höhere Inzidenz für Harnwegs- und andere Infektionen gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen können Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert angesehen werden [32,274].

Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten [57,178,417]. Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage können problematisch sein, da sie möglicherweise die Insulinresistenz verstärken und eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern. Hinweise hierfür sind: HbA1c-Wert >8,5% (entspricht 69 mmol/mol) mit Neigungen zu Hypo- und Hyperglykämien, pathologischem BMI (>30 kg/m²), Patienten mit einer manifesten diabetischen Nephropathie (ab Stadium II bis III: Albuminausscheidung >200 mg/l, Kreatinin-Clearance <60 ml/min) [94]. Eine Glukosurie kann die Kolonisation der Harnwege durch pathogene und fakultativ pathogene Mikroorganismen und deren Persistenz im Urogenitaltrakt unterstützen [178]. Diese Faktoren fördern die Expression von Virulenzeigenschaften, die die Adhäsion der Infektionserreger an den Zellen der epithelialen Grenzmembran und deren Internalisation sowie Invasion in den Wirtsorganismus begünstigen [417,418].

Die Diabetesdauer ist nicht mit höherem Risiko für Harnwegsinfektionen vergesellschaftet [57]. Frauen sind allerdings gegenüber einer Harnwegsinfektion gefährdeter und ältere Patienten beiderlei Geschlechts haben ein höheres Risiko für eine Harnwegsinfektion unabhängig von der Dauer der Diabetes mellitus Erkrankung. [214]. Bei Diabetes mellitus kann sich eine Neuropathie mit der Folge einer Zystopathie mit Harnblasenentleerungsstörungen entwickeln.

Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Harnwegsinfektionen sollten bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz Grad II oder IIIa unabhängig von der Ursache als unkompliziert angesehen werden und nach den gleichen Therapieprinzipien behandelt werden, wie sie auch für Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen zutreffen. Bei Harnwegsinfektionen von Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz Grad IIIb bis V [241] besteht die Gefahr, dass die Infektion zu einer Progredienz der Niereninsuffizienz führen kann. Bei diesen Patienten sollten Harnwegsinfektionen in jedem Fall als kompliziert betrachtet und gegebenenfalls stationär versorgt werden

Nr.2.5.1	Statement	2017
	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Erkrankungen/komplizierende Faktoren können Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert angesehen werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [56,353]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.2.5.2	Statement	2017
	Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage können problematisch sein, da sie möglicherweise die Insulinresistenz verstärken und eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [57,178,417]	
	Konsens	Abstimmung: 10/12

Nr.2.5.3	Statement	2017
	Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [57,178,417]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

2.5.a Akute unkomplizierte Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Das Risiko, bei Diabetes mellitus an einer Harnwegsinfektion zu erkranken, ist bei Frauen fast 25mal und bei Männern fast 20mal größer als im Vergleich zu gleichaltrigen, nicht an Diabetes mellitus leidenden Menschen [397]. Das Erregerspektrum von Harnwegsinfektionen bei Diabetes mellitus unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die dominierende Spezies ist *Escherichia coli*. Bei Fällen mit einer langjährigen Infektionsanamnese und einer mehrfachen antimikrobiellen Chemotherapie erhöht sich das Risiko der Selektion von ESBL-bildenden Bakterien (extended spectrum beta-lactamases).

Patienten mit Diabetes mellitus haben häufiger eine Candidurie. Erreger sind vor allem *Candida albicans*, *Candida tropicalis* und weitere *Candida* spp. [153]. Vermutlich stellt dieser Befund - wie bei anderen Patientenkollektiven ebenfalls - in vielen Fällen eine Kolonisation und keine Infektion dar. Valide Daten zur Häufigkeit von Komplikationen infolge einer Candidurie bei Diabetes mellitus fehlen, ebenso wie Daten zur antimykotischen Therapie einer Candidurie bei Diabetikern.

2.5.b Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Eine Pyelonephritis ist durch die klinische Symptomatik und paraklinische Befunde (Urinanalytik, Entzündungszeichen) zu diagnostizieren. Aufgrund der peripheren autonomen Neuropathie werden die Beschwerden bei Patienten mit Diabetes mellitus oftmals nicht in typischer Weise wahrgenommen.

2.5.c Asymptomatische Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Eine asymptomatische Bakteriurie wird bei Diabetikerinnen etwa 2mal häufiger beobachtet als bei Frauen, die nicht an der Stoffwechselstörung leiden. Die

Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Infektion, ausgehend von einer asymptomatischen Bakteriurie, ist bei Diabetes mellitus hoch [180].

2.5.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (siehe 2.1.d).

Das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen ist bei Frauen mit Diabetes mellitus erhöht, assoziierte Risiken sind eine Diabetesdauer über 5 Jahre sowie eine Insulinbehandlung [190]. In einer großen niederländischen Studie fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 19,1% der Frauen in der Postmenopause mit und bei 16,4% ohne Diabetes mellitus [485]. Innerhalb eines Jahres fand sich in anderen Studien, dass eine Diabetikergruppe eine höhere Rezidivrate (1,6%) gegenüber Kontrollpatienten ohne Diabetes mellitus (0,6%) [167] hat.

Bei einer stabilen Stoffwechsellage sollte keine Glukosurie auftreten, die eine Erregerpersistenz oder Bakteriurie begünstigen könnte. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen unter den oralen Antidiabetika vom Typ der Gliflozine scheint auch bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in deren Anamnese nicht signifikant verändert [289,562].

3. Diagnostik der Harnwegsinfektionen

3.1 Einführung

Mit den Methoden der Diagnostik soll geklärt werden, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt, gegebenenfalls aber auch, durch welche Ätiologie (Erreger) diese ausgelöst ist und wie diese behandelt werden kann.

Trotz ihrer Häufigkeit und Bedeutung in der täglichen Praxis stellt die korrekte Feststellung, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt, eine schwierige diagnostische Aufgabe dar. Die Sicherung der Diagnose allein aufgrund klinischer Kriterien ist mit einer Fehlerquote von bis zu einem Drittel behaftet [292,327].

Nur die grundsätzliche Durchführung einer Urinkultur mit Bestimmung auch niedriger Erregerzahlen, Differenzierung und Empfindlichkeitsprüfung könnte in der Zusammenschau mit den klinischen Symptomen die diagnostische Ungenauigkeit verringern (Goldstandard). Eine solche Maximaldiagnostik bei nicht selektierten Patienten ist jedoch weder ökonomisch sinnvoll [471], noch im Alltag praktikabel.

Aufgrund dieser Einschränkungen stellt sich im klinischen Alltag die Frage nach einer empfehlenswerten diagnostischen Strategie. Eine maximal sensitive Strategie erfasst zwar die überwiegende Mehrzahl der Erkrankten, geht allerdings meist mit einer geringen Spezifität einher, d.h. eine Vielzahl von falsch positiven Befunden wird erhoben. Die Konsequenz ist eine unnötige (antibiotische) Behandlung eigentlich „gesunder“ Patienten.

Die alternative Strategie ist die Anwendung einer möglichst spezifischen Diagnostik, womit eine unnötige Behandlung von „Gesunden“ vermieden wird. Allerdings nimmt

eine solche Strategie auch einen höheren Anteil falsch negativer Ergebnisse in Kauf. Das bedeutet, eine korrekte Diagnose wird bei einem Teil der Patienten erst verzögert oder gar nicht gestellt. Eine kalkulierte oder gezielte Therapie setzt damit erst später ein oder unterbleibt möglicherweise ganz.

Die Abwägung zwischen diesen beiden unterschiedlichen Strategien (maximal sensitive versus maximal spezifische Therapie) wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren sind nur zum Teil nach festgelegten Kriterien messbar; subjektive Bedeutungszumessungen und Empfindungen spielen eine gleichermaßen wichtige Rolle. Am Beispiel der Diagnostik einer Harnwegsinfektion kommen folgende Kriterien bzw. Einflussfaktoren zum Tragen:

- Morbidität/Mortalität der Erkrankung: Als wie schwerwiegend wird die Erkrankung von Arzt und Patient eingeschätzt? Bei potenziell schwerwiegenden Erkrankungen wird meist eine andere diagnostische Sicherheit angestrebt als bei banalen Infektionen.
- Einschränkungen des diagnostischen Tests: Ist die Durchführung des Tests mit Unannehmlichkeiten/Risiken behaftet? Eine Urinuntersuchung aus Mittelstrahlurin ist anders zu bewerten als eine Uringewinnung durch einen invasiven Eingriff (z.B. Katheterisierung).
- Patientenwunsch: Insbesondere in Bezug auf die beiden vorher genannten Aspekte haben Arzt und Patient möglicherweise deutlich unterschiedliche Präferenzen. Diese gilt es zu erfragen und in die Wahl der diagnostischen Herangehensweise zu berücksichtigen.

Ziel eines Tests ist es, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung zu erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit vor Einsatz eines Tests (Vortestwahrscheinlichkeit) wird zur Nachtestwahrscheinlichkeit. Das Ausmaß, in dem die Nachtestwahrscheinlichkeit erhöht werden kann, hängt von der Qualität des eingesetzten Tests ab. Kennzeichen einer solchen Testqualität sind: Sensitivität, Spezifität und Likelihood ratio (LR).

Die Höhe der Nachtestwahrscheinlichkeit hängt ab von

- der Höhe der Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz der gesuchten Erkrankung in der entsprechenden Bevölkerungsgruppe, z.B. Patientinnen mit Harnwegsbeschwerden)
- der Qualität des Tests

Die in Studien ermittelten Angaben zur Prävalenz und LR sind im **Anhang Tabelle 2a/b** dargestellt.

Abhängig von der dadurch ermittelten diagnostischen Wahrscheinlichkeit können in einem zweiten Schritt die therapeutischen Konsequenzen zwischen Arzt und Patient besprochen werden.

3.2 Anamnese

Bei allen Patientinnen, die sich wegen Beschwerden beim Wasserlassen vorstellen, sollten folgende Aspekte erfragt werden:

(↑erhöht die Wahrscheinlichkeit; ↓ senkt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion) [41]

- Schmerzen beim Wasserlassen (inklusive Algurie), Pollakisurie, Nykturie (↑)
- vorhandene oder verstärkte Inkontinenz/ imperativer Harndrang (↑)

- Makrohämaturie (↑)
- suprapubischer Schmerz (↑)
- Trübung des Urins [326,327] (↑)
- frühere Harnwegsinfektionen (↑)
- auffälliger Fluor vaginalis oder vaginale Irritation (↓)
- Fieber/Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl (↑)
- Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (↑)
- Urininkontinenz (bei postmenopausalen Frauen) [65,247,373] (↑)

Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollten alternative Diagnosen und eine gynäkologische Untersuchung erwogen werden [183,492].

Neben diesen anamnestischen Angaben existieren weitere Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Harnwegsinfektion erhöhen. Dazu gehören:

- Geschlechtsverkehr [232,348]
- Verhütung mit Scheidendiaphragmen und Spermiziden [150,151,232]
- Verhütung mit DMPA= Depot-Medroxyprogesteron-Acetat [587]
- anatomische Besonderheiten oder Funktionseinschränkungen (z.B. durch vesikoureteralen Reflux, neuropathische Blase, mechanische oder funktionelle Obstruktion, Restharn)
- Diabetes mellitus [56]
- Antibiotikaeinnahme vor 2 bis 4 Wochen [232,500]

Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie

1. relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben
2. eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten
3. vaginale Beschwerden haben.

Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei vaginalen Beschwerden sollen auch Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden [183,292,352].

Das Vorhandensein von Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), häufigerem Wasserlassen (Pollakisurie), imperativem Harndrang und einer gelegentlich damit verbundenen Hämaturie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion.

Wenn eine oder mehrere dieser Symptome vorhanden sind, erhöht ein positiver Teststreifen (Nitrit oder Leukozyten-Esterase alleine oder in Kombination) die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion weiter [183].

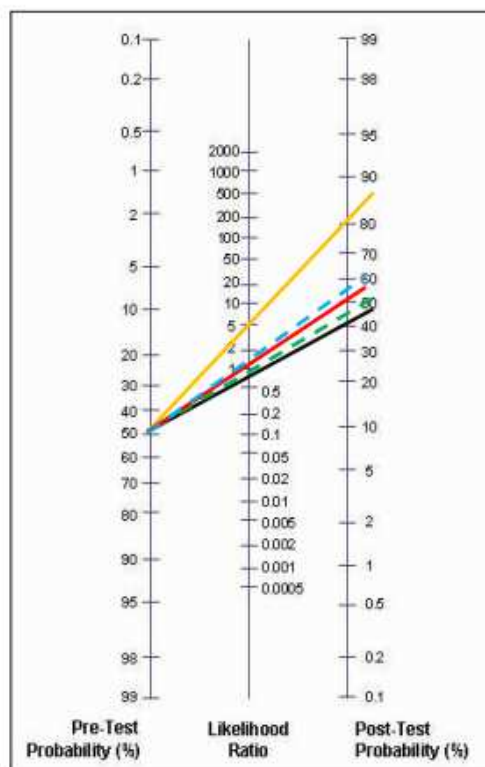
Die Prävalenz und damit die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion bei Frauen, die wegen typischer Beschwerden einen Allgemeinarzt konsultieren, liegt zwischen 53% und 80% (**Anhang Tabelle 2**). Wie weit einzelne anamnestische Angaben und diagnostische Tests in der Lage sind, diese Vortestwahrscheinlichkeit weiter zu steigern, ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Die diagnostische Strategie wird, wie oben ausgeführt, von erkrankungs- und testspezifischen sowie persönlichen Faktoren beeinflusst.

Da sich Art und Häufigkeit von Komplikationen in einzelnen Patientengruppen unterscheiden können, sollten gruppenspezifische diagnostische Strategien angewendet werden.

Der Stellenwert einer nicht persönlichen Arzt-Patienten-Behandlung ist in Deutschland bislang nicht untersucht. Erfahrungen aus anderen Ländern können nicht auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen werden [53].

Abbildung 4 Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (nach [183,326,352])



Teststreifen	LR		Klinik	LR	
Nitrit positiv	5,5 – 6,5	—	Algerie („moderate severe“)	1,7	—
Nitrit negativ	0,6 – 0,7	—	Vaginaler Ausfluss	0,6	—
Leukozyten positiv	1,4	—	Pollakisurie („Frequency“)	1,1	—

Tabelle 6 Wahrscheinlichkeit für eine Zystitis bei Vorliegen unterschiedlicher klinischer Symptome (Studien zu vaginalem Ausfluss verwendeten als Referenzstandard eine Erregerzahl von 10^2 KBE/ml, alle übrigen eine Grenze von 10^3 KBE/ml) [183]

Symptom	Sensitivität	Spezifität	LR
Dysurie	0,79 (0,72-0,85)	0,39 (0,31-0,49)	1,31 (1,18-1,45)
Pollakisurie	0,88 (0,83-0,92)	0,21 (0,14-0,31)	1,12 (1,03-1,19)
Hämaturie	0,22 (0,18-0,27)	0,87 (0,81-0,91)	1,68 (1,06-2,66)
Nykturie	0,59 (0,48-0,70)	0,57 (0,51-0,62)	1,37 (1,13-1,65)
Harndrang	0,62 (0,46-0,76)	0,51 (0,35-0,68)	1,28 (1,11-1,47)
Vaginaler Ausfluss	0,15 (0,08-0,26)	0,77 (0,62-0,88)	0,65 (0,51-0,83)

Nr.3.2.1	Statement	2017
	Da sich Art und Häufigkeit von Komplikationen in einzelnen Patientengruppen unterscheiden können, sollten gruppenspezifische diagnostische Strategien angewendet werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie <ol style="list-style-type: none"> 1. relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben 2. eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten 3. vaginale Beschwerden haben. Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei vaginalen Beschwerden sollen auch Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.	
Evidenzgrad la	Literatur: [183,292,352]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.2.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollten alternative Diagnosen und eine gynäkologische Untersuchung erwogen werden.	
Evidenzgrad la	Literatur: [183,492]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.2.4	Statement	2017
	Das Vorhandensein von Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), häufigerem Wasserlassen (Pollakisurie), imperativem Harndrang und einer gelegentlich damit verbundenen Hämaturie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion. Wenn ein oder mehrere dieser Symptome vorhanden sind, erhöht ein positiver Teststreifen (Nitrit oder Leukozyten-Esterase alleine oder in Kombination) die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion weiter.	
Evidenzgrad la	Literatur: [183]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.3.2.5	Statement	2017
	Der Stellenwert einer nicht persönlichen Arzt-Patienten-Behandlung ist in Deutschland bislang nicht untersucht. Erfahrungen aus anderen Ländern können nicht auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [53]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.3 Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen

3.3.1 Diagnostik bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)

3.3.1.a Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Bei typischer Klinik (Vorhandensein von Schmerzen beim Wasserlassen, Pollakisurie, imperativem Harndrang und Ausschluss von pathologischem Fluor vaginalis) ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion so hoch, dass eine weitere Diagnostik im Fall einer unkomplizierten Harnwegsinfektion nur einen minimalen Zuwachs an diagnostischer Sicherheit bringt.

Bei Frauen die

- keine Risikofaktoren für komplizierte Harnwegsinfektionen aufweisen
- typische Symptome (Schmerzen beim Wasserlassen, Pollakisurie, imperativer Harndrang) beklagen
- keine vaginalen Beschwerden (Juckreiz, veränderter Ausfluss) haben
- bei denen kein Fieber und kein Flankenschmerz vorliegt

kann das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.

Bei symptomatischen Frauen spricht der Nachweis von *Escherichia coli* im Mittelstrahlurin unabhängig von der Erregerzahl für eine bakterielle Harnwegsinfektion. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis von Enterokokken und Gruppe B-Streptokokken im Mittelstrahlurin nicht prädiktiv [229].

Für eine Klärung der Ätiologie und zur Festlegung der Therapie können weitere Untersuchungen notwendig sein. Eine körperliche Untersuchung ist bei eindeutiger Anamnese nicht unbedingt notwendig, weil sie nicht zu einem „Mehr“ an diagnostischer Sicherheit in dieser Patientengruppe beiträgt und die Gefahr von „anamnestisch stummen“ Komplikationen vernachlässigbar ist.

Die Diagnostik und Behandlung einer unkomplizierten Harnwegsinfektion auf der Basis eines Algorithmus ist möglich (**Tabelle 13**).

Mit dem validierten Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) kann aufgrund klinischer Kriterien die Diagnose einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Sicherheit gestellt, der Schweregrad der Beschwerden eingeschätzt und der Verlauf beobachtet werden.

Der validierte Fragebogen ACSS kann genutzt werden, um den Verlauf einer Erkrankung und den Effekt einer Therapie messbar zu machen [4,5].

Nr.3.3.1.a.1	Statement	2017
	Bei Frauen, die <ul style="list-style-type: none"> - keine Risikofaktoren für komplizierte Harnwegsinfektionen aufweisen - typische Symptome (Schmerzen beim Wasserlassen, Pollakisurie, imperativer Harndrang) beklagen - keine vaginalen Beschwerden (Juckreiz, veränderter Ausfluss) haben - bei denen kein Fieber und kein Flankenschmerz vorliegt kann das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden.	
Evidenzgrad Ila	Literatur: [71,113]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.3.3.1.a.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 7/8
Nr.3.3.1.a.3	Statement	2017
	Mit dem validierten Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) kann aufgrund klinischer Kriterien die Diagnose einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Sicherheit gestellt, der Schweregrad der Beschwerden eingeschätzt und der Verlauf beobachtet werden.	
Evidenzgrad Ilb	Literatur: [4,5]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.3.3.1.a.4	Statement	2017
	Der validierte Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) kann genutzt werden, um den Verlauf einer Erkrankung und den Effekt einer Therapie messbar zu machen.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [4,5]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.3.3.1.a.5	Statement	2017
	Bei Frauen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden oder therapierefraktären Zystitis ist bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung erforderlich.	
Evidenzgrad IIIc	Literatur: [147,195,534]	
	Starker konsens	Abstimmung: 18/18

Nr.3.3.1.a.6	Statement	2017
	Bei symptomatischen Frauen spricht der Nachweis von <i>Escherichia coli</i> im Mittelstrahlurin unabhängig von der Erregerzahl für eine bakterielle Harnwegsinfektion. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis von Enterokokken und Gruppe B-Streptokokken im Mittelstrahlurin nicht prädiktiv.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [229]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.3.1.b Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Die akute unkomplizierte Pyelonephritis kann mit oder ohne Symptomatik bei einer akuten unkomplizierten Zystitis vorliegen. Sie ist charakterisiert durch Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber. Das alleinige Vorhandensein eines klopfschmerzhaften Nierenlagers bei Frauen mit typischen Beschwerden einer Harnwegsinfektion ist häufig nicht ausreichend und kann zu einer unnötigen antibiotischen Behandlung führen [347].

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe oben). Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis soll zusätzlich eine körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung einschließlich Kultur und ggf. weitere Laboruntersuchung (z.B. Blutbild, CRP, Procalcitonin [424,580]) durchgeführt werden. Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weitergehende Untersuchungen (z.B. Sonographie) notwendig.

Nach einer prospektiven Kohortenstudie fanden sich bei Patienten (42% Männer, 52% Frauen) mit fieberhaften Harnwegsinfekten in 6% der Fälle „urgent urologic disorders“. Da die Sonographie in Deutschland flächendeckend zur Verfügung steht und der Anteil

potentiell gefährlicher Verläufe relativ hoch ist, erscheint eine Empfehlung zur weiteren Diagnostik sinnvoll.

Nr.3.3.1.b.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe oben). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.1.b.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollen zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren weitergehende Untersuchungen (z.B. Sonographie) erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [543]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.1.c Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Nr.3.3.1.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [399,400,492]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.1.d Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Bei einer retrospektiven Studie von Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen unterstützten die Daten den routinemäßigen Einsatz einer Ultraschalluntersuchung von Nieren und Restharn. Eine Urethrozystoskopie erbrachte keine wesentlichen zusätzlichen Informationen [425]. Bei atypischen Fällen, z.B. mit einer persistierenden Hämaturie oder persistierendem Nachweis von anderen Erregern als *Escherichia coli* sollten weitere Untersuchungen wie eine Urethrozystoskopie sowie eine weitere Bildgebung erfolgen [195].

Nr.3.3.1.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit einer persistierenden Hämaturie oder persistierendem Nachweis von anderen Erregern als <i>Escherichia coli</i> sollten weitere Untersuchungen wie eine Urethrozystoskopie sowie eine weitere Bildgebung erfolgen.	
Evidenzgrad V	Literatur: [113,546,245]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.3.3.1.d.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [195,196,425,560]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.3.2 Diagnostik bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt nach entsprechender Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (3.3.1.d). Inwieweit in dieser Gruppe zusätzliche diagnostische Maßnahmen, z.B. körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung einschließlich Kultur, erforderlich sind, ist durch aussagekräftige Studien bislang nicht schlüssig untersucht.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass potenziell fruchtschädigende Röntgenuntersuchungen nur bei vitaler Indikation durchgeführt werden sollen. Die Methode der Wahl ist eine Ultraschalluntersuchung. Eine Endoskopie kann insbesondere im letzten Schwangerschaftsdrittel vorzeitige Wehen auslösen und ist deshalb ebenfalls nur bei vitaler Indikation angezeigt [503].

3.3.2.a Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren

Nr.3.3.2.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt bezüglich der Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Patientinnen. Allerdings soll in jedem Fall eine körperliche Untersuchung und eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.2.a.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [287]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.2.b Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren

Nr.3.3.2.b.1	Statement	2017
	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt analog der bei nicht schwangeren Patientinnen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.2.b.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	In jedem Fall soll eine körperliche Untersuchung und eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.2.b.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf Pyelonephritis soll zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnwege erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [345,346]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.2.b.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Nach der Antibiotikatherapie einer Pyelonephritis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [287]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.2.c Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren

In Deutschland schreiben die Mutterschaftsrichtlinien vom 22.12.2007 die Untersuchung des Mittelstrahlurins alle vier Wochen auf Eiweiß, Zucker und Sediment vor. Eine bakteriologische Untersuchung ist nur bei auffälliger Anamnese oder auffälligem Sedimentbefund gefordert [298]. Die in der Praxis in der Regel durchgeführten Streifentests haben nur eine geringe Sensitivität von 14% bis 50% für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft [20,330,529]. Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie daher nicht ausreichend. Wenn nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht wird, dann sollte eine Urinkultur durchgeführt werden, weil ein Teststreifen in dieser Niedrigprävalenzpopulation nur eine geringe Spezifität hat.

Aufgrund einer unzureichenden Evidenz konnte der Nutzen/Schaden eines systematischen Screenings auf eine asymptomatische Bakteriurie bislang nicht eingeschätzt werden [258].

Eine nach dem IQWiG Report erschienene Studie konnte zeigen, dass keine Hinweise für eine Schädigung des Kindes durch eine asymptomatische Bakteriurie der Schwangeren bestehen [258]. Jedoch ist die Rate an Pyelonephritiden bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Bakteriurie gegenüber Schwangeren ohne asymptomatische Bakteriurie erhöht (0,6% bzw. 2,4%) [287].

Bei Risikopatienten (Zustand nach Frühgeburt oder später Fehlgeburt, Zustand nach Pyelonephritis) kann eine Urinkultur zur Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie sinnvoll sein.

Der Nachweis von Streptokokken der Gruppe B im Urin während jeder Schwangerschaft gilt als Zeichen einer hohen Erregerdichte im Ano-Genitalbereich und als Risikofaktor für eine Neugeborenen-Sepsis bei Geburt durch diesen Erreger. In diesem Fall wird eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums empfohlen [46].

Wenn eine antibiotische Behandlung erfolgt, soll die Erregereradikation mit einer weiteren Urinkultur nach der Therapie verifiziert werden.

Nr.3.3.2.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [20,92,159,351,364,395,420,478]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

Nr.3.3.2.c.2	Statement	2017
	Der alleinige Einsatz von Streifentests ist zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft nicht ausreichend.	
Evidenzgrad IV	Expertenkonsens basierend auf: [20,330,529]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.2.d Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Schwangeren

Die diagnostischen Überlegungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen Schwangerer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen entsprechen generell denen bei jüngeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (siehe 3.3.1.d).

3.3.3 Diagnostik bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Gemeint sind im Folgenden Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren für schwere Verläufe, die sich zu Hause selbst versorgen können. Nicht berücksichtigt werden hier Heimbewohnerinnen.

3.3.3.a Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause

Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause erfolgt nach entsprechender Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause. Inwieweit in dieser Gruppe zusätzliche diagnostische Maßnahmen, z.B. körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung einschließlich Kultur, erforderlich sind, ist durch aussagekräftige Studien bislang nicht schlüssig untersucht.

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.

Bestehen Unsicherheiten in der Diagnostik, sollen weitere Untersuchungen (z.B. körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung ggf. einschließlich Kultur) durchgeführt werden.

Die Aussagekraft von Teststreifen nimmt mit zunehmendem Alter aufgrund der steigenden Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie ab. Gleichzeitig nehmen im Alter atypische Präsentationen einer Harnwegsinfektion zu.

Zur Diagnose einer Harnwegsinfektion bei geriatrischen Patientinnen mit mentalen und körperlichen Einschränkungen, die sich nicht mehr selbst versorgen können, gehört neben der Anamnese immer auch die Durchführung einer körperlichen Untersuchung und bei Beschwerden ggf. auch eine Urinkultur. Bei diesen Patientinnen sind die Beschwerden einer Harnwegsinfektion (Zystitis oder Pyelonephritis) jedoch oft untypisch und eine positive Urinkultur muss ebenfalls sorgfältig in ihrer Bedeutung für das vorliegende Krankheitsbild abgewogen werden, da asymptomatische Bakteriurien häufig sind und kontaminationsbedingende Fehler bei der Materialgewinnung verstärkt auftreten können.

Nr.3.3.3.a.1	Statement	2017
	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt nach entsprechender Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens Abstimmung: 8/8	
Nr.3.3.3.a.2	Statement	2017
	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion in der Postmenopause oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens Abstimmung: 8/8	
Nr.3.3.3.a.3	Statement	2017
	Inwieweit in dieser Gruppe zusätzliche diagnostische Maßnahmen, z.B. körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung einschließlich Kultur, erforderlich sind, ist durch aussagekräftige Studien bislang nicht schlüssig belegt.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens Abstimmung: 8/8	

3.3.3.b Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe 3.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden.

Bei diesen Patientinnen sind die Beschwerden einer Harnwegsinfektion (Zystitis oder Pyelonephritis) jedoch oft untypisch. Bei Verdacht auf Harntransportstörungen (z.B. vermehrter Restharn) ist durch weitergehende Untersuchungen (z.B. Sonographie) der Ausschluss von komplizierenden Faktoren notwendig.

Nr.3.3.3.b.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe 3.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.3.b.2	Statement	2017
	Bei Verdacht auf Harntransportstörungen (z.B. vermehrter Restharn) ist durch weitergehende Untersuchungen (z.B. Sonographie) der Ausschluss von komplizierenden Faktoren notwendig.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.3.c Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause

Die Häufigkeit der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist zunehmend und liegt bei 20% bis 37% in der Gruppe der über 80-jährigen [466]. Ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ist nicht erforderlich, da sich daraus in der Regel keine therapeutischen Konsequenzen ergeben [395].

Nr.3.3.3.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.3.d Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause

Die Diagnostik der rezidivierenden Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt nach entsprechender Anamnese genauso wie bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (3.3.1d).

Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.

Nr.3.3.3.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Postmenopause sollte eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [113,195]	
Starker Konsens		Abstimmung: 9/9

3.3.4 Diagnostik bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

3.3.4.a/b Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis/Pyelonephritis bei jüngeren Männern

Die Symptome einer akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Männern sind ähnlich wie die bei Frauen. Algurie, Fieber und ein Alter >60 Jahre sind Prädiktoren für eine Harnwegsinfektion. Bei Vorhandensein aller drei Prädiktoren liegt in über 90% der Fälle eine Harnwegsinfektion vor [93].

Eine Urethritis infolge einer sexuell übertragbaren Infektion, z.B. Gonokokken, Chlamydien, sollte bei entsprechendem Verdacht ausgeschlossen werden, da Schmerzen beim Wasserlassen sowohl bei der Urethritis als auch bei der Zystitis vorkommen können. Bei Verdacht auf eine Urethritis sollte eine Urethritisdiagnostik durchgeführt werden [115,578].

Das Erregerspektrum einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ist bei Männern und Frauen in etwa gleich [301], d.h. *Escherichia coli* ist auch der häufigste Erreger bei Männern.

Die Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion (Zystitis oder Pyelonephritis) beim Mann ist nur nach Ausschluss komplizierender Faktoren möglich [533,554]. Neben der Anamnese sollte in dieser Gruppe eine körperliche (inklusive einer rektalen) Untersuchung durchgeführt werden. Die Diagnose sollte durch eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur bestätigt werden. Der Ausschluss einer Harnwegsinfektion mittels Teststreifen ist aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität nicht zu empfehlen [251].

Der Nachweis von Leukozyten und/oder Nitrit bei gleichzeitig bestehenden klinischen Beschwerden erhöht die Wahrscheinlichkeit deutlich. Wenn beide positiv sind, beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion 91%, wenn beide negativ sind, liegt in 40% dennoch eine positive Urinkultur vor [93].

Zusätzlich sollte bei Männern nach prostatitischen Beschwerden gefragt werden (z.B. Beckenschmerzen, Harnträufeln, Harnstottern). Zur Ermittlung des Schweregrades/ Behandlungsbedarfs können hier gegebenenfalls standardisierte Fragebögen verwendet werden (Internationaler Prostata Symptomen Score – IPSS; Chronischer Prostatitis Symptomen Index – CPSI).

Nr.3.3.4.a/b.1	Statement	2017
	Die Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion (Zystitis oder Pyelonephritis) beim Mann ist nur nach Ausschluss komplizierender Faktoren zulässig.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [93,533,554]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.3.4.a/b.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf eine Urethritis soll eine leitliniengerechte Urethritisdiagnostik durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [115,473,578]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.3.4.a/b.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Neben der Anamnese soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine körperliche (inklusive einer rektalen) Untersuchung durchgeführt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.3.4.a/b.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen durch eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur bestätigt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.3.4.a/b.5	Statement	2017
	Eine alleinige Diagnose einer Harnwegsinfektion mittels Teststreifen ist aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität nicht zu empfehlen.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [251]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.4.a/b.6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Wenn bei Männern mit einer Harnwegsinfektion eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchgeführt werden und entsprechend resistenzgerecht behandelt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [492,547]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.3.4.c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern

Nr.3.3.4.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.4.d Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern

Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten weitere urologische Untersuchungen erfolgen [337].

Neben dem Ausschluss morphologischer und funktioneller Störungen des Harntrakts ist insbesondere eine Abklärung der Prostata als potenzieller Fokus häufiger Harnwegsinfektionsrezidive erforderlich [343,393,394,565].

Nr.3.3.4.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten weitere urologische Untersuchungen erfolgen.	
Evidenzgrad IV	Expertenkonsens basierend auf: [242,337,492,547]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.3.5 Diagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit einer stabilen metabolischen Situation (z.B. HbA1c \leq 7,5% (entspricht $<$ 58 mmol/mol), fehlender Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämien, fehlender diabetischer Nephropathie und/oder Neuropathie) sind die oben genannten allgemeinen Diagnostikempfehlungen für die entsprechenden Patientengruppen ausreichend.

Liegt nach der Anamnese oder den klinischen Befunden eine kompliziertere Situation

vor, dann sollte die Gefahr einer Blutzuckerentgleisung im Rahmen des akuten Infektgeschehens bedacht werden. In diesen Fällen sind zusätzliche Untersuchungen notwendig. Sie betreffen die Bestimmung des Blutzuckers und einer Einschätzung der Nierenfunktion (z.B. Bestimmung von Kreatinin/glomerulärer Filtrationsrate, Eiweißexkretion).

Bei Hinweisen auf eine neuropathische Läsion als Folge eines Diabetes mellitus können durch die Ultraschalldiagnostik die Blasenkapazität und die Resturinmenge bestimmt werden. Eine Harninkontinenz stellt einen Risikofaktor dar und sollte bei entsprechendem Verdacht gesichert weiter abgeklärt werden. Bildgebende Untersuchungsmethoden (Ultraschall, Urographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) sind bei Verdacht auf Komplikationen (Obstruktionen, Abszedierungen, emphysematöse Pyelonephritis) einzusetzen. Wegen der Gefahr eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist die Indikation bei Untersuchungen mit Einsatz von potenziell nierenschädigenden Kontrastmitteln kritisch zu stellen.

Weitergehende diagnostische Maßnahmen können in dieser Gruppe im Einzelfall sinnvoll sein, um das Risiko einer Stoffwechseldekompensation oder einer beginnenden Sepsis frühzeitig zu erkennen.

3.3.5.a Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Wenn anhand der Anamnese (siehe oben) eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich sind, kann auch bei diabetischen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage aufgrund typischer akuter Beschwerden, wie Schmerzen beim Wasserlassen, Pollakisurie, imperativem Harndrang, eine unkomplizierte akute Zystitis angenommen werden.

Auf eine Urinuntersuchung kann bei einer eindeutigen Anamnese und Symptomatik verzichtet werden. Für eine Klärung der Ätiologie und zur Festlegung der Therapie können jedoch weitere Untersuchungen (Urinstreifentest, Urinkultur) notwendig sein.

Inwieweit Frauen von zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen, z.B. körperlicher Untersuchung profitieren, ist durch aussagekräftige Studien bislang nicht schlüssig untersucht. Bei diabetischen Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sind neben der Anamnese immer auch eine körperliche einschließlich einer rektalen Untersuchung sowie eine Urinuntersuchung mit Kultur erforderlich.

Nr.3.3.5.a.1	Statement	2017
	Sind anhand der Anamnese eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich, sollte auch bei diabetischen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage eine unkomplizierte akute Zystitis angenommen werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [170]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.5.a.2	Statement	2017
	Bei diabetischen Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen wird wie unter 3.3.4. a/b verfahren.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.5.b Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei diabetischen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe 3.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden.

Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Wegen der Gefahr eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist die Indikation zu dieser Untersuchung mit potenziell nephrotoxischen Kontrastmitteln jedoch kritisch zu stellen.

Bei diabetischen Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen wird wie unter 3.3.4. a/b verfahren.

Nr.3.3.5.b.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei diabetischen Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe 3.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [272]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.5.b.2	Statement	2017
	Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weitergehende Untersuchungen (z.B. Sonographie und andere bildgebende Verfahren) notwendig.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [170]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.3.5.b.3	Statement	2017
	Bei diabetischen Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen wird wie unter 3.3.4. a/b verfahren.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [272]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.5.c Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Nr.3.3.5.b.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei diabetischen Patienten ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechselsituation sollte kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.3.5.d Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Die diagnostischen Überlegungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen entsprechen generell denen bei jüngeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (3.3.1.d).

Frührezidive (innerhalb von 4 bis 6 Wochen) können durch persistierende Erreger ausgelöst werden. Bei Infektionen nach >4 bis 6 Wochen kann es sich um eine Infektion mit einem anderen Erreger handeln (rekurrierende Harnwegsinfektion). Es sollten eine mangelnde Adhärenz (Compliance) gegenüber den empfohlenen Therapiemaßnahmen, das Auftreten resistenter Erreger oder der Einfluss bisher nicht bekannter Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. In jedem Fall wird eine Urinkultur und Sensibilitätstestung empfohlen. Darüber hinaus sollten bisher nicht bekannte Diabeteskomplikationen (Zystopathie infolge einer diabetischen Neuropathie, Harnkontinenz, Obstruktion) bedacht werden.

3.4 Urinuntersuchung

Diagnostisch schwierig, aber bedeutsam, ist die Abgrenzung einer Kontamination oder Besiedlung von einer tatsächlichen Infektion. Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist bei entsprechender Anamnese und typischen Beschwerden die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur und deren Beurteilung. Hierfür waren die Erkenntnisse von Kass [283] hilfreich, der zeigte, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter mit einer Pyelonephritis deutlich höhere Urinerregerzahlen aufwiesen als Personen ohne Symptome einer Harnwegsinfektion.

Das bislang übliche Kriterium zur mikrobiologischen Diagnose einer Harnwegsinfektion beinhaltet den Nachweis einer Erregerzahl von >10⁵ KBE (koloniebildende Einheiten)/ml

von typischen Uropathogenen. Die allgemein als Standard akzeptierte [434] und von Kass als Grenzwert angegebene Zahl von 10^5 KBE/ml Urin (sogenannt „signifikante Bakteriurie“) wurde später für andere Patientenkollektive und in Abhängigkeit von der Art der Ergebnisse und klinischen Befunde zu niedrigeren Erregerzahlen hin korrigiert [74,295,380,508,563]. Der Grenzwert von 10^5 KBE/ml bei Mittelstrahlurin ist auch bei Frauen mit Verdacht auf Harnwegsinfektion, den entsprechenden Symptomen und Entzündungszeichen nicht als absolute Grenze anzusehen [508]. Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (**Tabelle 7**), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene [295].

Daraus folgt, dass in medizinischen Laboren ab einer Erregerzahl von 10^3 KBE/ml eine Bestimmung der Erreger (und ggf. eine Resistenztestung) vorgenommen werden sollte. Dies ist in vielen Laboren in Deutschland noch nicht üblich [16, 483].

Für Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten gilt jede Erregerzahl mit Uropathogenen als klinisch signifikant. Deshalb sollten Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten so angelegt werden, dass bereits Erregerzahlen von 10^2 KBE/ml sicher abgelesen werden können.

Tabelle 7 Diagnostische Wertigkeit verschiedener Grenzwerte für eine signifikante „coliforme“ Bakteriurie bei Frauen mit akuter Symptomatik

Mittelstrahlurin (KBE/ml Coliforme)	Sensitivität	Spezifität	Vorhersagewert	
			Positiv	Negativ
10^3	0,95	0,85	0,88	0,94
10^4	0,81	0,90	0,90	0,82
10^5	0,51	0,99	0,98	0,65

Die Schwellenwerte für eine klinisch „signifikante Bakteriurie“ berücksichtigen Art (pathogener, möglicherweise pathogener Erreger oder übliche Kontaminante) und Anzahl der verschiedenen Erreger (Rein- oder Mischkultur) sowie neben der Verdachtsdiagnose Geschlecht, Alter, zu Grunde liegende Erkrankungen und bestehende Therapien [74,107,295,380,428].

Die Grenzwerte für die Erregerzahlen uropathogener Erreger (aus Mittelstrahlurin) können nach Fünfstück [168] und Kouri [295] wie in **Tabelle 8** dargestellt zusammengefasst werden.

Tabelle 8 Grenzwerte zur Diagnose unterschiedlicher Harnwegsinfektionen und der asymptomatischen Bakteriurie

Diagnose	Bakterien-nachweis	Uringewinnung
Akute unkomplizierte Zytitis bei Frauen	10^3 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	10^4 KBE/ml	Mittelstrahlurin
Asymptomatische Bakteriurie	10^5 KBE/ml	Bei Frauen: Nachweis in zwei konsekutiven Mittelstrahlurinkulturen Bei Männern: in einer Mittelstrahlurinkultur Bei Gewinnung durch Katheter und einzelner Bakterienspezies: 10^2 KBE/ml

Nr.3.4.1	Statement	2017
	Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist bei entsprechender Anamnese und typischen Beschwerden die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur und deren Beurteilung.	
Evidenzgrad V	Literatur: [295]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.4.2	Statement	2017
	Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (Tabelle 8), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene.	
Evidenzgrad V	Literatur: [198]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8
Nr.3.4.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Für Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten gilt jede Erregerzahl mit Uropathogenen als klinisch signifikant. Deshalb sollten Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten so angelegt werden, dass bereits Erregerzahlen von 10^2 KBE/ml sicher (mindestens 10 identische Kolonien) abgelesen werden können.	
Evidenzgrad V	Literatur: [16,295]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.4.1 Uringewinnung

Die „beste“ Art der Uringewinnung ist seit Jahren Gegenstand einer intensiven Debatte. Die ideale Technik sollte einfach und zuverlässig sein, dabei gleichzeitig nur ein geringes Schadensrisiko für die Patienten aufweisen. Es darf vermutet werden, dass die Kontaminationsraten bei der Uringewinnung von 1 bis 6 ansteigen:

1. suprapubische Aspiration
2. urethraler Einmalkatheter
3. Mittelstrahlurin nach Reinigung der Genitalien
4. Mittelstrahlurin ohne vorherige Reinigung
5. Uringewinnung ohne weitere Anleitung
6. in häuslicher Umgebung gewonnene Urinprobe.

In einem aktuellen systematischen Review [223] wurden diese Techniken bei nicht schwangeren Frauen mit Symptomen einer Harnwegsinfektion miteinander verglichen. Die Autoren schlussfolgerten, dass es keine Evidenz für die Bevorzugung einer Uringewinnungsmethode gibt. Allerdings handelt es sich dabei um eine indirekte Evidenz. In einer diagnostischen Studie von Hooton et al [229] erfolgte ein direkter Vergleich von Mittelstrahlurin (nach Reinigung der Genitalien) mit Katheterurin. In

Bezug auf durch *Escherichia coli* verursachte Zystitiden fand sich eine hohe Korrelation der Methoden, für den Nachweis von Enterokokken und Gruppe B-Streptokokken gilt diese hohe Korrelation nicht.

Die Akzeptanz einer geringeren Spezifität im Spontanurin führt nach dem systematischen Review von Holm [223] zu einem Anstieg der Überdiagnosen zwischen 5% bis 10%, allerdings unter Vermeidung der Risiken einer invasiveren Uringewinnung.

Diese Ausführungen gelten nur für die Standardgruppe. Bei allen anderen Gruppen sollten die gängigen Empfehlungen 3.4.1.5 mit dem Ziel der Reduktion von Kontaminationen berücksichtigt werden.

Zur Urindiagnostik ist der erste Morgenurin am besten geeignet. Im Idealfall sollten zwischen Gewinnung der Urinprobe und letzter Miktion mindestens 4 Stunden liegen. Der Urin sollte möglichst vor Beginn einer antibakteriellen Therapie gewonnen werden. Der Nachweis von Bakterien (Art und Anzahl) sowie möglicherweise das Ergebnis der Teststreifenuntersuchung kann durch z.B. genitale und/oder urethrale Kontaminationen nachteilig beeinflusst werden. Dies gilt insbesondere bei geringeren Erregerzahlen als 10^5 KBE/ml. Gängige Empfehlungen mit dem Ziel der Reduktion von Kontaminationen sind [22, 23, 319]

- a) das Spreizen der Labien
- b) die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau bzw. der Glans penis des Mannes mit Wasser
- c) die Gewinnung von Mittelstrahlurin

Zu (a): Ob bei jungen Frauen ein Spreizen der Labien zu einer verringerten Kontaminationsrate führt, ist zwar umstritten [22, 319], aufgrund der einfachen Durchführung jedoch zu empfehlen.

Zu (b): Eine sorgfältige Reinigung um den Meatus urethrae kann die Häufigkeit falsch positiver Urinkulturen deutlich reduzieren (um mindestens 20% bei Schwangeren [410], um mindestens 10% bei älteren Frauen [391]). Dieser Effekt konnte jedoch in anderen Studien - bei sofortiger Anlage der Urinkultur - nicht nachgewiesen werden [58, 376].

Zu (c): Unter Berücksichtigung der aktuellen Bewertungsmaßstäbe weitgehend unumstritten ist die Zweckmäßigkeit der Gewinnung von Mittelstrahlurin beim Mann [322,323,391].

Die in **Tabelle 8** (siehe Kapitel 4 Urinuntersuchung) genannten Grenzwerte sind ausschließlich auf Mittelstrahlurin anwendbar. Grenzwerte für andere Entnahmetechniken sind wegen des individuell unterschiedlichen Kontaminationsrisikos schwer zu ermitteln.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass für eine orientierende Urinuntersuchung (z.B. mittels Teststreifen) bei entsprechender Fragestellung auf eine Gewinnung von Mittelstrahlurin (zugunsten Spontanurin) sowie auf eine Reinigung des Introitus vaginae bzw. der Glans penis verzichtet werden kann.

Für weiterführende laborchemische und/oder mikrobiologische Untersuchungen sollten die Kontaminationen durch Urethral- und/oder Umgebungsflora möglichst gering gehalten werden.

Bei entsprechender klinischer Indikation, z.B.

- Schwierigkeiten hinsichtlich einwandfreier Uringewinnung durch Mittelstrahlurintechnik
 - nicht exakt klassifizierbarer mikrobiologischer Befund, insbesondere bei Mischkulturen
 - unklarer Leukozyturie
- kann die Gewinnung von Blasenpunktionsurin oder Katheterurin (Einmalkatheterisierung) erwogen werden [176].

Nr.3.4.4	Statement	2017
	Für Patienten und Patientinnen, die nicht zur Standardgruppe gehören, sind die gängigen Empfehlungen mit dem Ziel der Reduktion von Kontaminationen <ul style="list-style-type: none"> - das Spreizen der Labien - die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau bzw. der Glans penis des Mannes mit Wasser - die Gewinnung von Mittelstrahlurin 	
Evidenzgrad IV	Expertenkonsens basierend auf: <ul style="list-style-type: none"> - das Spreizen der Labien: [22,319] - die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau bzw. der Glans penis des Mannes mit Wasser: [391,410] - die Gewinnung von Mittelstrahlurin: [322,323,391] 	
	Konsens	Abstimmung: 13/16

Nr.3.4.5	Statement	2017
	Für eine orientierende Urinuntersuchung (z.B. mittels Teststreifen) kann bei entsprechender Fragestellung auf eine Gewinnung von Mittelstrahlurin (zugunsten von Spontanurin) sowie auf eine Reinigung des Introitus vaginae bzw. der Glans penis verzichtet werden.	
Evidenzgrad IV	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.6	Statement	2017
	Weiterführende laborchemische und/oder mikrobiologische Untersuchungen erfordern jedoch eine exakte Gewinnung und Verarbeitung des Urins, in der Regel von Mittelstrahlurin. Kontaminationen durch Urethral- und/oder Umgebungsflora sind hierbei gering zu halten.	
Evidenzgrad IV	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.4.2 Urindiagnostische Verfahren

Urinproben sind grundsätzlich unverzüglich zu verarbeiten [447]. Für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik gilt zusätzlich: Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe ist der Urin gekühlt bei 2° bis 8°C zu lagern. Der

Urin muss dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann.

3.4.2.a Urinteststreifen

Urinteststreifen gehören zu den am häufigsten eingesetzten diagnostischen Hilfsmitteln. Vor dem Einsatz eines Teststreifens müssen die Einschränkungen dieses Tests bedacht werden. Sie liegen darin, dass ein Test positiv ausfällt, obwohl der Patient nicht erkrankt ist (falsch positiv) oder bei einem Erkrankten negativ ausfällt (falsch negativ). Zu den Ursachen für falsch positive oder falsch negative Ergebnisse siehe **Tabelle 9**.

Tabelle 9 Störfaktoren für falsch positive und falsch negative Ergebnisse beim Einsatz von Urinteststreifen

	Leukozyten-Esterase	Nitrit
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none"> -Kontamination mit Vaginalflüssigkeit -Antibiotika [36] <ul style="list-style-type: none"> - Meronem - Imipenem - Clavulansäure -Formaldehyd 	<ul style="list-style-type: none"> -langes Stehenlassen des Urins -Farbstoff im Urin (z.B. Rote Beete)
Falsch negativ	<ul style="list-style-type: none"> -Vitamin C -Doxycyclin -Reaktionsfarbe wird überdeckt durch <ul style="list-style-type: none"> - hohe Konzentrationen an Bilirubin - hohe Konzentrationen an Nitrofurantoin -Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch <ul style="list-style-type: none"> - Eiweißausscheidung > 5g/l - Glukoseausscheidung >20g/l -Borsäure -Antibiotika <ul style="list-style-type: none"> - Cefalexin - Gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> -Luftexposition -ungenügende Blasenverweilzeit -stark verdünnter Urin -sehr saurer Urin -hohe Konzentration an Urobilinogen -nitratarme Kost -Vitamin C -Kein Ansprechen bei fehlender Nitrat-Reduktase des Erregers

Testprinzip und Einschränkungen verschiedener Testfelder

Leukozyten

Dieser Test weist durch Nachweis von Granulozyten-Esterasen auf eine mögliche Entzündung hin. Infektionen im Genitalbereich (z.B. Kolpitis) können infolge Kontaminationen, abhängig von der Art der Materialgewinnung, ebenfalls zu einem positiven Testergebnis führen. Dadurch verringert sich die Spezifität für den Nachweis einer Harnwegsinfektion. Der Test wird u.a. durch Borsäure (Stabilisator in manchen Urinentnahmebestecken) falsch negativ.

Nitrit

Dieser Test ist an das Vorhandensein bestimmter Erreger gebunden. Einige Bakterien (Gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli*, Klebsiellen, etc.) reduzieren Nitrat zu Nitrit mit Hilfe des Enzyms Nitrat-Reduktase. Ein positives Ergebnis setzt eine bestimmte Bakterienkonzentration voraus. Diese ist erst nach einer entsprechenden Verweilzeit in der Blase (>4 Stunden) gegeben. Eine Urinuntersuchung bei kürzerer Blasenverweilzeit (z.B. durch Pollakisurie) erhöht damit das Risiko eines falsch negativen Befundes.

Einige Pseudomonaden und Gram-positive Erreger (Enterokokken und Staphylokokken) bilden keine nachweisbare Nitrat-Reduktase, werden also durch diesen Test auch nicht erfasst. Der Nitrit-Test ist bei frisch untersuchtem Urin insgesamt sehr spezifisch, aber wenig sensitiv (**Anhang Tabelle 2a**).

Blut/Protein

Der Nachweis von Blut zeigt eine hohe Sensitivität zur Entdeckung einer Harnwegsinfektion, ist jedoch wenig spezifisch, LR (1,4/0,2).

Da die Abklärung der Mikrohämaturie nicht Gegenstand der Leitlinie ist, erfolgt keine weitere Darstellung.

Der Nachweis von Protein besitzt keine klinische Bedeutung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion [327].

Tabelle 10 Vorgehen bei verschiedenen Teststreifenergebnissen bei symptomatischen Patienten

Teststreifenergebnis	Diagnosestellung
Nitrit positiv, Leukozyten-Esterase positiv <i>oder</i> Nitrit positiv, Leukozyten-Esterase negativ <i>oder</i> Leukozyten-Esterase positiv, Blut positiv	Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, keine weitere Diagnostik
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase positiv	Harnwegsinfektion wahrscheinlich
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase negativ	Harnwegsinfektion weniger wahrscheinlich

Diagnose einer Harnwegsinfektion

Bei typischer Anamnese (Schmerzen beim Wasserlassen, Pollakisurie, imperativer Harndrang, Ausschluss von pathologischem Fluor vaginalis) ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion so hoch, dass der zusätzliche Einsatz eines Teststreifens nur zu einer geringen Verbesserung der Diagnosesicherheit führt [41,292].

Wenn die Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht so eindeutig ist (zum Beispiel: keine Schmerzen beim Wasserlassen, nur Pollakisurie) kann ein Teststreifen die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer Harnwegsinfektion erhöhen, wenn:

- Leukozyten und Nitrit positiv sind *oder*
- nur Nitrit oder Nitrit und Blut positiv sind *oder*
- Leukozyten und Blut positiv sind.

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.

In diesen Fällen wird die Diagnose einer Harnwegsinfektion wahrscheinlicher. Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz eines Teststreifens ist immer eine niedrige Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie (die z.B. bei alten Menschen nicht mehr gegeben ist).

Ausschluss einer Harnwegsinfektion

Je weniger typische Symptome vorhanden sind, desto unwahrscheinlicher wird die Diagnose einer Harnwegsinfektion. Auch das Vorhandensein von pathologischem Fluor vaginalis/vaginalen Beschwerden verringert die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion [41, 183, 292]. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Kollektiv mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für sexuell übertragbare

Infektionen, vaginale Beschwerden oder das Vorhandensein von pathologischem Fluor vaginalis die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion nicht reduzierten [254].

Bei neu aufgetretenem Fluor vaginalis sollte differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Infektion gedacht werden.

Auch unter sorgfältiger Beachtung von typischen Beschwerden und Einsatz von Teststreifen sind falsch negative und falsch positive Ergebnisse in bis zu einem Drittel der Fälle nicht zu vermeiden [327]. Der vollständige Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist daher auch durch eine Kombination von Klinik und negativem Teststreifenergebnis nicht möglich [41, 292, 327, 328, 347].

Nr.3.4.7	Statement	2017
	Der vollständige Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist auch durch eine Kombination von Klinik und negativem Teststreifenergebnis nicht möglich.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [42,327]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.8	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 7/8

Nr.3.4.9	Statement	2017
	Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit, kann ein negativer Test auf Nitrit/Leukozyten eine Harnwegsinfektion mit ausreichender Sicherheit ausschließen.	
Evidenzgrad IIa	Literatur: [352,356]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.3.4.10	Statement	2017
	Der Nachweis von Blut, Leukozyten und Nitrit erhöht unabhängig voneinander die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion. Die Kombination der positiven Befunde erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose weiter.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [292,326,356]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

3.4.2.b Urinmikroskopie

Bislang durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten zum Stellenwert der Mikroskopie (Untersuchung von Nativurin, Urinsediment, mit und ohne Gram-Färbung) in der Diagnostik von Harnwegsinfektionen konstatieren übereinstimmend, dass aufgrund der Heterogenität der Studien zur Mikroskopie allgemeine Aussagen schwer zu treffen sind [189,316,570]. Ein wesentlicher Aspekt spielt vermutlich die Erfahrung und Kompetenz des Untersuchers. Bei entsprechender Erfahrung kann mit der Urinmikroskopie eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden [570]. Untersuchungsergebnisse aus Laboren können nicht ohne weiteres auf die Situation in der hausärztlichen Praxis übertragen werden. Insbesondere ist bekannt, dass bei Auswertung in der Allgemeinpraxis sowohl die Teststreifenmethode als auch die Urinmikroskopie weniger verlässlich sind, als wenn sie in einem (größeren) Labor durchgeführt werden [576]. Eine Evaluation der Mikroskopie im hausärztlichen Setting zeigte eine hohe diagnostische Genauigkeit in Praxen, die in der Urinmikroskopie erfahren waren [48].

Bei der Mikroskopie werden verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt.

- Zentrifugierter/nicht zentrifugierter Urin
- Gram-Färbung/keine Gram-Färbung

Empfohlene, aber zeitaufwendige Routinemethode für die Leukozytenzählung ist - neben automatisierten Systemen - die Kammerzählung unzentrifugierten Urins (z.B. Fuchs-Rosenthal-Zählkammer). Da die Zentrifugation zu einem Verlust von 20% bis 80% der Erythrozyten und Leukozyten führen kann [171], sind Sedimentbestimmungen zur Quantifizierung wenig geeignet. Durch die bei der Sedimentherstellung verwendete vergleichsweise niedrige Beschleunigung (ca. 400 g) wird die Bakterienkonzentration hingegen weniger nachhaltig beeinflusst, so dass zur Visualisierung von Bakterien und Bestimmung ihrer Zahl sowohl unzentrifugierter Urin als auch Sediment eingesetzt werden kann. Die Färbung nach Gram verstärkt die visuelle Erkennbarkeit und erlaubt eine sehr grobe Zuordnung der Bakterien. Eine Gram-Färbung ebenso wie der Einsatz eines Phasenkontrastmikroskops erhöhen die diagnostische Genauigkeit [80].

Leukozyten

Als cut off wird meist der Nachweis von >10 Leukozyten/mm³ benutzt. Eine systematische Übersichtsarbeit ergab für diese Untersuchung eine Spannweite der Sensitivität zwischen 36,6% (Spezifität 31,5%) bis zu 96% (Spezifität 100%) [570]. Insbesondere zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion scheint der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten geeignet zu sein (NPV 94,7%) [570].

Bakterien

Verfahrensbedingt werden durch den mikroskopischen Bakteriennachweis erst Erregerzahlen $>10^5$ /ml erfasst [574] (**Tabelle 11**). Das Zentrifugieren des Urins für den mikroskopischen Nachweis von Bakterien führt dabei nicht zu einer größeren Genauigkeit der Diagnose [570].

Ohne Gram-Färbung

In einer Untersuchung in dänischen Hausarztpraxen hatte die Urinmikroskopie eine hohe Wiederfindungsrate von 95% (KI 92-98%) [48].

Mit Gram-Färbung

Die Untersuchung eines zentrifugierten Urins mit Gram-Färbung auf das Vorhandensein von Bakterien erreichte beim Screening asymptomatischer Schwangerer eine Sensitivität von 100% (KI 88-100%), allerdings nur eine Spezifität von 7,7% (KI 5,6-10,5%). Dagegen hatte die mikroskopische Untersuchung auf das Vorhandensein von Leukozyten und Bakterien (ohne Färbung) eine Sensitivität 80,6% (KI 63,4-91,2%) und eine Spezifität von 71,5% (KI 67,3-75,4%) [351].

Für die Kombination (Zentrifugieren und Gram-Färbung) ergab eine systematische Übersichtsarbeit Sensitivitäten zwischen 52,4% (Spezifität 40%) und 100% (Spezifität 99,7%) [351].

Je höher die Bakteriendichte ist, desto eher ist auch die Gram-Färbung positiv [412]. Bei ausreichender Erfahrung und regelmäßiger Qualitätskontrolle kann die Mikroskopie zur Klärung der Frage, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt, eingesetzt werden.

Tabelle 11 Sensitivität, Spezifität und positiver/negativer prädiktiver Wert verschiedener Urinverarbeitungen für die Diagnostik von Harnwegsinfektionen

Material, KBE	Parameter [%]			
	Sensitivität	Spezifität	Prädiktiver Wert	
			Positiv	Negativ
Nicht zentrifugierter Urin				
Mikroskopie (> 1 Bakterium/BF)	96	95	54	100
Mikroskopie (> 5 Bakterien/BF)	91	99	93	99
Kultur $\geq 10^5$ KBE/ml	81-97	71-96	31-90	92-100
Kultur $\geq 10^4$ KBE/ml	86-96	75-99	59-98	80-99
Zentrifugierter Urin				
Kultur $\geq 10^5$ KBE/ml	92-100	8-94	7-77	98-100
Kultur $\geq 10^4$ KBE/ml	74	86	78	84
Kultur $\geq 10^3$ KBE/ml	63	91	89	69

BF = Blickfeld; KBE = Kolonie bildende Einheiten

Nr.3.4.11	Statement	2017
	Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [570]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.12	Statement	2017
	Das Zentrifugieren des Urins für den mikroskopischen Nachweis von Bakterien führt dabei nicht zu einer größeren Genauigkeit der Diagnose.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [570]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.13	Statement	2017
	Zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten geeignet.	
Evidenzgrad IIIb	Literatur: [570]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.4.2.c Eintauchnährboden

Eintauchtests bestehen aus einem zweiseitig mit Nährböden beschichteten Plastikstab, der vollständig in den Urin eingetaucht werden muss. Meist handelt es sich um eine Kombination aus CLED- und MacConkey-Agar Nährböden.

Eintauchnährböden (dipslides) sind in erster Linie geeignet, um negative Befunde oder ein signifikantes Wachstum von *Escherichia coli* anzuzeigen [16, 115]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Erregerzahlen $\leq 10^4$ KBE/ml nicht sicher erfasst werden [176, 292]. Ihr Einsatz ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine direkte Weiterleitung in das Labor nicht möglich ist, sie erfordern allerdings eine 24-stündige Inkubation. Die unter Laborbedingungen ermittelten Werte zu Sensitivität und Spezifität können unter hausärztlichen Bedingungen nicht reproduziert werden. In diesem Setting wurde eine Sensitivität von 73% (KI 66–80%) und eine Spezifität von 94% (KI 88–98%) ermittelt [576].

Generell ist für die Diagnose einer Harnwegsinfektion der Informationsgewinn eines Eintauchnährbodens in Ergänzung zu Anamnese und Teststreifen in einer diagnostischen Studie insgesamt so gering, dass die Autoren forderten, auf diesen Test zu verzichten [292].

Für die Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren wird eine Sensitivität von 98,0% und eine Spezifität von 99,6% berichtet [363].

Die Kombination eines Eintauchnährbodens mit einer Prüfung der Resistenz ist in einigen skandinavischen Ländern üblich. Die Evaluation des Flexikult Systems wird gerade im Rahmen einer klinischen Studie untersucht [33].

Nr.3.4.14	Statement	2017
	Der Ausschluss einer Bakteriurie mit höheren Erregerzahlen ($\geq 10^3$ /ml) ist mit Eintauchnährböden möglich.	
Evidenzgrad Ia		
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.4.2.d Urinkultur

Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik sind unverzüglich zu verarbeiten. Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe, ist der

Urin gekühlt bei 2° bis 8°C zu lagern. Der Urin muss dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann. Indikationen für die Durchführung einer Urinkultur (Erregerzahlbestimmung, Differenzierung und Empfindlichkeitsprüfung) sind in **Tabelle 12** und im Entscheidungsbaum **Abbildung 5** zusammengefasst [176].

Tabelle 12 Mögliche Indikationen zur Urinkultur

A.	Asymptomatische Patienten
-	Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (Z.n. Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux)
-	nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen
B.	Symptomatische Patienten
-	alle Patienten mit klinischem V.a. Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis
-	Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten
-	Anzeichen einer komplizierten Harnwegsinfektion
-	Anzeichen einer nosokomialen Harnwegsinfektion
-	Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie
-	Fieber oder Sepsis unklarer Genese
C.	Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen
-	vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen
-	in der Schwangerschaft
-	bei Immunsuppression
-	bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen, z.B. Meningomyelozele
-	bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

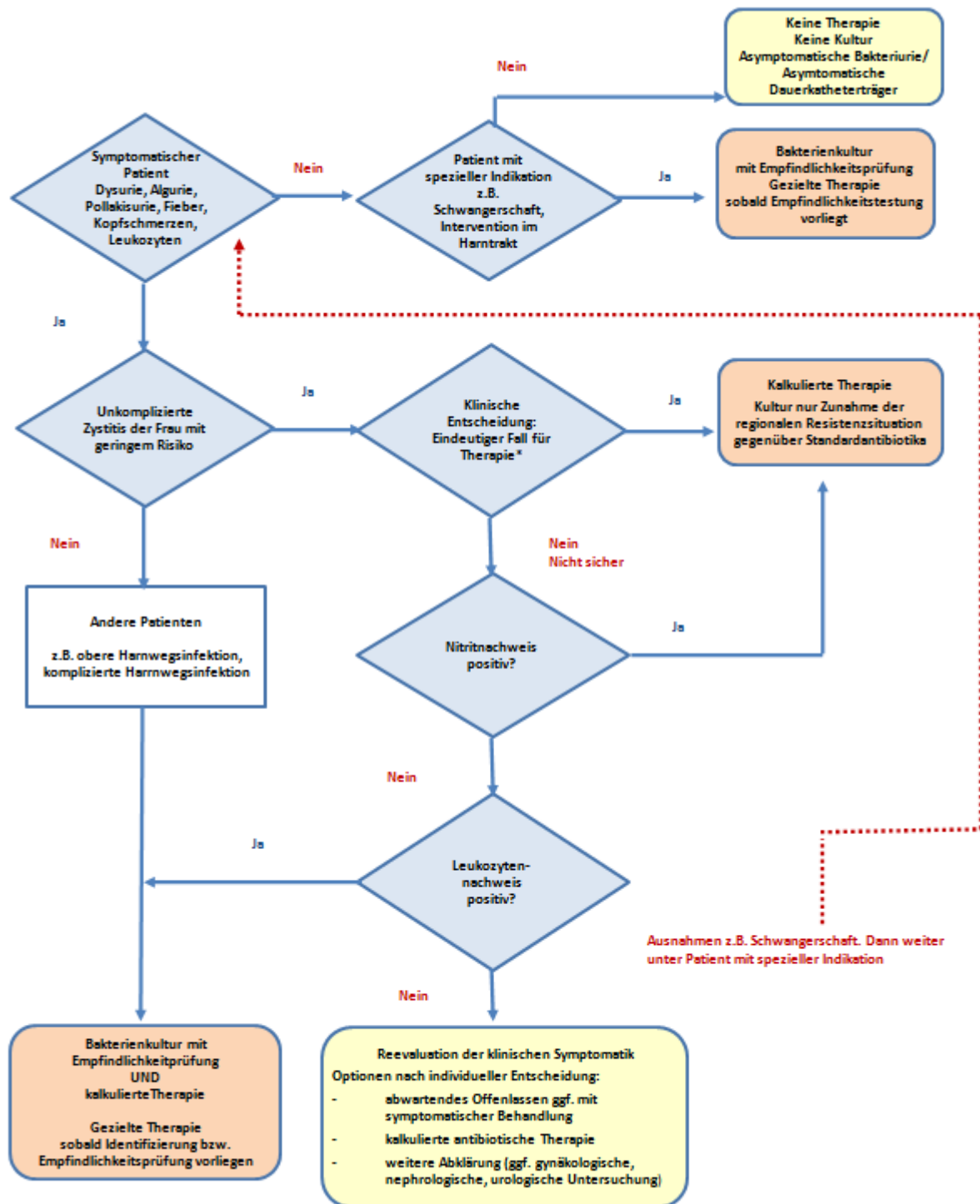
3.4.2.e Automatisierte Sedimentanalytik (Flow Cytometry)

Sowohl in großen Kliniken als auch in niedergelassenen Laboratorien werden in der Urinsedimentdiagnostik zunehmend Partikelzählgeräte (Flow Cytometry) eingesetzt. Diese Systeme können Zellen, Partikel und Bakterien im Urin erfassen und zählen. Zusätzlich sind einzelne Systeme auch in der Lage, die identifizierten Strukturen einzeln oder als Sedimentbild darzustellen und zu klassifizieren. Der Vorteil solcher Systeme im Vergleich zur herkömmlichen manuellen mikroskopischen Sedimentanalyse liegt in der vom Untersucher unabhängigen Erkennung der Zellen und Partikel, in der Schnelligkeit der Befunderstellung (keine Zentrifugation, keine manuelle Mikroskopie) und der Befunddokumentation [584].

Mittels logischer Verknüpfung der Ergebnisse beider Systeme (Teststreifen, Partikelzähl- und Differenzierungsgerät) kann darüber hinaus ein Abgleich der Ergebnisse mit Prüfung der Konsistenz (z.B. Teststreifen auf Blut 3-fach positiv - Erythrozytenzahl normal) erfolgen.

Aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Systeme sowie methodischen Schwächen der bislang durchgeführten Studien ist nach einer Metaanalyse [496] eine abschließende Bewertung der diagnostischen Genauigkeit dieser Systeme noch nicht möglich. Möglicherweise wird eine „automatisierte“ Sedimentanalytik zukünftig einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung der Harnanalytik insbesondere bei der Diagnostik einer Harnwegsinfektion [496] liefern. Ein primäres Screening eingesandter Urinproben durch die Flow Cytometry ist geeignet, die Anzahl benötigter Urinkulturen deutlich zu reduzieren [275,278].

Abbildung 5 Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)



*Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.

Wegen der stark gestiegenen Prävalenz multiresistenter Erreger, insbesondere bei nosokomialen, aber auch bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen (z. B. hohe Cotrimoxazol- und zunehmende Fluorchinolon-Resistenzen bei *Escherichia coli*), ist die Bedeutung der Urinkultur gestiegen. Die quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und Empfindlichkeitsprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Infektionen eine unentbehrliche Voraussetzung für eine gezielte und letztlich erfolgreiche Therapie. Dem häufig ungezielten Einsatz von Antibiotika, eine der Hauptursachen für die Resistenzzunahme Harnwegsinfektions-assoziiierter Bakterien und der damit verbundenen unvermeidlich zunehmenden Rate an Therapieversagern, kann u.a. durch eine schnellere, gleichzeitig gründlichere Erregerdiagnose und Resistenztestung entgegengewirkt werden.

Ein „Urin-Screening“ bei klinisch unauffälligen Patienten ist dagegen nicht gerechtfertigt (Ausnahmen: z.B. vor erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden interventionellen Eingriffen an den Harnwegen).

Fehlbefunde bei der Urinkultur entstehen am häufigsten im Bereich der Präanalytik:

- aufgrund ungezielter Indikationsstellungen bzw. mangelhafter klinischer Angaben
- durch mangelhafte Einweisung des Patienten in die Urinprobengewinnung
- durch eine zu lange Lagerung des Urins
- durch die Verwendung von Transportmedien (z.B. Borsäure-haltige Systeme), die lange Lagerungszeiten überbrücken sollen, aber in vielen Fällen die Ergebnisse unkontrollierbar verfälschen
- durch eine unzureichende Gesamtbeurteilung dieser Faktoren durch Ärzte in Labor und Klinik/Praxis.

Methoden der mikrobiologischen Urinuntersuchung und die Interpretation der Ergebnisse sind ausführlich in dem gemeinsam von einem Expertengremium mehrerer Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Mikrobiologie und Hygiene (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGI), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG)) erarbeiteten Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandard [MIQ] dargestellt [176].

Nr.3.4.15	Statement	2017
	Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik sind unverzüglich zu verarbeiten. Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe, ist der Urin gekühlt bei 2° bis 8°C zu lagern. Der Urin muss dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [176]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.16	Statement	2017
	Die quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und -empfindlichkeitsprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine unentbehrliche Voraussetzung für eine gezielte und letztlich erfolgreiche Therapie.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

3.4.2.f Bildgebende Diagnostik und Endoskopie

Zur Abklärung komplizierender Faktoren gilt die Sonographie der Nieren und Harnwege als primäre bildgebende Diagnostik. Die Sonographie sollte bei Verdacht auf funktionelle (z.B. Restharn) oder anatomische Abnormitäten, bei Zustand nach Verletzungen (z.B. Geburtsverletzungen) oder Urolithiasis als primäre bildgebende Diagnostik erfolgen. Bei prämenopausalen Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sind anatomische oder funktionelle Veränderungen des Harntraktes jedoch selten; sie manifestieren sich in der Regel bereits im Kindesalter. Deshalb sollten weiterführende bildgebende Untersuchungen mit entsprechender Fragestellung gezielt erfolgen [162], wenn sich aufgrund der sorgfältig durchgeführten Anamnese ein Verdacht auf komplizierende Faktoren ergibt. Die routinemäßige Zystoskopie ist bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen nicht indiziert [309,541].

Nr.3.4.17	Statement	2017
	Zur Abklärung komplizierender Faktoren gilt die Sonographie der Nieren und Harnwege als primäre bildgebende Diagnostik.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.3.4.18	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte keine routinemäßige Zystoskopie erfolgen.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [309,541]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 16/16

3.4.2.g Differenzialdiagnosen

Plazebo-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen gefährliche Verläufe nicht zu befürchten sind [72,462]. In anderen Patientengruppen können jedoch abwendbar gefährliche Verläufe auftreten, wie z.B. bei Schwangeren, Kindern, Männern, geriatrischen Patienten.

Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD= sexually transmitted diseases) können sich mit ähnlichen Beschwerden wie eine Harnwegsinfektion äußern. Bei Frauen ist der wichtigste anamnestische Hinweis für das Vorliegen einer STD das Vorhandensein von pathologischem Fluor vaginalis, ein weiterer Risikofaktor ist >1 Sexualpartner in den letzten 12 Monaten. Bei einer Urethritis/Zervizitis stellt eine Adnexe-beteiligung mit dem Risiko von Fertilitätsstörungen einen abwendbar gefährlichen Verlauf dar [422].

Daneben können weitere abwendbar gefährliche Verläufe bei Vorliegen einiger Differenzialdiagnosen von Bedeutung sein. Bei nicht eindeutiger Klinik, untypischen Beschwerden und negativer Urinkultur sollten daher frühzeitig andere Diagnosen (wie eine Chlamydien-Infektion) in Erwägung gezogen werden. Vgl. dazu auch die Leitlinie zur Diagnostik und Beratung bei sexuell übertragbaren Erkrankungen der AWMF [473].

3.4.2.h Diagnostische Strategien

In verschiedenen Untersuchungen ist versucht worden, die Genauigkeit der Diagnose durch die Entwicklung von Strategien zu verbessern (**Tabelle 13**).

Tabelle 13 Verschiedene Strategien der Diagnostik bei der unkomplizierten Zystitis

Quelle	Erregerzahl KBE/ml	Prävalenz	Strategie	Sensitivität/ Spezifität
Mclsaac 2007 [349]	>10 ²	63%	1. Brennen oder Unbehagen (discomfort) beim Wasserlassen 2. Nachweis von Leukozyten (>Spur) 3. Jeder Nachweis von Nitrit Positiv wenn 2 oder mehr Kriterien erfüllt sind	Sens. 80,3% Spez. 53,7%
Winkens 2003 [576]	>10 ⁵	62%	Einsatz eines Eintauchnährbodens nach vorausgegangenem negativem Nitrit-Test, Ablesen nach 24h	Sens. 64,9% Spez. 94,8%
Little 2006 [327]	>10 ³	62,5%	1. Schmerzen beim Wasserlassen 2. Nykturie 3. Unangenehmer Geruch 4. Urin trübe 5. Nitrit positiv 6. Blut und Leukozyten positiv Positiv wenn 2 oder mehr Kriterien erfüllt sind	Sens. 65% Spez. 69%
Little 2006 [327]	>10 ³	62,5%	Nachweis von Nitrit oder Blut und Leukozyten mit Teststreifen*	Sens. 77% Spez. 70%
Mclsaac 2002 [348]	>10 ⁴	53%	1. Beschwerden seit 1 Tag 2. Schmerzen beim Wasserlassen 3. Nachweis von Leukozyten oder Nitrit	Sens. 81,3% Spez. 64,5%
Knottnerus 2013 [292]	>10 ³	61%	Basierend auf der Anamnese 1. Vermutet die Patientin einen HWI 2. Bestehen mindestens erhebliche Schmerzen beim Wasserlassen 3. Bestehen vaginale Beschwerden? erfolgt eine Klassifikation der Wahrscheinlichkeit. Nur bei mittlerer Wahrscheinlichkeit (30% bis 70%) erfolgte ein Teststreifen auf Nitrit/Blut.	83% der Patientinnen können damit der korrekten Risikogruppe (HWI Wahrscheinlichkeit <30% oder >70% zugeordnet

				werden
Little 2010 [326]	$\geq 10^3$	66%	Score aus dem Teststreifen (Nitrit = 2, Leukozyten = 1,5, Blut = 1)	Score ≥ 2 : Sens. 75% Spez. 66%

* Mit der Regel wurden 75% der Patienten korrekt klassifiziert.

Trotz Berücksichtigung unterschiedlicher Aspekte (Anamnese, Teststreifen) ist die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden sehr hoch. Bei Einsatz eines Algorithmus werden möglicherweise bis zu 30% der Patientinnen unnötig mit einem Antibiotikum behandelt [349]. Von den Frauen, die sich mit Beschwerden beim Wasserlassen in hausärztliche Behandlung begeben, ist bei 50% bis 80% eine Harnwegsinfektion mittels Urinkultur nachweisbar [42,250,327,415,550,576]. Die Schwankungen sind z.T. sowohl mit der Genauigkeit der Anamnese (Berücksichtigung von Frauen mit pathologischem Fluor vaginalis) als auch mit unterschiedlich eingesetztem diagnostischem Goldstandard (Höhe der Erregerzahl) zu erklären. Das bedeutet, dass von den Frauen, die aufgrund von typischen Beschwerden beim Wasserlassen eine hausärztliche Praxis aufsuchen, mindestens jede zweite eine Harnwegsinfektion hat.

Diese Wahrscheinlichkeit ist die Vortestwahrscheinlichkeit. Sie kann durch einen Urinteststreifen weiter gesteigert werden. Der Steigerungsfaktor ist dabei die Likelihood ratio (LR) des entsprechenden Tests. Je höher die LR ist, desto wahrscheinlicher wird die Diagnose (bei positivem Test). Je niedriger die LR, desto unwahrscheinlicher wird die Diagnose (bei negativem Test). Die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion verändert sich bei Vorliegen von klinischen Zeichen und deren Kombinationen [42,327].

Nr.3.4.19	Statement	2017
	Bei nicht eindeutiger Klinik, untypischen Beschwerden, nicht schlüssiger Urinuntersuchung einschließlich negativer Urinkultur, sollen frühzeitig andere Diagnosen in Erwägung gezogen werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

4. Erregerspektrum

Es gibt nur wenige epidemiologische Studien, die in ausreichend großer Zahl nur Erreger von Patientinnen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Zystitis) eingeschlossen haben. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen findet sich *Escherichia coli* als der bei weitem häufigste Erreger und erst mit großem Abstand andere Enterobacteriaceae Spezies und andere Gram-negative Erreger (z.B. Pseudomonaden), sowie Gram-positive Erreger, wie z.B. Staphylokokken und Enterokokken. Die meisten Studien berichten über Erregerstatistiken von Patientinnen mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen. Dabei werden auch Erreger von Patientinnen mit komplizierten Harnwegsinfektionen mit unterschiedlicher, oft nicht nachvollziehbarer Häufigkeit berücksichtigt. Dies kommt dadurch zustande, dass Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis häufig ohne vorherige Urinkultur empirisch behandelt werden bzw. Urinkulturen von diesen Patientinnen nur angelegt werden, wenn die empirische Therapie nicht erfolgreich war, was dann vor allem die Ergebnisse der Erregerempfindlichkeitsprüfung beeinflusst.

In der ECO.SENS Studie wurden explizit nur Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis eingeschlossen. Diese Studie wurde in mehreren europäischen Ländern in den Jahren 1999 und 2000 durchgeführt und erstmals 2003 publiziert [280]. *Escherichia coli* wurde in der europaweiten ECO.SENS Studie mit 77,0% angegeben, *Proteus mirabilis* wurde in 6,3%, *Klebsiella spp.* in 3,1%, andere Enterobacteriaceae in 3,9% gefunden [280].

Bei einer Studie (ARESC) in neun europäischen Ländern und in Brasilien wurden ebenfalls explizit nur Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis sowohl anamnestisch als auch klinisch, einschließlich Urinstatus und -kultur untersucht. Insgesamt wurden 4.384 Patientinnen im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, von denen nach den oben genannten Kriterien 4.264 eine unkomplizierte Harnwegsinfektion und davon in den überwiegenden Fällen eine unkomplizierte Zystitis hatten [389]. Bei etwa 75% der Patientinnen fand sich eine Bakteriurie mit Erregerzahlen von $\geq 10^4$ /ml. Kleinere Erregerzahlen wurden nicht berücksichtigt. In 96,1% lag eine Monoinfektion vor. Das Erregerspektrum der 3.018 Isolate für alle Länder und der 317 Isolate für Deutschland ist in **Tabelle 14** aufgeführt.

Tabelle 14 Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis

Erreger	ARESC Deutschland [560]		ARESC Gesamt [389]	
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	243	76,7	2.315	76,7
<i>Proteus mirabilis</i>	15	4,7	104	3,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	2,5	107	3,5
Enterobacter spp.	4	1,3	34	1,1
Citrobacter spp.	2	0,6	29	1,0
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6	36	1,2
Non Enterobacteriaceae	0	0	6	0,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	2,8	108	3,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	2,2	32	1,1
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4	68	2,3
Enterococcus spp.	8	2,5	123	4,1
Streptococcus spp.	2	0,6	56	1,9
Gesamt	317	100	3018	100

Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* und *Klebsiella pneumoniae*. Andere Erreger sind selten. Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden [389]. Ihre Pathogenität bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist unsicher.

Der *Escherichia coli* Anteil variierte bei unterschiedlichen Patientengruppen zwar signifikant, was auch in einer multivariaten Analyse bestätigt wurde, aber innerhalb relativ kleiner Grenzen (<15% Punkte **Tabelle 15**) und ist daher wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Tabelle 15 *Escherichia coli* Anteil (n, %) bei verschiedenen Patientengruppen [389]

	n	%	p
Alle Patientinnen	2.836	79,3	
Prämenopause ohne Risikofaktoren	1.261	80,8	Standard*
Postmenopause	762	80,3	ns
Rezidivierende Harnwegsinfektionen	257	72,4	0,006
Diabetes mellitus	91	67,0	0,001
Schwangerschaft	125	66,4	0,002
Erregerzahl >10 ⁴ /ml versus 10 ⁵ /ml	2.524	80,3	0,002
Nitrit-Probe negativ versus positiv	709	85,3	0,002
Makrohämaturie	500	85,8	0,002

*Vergleichsstandard

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Uringewinnungsart (Mittelstrahl- vs. Katheterurin), der Körpertemperatur (<37°C vs. 37,0°bis 37,9°C), Patientinnen mit und ohne Obstipation, Prä- oder Postmenopause und sexuell aktiven oder nicht aktiven Patientinnen.

Die Beurteilung der Pathogenität von Enterokokken bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist umstritten, meistens werden sie als Kontaminationen betrachtet. Ihre Häufigkeit wird in einer Arbeit, in der allerdings auch Patientinnen mit komplizierten Harnwegsinfektionen eingeschlossen waren, mit 10,3% angegeben [250], in anderen Studien wurden deutlich geringere Häufigkeiten ermittelt [186,236,280,585]. Angaben zur Häufigkeit von *Staphylococcus saprophyticus* schwanken stark. Bei 16- bis 25-jährigen Frauen in Schweden wurde *Staphylococcus saprophyticus* in 42,3% als Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen gefunden [560]. Aus den USA wurde über eine Häufigkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen von 8% berichtet [208], in Australien wurden 15,2% [487], in Israel nur 0,5% [76], gefunden. Im ECO.SENS Projekt wurden im europäischen Durchschnitt 3% gefunden, wobei die Raten in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich waren. Die höchsten Werte fand man in Irland (6,7%) und Schweden (8,2%) [280]. In der ARESC Studie fanden sich in Deutschland im Durchschnitt 3,5% *Staphylococcus saprophyticus* [389].

Nr.4.1	Statement	2017
	Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist <i>Escherichia coli</i> , gefolgt von <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> und <i>Proteus mirabilis</i> . Andere Erreger sind selten.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [389,560]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

Nr.4.2	Statement	2017
	Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden. Deshalb ist ihre Pathogenität bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen unsicher.	
Evidenzgrad Ic	Literatur: [186,229,236,280,585]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 8/8

5. Erregerempfindlichkeit

Da die Erregerempfindlichkeit zeitlich und örtlich unterschiedlich sein kann, können nur neuere Ergebnisse und Daten, die für Deutschland ermittelt wurden, für Empfehlungen (Leitlinien) herangezogen werden. Aus diesem Grunde werden hierfür die Daten der ARESK Studie [389], der REHIP Studie [482], des RKI [244] sowie der LORE Studie [588] berücksichtigt.

Die Erhebung der ARESK-Daten wurde 2008 in urologischen und einigen gynäkologischen Praxen durchgeführt. Insgesamt wurden in der ARESK Studie für 9 (orale) Antibiotika die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bestimmt: Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Fosfomycin, Mecillinam, Nalidixinsäure, Nitrofurantoin. Das in allgemeinmedizinischen Leitlinien primär empfohlene Trimethoprim wurde nicht untersucht. Die Einteilung für sensibel (S), intermediär (I), resistent (R) erfolgte nach den CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)-Kriterien. In **Tabelle 16a** sind die S/R (I=100-S-R) prozentualen Anteile für *Escherichia coli* und für das gesamte Erregerspektrum aufgeführt [389].

In der REHIP Studie (Resistenzsituation bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung) wurden 2011 die Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen aus 40 Hausarztpraxen über einen Zeitraum von 6 Wochen ermittelt (191 Frauen von 18 bis 96 Jahren). Eingeschlossen wurden alle Frauen >18 Jahren mit dem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion, ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer Antibiotikabehandlung in den vorangegangenen zwei Wochen. Die Testung erfolgte in allen lokalen Laboren auf Trimethoprim, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin und Fosfomycin (**Tabelle 16b**) [482]. Die Einteilung für sensibel (S), intermediär (I) und resistent (R) erfolgte nach den EUCAST Richtlinien.

In der LORE Studie (lokales Resistenzprofil bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen) wurden zwischen März 2014 und Dezember 2015 Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen aus 24 hausärztlichen und gynäkologischen Praxen im Großraum Kiel eingeschlossen und in 4 beteiligten Laboren ausgewertet. Insgesamt wurden 954 Proben (55% mit relevanter Erregerzahl) analysiert. Die Testung für Gram-negative Erreger erfolgte auf Ciprofloxacin, Nitrofurantoin, Fosfomycin, Cefpodoxim, Cotrimoxazol, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin, Cefotaxim, Ceftazidim, und Meropenem (**Tabelle 16b**) [588]. Die Einteilung für sensibel (S), intermediär (I) und resistent (R) erfolgte nach den EUCAST Richtlinien.

Das Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) System des Robert Koch Instituts (RKI) liefert aktuelle Resistenzdaten. In **Tabelle 16c** sind Resistenzdaten gegenüber *Escherichia coli* aus dem Jahr 2015 dargestellt. Die Datenerhebung erfolgte aus allen Urinkulturen (doppelte Testung ausgeschlossen) von Patientinnen ab 18 Jahren,

eingesandt von am Projekt beteiligten niedergelassenen Ärzten in allgemeinärztlichen, internistischen, gynäkologischen und urologischen Praxen. Ambulante Stationen in Krankenhäusern wurden ausgeschlossen. Aus methodischen Gründen erfolgte keine Unterscheidung zwischen asymptomatischer Bakteriurie, unkomplizierter und komplizierter Zystitis. Desweiteren erfolgte keine Erhebung der Erregerzahl oder vorangegangener Antibiotikatherapien. Präsentiert sind die Resistenzdaten gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Cefpodoxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Fosfomycin und Nitrofurantoin. Die Empfindlichkeitstestung erfolgte mehrheitlich nach den EUCAST Richtlinien [244] (Tabelle 16c).

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen wird keine mikrobiologische Diagnostik empfohlen, daher wird der Resistenzanteil aus Routinedaten überschätzt. In der SARHA Studie des RKI wurde in Praxen, deren Proben in ARS eingehen, der Resistenzanteil von ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen untersucht [291].

Der Resistenzanteil von *Escherichia coli* gegenüber Trimethoprim bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen lag bei 14,9% und damit weit unterhalb des Resistenzanteils, der bei der Auswertung der ARS-Daten ermittelt wurde.

**Tabelle 16 a Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen
Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli*
und dem gesamten Erregerspektrum von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus
Deutschland für 9 Antibiotika (Grenzwerte nach CLSI, ARESC Studie [389])**

ARESC-Daten [389]								
Antibiotikum	<i>Escherichia coli</i>				Gesamtes Erregerspektrum			
	sensibel		resistent		sensibel		Resistent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin	144	59,2	85	34,9	157	56,6	105	37,9
Amoxicillin/Clavulansäure	215	88,8	3	1,2	241	87,0	9	3,2
Cefuroxim	222	91,3	1	0,4	274	89,2	7	2,2
Ciprofloxacin	232	95,4	11	4,5	291	92,3	21	6,6
Cotrimoxazol	180	74,0	63	25,9	227	73,9	80	26,0
Fosfomycin	238	97,9	2	0,8	274	96,1	4	1,4
Mecillinam	235	97,5	3	1,2	235	97,5	3	1,2
Nalidixinsäure	220	90,5	23	9,4	251	90,6	26	9,3
Nitrofurantoin	232	95,4	11	4,5	272	86,3	15	4,7

Tabelle 16 b Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen
Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli*
für 4 Antibiotika von Patientinnen der Primärversorgung mit unkomplizierten
Harnwegsinfektionen (Grenzwerte nach EUCAST, REHIP Studie [482])

Prozentualer Anteil sensibler Stämme von *Escherichia coli* für 11 Antibiotika von
Patientinnen der Primärversorgung mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen
(Grenzwerte nach EUCAST, LORE Studie [588])

Antibiotikum	REHIP				LORE			
	<i>Escherichia coli</i>				<i>Escherichia coli</i>			
	sensibel		resistent		sensibel		resistent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampicillin					171	40	253	60
Amoxicillin/Clavulansäure					184	44	232	56
Piperacillin					282	68	133	32
Cefotaxim					294	98	7	2
Ceftazidim					408	98	10	2
Cefpodoxim					392	97	12	3
Meropenem					409	100	0	0
Ciprofloxacin	126	91,3	12	8,7	403	95	21	5
Cotrimoxazol					357	84	66	16
Trimethoprim	105	80,8	23	17,5				
Fosfomycin	126	95,5	6	4,5	419	100	2	0
Nitrofurantoin	130	94,2	3	2,2	417	99	3	1

Tabelle 16 c Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* für 8
Antibiotika in ambulant gewonnenen Urinkulturen (Grenzwerte nach EUCAST, RKI
Daten [244])

RKI				
Antibiotikum	<i>Escherichia coli</i>			
	sensibel		resistent	
	n	%	n	%
Ampicillin	9.932	52,1	9.141	47,9
Amoxicillin/Clavulansäure	12.586	71,1	5.111	28,9
Cefuroxim	29.123	89,9	3.266	10,1
Cefpodoxim	18.691	91,1	1.828	8,9
Ciprofloxacin	30.708	85,2	5.336	14,8
Cotrimoxazol	27.875	77,4	8.155	22,6
Fosfomycin	34.642	98,7	467	1,3
Nitrofurantoin	35.245	98,7	466	1,3

5.1 Resistenzsituation

5.1.1 Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika

In der ECO.SENS Studie lag für Deutschland die Resistenzrate bei *Escherichia coli* für Ampicillin bei 29,0%, für Amoxicillin/Clavulansäure bei 2,2% und für Cefadroxil bei 1,4% [280]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate (resistent und intermediär) für Ampicillin bei 40,8%, für Amoxicillin/Clavulansäure bei 11,2% und für Cefuroxim bei 8,7% [389]. In den durch das RKI ARS erhobenen Daten aus dem Jahr 2015 lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Ampicillin bei 47,9%, gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure bei 28,9% und gegenüber Cefuroxim bei 10,1% [244].

In der LORE Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Amoxicillin bei 60%, gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure bei 56% und gegenüber Cefpodoxim bei 3% [588].

Gegenüber dem seit diesem Jahr auch in Deutschland zugelassenen Pivmecillinam gab es für *Escherichia coli* in keinem europäischen Land Resistenzraten, die höher als 2,3% lagen [280]. *Staphylococcus saprophyticus* ist intrinsisch resistent gegenüber Mecillinam. In Spanien und Großbritannien ist das Auftreten von *Escherichia coli* Stämmen mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 bedingt durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) auch bei Harnwegsinfektionen im ambulanten Bereich beschrieben worden. Ähnliche Entwicklungen sind zukünftig auch für Deutschland nicht auszuschließen. Die Resistenz von Erregern ambulant erworbener Harnwegsinfektionen gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Carbapenemen ist nicht speziell untersucht worden. In den aktuellen Resistenzstatistiken (PEG, GENARS) ist die Situation insgesamt gegenüber *Escherichia coli* noch sehr günstig (> 90 % empfindlich).

5.1.2 Resistenz gegenüber Fluorchinolonen

Resistenzraten bei Ciprofloxacin von 2,5% bis 8,5% gegenüber *Escherichia coli* wurden aus Polen, den Niederlanden, Spanien und Irland aus den Jahren 1998 bis 2003 berichtet [6,73,184 236]. Für Deutschland wurde in der ECO.SENS Studie aus 1999/2000 bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eine Resistenzrate von 2,2% gegenüber Ciprofloxacin angegeben [279], in einer anderen Studie aus 2000/2001, die nicht nur Patientinnen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen einschloss, von 8,9% [249]. Im europäischen Durchschnitt lag in der ECO.SENS Studie die Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin für *Proteus mirabilis* bei 2,1%, für *Klebsiella* spp. bei 1,0% und für *Staphylococcus saprophyticus* bei 0% [280]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 4,6% [389].

Nach den Daten der REHIP Studie lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* bei 8,7% und nach den Daten der LORE Studie bei 5%. In den letzten Jahren ist eine deutliche Erhöhung der Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Fluorchinolonen zu verzeichnen. In den vom RKI ARS erhobenen Daten aus dem Jahr 2015 betrug die Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Ciprofloxacin 14,8% [244].

5.1.3 Resistenz gegenüber Fosfomycin

Resistenzen gegenüber Fosfomycin sind bei *Escherichia coli* extrem selten. Weder in einer spanischen Studie aus den Jahren 2002 und 2003 [6] noch in der ECO.SENS Studie [280] wurden für Fosfomycin bei *Escherichia coli* Resistenzraten über 1,5% gefunden. In der ARESC Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär)

bei 2,1% [389]. In den vom RKI ARS aus dem Jahr 2015 erhobenen Daten lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Fosfomycin weiterhin niedrig bei 1,3% [244]. Nach den Daten der REHIP Studie lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* bei 4,5% und nach den Daten der LORE-Studie bei 0%.

Die Resistenzrate von Fosfomycin lag im europäischen Durchschnitt für *Proteus mirabilis* bei 3,1% und für *Klebsiella* spp. bei 56,7% [280]. *Staphylococcus saprophyticus* ist intrinsisch resistent gegenüber Fosfomycin.

5.1.4 Resistenz gegenüber Nitrofurantoin

Resistenzen gegenüber Nitrofurantoin bei *Escherichia coli* sind selten. In Arbeiten aus Dänemark, Norwegen, Spanien, Irland und Deutschland werden Resistenzraten von weniger als 3,5% angegeben [6,73,203,249,279,288]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 4,6% [389]. In den vom RKI ARS aus dem Jahr 2015 erhobenen Daten lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* niedrig bei 1,3% [244]. Ähnlich niedrige Resistenzraten gegenüber *Escherichia coli* zeigten sich in der REHIP und LORE Studie [482,588].

Nitrofurantoin-resistente Isolate von *Staphylococcus saprophyticus* wurden in der ECO.SENS Studie nicht gefunden [280]. *Proteus mirabilis* zeigt eine intrinsische Resistenz gegenüber Nitrofurantoin.

5.1.5 Resistenz gegenüber Nitroxolin

Neuere Untersuchungen [300] zur Empfindlichkeit von klinischen Isolaten (660 *Escherichia coli* ambulante Urinisolat, keine Unterscheidung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen), 101 *Proteus mirabilis*, 30 *Klebsiella pneumoniae*, 30 *Staphylococcus saprophyticus*) ergaben bezüglich der Streuung der MHK-Werte von Nitroxolin jeweils eine unimodale Verteilung, d. h. Stämme mit verminderter Empfindlichkeit wurden bei diesen Isolaten nicht gefunden. Entsprechend dem EUCAST Grenzwert (MHK \leq 16 mg/l), der bisher nur für *Escherichia coli* gilt, konnten alle *Escherichia coli* Stämme als sensibel gewertet werden. Der MHK Bereich für die übrigen getesteten Isolate reichte bis maximal 8mg/l.

5.1.6 Resistenz gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol

In älteren Daten von 1998 bis 2003 lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Trimethoprim oder Cotrimoxazol in unterschiedlichen europäischen Ländern zwischen 12% und 30,5% [6,73,203,236]. In Deutschland wurden für *Escherichia coli* in der Studie von Hummers-Pradier et al. aus den Jahren 2000 und 2001 Resistenzraten von 28,8% für Cotrimoxazol bzw. 29,3% für Trimethoprim gefunden [249]. In der ECO.SENS Studie aus den Jahren 1999 und 2000 wurden bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen in Deutschland Resistenzraten von 21% für Cotrimoxazol bzw. 22,5% für Trimethoprim gefunden [279]. Die Unterschiede können eventuell auch dadurch erklärt werden, dass in der Studie von Hummers-Pradier et al. nicht nur Patientinnen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingeschlossen waren und zudem die Erhebungen mit einem zeitlichen Abstand von 5 Jahren erfolgten.

Die Resistenzrate gegenüber Trimethoprim lag im europäischen Durchschnitt für *Proteus mirabilis* bei 25%, für *Klebsiella* spp. bei 12,4% und für *Staphylococcus saprophyticus* bei 0%. Die Resistenzrate gegenüber Cotrimoxazol unterschied sich davon nur marginal mit der Ausnahme von *Proteus mirabilis*. Für diese Spezies ist die Resistenzrate gegenüber

Cotrimoxazol mit 15,1% geringer [280]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 26% [389].

Die aktuellsten Daten aus einem Kollektiv hausärztlich rekrutierter Patientinnen ergaben eine Resistenzrate von 17,5% (Trimethoprim, REHIP) bzw. 16% (Cotrimoxazol, LORE).

In den vom RKI ARS aus dem Jahr 2015 erhobenen Daten lag die Resistenzrate von Cotrimoxazol gegenüber *Escherichia coli* bei vermutlich überwiegend komplizierten Infektionen bei 22,6% [244].

6. Indikation zur Antibiotikatherapie

6.1 Indikation

Die Indikation zur Antibiotikatherapie ergibt sich aus folgenden Überlegungen.

Bleibt eine unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen [540].

1. Die Spontanheilungsraten der akuten unkomplizierten Zystitis sind hoch. Nach einer Woche liegen sie bei etwa 30% bis 50%. Bei der Therapie geht es deshalb im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen und damit die Morbidität zu senken [72,149].
2. In den wenigen Plazebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass mit einer Antibiotikatherapie im Vergleich zu Plazebo die Symptome signifikant rascher abklingen. Des Weiteren wird bei empfindlichen Erregern eine signifikant raschere Elimination erreicht [72,387].

In einer aktuellen Studie wurde der Effekt einer primär symptomatischen Behandlung mit Ibuprofen mit einer sofortigen antibiotischen Behandlung verglichen. Unter symptomatischer Behandlung sind nach einer Woche 70% der eingeschlossenen Patientinnen beschwerdefrei (80% bei antibiotischer Behandlung) [172]. Vor diesem Hintergrund kann Patientinnen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis eine nicht-antibiotische Behandlung angeboten werden.

Bei der Entscheidung für eine Therapie sollten die Präferenzen der Patientinnen angemessen berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für die primär nicht-antibiotische Behandlung, die mit der Inkaufnahme einer höheren Symptomlast einhergehen kann.

Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden kann aber die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.

3. Bei der Therapie mit Cotrimoxazol fanden sich bei empfindlichen *Escherichia coli* etwa doppelt so hohe Heilungs- und Eliminationsraten (innerhalb einer Woche)

wie bei resistenten *Escherichia coli* [450]. Dies bedeutet, dass bereits bei einer Resistenzrate von 10% bis 20% allein aufgrund der Resistenzsituation mit einer 5% bzw. 10%-igen höheren Misserfolgsrate gerechnet werden muss.

Ein Antibiotikum eignet sich nach Expertenmeinung nicht mehr für die empirische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis, wenn die Empfindlichkeitsrate unter 80% sinkt. Für die empirische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis werden als entsprechender Grenzwert eine Empfindlichkeitsrate von >90% empfohlen.

4. Eine akute unkomplizierte Zystitis kann auch der klinische Vorläufer einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis sein, die durch eine rechtzeitige Antibiotikatherapie verhindert werden kann. Bei einer körperlichen Untersuchung muss speziell darauf geachtet werden. In den oben genannten Plazebo-kontrollierten Studien [72,143] konnte allerdings keine erhöhte Pyelonephritisrate in der Plazebogruppe nachgewiesen werden. Bei einer primär symptomatischen Behandlung mit Ibuprofen traten in einer klinischen Studie, im Vergleich zu einer sofortigen antibiotischen Behandlung, mehr Pyelonephritiden auf [49,172,173].
5. Es besteht Übereinkunft, dass bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis in jedem Fall eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen soll, da im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass mögliche, wenn auch nicht häufige Nierenschädigungen durch die Zeitdauer, die Schwere und die Häufigkeit solcher Infektionen begünstigt werden.
6. Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie: Für Patienten, die sich einer erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt unterziehen müssen erhöhen asymptomatische Bakteriurien das Infektionsrisiko. Deshalb soll in diesen Fällen nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese gegebenenfalls behandelt werden [395]. Die Evidenz liegt vor allem für die transurethrale Prostataresektion vor. Bei Eingriffen mit niedrigem Risiko, wie z.B. flexibler Urethrozystoskopie, gibt es hierfür keine Evidenz.

Nr.6.1.1	Empfehlung	2017
B	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie sollten kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien zu vermeiden und Resistenzentwicklungen zu reduzieren.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.1.2	Statement	2017
	Bleibt eine unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen.	
Evidenzgrad IIc	Literatur: [540]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.1.3	Statement	2017
	Bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [72,149]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.1.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. Bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden kann die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.	
Evidenzgrad la	Literatur: [49,72,143,462]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.1.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.6.1.6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Vor einer erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt erhöht eine asymptomatische Bakteriurie das Infektionsrisiko. Deshalb soll vor einer solchen Intervention nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese bei Nachweis behandelt werden.	
Evidenzgrad la	Literatur: [195,395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

6.2 Bevorzugte Therapieform

Falls möglich sollte eine Antibiotikatherapie oral gegeben werden. Dies ist nur dann nicht möglich, wenn z.B. bei einer akuten Pyelonephritis schwere Allgemeinsymptome, wie Übelkeit und Erbrechen vorliegen, die im Moment eine orale Therapie unmöglich machen bzw. keine orale Therapie zur Verfügung steht, die das zu erwartende Erregerspektrum ausreichend erfasst. In diesen Fällen soll aber nach anfänglicher parenteraler Therapie wenn möglich auf eine orale Therapie umgesetzt werden, sobald dies der klinische Zustand ermöglicht, was in der Regel nach etwa drei Tagen der Fall ist,

bzw. sobald das mikrobiologische Ergebnis der Urinkultur vorliegt und der Erreger auf ein geeignetes orales Antibiotikum empfindlich ist.

Bei der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (nicht Pyelonephritis) sollte eine Kurzzeittherapie (1 bis 3 Tage) immer dann durchgeführt werden, wenn diese Therapieform für die entsprechende Patientengruppe durch Studien belegt und das gewählte Antibiotikum dafür geeignet ist [333]. Die Kurzzeittherapie wird heute vor allem deshalb der konventionellen Therapieform (7 bis 10 Tage) vorgezogen, da sie folgende Vorteile bietet:

- bessere Patientenadhärenz
- geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- geringerer Selektionsdruck für resistente Erreger der periurethralen, vaginalen und fäkalen Standortflora
- gegebenenfalls Identifikation von Risikofaktoren.

Nr.6.2.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei sehr guter oder guter oraler Bioverfügbarkeit des Antibiotikums soll eine orale Antibiotikatherapie bevorzugt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
Starker Konsens		Abstimmung: 11/11

Nr.6.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine kurzzeitige Therapie mit einem dafür geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [333]	
Starker Konsens		Abstimmung: 11/11

6.3 Antibiotikaauswahl

Bei der Auswahl eines Antibiotikums sind folgenden Kriterien zu berücksichtigen:

- individuelles Risiko des Patienten
- Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit
- Effektivität der antimikrobiellen Substanz
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden) und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen) [194,335,494]
- Beachtung der Grundprinzipien des Antibiotic Stewardship (ABS) [475]

Ärzte, die sich mit der Therapie von Harnwegsinfektionen befassen, sollten sich über das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in ihrer Region informieren. Quellen dafür sind nationale Studien, Auswertungen des betreuenden Labors und eigene Auswertungen.

Die Antibiotika werden im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge besprochen, dies stellt keine Reihenfolge in der Empfehlung oder Bedeutung der einzelnen Wirkstoffe dar.

6.3.1 Individuelles Risiko des Patienten

Zum individuellen Risiko des Patienten zählen z.B. Allergien, sowie Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Substanzgruppen, Alter, Geschlecht, Immunstatus und Schwangerschaft und Antibiotikavorthérapie.

6.3.2 Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit

Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit dienen als Grundlage der Antibiotikaauswahl. Die Antibiotikaempfindlichkeit ist ein höchst dynamischer Prozess und unterliegt zeitlichen und örtlichen (geographischen) Unterschieden und Schwankungen.

6.3.3 Effektivität der antimikrobiellen Substanz

Die Effektivität antimikrobieller Substanzen muss durch klinische Studien (**Anhang Tabelle 3 und 4**) belegt sein.

6.3.4 Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes auf die Resistenzlage und Kollateralschaden

Bei der Erstellung der Therapieleitlinien wurden neben der Aktivität und Effektivität von Antibiotika, die aus aktuellen Resistenzdaten und klinischen Studien abzuleiten ist, auch sogenannte „Kollateralschäden“ der Therapie mit Antibiotika berücksichtigt.

Antibiotika-assoziierte Kollateralschäden sind Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes, die über unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim individuellen Patienten hinausgehen und langfristige Resistenzentwicklungen im Individuum und auf Populationsebene bewirken. Die Resistenzentwicklung wird schwächer je mehr Zeit nach Exposition verstreicht, eine statistisch signifikante Erhöhung der Resistenz konnte jedoch für eine Antibiotikaexposition bis zu 12 Monate vor der Infektionsdiagnose gezeigt werden [79].

Man unterscheidet zum einen eine Resistenzentwicklung gegen das betreffende Antibiotikum selbst, welche insbesondere bedeutsam ist, wenn das Antibiotikum einen hohen Stellenwert bei der Therapie schwerer Infektionen in der Klinik besitzt. Zum anderen kann ein Antibiotikum einer Resistenzentwicklung gegenüber anderen Antibiotikaklassen Vorschub leisten. Epidemiologisch und klinisch bedeutsam sind in diesem Zusammenhang das Auftreten von ESBL (extended-spectrum beta-lactamases), MRSA/MRSE (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, methicillinresistenter *Staphylococcus epidermidis*) und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken).

Desweiteren können praktisch alle Antibiotika mit unterschiedlicher Häufigkeit eine *Clostridium difficile* Infektion induzieren, weshalb die Abwägung dieses Risikos bei der Substanzwahl ebenfalls eine Rolle spielen sollte.

Ein kritischer Einsatz von Antibiotika bezüglich Substanzwahl, Dosierung und Therapiedauer kann Kollateralschäden hinsichtlich Resistenzentwicklung und *Clostridium*

difficile Infektionen reduzieren [317]. Grundprinzipien des Antibiotic Stewardship (ABS) sind zu beachten [475].

***Clostridium difficile* Infektionen**

Clostridium difficile ist der führende Erreger Gesundheitswesen-assoziiierter Diarrhoen, wobei durch eine Störung der endogenen Darmflora das Wachstum von *Clostridium difficile* und dessen Toxinbildung begünstigt wird [421]. Zunehmend werden auch ambulante *Clostridium difficile* Infektionen registriert. Obgleich alle Antibiotikaklassen das Risiko für eine *Clostridium difficile* Infektion erhöhen, gilt traditionell eine hohe Assoziation für Cephalosporine der Gruppe 2 und 3 und Fluorchinolone, in gewissem Maße auch für Betalaktame/Betalaktamase-Inhibitoren. Eine geringere Assoziation mit *Clostridium difficile* besteht für Nitrofurantoin, Fosfomycin, Pivmecillinam und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [28,421,429].

In einem kürzlich publizierten systematischen Review mit Metaanalyse Gesundheitswesen-assoziiierter *Clostridium difficile* Infektionen von 2002 bis 2012, welche 13 Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie (15.938 Patienten) einschloss, konnte das höchste Risiko für Cephalosporine der Gruppe 3 (OR 3,2) und Cephalosporine der Gruppe 2 (OR 2,23) bestätigt werden. In dieser Metaanalyse war das mit Fluorchinolonen assoziierte *Clostridium difficile* Infektionsrisiko mit einer Odds Ratio von 1,66 geringer gegenüber dem durch Cephalosporine und vergleichbar mit dem Risiko einer *Clostridium difficile* Infektion durch Cotrimoxazol (OR 1,78) [498].

In einer retrospektiven Kohortenstudie (5.619 Patienten, 7.421 Episoden) über 18 Monate wurde eine adjustierte Hazard Ratio von 3,44 für ein Fluorchinolon-assoziiertes *Clostridium difficile* Risiko gefunden [429].

Eine restriktive Antibiotikaverschreibungspraxis mit Fokus auf einer Reduktion von Cephalosporinen der Gruppe 3 und Fluorchinolonen kann *Clostridium difficile* Infektionsraten deutlich reduzieren. Dies konnte wiederholt in Studien – unter Einschluss einer Studie im ambulanten Bereich [445] - gezeigt werden. Eine kritische Antibiotikaverschreibungspraxis wird als bedeutende Intervention zur Senkung der Erkrankungsraten gewertet [85,146,457]. Antibiotic Stewardship (ABS) Maßnahmen zur Senkung von *Clostridium difficile* Infektionsraten erhalten in der aktuellen ABS AWMF S3-Leitlinie eine starke Empfehlung [475].

6.3.4.1 Aminoglykoside

Der Einsatz von Aminoglykosiden in der Therapie von Pneumonien, Septikämien und anderen lebensbedrohlichen Infektionen ist in den letzten Jahren aufgrund von Metaanalysen, die den Nutzen von Aminoglykosiden bei diesen Infektionen in Frage stellen, zurückgegangen.

Eine erworbene Resistenz gegenüber Aminoglykosiden kann bedingt sein durch die enzymatische Inaktivierung von Aminoglykosiden, durch Targetmutation oder -modifikation z.B. über eine Methylierung der ribosomalen 16S RNA, durch Zellmembranmodifikation oder durch Effluxpumpen[175].

Es ist bekannt, dass die Gene für Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme auf den gleichen Plasmiden wie ESBL-Gene liegen können. Dementsprechend konnte der Einsatz von Aminoglykosiden in einigen, aber nicht in allen Studien als Risikofaktoren für ESBL identifiziert werden.

6.3.4.2 Aminopenicilline ± Betalaktamase-Inhibitoren

In Fall-Kontroll-Studien wurden Aminopenicilline ohne Betalaktamase-Inhibitoren bisher nicht als herausragende Risikofaktoren für ESBL identifiziert. Aus theoretischen Erwägungen wäre eine Selektion von ESBL durch Aminopenicilline aber dennoch denkbar. Die Datenlage zu Aminopenicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren ist uneinheitlich. So zeigte eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie einerseits einen protektiven Effekt von Aminopenicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren bezüglich ESBL [443], während in einer anderen Fall-Kontroll-Studie dieser protektive Effekt nicht bestand [248]. Desweiteren liegt eine qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studie vor, die Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren als signifikanten Risikofaktor für ESBL identifizieren konnte [569].

Bei dem derzeit weltweit am häufigsten vorkommenden ESBL-Typ CTX-M-15 liegt häufig auf dem ESBL-Plasmid unter anderem noch das Gen für eine OXA-1 Betalaktamase, welche durch die meisten Betalaktamase-Inhibitoren nicht inhibiert wird. Somit ließe sich eine Selektion solcher ESBL-Stämme durch Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren in der derzeitigen epidemiologischen Situation auch theoretisch gut erklären.

6.3.4.3 Carbapeneme

Carbapeneme haben einen hohen Stellenwert bei der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Infolge der Zunahme von ESBL-Erregern, die grundsätzlich nicht mehr mit Cephalosporinen und häufig auch nicht mehr mit Fluorchinolonen therapiert werden können, hat die Bedeutung von Carbapenemen als Reserveantibiotika weiter zugenommen. Da die Auswahl an Antibiotika mit Wirkmechanismen gegen multiresistente Gram-negative Bakterien gering ist, hätte eine Zunahme der Carbapenem-Resistenz dramatische Folgen für die Therapie.

Einer Carbapenem-Resistenz von Gram-negativen Bakterien können ein Porinverlust, eine Überexpression von Effluxpumpen sowie das Vorliegen von Carbapenemasen zu Grunde liegen.

Während eine Resistenz bei Enterobacteriaceae bis vor wenigen Jahren selten und dann meistens durch Überproduktion von Betalaktamasen bei erniedrigter Expression von Porinen bedingt war [210], wurde in den letzten Jahren eine Zunahme der Carbapenem-Resistenzen weltweit verzeichnet. Die Carbapenemasen besitzen eine hohe Diversität. Zu den wichtigsten Carbapenemasen gehören die *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), die Verona-Integron-Metallobetalaktamase (VIM), die New-Delhi-Metallobetalaktamase (NDM) und OXA-48 [276]. Hohe Resistenzraten sind bereits in Asien, aber auch in Teilen Südeuropas zu verzeichnen. Die Resistenzlage bei Enterobacteriaceae ist in Deutschland vergleichsweise noch sehr günstig: nach Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Gram-negative Krankenhauserreger [112] wurde 2013 OXA-48 bei 289 Isolaten, KPC bei 159 Isolaten, die Metallobetalaktamase VIM-1 bei 114 Isolaten und NDM-1 bei 88 Isolaten nachgewiesen.

Metallobetalaktamasen (insbesondere VIM) waren auch bei *Pseudomonas aeruginosa* nicht mehr selten (215 Isolate in 2013); bei Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* (413 Isolate in 2013) dominierte OXA-23.

Zunehmender Einsatz von Carbapenemen war auf deutschen Intensivstationen mit einer Zunahme von Carbapenemase-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* und Imipenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* assoziiert [361]; Carbapenem-Einsatz konnte als signifikanter Risikofaktor für Enterobacter Spezies mit KPC ermittelt werden [530].

In der Studie von Tacconelli et al. [521] zeigten Imipenem und Meropenem verglichen mit Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Piperacillin/Tazobactam das höchste Risiko

für eine Kolonisation mit MRSA, Ciprofloxacin-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* oder VRE. Carbapeneme stellen zudem einen Risikofaktor für Infektionen mit *Stenotrophomonas maltophilia* dar.

6.3.4.4 Cephalosporine

Cephalosporine haben einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen in der Intensivmedizin.

Der mit Abstand wichtigste Resistenzmechanismus gegen Cephalosporine bei Enterobacteriaceae besteht in der Bildung von Betalaktamasen. Dabei sind ESBL in der Lage, sogar Cephalosporine der Gruppe 3 zu hydrolysieren. Verschiedene Gene für ESBL sind bekannt und fast immer auf Plasmiden lokalisiert. Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 kann durch AmpC-Betalaktamasen bedingt sein. Bestimmte Enterobacteriaceae (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*), welche als Erreger der unkomplizierten Harnwegsinfektionen jedoch selten sind, tragen auf ihrem Chromosom Gene für AmpC Betalaktamasen, die durch Mutationen in regulatorischen Bereichen exprimiert werden können. Daneben sind auch plasmidkodierte AmpC-Betalaktamasen beschrieben. Cephalosporine der Gruppe 3 wurden in vielen Fall-Kontroll-Studien als Risikofaktor für ESBL beschrieben [64,197,341,468], jedoch nicht in allen [111,567]. In Studien fanden sich wiederholt Hinweise, dass eine restriktive Verschreibung von Cephalosporinen ESBL-Resistenzen entgegenwirken kann [85, 312,449,527]. Desweiteren gibt es Hinweise, dass unter einer Cephalosporin-Restriktion die Prävalenz von MRSA- und VRE-Infektionen sinkt [31,342].

6.3.4.5 Fluorchinolone

Fluorchinolone haben neben Harnwegsinfektionen ein breites Anwendungsspektrum. Auch bei lebensbedrohlichen nosokomialen Pneumonien in der Intensivmedizin ist der Stellenwert hoch. Die Anzahl der Alternativen zur Therapie von lebensbedrohlichen Infektionen mit Gram-negativen Erregern ist limitiert; zudem ist in den nächsten Jahren nicht mit der Einführung von Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen gegen Gram-negative Bakterien zu rechnen [70].

Die Resistenz gegen Fluorchinolone ist hauptsächlich durch Mutationen in bestimmten Bereichen der Gene für Gyrase und Topoisomerase IV bedingt. Mehrere schrittweise auftretende Mutationen sind dabei für eine manifeste Resistenz nötig [263].

Seit einigen Jahren sind zusätzlich plasmidkodierte Resistenzmechanismen bekannt. Die Gene *qnrA*, *qnrB* oder *qnrS* kodieren für Proteine, die die Gyrase vor dem Angriff von Fluorchinolonen schützen können [463].

Ein Antibiotika-inaktivierendes Enzym wird vom Gen *aac(6')-Ib-cr* kodiert. Das Enzym vermittelt eine MHK-Erhöhung nur für bestimmte Fluorchinolone, nämlich Norfloxacin und Ciprofloxacin, nicht jedoch für Ofloxacin oder Levofloxacin [464]. Interessanterweise wurde eine *aac(6')-Ib-cr* Variante identifiziert, die neben Aminoglykosiden auch Fluorchinolone modifizieren kann und dadurch gegenüber zwei nicht verwandten Antibiotikagruppen zugleich Resistenz vermittelt [464].

Weiterhin wurde das Gen *qepA*, welches für eine Effluxpumpe kodiert, und Ciprofloxacin-Resistenz vermittelt, identifiziert [430,581]. Von Bedeutung ist, dass durch diese plasmidkodierten Mechanismen alleine in der Regel zwar eine MHK-Erhöhung, nicht jedoch unbedingt eine manifeste Resistenz gegen Fluorchinolone vermittelt wird. Jedoch ist für *qnrA* und *aac(6')-Ib-cr* beschrieben, dass das Vorliegen des Gens die Wahrscheinlichkeit für eine manifeste Resistenz durch Mutationen in Gyrase oder Topoisomerase IV erhöht [463].

Patienten, die eine Infektion durch ein Gram-negatives Bakterium entwickeln und in der Vergangenheit eine Therapie mit Fluorchinolonen bekamen, haben ein erhöhtes Risiko für eine Infektion durch einen Fluorchinolon-resistenten Erreger [427]. Eine Studie konnte dies auch für Harnwegsinfektionen zeigen und ermittelte für eine mehr als einmalige Gabe von Ciprofloxacin innerhalb eines Jahres vor einer Harnwegsinfektion ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Ciprofloxacin-resistenten *Escherichia coli* [14]. Kahlmeter et al. [280] untersuchten den Zusammenhang zwischen ambulantem Antibiotikaverbrauch und den Resistenzprofilen von *Escherichia coli* bei Patientinnen mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen in 14 europäischen Ländern in den Jahren 1999 und 2000. Sie fanden statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Verbrauch von Breitspektrum-Penicillinen und Fluorchinolonen in den Jahren 1997 und 2000 und der Resistenz gegen Ciprofloxacin ($p=0,0005-0,0045$) und Nalidixinsäure ($p=0,0013-0,0049$). Der gesamte Antibiotikaverbrauch im Jahr 1997 korrelierte auch signifikant mit der Resistenz gegen Ciprofloxacin ($p=0,0009$) und Nalidixinsäure ($p=0,0018$). Außerdem gab es in den beiden Jahren auch signifikante Korrelationen zwischen dem Verbrauch von Fluorchinolonen mit der Resistenz gegen Gentamicin ($p=0,0029-0,0043$) und Nitrofurantoin ($p=0,0003-0,0007$). *Escherichia coli* mit multipler Antibiotikaresistenz wurde signifikant häufiger in den Ländern mit hohem Antibiotikagesamtverbrauch gefunden [212]. Willemsen et al [572] konnten zumindest für den Krankenhausbereich nachweisen, dass durch eine aktive Interventionspolitik in mehreren Schritten der Verbrauch von Fluorchinolonen signifikant reduziert werden konnte. Mit diesen Maßnahmen wurde auch eine schrittweise Reduktion der Fluorchinolon-Resistenzrate beobachtet.

Überdies gibt es Hinweise, dass der Einsatz von Ciprofloxacin und Levofloxacin auch das Risiko für MRSA [336,427,564] und ESBL [10,111,427,467,468] erhöhen könnte und damit eine häufige Anwendung dieser Fluorchinolone signifikante Kollateralschäden verursacht.

Norfloxacin hat im Vergleich zu den anderen Fluorchinolonen eine geringere systemische Wirkung. Theoretisch kann daher ein geringeres Potenzial der Resistenzselektion angenommen werden. Andererseits ist die Resorption nach oraler Gabe deutlich niedriger als z.B. bei Ciprofloxacin und insbesondere Levofloxacin, d.h. größere Anteile werden über den Stuhl ausgeschieden. Inwieweit aufgrund dieser gegenläufigen Überlegungen aus ökologischen Gesichtspunkten eine Präferenz von Norfloxacin als Mittel der 2. Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis gegenüber den anderen Fluorchinolonen sinnvoll sein könnte, sollte in klinischen Studien untersucht werden.

6.3.4.6 Fosfomycin

Fosfomycin wird nicht nur zur Therapie von Harnwegsinfektionen, sondern auch in Kombination zur Therapie schwerer Infektionen, z.B. in Kombination mit Vancomycin zur Therapie von Infektionen durch MRSA, eingesetzt.

Die Resistenzrate von Fosfomycin bei *Escherichia coli* ist über einen längeren Zeitraum konstant gering geblieben [6,244,279].

Bekannte Resistenzmechanismen gegen Fosfomycin bei *Escherichia coli* sind plasmidkodierte Fosfomycin-inaktivierende Enzyme [13], vor allem aber Mutationen in den Genen für die Transporter GIpT und UhpT sowie regulatorische Gene [409]. Die Mutationshäufigkeit in vitro ist hoch und wird mit 10^{-6} bis 10^{-8} angegeben [409]. Dass trotz des langjährigen Einsatzes von Fosfomycin die Resistenzrate bei *Escherichia coli* immer noch niedrig ist, nach den ARS Daten vom RKI für 2012 und 2013 bei 1%, wird mit einer geringeren Fitness der resistenten Isolate erklärt [244,409].

Beschreibungen einer Assoziation zwischen dem Einsatz von Fosfomycin und gehäuftem Auftreten von MRSA oder VRE gibt es nicht, wenngleich diese Fragestellungen vermutlich nicht explizit untersucht wurden. Lediglich in einer Veröffentlichung aus Spanien wird auf einen parallelen Anstieg von ambulanter Verordnung von Fosfomycin und dem Auftreten von *Escherichia coli* ESBL hingewiesen [419]. Insgesamt betrachtet erscheint jedoch für Fosfomycin die Gefahr mikrobiologischer Kollateralschäden nach derzeitiger Datenlage eher gering zu sein.

6.3.4.7 Nitrofurantoin

Die Resistenzrate gegenüber Nitrofurantoin ist auch in Ländern, in denen es häufig zur Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzt wird, konstant bei unter 4,5% (ARESC) geblieben [6,73,203,279,288]. In den vom RKI ARS 2012-2013 erhobenen Daten lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* niedrig bei 1,6% [244].

Die Substanz hat keine Bedeutung bei der Therapie schwerer Infektionen. Beschreibungen einer Assoziation zwischen dem Einsatz von Nitrofurantoin und gehäuftem Auftreten von ESBL, MRSA oder VRE gibt es nicht, wobei diese Fragestellungen vermutlich auch nicht explizit untersucht wurden. Insgesamt scheint Nitrofurantoin bezüglich mikrobiologischer Kollateralschäden relativ unbedenklich zu sein.

6.3.4.8 Nitroxolin

Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin) ist seit den 1960-er Jahren als orales Harnwegstherapeutikum verfügbar. Die zugelassenen Indikationsgebiete von Nitroxolin in Deutschland sind akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege sowie die Rezidivprävention [130]. Die Substanz hat keinen Stellenwert in der Therapie schwerer Infektionen. Erworbene Resistenz ist bei Nitroxolin sehr selten; der Resistenzmechanismus ist in der Literatur nicht beschrieben [164,386].

6.3.4.9 Pivmecillinam

Pivmecillinam ist ein synthetisches Penicillin, welches hauptsächlich in der Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzt wird. Eine hohe Konzentration im Urin, günstiges Nebenwirkungsprofil, keine Einschränkung bei Niereninsuffizienz, Stabilität gegenüber den meisten Betalaktamasen, insbesondere CTX-M-type ESBL, welche zunehmend prävalent bei Uropathogenen sind, tragen zur Attraktivität des Antibiotikums bei. Zudem besteht ein niedriges Risiko der Selektion von Resistenzen, die Beeinträchtigung der Darm- und Vaginalflora ist minimal [518].

Pivmecillinam ist ein Prodrug des Mecillinams. Der genaue Wirkmechanismus von Mecillinam ist bisher nicht vollständig verstanden. Es konnte gezeigt werden, dass Mecillinam mit der Zellwand interferiert, jedoch auf andere Weise als Penicilline. Entgegen anderen Penicillinen, welche meist eine Aktivität gegen Gram-negative PBP-1A, 1B, 3 besitzen, hat Mecillinam eine hohe Spezifität gegen das Penicillin-Binde-Protein 2 (PBP-2) in der Gram-negativen Zellwand [97].

6.3.4.10 Trimethoprim, Cotrimoxazol

In der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen z. B. auf Intensivstationen ist der Stellenwert von Cotrimoxazol bis auf die Therapie von Infektionen durch *Stenotrophomonas maltophilia* und *Pneumocystis jiroveci* als gering einzustufen.

Sulfonamide inhibieren die Dihydropteroat-Synthetase (DHPS), Trimethoprim inhibiert die Dihydrofolat-Reductase (DHFR). Beide Substanzen greifen damit in die Folsäuresynthese ein.

Über Plasmide übertragbare dhfr Gene, welche für modifizierte DHFR-Enzyme kodieren, die nicht durch Trimethoprim inhibiert werden können, stellen den wichtigsten Resistenzmechanismus dar. Über 20 solcher dhfr Gene konnten beschrieben werden. Daneben wurden auch mutationsbedingte Mechanismen der Trimethoprim-Resistenz beschrieben, wie eine Überproduktion der chromosomal kodierten DHFR durch Mutationen in der Promoterregion oder Mutationen im chromosomalen dhfr Gen selber [253].

In einigen Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass der vorherige Einsatz von Trimethoprim [102,222,515,516] oder Cotrimoxazol [360,579] das Risiko für eine Resistenz gegenüber eben diesem Antibiotikum erhöhte.

In anderen Fall-Kontroll-Studien gelang dieser Nachweis nicht [456,502]. In einer vergleichenden Studie zur Prävention von Harnwegsinfektionen erreichte die Gruppe der mit Lactobacillus im Vergleich zur Gruppe der antibiotisch mit Trimethoprim Behandelten zwar nicht die Non-Inferioritäts-Kriterien bzgl. der Prävention, dafür zeigte sich auch hier ein deutlicher Anstieg der Resistenz gegen Cotrimoxazol, Trimethoprim und Amoxicillin in der mit Antibiotika behandelten Gruppe [38].

In einer Multilevelanalyse bei Kindern [102] war die Resistenz gegen Trimethoprim höher, je kürzer die Einnahme des Antibiotikums zurücklag.

Zumindest in einer ITS-Design Studie gab es Hinweise, dass die Möglichkeit der Reversibilität von Resistenzen gegen Trimethoprim nach einer 2-jährigen freiwilligen Verschreibungsrestriktion gering ist. Als Erklärung wird ein fehlender Fitnessnachteil der resistenten Erreger vermutet [519].

Insgesamt bewegte sich die *Escherichia coli* Resistenz gegen Cotrimoxazol in den Jahren von 2010 bis 2013 nach den ARS Daten vom RKI zwischen 25,1% (2013) und 29% (2010).

Trimethoprim- oder Sulfonamid-Resistenzgene sind häufig auf den gleichen Plasmiden lokalisiert wie ESBL-kodierende Gene [187]. Theoretisch wäre also eine Selektion von ESBL-Stämmen durch den Einsatz von Trimethoprim oder Cotrimoxazol denkbar.

In einer Fall-Kontroll-Studie konnte der Einsatz von Cotrimoxazol als signifikanter Risikofaktor für ESBL identifiziert werden [197], nicht jedoch in einer anderen Fall-Kontroll-Studie [64].

6.3.4.11 Zusammenfassende Bewertung

Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion prinzipiell geeigneten Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen - Fosfomycin, Nitrofurantoin, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol, Pivmecillinam, Nitroxolin, Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3 und Fluorchinolone - erscheint die Gefahr für mikrobiologische Kollateralschäden in Form von Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhten Risiko einer *Clostridium difficile*-assoziierten Colitis bei Cephalosporinen und Fluorchinolonen am höchsten zu sein.

Die klinische Konsequenz einer vermehrten Resistenz gegen diese beiden Antibiotikaklassen wäre im Hinblick auf die notwendige Verwendung dieser Substanzen auch bei anderen Indikationen zudem als gravierender einzustufen als bei alternativen Antibiotika.

Solange therapeutische Alternativen mit vergleichbarer Effizienz und akzeptablem Nebenwirkungsspektrum bestehen, sollen Fluorchinolone und Cephalosporine nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.

Die kritische Überprüfung der Infektionsdiagnose und Therapieindikation ist insbesondere hinsichtlich der Korrelation von Höhe des Antibiotikaverbrauchs mit der Entwicklung von Resistenzen zu fordern [79,212]. Eine optimale Substanzwahl, Dosierung und Therapiedauer kann eine Resistenzentwicklung minimieren [90,212,215,222,279,427,457,475].

6.3.5 Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Bei der Formulierung und Gewichtung der empfohlenen Antibiotika wurden relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) berücksichtigt. Relevante UAW wurden bei Fluorchinolonen, Nitrofurantoin sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Trimethoprim beschrieben und werden im Verlauf dieses Kapitels diskutiert. Für den Einsatz der anderen Antibiotika im Rahmen der Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektion liegen keine spezifischen relevanten UAW vor, die über das bekannte Maß der Berücksichtigung von Nebenwirkungen hinaus zu beachten wären.

6.3.5.1 Fluorchinolone

Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Fluorchinolonen sind QT-Zeit-Verlängerungen, Neurotoxizität und Tendinopathien. Der Einsatz von Fluorchinolonen sollte daher insbesondere bei kardialer Vorerkrankung, Epilepsie und Begleitmedikation, welche diese Effekte verstärken können, sehr kritisch evaluiert werden. Dabei scheint das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung für Moxifloxacin am höchsten zu sein, Ciprofloxacin hat ein geringeres Risiko im Vergleich zu Levofloxacin [59]. Die Häufigkeit der QT-Zeit-Verlängerung bei Norfloxacin ist nicht gut studiert, es kann aber angenommen werden, dass diese im Bereich der anderen Fluorchinolone liegt.

Kürzlich erschien ein Warnhinweis der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) über unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von Fluorchinolonen. Am häufigsten betroffen waren der Bewegungsapparat (Muskeln, Gelenke, Sehnen) sowie das zentrale und periphere Nervensystem. Eine dauerhafte Schädigung konnte nicht ausgeschlossen werden. Daher empfiehlt die FDA bei Patienten, bei denen andere Alternativen zum Einsatz kommen können, auf die systemische Gabe von Fluorchinolonen zu verzichten [145].

6.3.5.2 Nitrofurantoin

Der Einsatz von Nitrofurantoin in der Behandlung von Infektionen kann als Lang- oder Kurzzeittherapie erfolgen. Im Falle der unkomplizierten Harnwegsinfektion wird in erster Linie eine Kurzzeittherapie durchgeführt.

In der aktuellen deutschen Fachinformation [129] gibt es keinen Hinweis mehr, dass Nitrofurantoin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann zum Einsatz kommen soll, wenn keine alternativen Präparate gegeben werden können. Es wird jedoch mit einer Häufigkeit von 1:10 bis 1:100 auf Lungenreaktionen als unerwünschte Arzneimittelwirkung hingewiesen. Subsummiert unter Lungenreaktionen sind u.a. allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis und Atemnot. Unter den besonderen Warnhinweisen wird auf die Möglichkeit von akuten, subakuten und chronischen Lungenreaktion hingewiesen. In der 2015 von Huttner et al. publizierten

Metaanalyse wurden unter Kurzzeittherapie mit Nitrofurantoin keine Fälle von Lungenfibrose berichtet [255].

Vor Verordnung von Nitrofurantoin sollten Nieren- und Leberfunktionswerte überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind daher laut Fachinformation Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig. Diese Empfehlungen werden in anderen Ländern nicht (BNF, Österreich Codex Austria) oder nur bei länger dauerndem Gebrauch (Arzneimittelkompendium der Schweiz) empfohlen.

Die französische Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten, vormals AFSSAPS jetzt ANSM, wies 2012 und 2014 [2,10] Ärzte und Apotheker auf mögliche immunoallergische Risiken hin, die auch bei kurzzeitigem Einsatz von Nitrofurantoin auftreten und die zu unerwünschten hepatischen oder pulmonalen Effekten führen können. Ein Literaturbeleg außerhalb der versendeten Briefe wurde nicht angegeben. Vergleichbare Hinweise gibt es auch in der amerikanischen Produktinformation für ein nur für die Kurzzeittherapie zugelassenes Nitrofurantoin-Präparat, bei dem vor akuten, subakuten und chronischen Lungenschäden gewarnt wird (Produktinformation MACROBID, März 2010). Die Häufigkeit wird mit unter 1% Prozent angegeben.

6.3.5.3 Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Vergleiche für das therapeutische Ansprechen oder die Resistenzlage zwischen Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zeigen keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden Unterschiede benannt, die eine Gewichtung respektive auch divergente Bewertung im Einsatz des Mono- bzw. Kombinationspräparates implizieren.

Während für die Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen keine Unterschiede bestehen, finden sich spezielle Unterschiede in der Einschätzung für Hautreaktionen und Reaktionen des ZNS.

Während in der Fachinformation für Trimethoprim schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sehr selten (<1:10.000) beschrieben werden, sind sie für Cotrimoxazol als seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung (>1:10.000 bis <1:1.000) dargestellt. Das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse werden als sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung sowohl bei Trimethoprim als auch bei Cotrimoxazol benannt.

Als schwerwiegende ZNS-Nebenwirkung von Trimethoprim wird mit unbekannter Häufigkeit die aseptische Meningitis dargestellt. Die Bandbreite der ZNS-Nebenwirkungen für Cotrimoxazol ist bei insgesamt sehr seltenem Auftreten größer. Beschrieben werden neben der aseptischen Meningitis auch Neuropathien, Ataxien, Konvulsionen, Halluzinationen und akute Psychosen.

Die Untergruppe Herzerkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums findet sich nur in der Fachinformation von Cotrimoxazol. Alle in diesen beiden Untergruppen beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden mit sehr seltener Häufigkeit benannt.

Nr.6.3.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> - individuelles Risiko des Patienten - Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit - Effektivität der antimikrobiellen Substanz - unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden) und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen) 	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [194,244,335,494]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11
Nr.6.3.2	Statement	2017
	Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion prinzipiell geeigneten oralen Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen - Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol - ist die Gefahr für mikrobiologische Kollateralschäden in Form von Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhten Risiko für eine <i>Clostridium difficile</i> assoziierte Colitis bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen am höchsten.	
Evidenzgrad	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.6.3.3	Statement	2017
	Die klinische Konsequenz einer vermehrten Resistenz gegen Fluorchinolone und/oder Cephalosporine sollte im Hinblick auf die notwendige Verwendung dieser Substanzen auch bei anderen Indikationen zudem als gravierender eingestuft werden als die der anderen genannten Antibiotika.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.6.3.4		2017
Empfehlungsgrad A	Fluorchinolone und Cephalosporine sollen nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.6.3.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Ärzte, die sich mit der Therapie von Harnwegsinfektionen befassen, sollten sich über das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in ihrer Region informieren. Quellen dafür sind nationale Studien, Auswertungen des betreuenden Labors und eigene Auswertungen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

7. Art der Antibiotika

Die Empfehlung für eine bestimmte Antibiotikatherapie ergibt sich aus der Kombination der oben genannten Faktoren (Diagnose, Patientengruppe, Erregerspektrum und -empfindlichkeit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen) und daraus, ob für die jeweilige Patientengruppe und die jeweils bevorzugte Therapieform auch aussagefähige klinische Studien vorliegen, die das empfohlene Antibiotikum als geeignet erscheinen lassen. Weiterhin spielen auch Faktoren wie das Ausmaß der Kollateralschäden (z.B. Entwicklung multiresistenter Erreger) und andere Antibiotika-politische Erwägungen eine wichtige Rolle. Stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, sollte bei gleicher Effektivität das jeweils kostengünstigere Präparat gewählt werden.

Insgesamt wurden die im **Anhang Tabelle 3** aufgeführten Studien analysiert und für die Empfehlungen (Leitlinie) mit den Empfindlichkeitsdaten für die neun in der ARESC Studie getesteten Antibiotika verknüpft, wobei die Empfindlichkeitsdaten von Cotrimoxazol auch für Trimethoprim, von Ciprofloxacin auch für andere Fluorchinolone, die für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektionen geeignet sind [552], von Ampicillin auch für Amoxicillin, von Amoxicillin/Clavulansäure auch für Ampicillin/Sulbactam (Sultamicillin), von Cefuroxim auch für andere orale Cephalosporine herangezogen bzw. extrapoliert werden können.

Bei der Studienauswahl für die unkomplizierte Pyelonephritis wurde in gleicher Weise wie oben vorgegangen. Es fanden sich jedoch deutlich weniger prospektiv randomisierte und kontrollierte Studien, die statistisch ausreichend ausgelegt waren (**Anhang Tabelle 4**). Im Wesentlichen beziehen sich die Studien nur auf Cotrimoxazol und die neueren Fluorchinolone. Studien mit älteren Antibiotika (Aminoglykoside, Amino- und Acylureidopenicilline in Kombination mit und ohne Betalaktamase-Inhibitoren und Cephalosporine) wurden meistens nur mit kleineren Patientenzahlen durchgeführt. Wenn sie kontrolliert waren, wurde lediglich festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. Als Äquivalenzstudien waren sie nicht ausgelegt.

Da die orale Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis sowie leichter und mittelschwerer Pyelonephritiden wann immer möglich zu bevorzugen ist, werden im Folgenden vor allem solche Antibiotika besprochen, die auch oral verfügbar sind. Bei schwerer Pyelonephritis mit Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen muss initial eine parenterale Antibiotikatherapie eingeleitet werden, wobei gelegentlich auch Antibiotika eingesetzt werden, die nur in dieser Darreichungsform verfügbar sind. Für die verschiedenen Antibiotika ergeben sich daraus die folgenden Perspektiven.

7.1 Aminopenicilline ± Betalaktamase-Inhibitoren

Die Empfindlichkeit von *Escherichia coli* und dem vollständigen Erregerspektrum gegenüber Ampicillin liegt unter 60%. Ampicillin oder die besser resorbierbaren Ampicillinester und Amoxicillin können heute wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden.

Amoxicillin in der Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Clavulansäure, was auch für Sultamicillin, einem Ester von Ampicillin und Sulbactam gelten dürfte, weist dagegen in Deutschland noch Empfindlichkeitsraten für *Escherichia coli* und das gesamte Spektrum auf, die knapp unter der 90%-Grenze liegen.

Amoxicillin/Clavulansäure ist aber für die Kurzzeittherapie nicht geeignet, da eine 3-Tagestherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure einer 3-Tagestherapie mit Ciprofloxacin unterlegen war [231].

Allerdings war Amoxicillin/Clavulansäure in dieser Studie niedrig dosiert (2x500mg/125mg), sodass unklar ist, ob Amoxicillin/Clavulansäure mit einer höheren Dosierung ebenfalls unterlegen ist.

Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitoren sind für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis nicht erste Wahl. Für die Therapie der Pyelonephritis wurde dies nicht ausreichend untersucht.

7.2 Cephalosporine ± Betalaktamase-Inhibitoren

Die oralen Cephalosporine werden nach den Empfehlungen der PEG [490] in drei Gruppen eingeteilt, wobei Cefalexin und Cefadroxil zur Gruppe 1, Cefuroxim-Axetil zur Gruppe 2 und Cefpodoxim-Proxetil, Cefixim und Ceftibuten (in Deutschland nicht mehr im Handel) zur Gruppe 3 gehören. Die intrinsische Aktivität und die Betalaktamase-Festigkeit gegen *Escherichia coli* und anderen Enterobacteriaceae Spezies nimmt entsprechend den Gruppen zu und die Aktivität gegen Staphylokokken (und anderen Gram-positiven Kokken) nimmt ab. Cefuroxim weist nach der ARESC Studie in Deutschland noch Empfindlichkeitsraten für *Escherichia coli* und das gesamte Spektrum auf, die um die 90%-Grenze liegen (etwa so wie bei Amoxicillin/Clavulansäure).

Die 3-Tagestherapie mit Cefuroxim-Axetil ist aber nicht evidenzbasiert, da eine entsprechende Vergleichsstudie mit Ofloxacin statistisch nicht ausreichend ausgelegt war (underpowered), um Äquivalenz nachweisen zu können [384]. Es ist auch zweifelhaft, ob der in der ARESC Studie verwendete Grenzwert nach CLSI, der nur für die parenterale Form gilt, auch für die orale Form herangezogen werden darf, da die absolute Bioverfügbarkeit bei einer intravenösen Dosis von 750mg etwa 6 (-12) mal höher ist im Vergleich zu einer oralen Dosis von 250mg (125mg) bei einer angenommenen enteralen Resorption von etwa 50%. Aus diesem Grunde sind in Deutschland nach DIN 58940 [105] für die orale Form Grenzwerte festgelegt worden, die um den Faktor 4 niedriger liegen als für die parenterale Form. Damit würde die Anzahl der empfindlichen/resistenten Stämme entsprechend sinken/steigen.

Für die oralen Cephalosporine gibt es nur wenige aussagefähige Studien. Daten liegen nur für Cefpodoxim-Proxetil vor. Orale Cephalosporine sollten allerdings zur empirischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen nicht als Antibiotika der ersten Wahl eingesetzt werden.

Eine 3-Tagesherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2 × täglich 100mg) ist einer 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol bei der unkomplizierten Zystitis äquivalent [286]. Wegen einer möglichen Selektion auf ESBL-produzierende Erreger (Kollateralschaden) gilt Cefpodoxim-Proxetil nur dann als Alternative in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.

Eine 10-Tagestherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2 × täglich 200mg) war einer 10-Tagestherapie mit Ciprofloxacin klinisch (nicht mikrobiologisch) bei der unkomplizierten Pyelonephritis äquivalent [383]. Deshalb kann Cefpodoxim-Proxetil als Alternative in der Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis erwogen werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.

Bei den intravenösen Cephalosporinen kommen die Cephalosporine der Gruppen 3a (Cefotaxim und Ceftriaxon), sowie 3b (Ceftazidim) für die Therapie der Pyelonephritis in Frage.

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim wurden in den 80-er Jahren in der Indikation komplizierte Harnwegsinfektionen mit dem damals üblichen alleinigen primären Zielkriterium bakterieller Eradikation getestet, teilweise auch als intramuskuläre Applikation. Die Eradikationsraten lagen bei ca. 83% (Cefotaxim) [339], ca. 75% (Ceftriaxon) [45] und ca. 73% (Ceftazidim) [166] bei allerdings damals nicht ganz klar definierten Patientenkohorten.

Trotzdem zeigt der klinische Einsatz heutzutage, dass alle drei Cephalosporine für die Indikation komplizierter Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis einsetzbar sind. Die gute Effektivität wurde erst in den letzten Jahren durch das Auftreten von ESBL-bildenden Gram-negativen Erregern gemindert.

Als neue Cephalosporin/Betalaktamase-Inhibitor Kombinationen wurden jetzt Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam für den klinischen Gebrauch bei komplizierten Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis zugelassen.

Ceftolozan ist ein neues Cephalosporin mit verbesserter Aktivität bei *Pseudomonas aeruginosa*, welches mit Tazobactam kombiniert wird, und damit auch aktiv gegen verschiedene ESBL-produzierende Uropathogene ist. Ceftolozan/Tazobactam wurde in einer Phase 3 Studie (ASPECT) bei komplizierten Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis in einer Dosierung 1,5g 3 x täglich gegenüber Levofloxacin 750mg 1x täglich bei 1.083 eingeschlossenen Patienten untersucht [67]. Bezüglich des FDA koprimären Endpunkts (kombinierte symptomatische Heilung und mikrobiologische Eradikation) war Ceftolozan/Tazobactam dem Levofloxacin überlegen. Bezogen auf den EMA primären mikrobiologischen Endpunkt (mikrobiologische Eradikation) war Ceftolozan/Tazobactam dem Levofloxacin ebenfalls überlegen.

Ceftazidim/Avibactam wurde in der Phase 3 Studie (RECAPTURE) bei komplizierten Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis in einer Dosis von 2,5g 3 x täglich gegenüber Doripenem 500mg 3x täglich bei 1.033 randomisierten Patienten getestet [557]. Bezüglich des FDA koprimären Endpunkts (kombinierte symptomatische Heilung und mikrobiologische Eradikation) war Ceftazidim/Avibactam dem Doripenem nicht unterlegen. Bezogen auf den EMA primären mikrobiologischen Endpunkt (mikrobiologische Eradikation) war Ceftazidim/Avibactam dem Doripenem überlegen. Ceftazidim/Avibactam wurde auch spezifisch bei Ceftazidim-resistenten Gram-negativen Erregern in der Indikation komplizierte intraabdominelle Infektionen (6%) und komplizierte Harnwegsinfektionen Pyelonephritis (94%) gegenüber der besten verfügbaren Therapie (fast ausschließlich Carbapeneme) getestet [67]. Die Rate an klinischer Heilung lag in beiden Armen bei 91%.

Beide Cephalosporin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen zeigten in der Indikation komplizierte Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis eine gute Wirksamkeit und günstiges Nebenwirkungsprofil und können deswegen in dieser Indikation eingesetzt werden.

Aufgrund von Überlegungen des Antibiotic Stewardship sollte der Einsatz dieser Kombinationen zurückhaltend erfolgen [475].

7.3 Fluorchinolone

Nalidixinsäure, das erste Chinolon, wird seit der Einführung der fluorinierten Chinolone praktisch nicht mehr für die Therapie verwendet. Es wurde lediglich deshalb in der ARESK Studie mit getestet, da bereits Erst-Schritt Mutanten mit einer einzigen Resistenzmutation als klinisch Nalidixinsäure-resistent identifiziert werden können. Die Ergebnisse mit Nalidixinsäure zeigen, dass in Deutschland auch bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen etwa 10% der Erreger bereits über Resistenzgene gegen Chinolone verfügen. Es ist andererseits bekannt, dass bei Erregern, die bereits über eine erste Mutation verfügen, wesentlich leichter Mutanten mit zwei und mehr Resistenzgenen vorkommen, die dann auch klinisch gegen fluorinierte Chinolone resistent sind.

Ciprofloxacin kann als Stellvertretersubstanz auch für andere Fluorchinolone herangezogen werden, die in Deutschland vorhanden und für die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen geeignet sind [552] wie Enoxacin, Levofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin, da für die hier in Frage kommenden Erreger praktisch immer eine Parallelresistenz bzw. -empfindlichkeit vorliegt.

Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind als 3-Tagestherapie in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam. Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin unterscheiden sich -wenn überhaupt- bei den empfohlenen Dosierungen nur in der Verträglichkeit. So war die 3-Tagestherapie mit Levofloxacin (1 × täglich 250mg) genau so effektiv wie die 3-Tagestherapie mit Ofloxacin (2 × täglich 200mg), aber besser verträglich [459].

Fluorchinolone werden nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen, da sie nach wie vor als Breitspektrum-Antibiotika bei anderen Indikationen eingesetzt werden (müssen) und für die Therapie der unkomplizierten Zystitis auch andere, ausschließlich dafür zur Verfügung stehende Antibiotika vorhanden sind. Trotzdem sollten sie für besondere Situationen, z.B. Versagen der Ersttherapie, berücksichtigt werden.

Weiterhin gelten Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosierung -Ciprofloxacin 500mg bis 750mg 2 × täglich oder Levofloxacin 500mg bis 750mg 1 × täglich- als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis, falls die lokale *Escherichia coli* Resistenzrate noch <10% liegt.

7.4 Fosfomycin

Die in der ARESK Studie gefundenen Empfindlichkeits-/Resistenzergebnisse entsprechen in etwa denen anderer Untersucher [142,280,281,481]. Die niedrige Resistenzrate von Fosfomycin scheint nicht mit dem Verbrauch zu korrelieren [281]. Dies mag dadurch bedingt sein, dass Fosfomycin als Trometamol Salz ausschließlich für die Kurzzeittherapie der unkomplizierten unteren Harnwegsinfektion (Zystitis) verwendet wird. Der hohe bakterizide Urinspiegel [43] wirkt einer Selektion resistenter Erreger entgegen. Das Vorhandensein von plasmidvermittelten Resistenzgenen ist spärlich und chromosomale Mutanten verlieren ihre biologische „Fitness“, d.h. wichtige Virulenzfaktoren gehen verloren. Fosfomycin-resistente Mutanten wachsen langsamer als empfindliche Stämme [340]. Dies wird durch die Veränderung im Glycerophosphat-Transportsystem erklärt, wobei es durch die Anhäufung von Glycerophosphat zu einer biochemischen Vergiftung und damit zum Wachstumsstillstand kommt [81].

Die Metaanalyse von 15 Vergleichsstudien [310] und zwei große Vergleichsstudien mit Trimethoprim [366] und Nitrofurantoin [512] haben gezeigt, dass mit der oralen Einmalgabe von 3g Fosfomycin genauso gute Ergebnisse wie mit den Vergleichssubstanzen innerhalb von 1 bis 2 Wochen zu erzielen waren und die

Langzeitergebnisse innerhalb von 3 bis 6 Wochen z.T. sogar besser waren. Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen scheint höher zu sein als bei Nitrofurantoin und Norfloxacin [563] - eine Überlegenheit gegenüber Nitrofurantoin und Trimethoprim existiert nicht [366,512].

In einer kürzlich von der FDA publizierten Stellungnahme wurden die zur Zulassung von Fosfomycin-Trometamol eingereichten Dokumente neu gesichtet. Hierbei ergab sich, dass wichtige Studien, die ein schlechteres Ergebnis von Fosfomycin-Trometamol zeigten, nicht erwähnt wurden [256].

Fosfomycin-Trometamol wird in dieser Leitlinie trotzdem weiter zur Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen, da zum einen neuere Studiendaten im randomisierten Vergleich zu Ciprofloxacin eine Gleichwertigkeit zeigen [69,423] und zum anderen Fosfomycin noch hohe Empfindlichkeitsraten und einen niedrigen Kollateralschaden aufweist.

Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden gilt die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Für die Therapie einer Pyelonephritis oder die Anwendung bei Männern ist die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol nicht indiziert.

Fosfomycin ist gemäß der deutschen Fachinformation ab einer glomerulären Filtrationsrate <20ml/min kontraindiziert.

7.5 Nitrofurantoin

Die Empfindlichkeits-/Resistenzraten von Nitrofurantoin entsprechen im Wesentlichen früheren Untersuchungen [280,281]. Nitrofurantoin wird wie Fosfomycin-Trometamol und Pivmecillinam praktisch nur für die Therapie der unkomplizierten Zystitis und zur Reinfektionsprävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen empfohlen.

Die Empfindlichkeitsraten für *Escherichia coli* liegen ebenfalls über 90%, was aber so nicht für das Gesamtspektrum zutrifft, da *Proteus mirabilis* z.B. gegen Nitrofurantoin intrinsisch resistent ist.

Nitrofurantoin ist als Kurzzeittherapie von 3 Tagen nur gegen Placebo untersucht. Längere Therapieregime (5 bis 7 Tage) zeigten bessere Ergebnisse [185,505]. Makrokristallines Nitrofurantoin (Retardform 100mg 2 × täglich für 5 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis genauso effektiv wie eine 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol [207]. Inwieweit die, wenn auch sehr seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, z.B. Lungenfibrose [15], bei diesem Dosierungsschema ins Gewicht fallen, kann mit einer solchen Studie nicht beantwortet werden. Das Auftreten einer solchen Lungenschädigung ist in der Regel erst bei längerer Gabe (> 6 Monate) zu erwarten [51,224,225,320].

Wegen der Gefahr einer Leberschädigung muss bei Patienten mit anamnestisch bekannten Lebererkrankungen eine Kontrolle der Transaminasen erfolgen. Nach der aktuell gültigen Fachinformation ist Nitrofurantoin bei jeder Art einer Niereninsuffizienz kontraindiziert [129]. Eine amerikanische Datenbank gibt als Grenzwert <60ml/min an [362].

Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden ist Nitrofurantoin ein Mittel der Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.

In den letzten 3 Monaten einer Schwangerschaft sollte Nitrofurantoin wegen der Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen nicht eingesetzt werden.

7.6 Nitroxolin

Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin) ist seit den 1960er Jahren als orales Harnwegstherapeutikum verfügbar. Die zugelassenen Indikationsgebiete von Nitroxolin in Deutschland sind akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege sowie die Rezidivprävention [130]. Die Standarddosierung zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen beträgt 250mg 3 x täglich. Nitroxolin besitzt ein breites Wirkspektrum, das zahlreiche Gram-negative und Gram-positive Bakterienspezies sowie *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Candida* spp. erfasst [8,54,157]. Als möglicher Wirkmechanismus, der vornehmlich in einer Urinbakteriostatischen Aktivität resultiert [555], wird die Hemmung der RNA-Polymerase mittels Chelatierung zweiwertiger Kationen diskutiert [165]. In Gegenwart subinhibitorischer Konzentrationen hemmt Nitroxolin die bakterielle Adhäsion an Epithelzellen des Harntrakts sowie an die Oberfläche von Blasenkathetern [55,282]. Nitroxolin wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach 1 bis 1,5 Stunden werden maximale Plasmaspiegel von 6mg/l bis 8 mg/l erreicht [44]. Nitroxolin wird in erheblichem Umfang (>95%) zu konjugierten und nicht-konjugierten Derivaten metabolisiert. Die Wiederfindungsrate im Urin beträgt >50% (davon 30% in der Form mikrobiologisch wirksamer Derivate) [44,555].

Eine Metaanalyse von vier zuvor nicht veröffentlichten randomisierten Vergleichsstudien mit individuellen Patientendaten von 466 Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis ergab Erfolgsraten von >90% für Nitroxolin und zeigte überdies, dass Nitroxolin in der Dosierung von 3x 250mg/Tag über 5 (sporadische Harnwegsinfektionen) oder 10 Tage (rezidivierende Harnwegsinfektionen) der Kontrollmedikation (Cotrimoxazol 2x 960mg/Tag bzw. in drei Studien Norfloxacin 2x 400mg/Tag in einer Studie) nicht unterlegen war (10% Nicht-Unterlegenheitsspanne; 95% Konfidenzintervall) [386]. Hinsichtlich der Verträglichkeit war Nitroxolin ebenfalls mit der Kontrollmedikation vergleichbar. Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelte es sich im Wesentlichen um gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen.

7.7 Pivmecillinam

Nach Fosfomycin verfügt Mecillinam über die höchsten/niedrigsten Empfindlichkeits-/Resistenzraten, die ebenfalls früheren Untersuchungen entsprechen [280,281]. Die orale Form, Pivmecillinam, wird hauptsächlich in Skandinavien, Kanada, in den Niederlanden, aber auch in Österreich verwendet. In Deutschland ist sie seit 2016 auf dem Markt.

Pivmecillinam wird praktisch ausschließlich für die Therapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen empfohlen. In zwei klinischen Studien wurde Pivmecillinam dafür entweder über 7 Tage in einer Dosierung von 200mg 2 x täglich oder über 3 Tage in einer Dosierung von 400mg 2 x täglich verwendet [398,404]. Pivmecillinam (400mg 2 x täglich für 3 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen klinisch genauso effektiv wie eine 3-Tagestherapie mit Norfloxacin. Norfloxacin zeigte aber eine signifikant bessere Eliminationsrate.

Pivmecillinam (200mg 2 x täglich für 7 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen wirksamer als eine 3-Tagestherapie mit Pivmecillinam (400mg 2 x täglich).

Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden kann Pivmecillinam als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eingesetzt werden. Die empfohlene Therapiedauer liegt je nach Dosierung (**siehe Tabelle 19**) zwischen 3 bis 7 Tagen.

7.8 Trimethoprim Mono oder in Kombination mit einem Sulfonamid

Die 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol (2 × täglich 160mg Trimethoprim/800mg Sulfamethoxazol) galt für viele Jahre als Standardtherapie der unkomplizierten Zystitis. Hintergrund ist die vergleichbare Effektivität einer 3-tägigen mit einer länger dauernden Therapie. Die kürzere Therapie geht mit einer gering erhöhten Rate an Rezidiven einher, zeigt jedoch eine bessere Verträglichkeit [563]. Trimethoprim allein (2 × täglich 100mg bis 200mg) oder andere Trimethoprim/Sulfonamid-Verbindungen galten als äquivalent, auch wenn vergleichende Studien fehlen. Für Trimethoprim allein zeigte eine 5-Tagestherapie im Vergleich zu einer 3-tägigen Behandlung eine geringfügig niedrige Rate an Rezidiven innerhalb von 31 Tagen (13,2% versus 15,6%) [185]. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums ist der Monosubstanz Trimethoprim der Vorzug zu geben (s. Kapitel Kollateralschäden).

Trotz insgesamt gestiegener Resistenzraten liegen diese nach aktuellen Studien im hausärztlichen Bereich (LORE, REHIP) unter 20%, welche die akzeptierte Grenze für die empirische Therapie darstellt. Daher kann bei diesen Resistenzraten Trimethoprim unter diesen Voraussetzungen bei der unkomplizierten Zystitis als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden.

7.9 Dosierung bei Niereninsuffizienz

Liegt eine Niereninsuffizienz vor, so bestehen Einschränkungen beim Einsatz einzelner Substanzen. Die Angaben der einzelnen Hersteller sind zu beachten.

Tabelle 17 Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz

Substanz	Einschränkung
Amikacin	Dosisanpassung <70ml/min [116]
Amoxicillin/Clavulansäure	Kontraindikation (keine Erfahrung) <30 ml/min [117]
Ampicillin/Sulbactam	Dosisanpassung <30 ml/min [136]
Cefepim	Dosisanpassung <50ml/min [126]
Cefotaxim	Dosisanpassung <10 ml/min [121]
Cefpodoxim-Proxetil	Dosisanpassung <40 ml/min [118]
Ceftazidim	Dosisanpassung <50ml/min [119]
Ceftazidim/Avibactam	Dosisanpassung <50ml/min [139]
Ceftibuten	Dosisanpassung <50ml/min [125]
Ceftolozan/Tazobactam	Dosisanpassung <50 ml/min [140]
Ceftriaxon	Dosisanpassung <10 ml/min [134]
Ciprofloxacin	Dosisanpassung <60 ml/min [120]
Cotrimoxazol	Kontraindikation <15ml/min, Dosisanpassung <30 ml/min [122]
Ertapenem off label	Kontraindikation (keine Erfahrung) <30ml/min [124]
Fosfomycin-Trometamol	Kontraindikation <20ml/min [128]
Gentamicin	Dosisanpassung <100ml/min [133]
Imipenem/Cilastatin	Dosisanpassung <90 ml/min [141]
Levofloxacin	Dosisanpassung <50 ml/min [135]

Substanz	Einschränkung
Meropenem	Dosisanpassung <51 ml/min [127]
Nitrofurantoin	Kontraindikation bei Niereninsuffizienz [129] ; <60ml/min [362]
Nitroxolin	Schwere Nierenfunktionsstörungen [130]; Kreatinin im Serum >2.0 mg/dl
Norfloxacin	Dosisanpassung <30 ml/min/1,73 m ² [362]
Ofloxacin	Dosisanpassung <50 ml/min [131]
Piperacillin/Tazobactam	Dosisanpassung <40ml/min [132]
Pivmecillinam	Keine Dosisanpassung erforderlich [138]
Sultamicillin	Dosisanpassung <15ml/min [137]
Trimethoprim	Kontraindikation <10ml/min/1,73 m ² , Dosisanpassung <25 ml/min/1,73 m ² [123]

8. Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei speziellen Patientengruppen

Die empfohlene empirische Antibiotikatherapie richtet sich nach der Art der unkomplizierten Harnwegsinfektion (Zystitis, Pyelonephritis) und nach der Patientengruppe.

Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer Infektion mit multiresistenten Erregern sind individuelle Abwägungen (z.B. Wahl eines Reservemittels) erforderlich.

8.1. Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

8.1.a Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause

Für diese Patientengruppe sollte heutzutage die empirische Kurzzeittherapie bevorzugt werden (**Tabelle 18**). Dies gilt sowohl für die sporadische als auch für die rezidivierende akute Episode, die erst später, d.h. nach 2 Wochen, auftritt. Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit typischer Anamnese und Beschwerden einer unkomplizierten Zystitis ist eine Urinkultur vor Therapiebeginn routinemäßig nicht erforderlich, da mit der klinischen Heilung innerhalb weniger Tage zu rechnen ist und dann keine Konsequenzen aus dem Kulturergebnis mehr gezogen werden können.

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese erfolgen.

Zur Optimierung dieser Behandlungsstrategie wird empfohlen, regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchzuführen, da die Erregerempfindlichkeiten sowohl regional variieren als sich auch über die Zeit ändern können und damit auch die Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie. Andernfalls müssen zur Therapieoptimierung aus den vor der

Therapie durchzuführenden Urinkulturen eigene epidemiologische Auswertungen erfolgen.

Bei Patientinnen mit komplikationslosem Verlauf, d.h. deutlicher klinischer Besserung innerhalb von drei Tagen und klinischer Heilung innerhalb von einer Woche, kann auch aus dem Therapieverlauf geschlossen werden, dass es sich um eine unkomplizierte Zystitis ohne Risikofaktoren gehandelt hat. Eine Kontrolle des Therapieerfolges der Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich. Dies schließt auch die Urinuntersuchung bzw. -kultur mit ein, da selbst beim Nachweis einer asymptomatischen Bakteriurie keine Indikation für eine erneute Antibiotikatherapie besteht.

Bei Therapieversagen (innerhalb von 2 Wochen) sollten mangelnde Adhärenz (Compliance), resistente Erreger oder bisher nicht erkannte Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen ist vor dem nächsten Therapieversuch eine differenzierte Unterweisung und Untersuchung der Patientin, eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur und gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums angezeigt, bis das Kulturergebnis vorliegt und die Therapie entsprechend fortgesetzt wird. In diesen Fällen ist gegebenenfalls auch eine längere Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen zu erwägen. Eine Evidenz für eine längere Behandlungsdauer existiert nicht. Die Kontrolle des Therapieerfolges ist nicht erforderlich, da eine asymptomatische Bakteriurie wie bereits ausgeführt keiner Behandlung bedarf.

Ein klinisches Rezidiv kann durch die gleichen oder andere Erreger verursacht werden. Da häufig eine Änderung der Resistenzlage beobachtet werden kann, wird eine Urinuntersuchung mit Urinkultur empfohlen [222,479].

Mittel der ersten Wahl sind Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam und Trimethoprim (in alphabetischer Reihenfolge), da für diese Antibiotika die Erregerempfindlichkeit von *Escherichia coli* hoch ist und diese Antibiotika nur geringe Kollateralschäden verursachen. Diese Antibiotika werden im Wesentlichen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis verwendet.

Nr.8.1.a.3	Statement	2017
	Es wird empfohlen, regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchzuführen, da die Erregerempfindlichkeit sowohl regional variieren, als sich auch über die Zeit ändern kann.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens basierend auf: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.8.1.a.4	Statement	2017
	Eine Kontrolle des Therapieerfolges der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12
Nr.8.1.a.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Therapieversagen (keine Symptombefreiheit innerhalb von 2 Wochen) sollten mangelnde Adhärenz (Compliance), resistente Erreger oder bisher nicht erkannte Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollte vor dem nächsten Therapieversuch eine differenzierte Unterweisung und Untersuchung der Patientin, eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur und gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums vorgenommen werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12
Nr.8.1.a.6	Statement	2017
	Ein klinisches Rezidiv kann durch die gleichen oder andere Erreger verursacht werden. Da häufig eine Änderung der Resistenzlage beobachtet werden kann, wird eine Urinuntersuchung mit Urinkultur empfohlen.	
Evidenzgrad Ila	Literatur: [222,479]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12
Nr.8.1.a.7	Empfehlung	2017
A	Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad Ila	Literatur: [475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Nr.8.1.a.8	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, ascendierende Infektionen) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11
Nr.8.1.a.9	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei unkomplizierter Zystitis soll vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim* (in alphabetischer Reihenfolge). *bei Resistenzraten <20%	
Evidenzgrad la	Literatur: [144,185,207,285,386,398,505]	
	Konsens	Abstimmung: 15/16
Nr.8.1.a.10	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden: Cefpodoxim-Proxetil, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).	
Evidenzgrad la	Literatur: [145,475]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 11/11

Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden (siehe **Tabelle 18**). Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, ascendierende Infektionen) und das individuelle Risiko beachtet werden.

Tabelle 18 Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (Starker Konsens Abstimmung: 11/11)

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:						
Fosfomycin-Trometamol [144,256]	3000mg 1 ×	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin [185,545]	50mg 4 × tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT [505] Retardform (= Makrokristalline Form)	100mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin [386]	250mg 3 x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam [398,441]	400mg 2-3 × tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt.						
Trimethoprim [285]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:						
Cefpodoxim-Proxetil [230]	100mg 2 × tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin [145,230,231]	250mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol [227]	160/800mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin [145,448]	250mg 1 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin [145,396,398]	400mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin [145,227]	200mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden		Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)	
+++	>90%	>90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Hohe Sicherheit, geringe UAW	
++	80-90%	80-90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		Schwere UAW möglich	
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		n.a.	

8.1.b Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause

Größer angelegte epidemiologische Studien für die akute unkomplizierte Pyelonephritis liegen nicht vor. Aus den bakteriologischen Ergebnissen der entsprechenden klinischen Therapiestudien kann jedoch geschlussfolgert werden, dass das Erregerspektrum und die Erregerempfindlichkeit etwa dem bei der akuten unkomplizierten Zystitis (in der Regel weniger *Staphylococcus saprophyticus*) entspricht.

Milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollten bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit oralen Antibiotika behandelt werden. Nach einer holländischen Studie können so 95% der Patienten erfolgreich therapiert werden [544].

Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität, sollte die Therapie initial mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika begonnen werden. Nach klinischer Besserung kann dann auf eine orale Therapie umgestellt werden. Solche Patienten sollten in der Regel initial auch stationär behandelt werden. Bei den schweren Infektionsverläufen ist es ebenfalls wichtig, dass möglichst rasch durch entsprechende bildgebende Verfahren, z.B. Sonographie oder Spiral-CT, abgeklärt wird, ob es sich tatsächlich um eine unkomplizierte Pyelonephritis handelt oder ob anatomische bzw. funktionelle Anomalien vorliegen, die eine rasche und gezielte urologische Behandlung erforderlich machen, da gerade solche Patienten gefährdet sind, innerhalb kurzer Zeit eine Urosepsis zu entwickeln.

- Eine ein- bis zweiwöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause in der Regel ausreichend [509]. Mit Fluorchinolonen kann die Therapie auf 7 bis 10 Tage [379,460,523,524,525] und bei höheren Dosen, z.B. Levofloxacin 750mg einmal täglich, sogar auf 5 Tage verkürzt werden [290,432]. In einigen Studien mit z.B. Aminoglykosiden, die aber statistisch für Äquivalenz nicht ausreichend ausgelegt waren, wurden auch kürzere Therapiedauern von 5 bis 7 Tagen als erfolgreich beschrieben, was durch aussagekräftige Studien noch bestätigt werden sollte [26]. Bei schweren Verläufen richtet sich die Therapiedauer nach dem klinischen Verlauf und dem Verlauf entsprechender Entzündungsparameter.
- Ampicillin war einer Behandlung mit Cotrimoxazol unterlegen [416]. Daraus wurde geschlussfolgert, dass Betalaktam-Antibiotika für die Therapie von Harnwegsinfektionen im Allgemeinen weniger geeignet sind. Die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis mit oralen Aminopenicillinen/Betalaktamase-Inhibitoren ist unzureichend untersucht. Mit Cefpodoxim-Proxetil (2 × täglich 200mg), einem oralen Cephalosporin der Gruppe 3 [490], konnten mit einer 10-Tagestherapie zumindest äquivalente klinische, wenn auch nicht mikrobiologische Ergebnisse im Vergleich mit Ciprofloxacin (500mg 2 × täglich) erreicht werden [383]. Cefpodoxim-Proxetil sollte in Situationen in Erwägung gezogen werden, wenn Fluorchinolone nicht zur Anwendung kommen können, z.B. in der Schwangerschaft.
- Da die Erregerempfindlichkeit/-resistenz sowohl von *Escherichia coli* als auch dem gesamten Spektrum gegen Cotrimoxazol - und damit auch gegen Trimethoprim - in Deutschland bereits hoch ist, sollte Cotrimoxazol nicht mehr

zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden. Cotrimoxazol kann aber als orale Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn die Erreger als Cotrimoxazol-empfindlich getestet wurden. Trimethoprim wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

- Zur oralen oder initialen parenteralen empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis können in Deutschland noch die Fluorchinolone empfohlen werden, wobei eine sorgfältige Beobachtung der Resistenzentwicklung dafür die Voraussetzung sein muss. Nicht zuletzt auch aus diesem Grund (Verhinderung einer Resistenzentwicklung) werden - abweichend von den zugelassenen Dosierungen - hierfür nur solche Fluorchinolone empfohlen, die ausreichend hoch dosiert werden können, nämlich Ciprofloxacin 500mg bis 750mg 2 × täglich und Levofloxacin 500mg bis 750mg einmal täglich. Die anderen Fluorchinolone sollten nur noch zur Therapie der unkomplizierten Zystitis verwendet werden [552].
- Für die initiale parenterale Antibiotikatherapie kommen des weiteren Aminopenicilline (bei empfindlichen Gram-positiven Erregern) oder Acylureidopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3, ggf. in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor, Carbapeneme und Aminoglykoside in Frage, da sie in Deutschland das zu erwartende Erregerspektrum noch einschließen. In der Regel liegen hierzu keine prospektiven und kontrollierten Studien vor, da in den klinischen Prüfungen meistens Fälle mit unkomplizierter und komplizierter Pyelonephritis sowie mit komplizierten Harnwegsinfektionen vermischt werden und entsprechende Subanalysen daher nicht über ausreichend große Fallzahlen verfügen.
- Obwohl etwa 12% der hospitalisierten Patientinnen mit unkomplizierter Pyelonephritis eine positive Blutkultur aufweisen [152], ist eine Blutkultur nur dann notwendig, wenn die Infektion so gravierend ist, dass eine Urosepsis droht. Eine positive Blutkultur hat ansonsten keine prognostische oder therapeutische Relevanz bei Patientinnen ohne Risikofaktoren (unkomplizierte Pyelonephritis).
- Die Empfehlungen für die empirische initiale Antibiotikatherapie werden in der **Abbildung 6** als Algorithmus dargestellt.
- Nach erfolgreicher Therapie mit typischem Verlauf ohne Verdacht auf komplizierende Faktoren ist eine klinische Untersuchung und ein Urinstatus ausreichend, wobei der prädiktive Wert des Urinstatus in dieser Situation bislang nicht ausreichend untersucht ist. In den Fällen, bei denen nach 3 Tagen keine deutliche klinische Besserung auftritt, sollte die Urinkultur wiederholt und nach komplizierenden Faktoren untersucht werden. Falls keine komplizierenden Faktoren vorliegen, handelt es sich möglicherweise um einen resistenten Erreger. Das Antibiotikum sollte gewechselt werden, wenn das Ergebnis der Urinkultur vorliegt und entsprechend testgerecht weiter behandelt werden kann. Eine Wiedervorstellung innerhalb von 24 bis 48 Stunden sollte sichergestellt sein.

Nr.8.1.b.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Frauen in der Prämenopause mit milden und mittelschweren Verläufen einer Pyelonephritis sollen mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Kreislaufinstabilität, soll die Therapie initial mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika begonnen werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [544]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen in der Prämenopause mit einer milden oder mittelschweren Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf sollte die antibiotische Therapie über 5 bis 10 Tage erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [26,290,379,432,460,509,523,524,525]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.3	Statement	2017
	Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.4	Statement	2017
	Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis mit leichten bis moderaten Verlaufsformen soll vorzugsweise eines der folgenden oralen Antibiotika eingesetzt werden: Cefpodoxim, Ceftibuten*, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge). *in Deutschland nicht mehr im Handel	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [82,290,383,460,525]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Nr.8.1.b.6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis mit schweren Verlaufsformen soll vorzugsweise eines der folgenden parenteralen Antibiotika eingesetzt werden: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [290,339,525]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.7	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Folgende Antibiotika sollten bei Patienten mit schweren Verlaufsformen einer unkomplizierten Pyelonephritis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden: Amikacin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefepim, Ceftazidim, Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Ertapenem, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam (in alphabetischer Reihenfolge).	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9
Nr.8.1.b.8	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen folgender Risikofaktoren für multiresistente Erreger sollten diese Antibiotika der zweiten Wahl jedoch eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Stattgehabte Kontakte mit dem Gesundheitssystem innerhalb der letzten 90 Tage - Häufige Antibiotikatherapie in der Vergangenheit - Therapieversagen. 	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 9/9

Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden (siehe **Tabelle 19**). Aufgrund der im Vergleich zur akuten unkomplizierten Zystitis niedrigeren Prävalenz stellt der Faktor Kollateralschaden bei der Empfehlung der Antibiotikatherapie einen weniger wichtigen Faktor dar. Aufgrund der gestiegenen Resistenzraten insbesondere der Fluorchinolone haben sich die Empfehlungen geändert.

Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, aufsteigende Infektionen) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden.

Tabelle 19 Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause
(Starker Konsens Abstimmung: 9/9)

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin ¹ [525]	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+	++
Levofloxacin [290,460]	750mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+	++
Cefpodoxim-Proxetil [383]	200mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
Ceftibuten ⁷ [82]	400mg 1 × tgl.	10 Tage	+++	++	+	+++
¹ Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen.						
Initiale parenterale Therapie bei schweren Verlaufsformen						
Nach Besserung kann bei Erregerempfindlichkeit eine orale Sequenztherapie mit einem der oben genannten oralen Therapieregime eingeleitet werden. Die Gesamttherapiedauer beträgt 1-2 Wochen, daher wird für die parenteralen Antibiotika keine Therapiedauer angegeben.						
Mittel der 1. Wahl						
Ciprofloxacin [145,525]	400mg (2)-3 × tgl.		+++	++	+	++
Levofloxacin [145,290]	750mg 1 × tgl.		+++	++	+	++
Ceftriaxon ^{1,4} [566]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++	+	+++
Cefotaxim ² [339]	2g 3 × tgl.		+++	++	+	+++
Mittel der 2. Wahl						
Amoxicillin/Clavulansäure ^{2,3}	2,2g 3 × tgl.		++	+	+++	+++
Amikacin	15mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	+(+)
Gentamicin	5mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	+(+)
Cefepim ^{1,4} [182]	(1)-2g 2 × tgl.		+++	++	+	+++
Ceftazidim ²	(1)-2g 3 × tgl.		+++	++	+	+++

Ceftazidim/Avibactam [557]	2,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ceftolozan/Tazobactam [558]	1,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4} [388]	4,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem ^{4,5} [566]	1g 1 x tgl.		+++	+++	++	+++
Imipenem/Cilastatin ^{4,5,1} [388]	1g/1g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Meropenem ^{4,5,6} [377]	1g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++

¹ Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen.

² Nicht bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht.

³ Hauptsächlich für Gram-positive Erreger.

⁴ Gleiches Protokoll für akute unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierter Harnwegsinfektionen (Stratifikation nicht immer möglich)

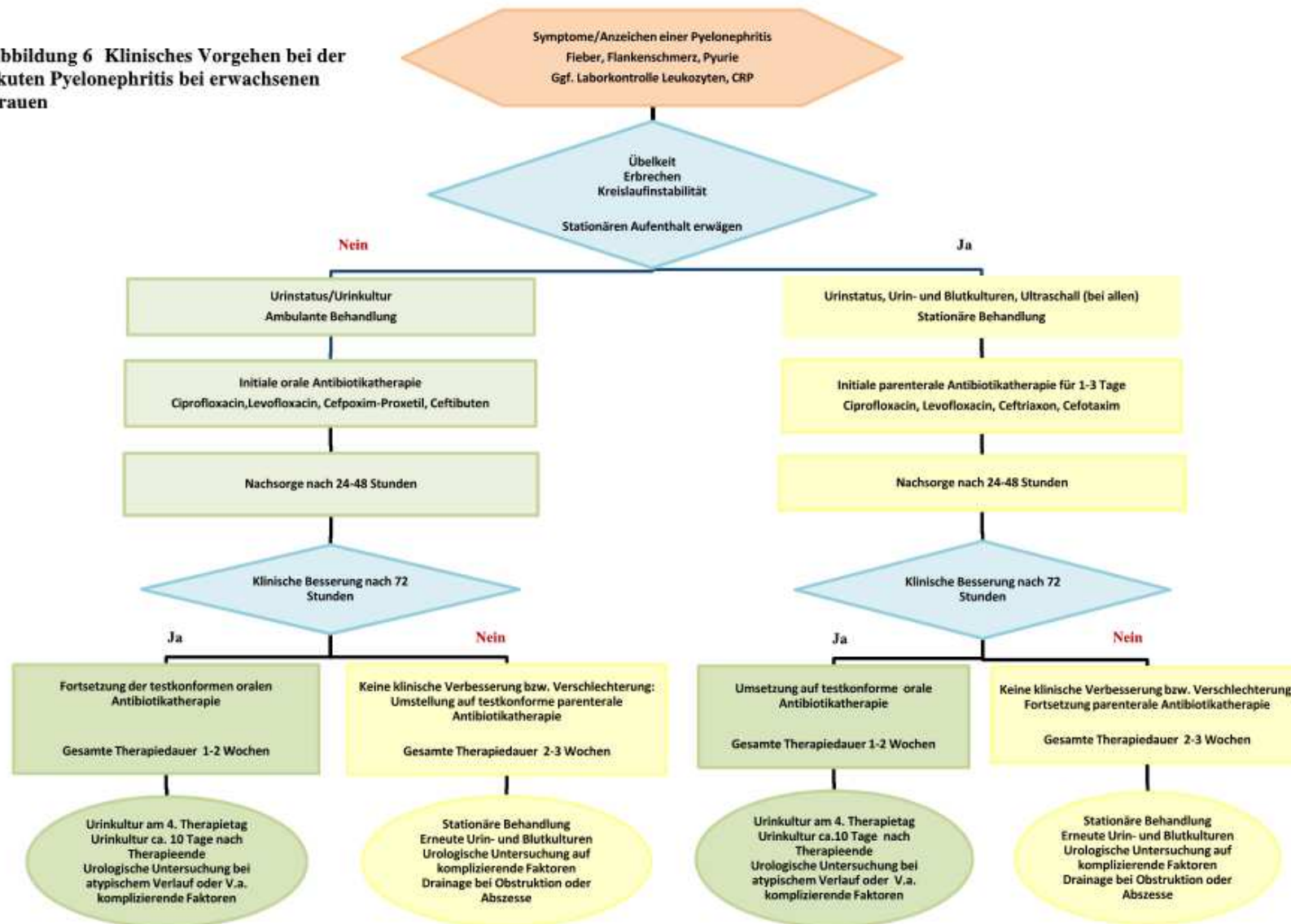
⁵ Nur bei ESBL-Resistenzen > 10 %.

⁶ Nur hohe Dosierung untersucht.

⁷ In Deutschland nicht mehr im Handel

Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Hohe Sicherheit, geringe UAW
++	80-90%	80-90%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Schwere UAW möglich
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	n.a.

Abbildung 6 Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen



8.1.c Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Prämenopause

Nr.8.1.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

8.1.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause

Durch eine weitergehende diagnostische (urologische, gynäkologische) Abklärung können behandelbare Ursachen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen ausgeschlossen werden. Diese meist anatomischen oder funktionellen Risikofaktoren spielen in der Prämenopause allerdings nur eine untergeordnete Rolle und sind insgesamt selten [195,234,329,438,537,538,539,559].

Beratung und Verhaltensempfehlungen

Aufgrund klinischer Erfahrungen sind Empfehlungen zur allgemeinen Immunstimulation durch eine pflanzenbetonte Kost, regelmäßige sportliche Aktivitäten und psychosoziale Maßnahmen wie Pflege von Sozialkontakten und Erreichen einer positiven Lebenseinstellung auch ohne Vorliegen konkreter Studienergebnisse sinnvoll [538]. So konnte z.B. eine 4-wöchige stationäre Rehabilitation in einer unkontrollierten Studie eine Reduktion der Rezidivrate bei Harnwegsinfektionen erreichen [296].

Ein spezifisches Schulungsprogramm zu Ursachen und Verhaltensmaßnahmen kann gegenüber der alleinigen Ausgabe von Informationsmaterial die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen senken [332]. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei chinesischen Arbeiterinnen sank nach alleiniger Beratung von 9,8% auf 1,6% [517].

Wegen der niedrigen Evidenz der unterschiedlichen Verhaltensmaßnahmen können nur allgemeine Empfehlungen gegeben werden bzw. bedarf es einer individuellen patientenorientierten Anpassung.

Nr.8.1.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau soll vor jeder medikamentösen Langzeitprävention eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung von Risikoverhalten erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [332,517]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

Ernährung

Bei unklarem Einfluss der Trinkmenge auf die Entstehung von rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist nach Expertenmeinung auf eine ausreichende, aber auch nicht

zu hohe Trink- und Urinmenge (ca. 1,5 l/Tag) zu achten, um im Urin befindliche, das bakterielle Wachstum hemmende Substanzen wie das Tamm-Horsfall-Protein oder Cathelicidin, nicht zu verdünnen [106,213,252,408,489,537,538,559].

Der regelmäßige Verzehr von Fruchtsäften, insbesondere aus Beeren, sowie mit probiotischen Bakterien fermentierten Milchprodukten geht mit einer niedrigeren Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen einher [294].

Der Einfluss des Konsums von Nahrungsergänzungsmitteln, Früchten, Gemüse, Fett oder Fleisch auf die Rate an Harnwegsinfektionen wurde bisher nicht systematisch untersucht [294,489,537,538,539,559].

Ob eine Hyperkalziurie beim Erwachsenen ähnlich wie bei Kindern eine Rolle bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen spielt, ist unklar [535]. In einer retrospektiven Vergleichsstudie mit Kontrollpersonen desselben Alters fand sich ein niedriger 25-(OH)-Vitamin-D-Spiegel in der Gruppe mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen [413].

Adipositas mit einem BMI >30 erhöht das Risiko für Harnwegsinfektionen um den Faktor 2,5 bis 5 [29,413].

Sexualität

Die Rate an Harnwegsinfektionen korreliert mit der Rate an Genitalkontakten mit einer Erhöhung bis um das 60-fache. Sexuelle Abstinenz kann die Rate senken [195,365,488,489,539,559].

Der Gebrauch von Intravaginal-Ovula bzw. mit Spermiziden (Nonoxynol-9) beschichteten Diaphragmen oder Kondomen und Intrauterin-Spiralen erhöht das Harnwegsinfektionsrisiko 2 bis 14-fach [151,195,489,537,539,559].

Orale Kontrazeptiva führten zu widersprüchlichen Resultaten [489,537,539]. Es gibt Hinweise, dass Analverkehr das Risiko für (rezidivierende) Harnwegsinfektionen erhöht [315,367].

Ob eine Harnblasenentleerung nach dem Koitus die Rate an Harnwegsinfektionen senkt, ist widersprüchlich [9,489,537].

Unterkühlung

Durchschnittlich 55 Stunden nach gezielter Abkühlung der Füße traten in einer offenen kontrollierten Studie bei 6 von 29 Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen zystitische Symptome auf. Während der Kontrollperiode ohne Abkühlung der Füße traten keine Harnwegsinfektionsrezidive auf [24].

Hygieneverhalten

Übertriebene Intimhygiene schädigt das lokale protektive Milieu (Laktobazillen, antimikrobielle Peptide) [537].

Hygienemaßnahmen wie Händewaschen vor Toilettenbesuch, Abwischtechnik nach dem Stuhlgang von vorne nach hinten, keine Intimsprays oder Bidetspülungen, Wannenbäder ohne Badezusätze, nur Baumwollunterwäsche und Säuberung des Genitalbereichs vor/nach Geschlechtsverkehr führten zu widersprüchlichen Resultaten [9,195,489].

Bei Fall-Kontrollstudien waren Art der Menstruationshygiene, die Partnerhygiene, Strumpfhosen oder Fahrradfahren ohne Einfluss auf die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen [489,537].

Funktionsstörungen/Miktionsverhalten

Harnblasenspeicherungs- und -entleerungsstörungen

Der Zusammenhang zwischen rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Harninkontinenz ist unklar [488,489,537]. Patienten mit Miktionsstörungen weisen eine hohe Rate an Harnwegsinfektionen auf [66].

In Studien bei Erwachsenen hatten die Miktionsfrequenz oder eine habituelle Unterdrückung der Miktion keinen Einfluss auf die Rate an Harnwegsinfektionen [489]. Eine ausreichend häufige, entspannte Miktion hat bei Kindern eine Reduktion von rezidivierenden Harnwegsinfektionen um bis zu 83% bewirkt [89].

Erhöhter Restharn steigert die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Postmenopause [365,489,537].

Vesikoureterorentaler Reflux

Nach erfolgreicher Refluxtherapie sinkt die Häufigkeit von Pyelonephritisrezidiven bei oft unveränderter Rate unterer Harnwegsinfektionen [536].

Sonstige

Folgende weitere potenzielle Risikofaktoren wurden in der Literatur widersprüchlich bewertet: Zyklusphase, Position beim Geschlechtsverkehr, Antikonzeption mit der "Pille" [151,307,332,406].

Verhaltensmaßnahmen

Nicht-antibiotische vaginale Vorsorgemaßnahmen

Plazebo-kontrollierte Studien zur Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen mittels vaginalen Einsatzes von Estriol bei gesunden jüngeren Frauen fehlen. In einer unkontrollierten Serie fand sich nach 4-wöchiger vaginaler Estriolsubstitution über 11 Monate eine Rezidivfreiheitsrate von 80% (24 von 30 Frauen) [442].

Die tägliche intravaginale Applikation von 5g einer auf pH 3 eingestellten Puffercreme verringerte die Scheidenbesiedlung mit uropathogenen Bakterien nicht [374].

Zur lokalen Desinfektion der Perinealregion bzw. der Harnröhrenmündung mit PVP-Jodprodukten, um die Vorfeldbesiedlung mit Enterobacteriaceae zu verringern, fanden sich widersprüchliche Ergebnisse [61,305].

Die zusätzliche lokale Desinfektion der Perinealregion mit Chlorhexidin unterstützte die Wirkung der antibiotischen Langzeitprävention nicht [68].

Nicht-antibiotische orale Vorsorgemaßnahmen

Oral zugeführte Hormone haben keinen protektiven Effekt und werden eher als Risikofaktor für rezidivierende Harnwegsinfektionen angesehen [39].

Nicht-antibiotische intravaginale oder orale Vorsorgemaßnahmen durch Laktobazillen

In einer Metaanalyse von 9 Studien (4x versus Plazebo, 2x versus keine Therapie, 2x versus antibiotische Langzeitprävention) mit 735 Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und oraler oder vaginaler Zufuhr verschiedener Laktobazillus-Spezies fand sich keine signifikante Verringerung der Rezidivrate gegenüber Plazebo (6 Studien, 352 Teilnehmer [491]). In einer Vergleichsuntersuchung zur Langzeitprävention mit mindestens 10^9 KBE oralen *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 und *Lactobacillus reuteri* RC-14 2x pro Tag versus 480mg Cotrimoxazol pro Tag fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Rezidivraten [37].

Impfung

Impfstoffe gegen Adhäsionsstrukturen und die Eisen-Aufnahmesysteme der Bakterien befinden sich in der experimentellen Phase [368,381,539].

Immunoprophylaxe

Orale Immunstimulation: Bakterielle Zellwandbestandteile (OM 89, Uro-Vaxom®)

Zwei Metaanalysen zu Uro-Vaxom® (Kapseln mit 6mg Zellwandfraktionen 18 uropathogener *Escherichia coli* Stämme-OM 89) als Immuntherapeutikum bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen haben die Wirksamkeit zur Prävention bestätigt [35,381]. Dabei wurden 5 doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studien mit OM-89 mit gleichem Design eingeschlossen. Innerhalb von 6 bis 12 Monaten trat eine Reduktion der Rezidivraten um 22% bis 65% (Durchschnitt 39%) gegenüber Plazebo auf. Unter OM-89 fand sich eine signifikante Verkürzung der Behandlungszeit von Durchbruchinfektionen und eine verringerte Infektionsrate nach Studienende als unter Plazebo [34,35,381]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (meist Schwindel oder Hautreaktionen) traten mit insgesamt 2,2% bis 8,1 % gegenüber Plazebo nur geringfügig häufiger auf. Die Prävention kann bereits unter Akuttherapie begonnen werden und sollte bei einer Durchbruchinfektion nicht unterbrochen werden. Eine Boosterung ist bei Bedarf im 7. bis 9. Monat für jeweils 10 Tage und ggf. wiederholt nach therapiefreien 3-monatigen Intervallen sinnvoll [39].

In einer Metaanalyse wurden unterschiedliche, nicht-antibiotische Verfahren zur Reinfektionsprävention bei Harnwegsinfektionen verglichen [39]. Das orale Immunstimulans OM-89 zeigte hier den besten Effekt. Obwohl manchmal statistisch signifikant, sollten die gepoolten Ergebnisse für die anderen Interventionen als vorläufig berücksichtigt werden, bis sie durch weitere Studien bestätigt werden [39].

Phytotherapie

Das unspezifische Immunstimulans Esberitox® aus Indigowurzel, Lebensbaum und Sonnenhut (0,76 Harnwegsinfektionen/Patientenjahr während der Prävention) war bei einer prospektiven, unverblindeten, randomisierten Pilotstudie an jeweils 15 Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen (Zystitiden) ebenbürtig mit Nitrofurantoin (1,08 Harnwegsinfektionen/Patientenjahr) [536]. Bei geringer Fallzahl und unverblindetem Studiendesign kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Parenterale Immunstimulation: StroVac®

Der Impfstoff StroVac® (vormals Solco-Urovac®) ist zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zugelassen. Er enthält 10^9 inaktivierte Erreger von insgesamt 10 Stämmen aus 5 Spezies. Der Patient erhält alle 1 bis 2 Wochen insgesamt 3 Injektionen in die Oberarmmuskulatur. Eine Auffrischungsimpfung kann nach 1 Jahr erfolgen. Die Impfung ist auch bei Schwangeren und parallel zur Akuttherapie möglich.

Die Rate an Harnwegsinfektionen pro Patientenjahr bzw. die Rate der Patienten mit Durchbruchinfektionen sank in mehreren kontrollierten Studien unter Therapie gegenüber Plazebo um 26% bis 93% bei einer Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 28% bis 47% (lokale Reizungen oder Immunreaktionen) [536, 538,539].

Nach der aktuellen Datenlage ist eine hochwertige Aussage zum Einsatz von StroVac nicht verfügbar.

Kutane Immunstimulation: Akupunktur

Bei Aune et al. fanden sich nach Akupunktur 85% Patienten ohne Harnwegsinfektionen über 6 Monate (56% Scheinakupunktur, 36% Kontrollen) [17].

Bei Alraek et al. halbierte sich die Harnwegsinfektionsrate nach Akupunktur gegenüber nicht behandelten Kontrollen [7,39].

Vaginale Immunstimulation

Die intravaginale Applikation von 10 abgetöteten Bakterienstämmen hat eine Reduktion der Rezidivrate gezeigt, ist jedoch zurzeit nicht erhältlich [381].

Nr.8.1.d.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum UroVaxom®(OM-89) oral über 3 Monate eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [39]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 11/16

Nr.8.1.d.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad C	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum StroVac® (vormals Solco-Urovac®) parenteral mit 3 Injektionen in wöchentlichen Abständen eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [195]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 11/16

Hemmung der bakteriellen Adhäsion**Cranberries/Moosbeeren**

In der nordamerikanischen Volksmedizin wurde Cranberrysaft schon lange zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen eingesetzt, bis 1994 Avorn et al. die Rate an Bakteriurien unter Cranberrysaft gegenüber Plazebosaft halbieren konnten [19,235]. Als Wirkmechanismus wurde der Fimbrien blockierende Effekt des roten Farbstoffs Proanthocyanidin, von Fructose, Xyloglucan und Phenolderivaten postuliert [88,235].

Die Ergebnisse der nachfolgenden Studien und Übersichten zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Cranberry- und Moosbeerenprodukten (*Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium oxycoccus*) (Saft, Kapseln, Tabletten, getrocknete Beeren) gegenüber Plazebo, Nicht-Behandlung und anderen Präventionsregimen waren widersprüchlich, so dass aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [30,39,200,266,401,267,294,350,402,511,522,561]. In der Cochrane Metaanalyse zeigten kleinere Studien zwar einen gewissen prophylaktischen Effekt, der aber durch größere Studien nicht bestätigt werden konnte [268]. Während größere Saftmengen wegen hoher Abbrecherquoten unrealistisch erscheinen, sind möglicherweise mit höher dosierten Kapseln oder Tabletten (Proanthocyanidingehalt ca. 100mg/Tag, aktuelle Empfehlung 36mg/Tag) noch positive Effekte zu erwarten. Diesbezügliche Studien fehlen bisher.

Die bisher vorliegenden Daten zum Vergleich mit der antibiotischen Langzeitprävention sind widersprüchlich [40,350].

Die nicht-antibiotische Langzeitprävention mit Cranberry-Kapseln führt allerdings im Gegensatz zur Langzeitprävention mit Cotrimoxazol zu geringeren Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol im Darm [40].

Mannose

2g Mannose pro Tag in einem Glas Wasser senkte in einer unizentrischen dreiarmigen prospektiven, kontrollierten, offenen Studie gegenüber Placebo und Nitrofurantoin die Rate an Harnwegsinfektionen statistisch signifikant bei gleichwertiger Wirkung gegenüber der Langzeitprävention mit Nitrofurantoin. In der Mannose-Gruppe traten signifikant weniger Nebenwirkungen auf als in der Nitrofurantoin-Gruppe [297].

GAG-Schicht-Substituenten

Da mit der Substitution von Bestandteilen der Glucosaminglykan-(GAG)-Schicht der Harnblasenwand (Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure - alleine oder in Kombination, Heparin) oder auch anderen GAGs (Pentosanpolysulfat) positive Resultate bei der Behandlung der interstitiellen Zystitis erzielt wurden [62], wurden diese auch zur Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen eingesetzt [1,78,84, 308,321].

Die GAG-Schicht verringert die bakterielle Adhäsion am Urothel und stimuliert das Immunsystem durch Aktivierung von Leukozyten in entzündetem Gewebe [204]. GAGs können auch Chemokine und Wachstumsfaktoren präsentieren, was möglicherweise die anhaltende Wirkung nach Beendigung der Instillationen erklärt [174,318]. Negativ zu berücksichtigen ist, dass bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen kein GAG-Mangel nachgewiesen wurde [25]. Außerdem ist die bei jeder auch vorsichtig durchgeführten Instillation auftretende Störung der natürlichen Blasenwandschichtung [110] und das Infektionsrisiko durch Einmalkatheterismus zu beachten.

Für Heparin und Pentosanpolysulfat liegen keine Daten aus Placebo kontrollierten Studien vor [1].

Gegenüber Placebo (100% Rezidive) fanden sich bei einer kontrollierten, prospektiven Studie innerhalb eines Jahres in der Gruppe mit wöchentlichen intravesikalen Instillationen (1,6% Hyaluronsäure und 2,0% Chondroitinsulfat) nur 48% Rezidive an Harnwegsinfektionen. Gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nicht auf [84]. Die Kombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat ist in Deutschland nicht erhältlich

Desinfizientien

Pflanzliche Harnwegsdesinfizientien

Einige pflanzliche Harnwegsdesinfizientien wie Bärentraubenblätter, Brunnenkressekraut, Meerrettichwurzel und weißes Sandelholz sind zur unterstützenden Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen. Aufgrund grundsätzlicher indikationsspezifischer Erwägungen eignen sich Bärentraubenblätter und Sandelholz allerdings nicht für eine Langzeittherapie über einen Monat hinaus [480, 238]. Für Sandelholz wurden Nierenschäden beschrieben [480].

In einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie mit einem Mischprodukt aus Bärentraubenblättern und Löwenzahnwurzel (UVA-E, Medic Herb AB - Göteborg, Schweden, 3 x 3 Tabletten/Tag über einen Zeitraum von einem Monat) blieben 30 Patientinnen über ein Jahr hinweg rezidivfrei (unter Placebo nur 5 von 27). In beiden Gruppen traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf [306]. In den deutschsprachigen Ländern ist dieses Präparat nicht erhältlich.

In einer prospektiven, randomisierten, verblindeten Studie an Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen wurden jeweils 2 Tabletten Verum (jeweils 80mg Meerrettichwurzelextrakt und 200mg Kapuzinerkressekraut am Morgen und Abend, Angocin Anti Infekt N®) (n=51) oder gleich aussehende Placebotabletten (n=52) über 3 Monate hinweg verabreicht. Während der Studie sank die Harnwegsinfektionsrate unter Verum auf 0,43 und unter Placebo auf 0,77. Die Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschied sich zwischen Verum und Placebo nicht statistisch signifikant [3].

Zu den pflanzlichen Aquaretika wie Birkenblätter, Brennesselkraut, chinesische Kräuter, Gartenbohnenhülsen, Goldrutenkraut, Hauhechelwurzel, Orthosiphonblätter, Liebstöckelwurzel mit Rosmarin und Tausendgüldenkraut, Petersilienkraut und -wurzel, Queckenwurzelstock, Schachtelhalmkraut und Wacholderbeeren (wegen möglicher Nierenschädigung keine Langzeitprävention) liegen bisher keine Studien zur Langzeitprävention mit validen Daten vor [156,390,480,239,240].

Chemische Harnwegsdesinfizientien

Methenaminsalze, die im sauren Harnmilieu Formaldehyd abspalten und gegenüber Plazebo die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen statistisch signifikant senken können [313], sind im deutschsprachigen Raum wegen des potenziell karzinogenen Formaldehyds nicht im Handel.

Präventionsstudien mit der harnansäuernden Aminosäure L-Methionin (3 x 0,5-1,0 g/Tag vor den Mahlzeiten) haben widersprüchliche Resultate ergeben [169,536]. Auf Kontraindikationen wie insbesondere Niereninsuffizienz, Hyperurikämie, metabolische Azidose, Leberinsuffizienz, Harnsäure- oder Zystinsteine und Homozysteinurie ist zu achten.

Nr.8.1.d.4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad C	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann Mannose empfohlen werden. Alternativ können verschiedene Phytotherapeutika (z.B. Präparate aus Bärentraubenblättern (maximal 1 Monat), Kapuzinerkressekraut, Meerrettichwurzel), erwogen werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [3,297,306]	
Mehrheitliche Zustimmung		Abstimmung: 11/16

Antibiotische Langzeitprävention

Nach Versagen der allgemeinen vorbeugenden Maßnahmen und der nicht-antibiotischen Therapien ist bei hohem Leidensdruck der Patienten eine antibiotische Langzeitprävention angemessen.

Mit einer antibiotischen Langzeitprävention über 6 Monate (1/4 bis 1/6 der volltherapeutischen Dosis am Abend), postkoitaler Einmalgabe oder einer Patienten-initiierten Selbsttherapie lässt sich die Rezidivrate von Harnwegsinfektionen um bis zu 95% senken [195,536,537,539,559]. Die postkoitale Prävention bei rezidivierender Zytistis der Frau im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr senkt den Antibiotikaverbrauch auf 1/3 [357]. Misserfolge werden jeweils zur Hälfte durch mangelnde Adhärenz (Compliance) und Durchbruchinfektionen mit resistenten Erregern hervorgerufen. Ca. 5% bis 10% beenden die Langzeitprävention wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen [536,539].

Die Auswahl eines Antibiotikums zur Langzeitprävention sollte sich nach zuvor beim Patienten isolierten Bakterienspezies und ihrer Empfindlichkeit, Allergien und potenziellen Kollateralschäden (i.e. vor allem der Resistenzentwicklung) richten [195,405].

Nr.8.1.d.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau sollte nach Versagen von Verhaltensänderungen und nicht-antibiotischen Präventionsmaßnahmen sowie bei hohem Leidensdruck der Patientin eine kontinuierliche antibiotische Langzeitprävention über 3 bis 6 Monate eingesetzt werden.	
Evidenzgrad IV	Literatur: [195]	
	Konsens	Abstimmung: 15/16

Nr.8.1.d.6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr sollte als Alternative zur antibiotischen Langzeitprävention eine postkoitale Einmalprävention erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [195,357,436]	
	Konsens	Abstimmung: 15/16

Nr.8.1.d.7	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei geeigneten Frauen sollte bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis nach selbstgestellter Diagnose eine antibiotische Kurzzeittherapie erwogen werden.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [195,209,479,577]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention

In einer aktuellen Metaanalyse wurden verschiedene antibiotische Regime zur Prävention bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen verglichen. In Bezug auf klinische oder mikrobiologische Outcomes fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nitrofurantoin auf der einen Seite und dem Vergleich mit Norfloxacin, Trimethoprim, Sulfamethoxazol/Trimethoprim oder Cefaclor [195,234].

Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie die Abbruchrate war unter Nitrofurantoin signifikant höher als bei den anderen Maßnahmen. Insgesamt lag die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen 0% bis 29%. Die Mehrzahl dabei waren gastrointestinale Symptome und es wurde ein Fall von Pneumonitis berichtet [446].

Die eingeschlossenen Studien stammen allerdings aus den Jahren 1977 bis 2003 mit einem entsprechenden niedrigeren allgemeinen Resistenzniveau. Insbesondere aufgrund der inzwischen deutlich höheren Resistenzraten gegenüber Trimethoprim ist dessen Stellenwert in der antibiotischen Langzeitprävention aktuell nicht ausreichend beurteilbar.

3g Fosfomycin in der oralen Form alle 10 Tage eignen sich ebenfalls für die Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen. In einem RCT an 302 nicht Schwangeren mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen traten unter Fosfomycin-

Trometamol Langzeitprävention statistisch signifikant seltener Harnwegsinfektionen auf als unter Plazebo [472].

Zum theoretisch sinnvollen Einsatz von Nitroxolin zur Rezidivprävention liegen bisher keine Daten aus kontrollierten Studien vor [476].

Tabelle 20 Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach [195]

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Kontinuierliche Langzeitprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg 1 × tgl.	0–0,2	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	40/200mg 3x/Woche	0,1	+(+)	++	++
Trimethoprim	100mg 1 × tgl.*	0–1,5	+(+)	++	+++
Nitrofurantoin	50mg 1 × tgl.	0–0,6	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg 1 × tgl.**	0–0,7	+++	+++	++
Cefaclor	250mg 1 × tgl.***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefaclor	125mg 1 × tgl.***	0,1	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Ciprofloxacin	125mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Fosfomycin-Trometamol	3g alle 10 Tage	0,14	+++	+++	+++
Postkoitale Einmalprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg	0,3	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	80/400mg	0,0	+(+)	++	++
Nitrofurantoin	50mg	0,1	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg**	0,1	+++	+++	++
Cefalexin	250mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefalexin	125mg***	0,0	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg***	0,0	++	+	++
Ofloxacin	100mg***	0,03	++	+	++
*In älteren Studien	50mg	Trimethoprim	äquieffektiv	zu	100mg
**Bei Äquieffektivität	50mg	Nitrofurantoin	Dosis	der	Wahl
***Zum Vermeiden von Kollateralschäden wie vor allem zunehmende Resistenzen Einsatz nur gezielt, falls die anderen Substanzen <u>nicht</u> eingesetzt werden können					

Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Hohe Sicherheit, geringe UAW
++	80-90%	80-90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Schwere UAW möglich
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	n.a.

8.2 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

In der Schwangerschaft werden länger dauernde und höher dosierte Therapieregime empfohlen, für die Bevorzugung eines Therapieregimes fehlt aber die Evidenz [549]. Bei 8 Studien mit 905 Schwangeren mit symptomatischen Harnwegsinfektionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Heilung, Rezidiven, Frühgeburt und Fieberverlauf zwischen den unterschiedlichen Antibiotikaregimen. Insgesamt war die Heilungsrate hoch. Es traten nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf.

Asymptomatische Bakteriurien und symptomatische Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sollen antibiotisch mit dem Ziel behandelt werden, gravierende Folgeerscheinungen für Mutter und Kind zu vermeiden.

Schwangere befürchten häufig schädliche Wirkungen von Pharmaka für den Feten und nehmen daher die verschriebenen Substanzen nicht ein. Daher sollte bezüglich der Risikoabwägung zwischen einer unbehandelten Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft (mögliche Risiken: Pyelonephritis, Präeklampsie, Frühgeburt, Retardierung, erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität) und den Risiken einer indizierten Antibiotikaeinnahme gezielt informiert werden.

Bei der Auswahl der Pharmaka ist auf deren mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Embryo/Feten zu achten. Im Wesentlichen sollten Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol in Erwägung gezogen werden.

Folgende Substanzgruppen können in der Schwangerschaft wegen möglicher teratogener Schäden nur eingesetzt werden, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen (nach [506]). Siehe auch <https://www.embryotox.de/>.

- **Aminoglykoside:** Aminoglykoside sollten nur bei vitalen Indikationen unter Kontrolle der Serumspiegel eingesetzt werden, da sie oto- und nephrotoxisch sind.

- **Fluorchinolone:** Es gibt tierexperimentelle Hinweise auf mögliche Knorpelschäden, die bisher aber beim Menschen nicht beobachtet wurden.
- **Nitrofurantoin:** Bei Anwendung im letzten Trimenon besteht die Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen.
- **Sulfonamide (in Cotrimoxazol):** Können zu erhöhten Bilirubinwerten beim Neugeborenen führen, wenn Sie kurz vor der Entbindung appliziert werden. Sie sollten deshalb im letzten Trimenon vermieden werden.
- **Tetracycline:** Sind ab der 16. Schwangerschaftswoche kontraindiziert, da sie zu Störungen der Zahnschmelz- und Knochenentwicklung führen können.
- **Trimethoprim (in Cotrimoxazol):** Kann zu Folsäuremangel beim Föten führen und sollte deshalb im ersten Trimenon vermieden werden.

Nach der Therapie sollte eine Urinkultur erfolgen, um auch die Beseitigung der Bakteriurie zu belegen. Ob und in welchen Abständen die Urinkultur dann im weiteren Schwangerschaftsverlauf wiederholt werden muss, ist unklar. Ein besonders hohes Risiko für eine erneute Erregerbesiedlung des Harntraktes besteht nach einer Pyelonephritis. Unklar ist auch, wann eine Dauerprävention während der Schwangerschaft eingeleitet werden soll.

Nr.8.2.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicillinderivate, Cephalosporine, oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.8.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [258,287]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 12/16

8.2.a Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren

Von den symptomatischen Harnwegsinfektionen ist die akute Zystitis wie auch bei nicht Schwangeren am häufigsten. In der Regel wird eine Antibiotikatherapie bis zu 7 Tagen empfohlen. Die Kurzzeittherapie ist bei Schwangeren nicht so gut wie bei nicht Schwangeren untersucht worden, sie wird aber von einigen Autoren empfohlen [27]. Für die Therapie kommen im Wesentlichen Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie), Pivmecillinam oder orale Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 in Frage [299].

8.2.b Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren

Wegen der früher beobachteten Gefahr von Frühgeburten und der oft schweren Verläufe in der Schwangerschaft soll die stationäre Behandlung einer Pyelonephritis erwogen werden. Die Antibiotikagabe sollte initial parenteral zusammen mit einer ausreichenden Flüssigkeitsgabe erfolgen [221,420,478].

Zur empirischen Therapie werden im Wesentlichen Cephalosporine der Gruppe 2 und 3 empfohlen. Die weitere Antibiotikatherapie richtet sich nach dem Ergebnis der vor Beginn der Antibiotikatherapie eingeleiteten Urinkultur.

Nach der Therapie der Pyelonephritis in der Schwangerschaft ist eine Urinkultur zur Sicherung des Therapieerfolgs durchzuführen.

Wegen der häufigen Rezidive von Harnwegsinfektionen nach einer Pyelonephritis in der Schwangerschaft, empfehlen einige Autoren eine antibiotische Dauerprävention während der weiteren Schwangerschaft [221].

Nr.8.2.b.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	In der Schwangerschaft soll die stationäre Behandlung einer Pyelonephritis erwogen werden.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.8.2.b.2	Statement	2017
	Zur empirischen Therapie werden im Wesentlichen Cephalosporine der Gruppe 2 und 3 empfohlen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

Nr.8.2.b.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Nach einer behandelten Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft sollte eine Urinkultur zum Ausschluss einer asymptomatischen Bakteriurie durchgeführt werden, wenn das Ergebnis klinische Konsequenzen (Antibiotikabehandlung) hat.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [258,287]	
	Konsens	Abstimmung: 14/16

8.2.c Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren

Verglichen mit keiner oder einer Placebobehandlung erhöht sich das Risiko für eine Harnwegsinfektion bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Bakteriurie von ca. 7,9% auf 20,2% (Pyelonephritis von 0,6% auf 2,4%) [287].

Wenn eine antibiotische Behandlung bei einer asymptomatischen Bakteriurie erfolgt, sollte die Therapie möglichst erst nach dem Vorliegen des Antibiogramms resistenzgerecht eingeleitet werden.

Eine Cochrane Metaanalyse [571] von 13 Studien mit 622 Patientinnen ergab insgesamt keinen Unterschied bezüglich der Beseitigung der Bakteriurie, der Frühgeburtsrate und dem Auftreten einer Pyelonephritis zwischen einer Einmaltherapie und einer Therapie über 4 bis 7 Tage [551]. Die länger dauernde Therapie wies jedoch mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Eine weitere Metaanalyse in der unterschiedliche Antibiotika verglichen wurden [205], ergab z.B. keinen relevanten Unterschied zwischen einem Tag Fosfomycin und 5 Tagen Cefuroxim. Eine eintägige Behandlung mit Nitrofurantoin führte (verglichen mit einer 7-tägigen Nitrofurantoin-Behandlung) zu einer numerisch gering erhöhten Rate an persistierenden Infektionen.

8.2.d **Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren**

Generell können bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen die Präventionsmaßnahmen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen übernommen werden, die nicht fruchtschädigend sind.

Beratung und Verhaltensempfehlungen

In einer iranischen Studie fanden sich folgende Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion während der Schwangerschaft: Geschlechtsverkehr ≥ 3 pro Woche, vorangegangene Harnwegsinfektion, keine Genitalhygiene und Abwischen nach dem Toilettengang von hinten nach vorne [9].

Nicht-antibiotische Vorsorgemaßnahmen

In einer Übersichtsarbeit zur Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen mittels Cranberries wurden zwei Studien zum Einsatz während der Schwangerschaft gefunden, die keinen positiven Effekt berichteten [266,267].

Antibiotische Langzeitprävention

Pfau und Sacks berichteten bei postkoitaler Prävention mit Cefalexin oder makrokristallinem Nitrofurantoin während der Schwangerschaft über eine Abnahme der Rate an Harnwegsinfektionen von 6,88 pro Patientenjahr auf 0,04. Gegenüber einer kontinuierlichen Langzeitprävention sank der Antibiotikaverbrauch dabei auf 25% [437]. Bei einer systematischen Literatursuche wurde nur eine kontrollierte Studie zur kontinuierlichen Langzeitprävention während der Schwangerschaft gefunden. Dabei fand sich zwischen der täglichen Prävention mit Nitrofurantoin und engmaschiger Überwachung kein signifikanter Unterschied [484].

8.3 **Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patientinnen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen**

8.3.a **Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Patientinnen in der Postmenopause**

Auswahl und Dosierung von Antibiotika entsprechen den Behandlungsregimen prämenopausaler Frauen.

Die Kurzzeittherapie der akuten Zystitis ist in der Postmenopause nicht so gut etabliert wie in der Prämenopause. Studien eröffnen aber auch die Möglichkeit für eine Kurzzeittherapie [453]. Raz et al [453] berichteten über eine Studie bei Frauen in der Postmenopause (mittleres Alter 65 Jahre) mit akuter Zystitis, die mit Ofloxacin 200mg zweimal täglich über 3 Tage im Vergleich zu Cefalexin 500mg viermal täglich über 7 Tage behandelt wurden. Die Ergebnisse der Kurzzeittherapie waren signifikant besser als die der längeren Therapiedauer, obwohl die Erreger durchweg gegen beide Antibiotika empfindlich waren. In einer weiteren doppelblinden Studie [553], in die 183 Patientinnen in der Postmenopause (>65 Jahre) mit akuter Zystitis eingeschlossen und entweder 3 oder 7 Tage mit Ciprofloxacin 250mg zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich bezüglich der Erregerelimination kein statistisch signifikanter Unterschied (98% versus 93%). Die Verträglichkeit der Kurzzeittherapie war aber besser. In einer weiteren nicht kontrollierten Studie [553] wurden bei gleicher Indikationsstellung mit der Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol (3 g Fosfomycin) ähnlich gute Ergebnisse bezüglich Erregerelimination (87%) und klinischer Wirksamkeit (96%) erreicht. In den meisten Studien erfolgte jedoch keine Differenzierung zwischen komplizierten und unkomplizierten Harnwegsinfektionen.

Nr.8.3.a.1	Statement	2017
	Die Kurzzeittherapie der akuten Zystitis ist in der Postmenopause nicht so gut etabliert wie in der Prämenopause. Studien eröffnen aber auch die Möglichkeit für eine Kurzzeittherapie.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [453,553]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.8.3.a.2	Statement	2017
	Auswahl und Dosierung von Antibiotika entsprechen den Behandlungsregimen prämenopausaler Frauen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

8.3.b Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Patientinnen in der Postmenopause

Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis wird bei Frauen in der Postmenopause eine Vorgehensweise wie bei prämenopausalen Frauen empfohlen. Da in den Studien zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen nicht zwischen einer Zystitis und einer Pyelonephritis differenziert wurde, liegen keine spezifischen Untersuchungen zur Pyelonephritis vor.

Nr.8.3.b.1	Statement	2017
	Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis wird bei Frauen in der Postmenopause eine Vorgehensweise wie bei prämenopausalen Frauen empfohlen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

8.3.c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patientinnen in der Postmenopause

Nr.8.3.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [395]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

8.3.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause

Generell können bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen die Präventionsmaßnahmen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen übernommen werden (siehe 8.1.d).

Beratung und Verhaltensempfehlungen

Auch bei Frauen in der Postmenopause stellt Geschlechtsverkehr einen Risikofaktor für rezidivierende Harnwegsinfektionen dar [372].

Nicht-antibiotische Vorsorgemaßnahmen

Nach einer Metaanalyse [39] reduziert die lokale Estriolsubstitution (0,5mg/Tag) die Rate an Harnwegsinfektionen in der Menopause. Sie ist zur Therapie der vaginalen Atrophie (vaginaler pH-Wert >4,5) zugelassen. Die lokale Applikation von Estriol verringert dabei die vaginale Besiedelung mit Uropathogenen und den vaginalen pH-Wert [411]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten nur selten auf. In 6% bis 20% wurden vaginale Irritationen beobachtet. Skandinavische Studien belegen weder ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko [161,334] noch dessen Progression [96]. Bei Vorliegen gynäkologischer Tumoren sollte dennoch Rücksprache mit dem behandelnden Gynäkologen erfolgen. Behandlungsdauer sowie der Vergleich oder die Kombination mit der antibiotischen Langzeitprävention [431] sind noch nicht ausreichend belegt. Eine orale Hormonsubstitution ist nicht wirksam [39,431,451,465,536,538,539,568].

Nr.8.3.d.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau in der Postmenopause sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine vaginale Rezidivprävention mit 0,5mg Estriol/Tag durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Ia	Literatur: [39]	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 10/16

Ansonsten können auch andere nicht-antibiotische Präventionsmaßnahmen wie bei Frauen in der Prämenopause angewendet werden, die meistens für Frauen in der Postmenopause nicht so gut untersucht sind.

8.4 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

8.4.a Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern

Aufgrund der Seltenheit unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Männern gibt es praktisch keine aussagekräftigen Vergleichsstudien. Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern werden Pivmecillinam und Nitrofurantoin empfohlen. Für Fosfomycin und Nitroxolin gibt es keine Daten. Nitrofurantoin sollte bei Männern nicht zur Therapie verwendet werden, wenn eine Beteiligung der Prostata vorliegt. Zur Therapiedauer gibt es keine evidenzbasierten Daten.

Nr.8.4.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin* eingesetzt werden. *Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

8.4.b Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis jüngerer Männer

Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern werden in erster Linie Fluorchinolone empfohlen, falls die lokale *Escherichia coli* Resistenzrate noch unter 10% liegt. Ansonsten kommen alternative Antibiotika (**Tabelle 18**) in Frage.

Die Therapiedauer beträgt in der Regel 7 bis 10 Tage. Ob die Kurzzeittherapie bei Männern mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen ebenso effektiv wie bei Frauen ist, wurde bisher in Studien nicht belegt. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen antibiotisch zu behandeln. In einer Studie [532] wurde kein signifikanter Unterschied zwischen einer zwei- und vierwöchigen Behandlung von

Männern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin 500mg zweimal täglich gefunden. Die Studie war aber nicht für Äquivalenz ausgelegt. Wegen des vorübergehenden PSA-Anstieg sollte nach einer (fieberhaften) akuten Harnwegsinfektion nicht während der Therapie oder bis zu 6 Monaten danach PSA kontrolliert werden; für die Diagnostik eines Prostatakarzinom sollte dies berücksichtigt werden [532].

Ob bei Männern mit akuter Zystitis in jedem Fall eine volle urologische Untersuchung erfolgen soll, muss zurzeit noch offen bleiben. In jedem Fall sollte sie aber durchgeführt werden, wenn die Harnwegsinfektion fieberhaft oder rezidivierend war oder wenn komplizierende Faktoren vermutet werden, da dann ein begründeter Verdacht auf eine chronisch bakterielle Prostatitis besteht.

Nr.8.4.b.1	Statement	2017
	Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern werden in erster Linie Fluorchinolone empfohlen, falls die lokale <i>Escherichia coli</i> Resistenzrate noch unter 10% liegt.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.8.4.b.2	Statement	2017
	Die Therapiedauer beträgt in der Regel 5 bis 10 Tage.	
Evidenzgrad Ila	Literatur: [532]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

8.4.c Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern

Nr.8.4.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad IIIb	Literatur: [395]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

8.4.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Beratung und Verhaltensempfehlungen

Geschlechtsverkehr ist auch bei Männern mit einer erhöhten Rate an Harnwegsinfektionen verbunden. Analverkehr, Kondomgebrauch oder Promiskuität

scheinen dagegen keinen Einfluss auf die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu haben [86].

Nicht-antibiotische Vorsorgemaßnahmen

In drei Präventionsstudien zur Immunprophylaxe mit OM-89 (UroVaxom®) waren 10% bis 20% Männer inkludiert, ohne dass die Ergebnisse nach Geschlechtern getrennt mitgeteilt worden wären [39].

Studien zu weiteren nicht-antibiotischen Vorsorgemaßnahmen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen liegen nicht vor.

Antibiotische Langzeitprävention

Kontrollierte Studien zur antibiotischen Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen jüngerer Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen liegen bisher nicht vor.

8.5 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

8.5.a Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Bei Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen und Diabetes mellitus unterscheidet sich das Erregerspektrum nicht grundsätzlich von dem bei Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die dominierende Spezies ist *Escherichia coli* [389].

Eine akute unkomplizierte Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer stabilen Stoffwechsellage (HbA1c <7,5 % entsprechend <58 mmol/mol, keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) sollte in gleicher Weise behandelt werden, wie entsprechende Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus [57,470]. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einer stabilen Stoffwechselsituation und für Fälle mit einer kurzen Krankheitsanamnese und ohne Nachweis klinisch manifester diabetischer Spätkomplikationen (kardiovaskuläre Schäden, diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) zu. Allerdings belegen keine kontrollierten Studien eine erhöhte Disposition gegenüber Harnwegsinfektionen in diesen Patientengruppen (hierzu fehlen entsprechende Studien). Bei einer unkomplizierten Zystitis bei Patientinnen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselsituation ist eine antimikrobielle Kurzzeittherapie vertretbar.

In allen anderen Fällen mit Nachweis einer ausgeprägten Insulinresistenz mit einem manifesten metabolisch-vaskulären Syndrom und nachgewiesenen Obstruktionen sowie bei Blasenverweilkathetern und einer manifesten diabetischen Zystopathie treffen diese Empfehlungen nicht zu. Die Entscheidung zum Einsatz von Antibiotika sollte sich bei dieser Patientengruppe an vorliegenden Kulturergebnissen und am Ergebnis der Sensibilitätstestung orientieren. Bei ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen sowie bei Neigung zu Stoffwechseldekompensation ist eine stationäre Behandlung des Patienten zu erwägen.

Da Patienten mit Diabetes mellitus häufig antimikrobielle Behandlungen beispielsweise wegen einer Infektion bei diabetischem Fußsyndrom erfahren, besteht in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten resistenter Erreger (ESBL, MRSA, VRE).

Nach Abschluss der Therapiemaßnahmen kann eine Kontrolle des Urinstatus (Streifentest, Sedimentbeurteilung) erfolgen. Allerdings ist durch Studien nicht belegt, welche Konsequenzen sich daraus ableiten.

Nr.8.5.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Eine akute unkomplizierte Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer stabilen Stoffwechsellage (keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) sollte in gleicher Weise (Auswahl des Antibiotikums und Therapiedauer) behandelt werden, wie entsprechende Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus.	
Evidenzgrad V	Literatur: [57,470]	
	Starker Konsens	Abstimmung: 12/12

Nr.8.5.a.2	Statement	2017
	Bei ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen sowie bei Neigung zu Stoffwechseldekomensation ist eine stationäre Behandlung des Patienten zu erwägen.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Mehrheitliche Zustimmung	Abstimmung: 7/12

8.5.b Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Die antimikrobielle Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage (HbA1c <7,5 % entsprechend <58 mmol/mol, keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen entspricht den Therapieempfehlungen für Patienten ohne Diabetes mellitus. Kontrollen der Stoffwechselfparameter sind aber notwendig, gegebenenfalls ist eine Korrektur der Insulin-Dosierung vorzunehmen. Wegen der erhöhten Resistenz uropathogener Erreger gegenüber Cotrimoxazol und wegen der Gefahr hypoglykämischer Regulationsstörungen ist der Einsatz dieser Substanz bei Patienten mit Diabetes mellitus sehr kritisch zu bewerten [389,444]. Bei einer drohenden oder manifesten Stoffwechseldekomensation, bei Übelkeit, Erbrechen und einer beginnenden Sepsis ist die stationäre Betreuung des Patienten notwendig [407].

Abszedierungen und eventuelle Hinweise auf eine emphysematöse Pyelonephritis (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*) machen unter Umständen eine urologisch-chirurgische Intervention nötig.

Zur optimalen Therapiedauer der Antibiotikabehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus sind keine randomisierten Studien verfügbar. Im Allgemeinen wird eine Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen empfohlen [353,510]. Die Dauer der antimikrobiellen Therapie sollte vom klinischen Verlauf der Infektion abhängen.

Bei Patienten mit einer Harnwegsinfektion und Diabetes mellitus unterscheidet sich das Erregerspektrum nicht grundsätzlich von Infektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die dominierende Spezies ist *Escherichia coli*.

Nr.8.5.b.1	Statement	2017
	Die antimikrobielle Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage (keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen entspricht den Therapieempfehlungen für Patienten ohne Diabetes mellitus und ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Kontrollen der Stoffwechselfparameter sind aber notwendig. Die Dauer der antimikrobiellen Therapie sollte vom klinischen Verlauf der Infektion abhängen.	
Evidenzgrad IIb	Literatur: [485]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

8.5.c Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Eine asymptomatische Bakteriurie führt weder bei Patienten mit Diabetes mellitus noch in Fällen ohne metabolische Störung zu einer Verschlechterung der Stoffwechsel- und Nierenfunktion [181,354,400].

Eine antimikrobielle Therapie bei einer asymptomatischen Bakteriurie im Falle eines Diabetes mellitus zeigt bei einer stabilen Stoffwechselsituation bezüglich der Bakteriurieeradikation keine Überlegenheit im Vergleich mit einer Placebogruppe [216]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus (mit stabiler Stoffwechselsituation) ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und bei Ausschluss obstruktiver anatomischer Veränderungen ist daher keine antibiotische Therapie notwendig.

Bei Patienten mit einer dekompensierten Stoffwechsellage und Begleiterkrankungen (gynäkologische Erkrankungen, diabetische Folgeerkrankungen) muss die klinische Situation für eine Therapieentscheidung berücksichtigt werden; klinische Studien liegen dazu nicht vor.

Nr.8.5.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer asymptomatischen Bakteriurie sowie stabiler Stoffwechselsituation (keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) und bei Ausschluss obstruktiver anatomischer Veränderungen soll keine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [83]	
	Konsens	Abstimmung: 11/12

8.5.d Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Generell können bei Diabetikerinnen die Präventionsmaßnahmen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen übernommen werden (siehe 8.1.d und 8.3.d).

Das therapeutische Vorgehen hängt von den klinischen Symptomen, prädisponierenden Faktoren und der metabolischen Situation ab. Eine Pilzinfektion bei einer Diabetes-Langzeittherapie kann ebenso eine Rolle spielen wie ungünstige Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidiabetika und den Antibiotika. Bei Einsatz von Gliflozinen ist das Risiko für eine Exazerbation einer Harnwegsinfektion im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wohl aber das für Genitalinfektionen anderer Genese [32,289,562]. Bei Einsatz von Antibiotika können falsche Therapieentscheidungen zunehmende Resistenzen fördern. Maßnahmen zur Reinfektionsprävention entsprechen den Empfehlungen wie sie für Patienten ohne Diabetes mellitus formuliert sind.

Nr.8.5.d.1	Statement	2017
	Die therapeutische Strategie bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen von Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage hängt von den klinischen Symptomen und prädisponierenden Faktoren (zusätzliche Pilzinfektionen, Arzneimittelinteraktionen) ab.	
Evidenzgrad V	Expertenkonsens	
	Starker Konsens	Abstimmung: 16/16

8.6 Asymptomatische Bakteriurie

Da die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie selbst zu negativen Folgen führen kann, wie z.B. rascheres Auftreten symptomatischer Infektionsepisoden, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Reinfektion mit resistenten Erregern, sollte sie nur für solche Personen empfohlen werden, die auch von einer Therapie profitieren. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sich einer transurethralen Prostataresektion oder einer sonstigen traumatisierenden (Urothel durchtrennenden) Intervention im Harntrakt unterziehen müssen. In diesen Fällen sollte eine antibiogrammgerechte antimikrobielle Therapie bereits vor dem Eingriff begonnen werden [395]. Bei erwartungsgemäß nicht Schleimhaut-traumatisierenden Interventionen im Harntrakt (z.B. Zystoskopie) kann bei negativem Urinstatus und fehlenden Risikofaktoren (z.B. fehlende Anamnese für Harnwegsinfektion, Prostatitis, Katheter) auf eine präinterventionelle Urinkultur verzichtet werden.

Für nicht schwangere Frauen in der Prämenopause, Frauen mit Diabetes mellitus mit stabiler Stoffwechsellage, ältere Personen, die zu Hause leben, ältere Personen, die in Heimen leben, Patienten nach Rückenmarksverletzungen, Patienten mit Dauerkatheter in situ und vor orthopädischen Eingriffen hat eine asymptomatische Bakteriurie offenbar keine nachteiligen Folgen [83,103].

Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor. Bei

Schwangeren mit einer Niedrig-Risiko-Schwangerschaft sollte die asymptomatische Bakteriurie daher nicht behandelt werden [258,287].

Bei Risikopatienten (Zustand nach Frühgeburt oder später Fehlgeburt) kann ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie und deren Behandlung sinnvoll sein.

Der Nachweis von Streptokokken der Gruppe B im Urin während jeder Schwangerschaft gilt als Zeichen einer hohen Erregerdichte im Ano-Genitalbereich und als Risikofaktor für eine Neugeborenen-Sepsis durch diesen Erreger. In diesem Fall wird eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums empfohlen [46].

Nr.8.6.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Vor einer erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt erhöht eine asymptomatische Bakteriurie das Infektionsrisiko. Deshalb soll vor einer solchen Intervention nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese bei Nachweis behandelt werden.	
Evidenzgrad Ib	Literatur: [395]	
Starker Konsens		Abstimmung: 11/11
Nr.8.6.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit oder ohne Urinkatheter sollte keine routinemäßige Urinkultur durchgeführt werden.	
Evidenzgrad IIIa	Literatur: [12,195,226,395]	
Starker Konsens		Abstimmung: 9/9
Nr.8.6.3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Wenn bei Patienten mit einem Urinkatheter eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchgeführt und entsprechend resistenzgerecht behandelt werden.	
Evidenzgrad IIIb	Literatur: [12,226,395,492,547]	
Starker Konsens		Abstimmung: 9/9

Nr.8.6.4	Statement	2017
	<p>Für folgende Personengruppen hat eine asymptomatische Bakteriurie offenbar keine nachteiligen Folgen. Deshalb wird weder ein Screening noch eine Therapie der asymptomatischen Bakteriurie empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht schwangere Frauen in der Prämenopause - Frauen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage - ältere Personen, die zu Hause leben - ältere Personen, die in Heimen leben - Patienten nach Rückenmarksverletzungen - Patienten mit Dauerkatheter in situ - Patienten vor orthopädischen Eingriffen 	
<p>Evidenzgrad Ia-IIb</p>	<p>Literatur: [83,103]</p>	
	<p>Konsens</p>	<p>Abstimmung: 11/12</p>

IV. Qualitätsindikatoren/Prozessqualität

Qualitätsindikatoren können Instrumente für die Dokumentation der ärztlichen Qualität sein. „Qualitätsindikatoren (klinische Messgrößen) sind Maße, deren Ausprägung eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen und/oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen sollen“ (Glossar der nationalen Versorgungsleitlinien). Gut ausgewählte Indikatoren können dazu beitragen, die Qualität der Versorgung abzubilden. Dies beinhaltet sowohl eine Darstellung von Teilaspekten der eigenen Arbeitsweise als auch den Vergleich mit anderen (Benchmarking). Dadurch können Verbesserungspotenziale erkannt und so ein kontinuierlicher Verbesserungskreislauf in der Praxis angeregt werden. Die Nutzung und Erhebung von Qualitätsdaten mit der eigenen Praxissoftware ermöglicht eine Rückmeldung über das eigene Qualitätsniveau. Die Erhebung von Qualitätsindikatoren auf der gesellschaftlichen Ebene ermöglicht die Darstellung und den Vergleich größerer Gruppen oder regionaler Versorgungssituationen.

Mögliche Qualitätsindikatoren der Leitlinie Harnwegsinfektionen

Strukturindikatoren

- Die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien.
- Verfügbarkeit der Leitlinie in den Praxen niedergelassener Ärzte, die Harnwegsinfektionen behandeln.

Prozessindikatoren

- Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird in der Akte des Patienten erfasst.
- Risikofaktoren/ Gründe für die Wahl eines Reserveantibiotikums sind dokumentiert.
- Anteil der Frauen, die mit dem Management ihrer unkomplizierten Harnwegsinfektion zufrieden waren (Institute for Clinical System Improvement - ICSI 2006).

- Anteil der Labore, die ab einer Erregerzahl von 10^3 /ml eine Resistenzbestimmung vornimmt.
- Anteil der Labore, die bei der Resistenztestung die primär empfohlenen Antibiotika berücksichtigt.
- Nitroxolin und Pivmecillinam können nicht automatisiert getestet werden. Eine empirische therapeutische Gabe dieser Antibiotika ist möglich, aber derzeit ohne Überprüfung der Empfindlichkeit im mikrobiologischen Labor.

Ergebnisindikatoren

- Anzahl der mit einem Antibiotikum der ersten Wahl behandelten Patienten bezogen auf die Anzahl der Diagnosen Harnwegsinfektion [302].
- Häufigkeit der Durchführung von Urinkulturen bei Männern (Kindern, Schwangeren) mit Harnwegsinfektionen.
- Anzahl der Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen die mit einer Kurzzeittherapie behandelt wurden (bezogen auf alle Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen (ICSI 2006)).
- Häufigkeit der erneuten Verordnung eines Antibiotikums nach Behandlung mit einem empfohlenen Antibiotikum innerhalb von zwei Wochen.
- Häufigkeit der Krankenhausaufnahmen mit der Diagnose einer Harnwegsinfektion/einer Pyelonephritis [246].

V. Anhang

1.1 Leitliniensteuergruppe

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. F.M.E. Wagenlehner
Projektmanagement: Priv. Doz. Dr. G. Schmiemann
Methodische Begleitung: Prof. Dr. I.Kopp

1.2 Anschrift der Experten

Prof. Dr. med. R. Fünfstück
Sophien- und Hufeland-Klinikum gGmbH
Ärztliche Direktion
Henry-van-de-Velde Str. 2
99425 Weimar

Prof. Dr. med. E. Hummers-Pradier
Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Humboldtallee 38
37073 Göttingen

Dr. med. S. Helbig
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinische Infektiologie
Fetscher Str. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. W. Hofmann
Städtisches Klinikum München
Standort Schwabing
Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München

Prof. Dr. U. Hoyme
St. Georg Klinikum Eisenach
Mühlhäuser Str. 94
99817 Eisenach

Dr.med. E. Kniehl
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Abteilung für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Moltkestraße 90

Dr. med. J. Kranz
St.-Antonius-Hospital
Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Dechant-Deckers-Str. 8
52249 Eschweiler
UroEvidence
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Geschäftsstelle Berlin
Nestorstraße 8/9 (1. Hof)
10709 Berlin

Dr. med. M. Kunze
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Frauenheilkunde
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg

Dr. C. Lebert
Klinikum Nürnberg
Apotheke
Professor-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg

Dr.med. F. Mandraka
Labor Dr. Wisplinghoff
Klinische Infektiologie
Classen-Kappelmann-Str. 24
50931 Köln

Frau Bärbel Mündner-Hensen
ICA-Deutschland e.V. Förderverein Interstitielle Cystitis
Untere Burg 21
D-53881 Euskirchen

Prof. Dr. Dr. K.G. Naber
Karl-Bickleder-Straße 44C
94315 Straubing

Dr. med. L. Schneidewind
Universtätsklinikum Saarland
Abteilung Virologie
Kirrberger Str. 100
66421 Homburg/Saar
UroEvidence
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Geschäftsstelle Berlin
Nestorstraße 8/9 (1. Hof)
10709 Berlin

PD Dr. med. G. Schmiemann, MPH
Institut für Public Health und Pflegeforschung
Abteilung 1: Versorgungsforschung/ Department for Health Services Research
Universität Bremen
Grazer Str. 4
28359 Bremen

Dr. S. Schmidt
UroEvidence
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Geschäftsstelle Berlin
Nestorstraße 8/9 (1. Hof)
10709 Berlin

Prof. Dr. med. U. Sester
Universitätsklinikum des Saarlandes
Innere Medizin IV
Kirrberger Straße
66421 Homburg

Priv.-Doz. Dr. med. W. Vahlensieck
Kurpark-Klinik
Abteilung Urologie
Kurstr. 41-45
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. med. F. Wagenlehner
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Justus-Liebig-Universität
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen

Prof Dr. med. D. Watermann
Evangelisches Diakoniekrankenhaus
Frauenklinik
Wirthstraße 11
D-79110 Freiburg

1.3 Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

S3 Harnwegsinfektionen

043-044k

zu Händen

Prof. Dr. med. F. Wagenlehner

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z.B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z.B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein
Ja
Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein

Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z.B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift

Adresse (Einrichtung, Straße, Ort, Emailadresse)

Interessenkonflikterklärungen 2017

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Bewertung	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber
Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück	Pierre Fabre MSD Rosen Pharma	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGfN PEG DGIM	Nein	Nein	Sophien- und Hufelandklinikum Weimar
Dr. med. Sina Helbig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGI ESCMID	Nein	Nein	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Prof. Dr. med. Walter Hofmann	Nein	Abbott Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Städtisches Klinikum München
Prof. Dr. med. Udo Hoyme	Nein	Abbott Astra Zeneca Bayer Schering Chugai August Wolff Kade Gramans Veranstaltungs- und Tagungsorganisation, Inverness Medical Jenapharma GmbH Merete Medical Novartis Strathmann	Nein	Lizenz Endoswab Firma Merete Medical	Nein	Nein	DGGG	Nein	Nein	Helios Kliniken Erfurt St. Georg Klinik Eisenach
Prof. Dr. med. Eva Hummers	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DEGAM STIKO	Nein	Nein	Institut für Allgemeinmedizin Göttingen
Dr. Eberhard Kniehl	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Diverse < 20 Tsd	Nein	DGHM PEG BÄMI	Nein	Nein	Städtisches Klinikum Karlsruhe Abteilung für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Prof. Dr. med. Ina Koop	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Bewertung	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber
										Marburg
Dr. med. Mirjam Kunze	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG	Nein	Nein	Universitätsklinikum Freiburg
Dr. med. Jennifer Kranz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGU	Nein	Nein	St. Antonius Hospital Eschweiler DGU UroEvidence Berlin
Dr. Cordula Lebert	Nein	Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	PEG Infekt-Liga	Nein	Nein	Klinikum Nürnberg
Prof. Dr. Kurt G. Naber	Accovion Basilea Bionorica Cubist Enteris Galenus Helperby Leo Pharma Merlion OM Pharma Paratek Pierre Fabre Rosen Pharma Zambon	Bionorica Daiichi Sanchyo Leo Pharma MerLion OM-Pharma Rosen Pharma Zambon	Basilea Bionorica Enteris Helperby Merlion OM-Pharma Rosen-Pharma Zambon	Nein	Nein	Nein	AUA AAUS DGU ESCMID EAU KAUTII PEG SIIA	Nein	Nein	Ruhestand Vormals Klinikum St. Elisabeth Straubing
Dr. med. Falitsa Mandraka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Labor Dr. Wisplinghoff Klinische Infektiologie Köln
Frau Bärbel Mündner-Hensen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ICA-Deutschland e.V.
Dr. med. Laila Schneidewind	Nein	Nein	Astellas (Forschungspreis/	Nein	Nein	Nein	DGU EAU	Nein	Nein	Universitätsklinikum des Saarlandes

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Bewertung	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber
			Reisestipendium) Monika Kutzner Stiftung (Forschungsstipendium)							Homburg/Saar DGU UroEvidence Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Guido Schmiemann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Leitlinienkommission DEGAM	Nein	Nein	Institut für Public Health und Pflegeforschung Universität Bremen
Dr. Stefanie Schmidt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGU	Nein	Nein	DGU UroEvidence Berlin
Prof. Dr. med. Urban Sester	Nein	Limbach Gruppe SE Fresenius Medical Care	Astellas Pfizer	WO 2013/ 037878 A1 WO 2011/ 113953 A1 EP 2941647 A1 EP 2926135 A1	Ja	Nein	Bundesärztekammer, Ständige Kommission Organtransplantation	Nein	Nein	Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
Priv.-Doz. Dr. med. Winfried Vahlensieck	Bene Bionorica Fresenius Omega/Abtei Pfizer Repha	Akademie der Deutschen Urologen Bionorica CGC Cramer Fischerappelt Fresenius Gilead Infectopharm MDS MedConcept MIM-Verlag Omega/Abtei Pfleger Springer-Verlag	Nein	Nein	Nein	Nein	AK Infektiologie AK Reha AUA BDU DEGUM DGS DGU DKG EAU EBU ILCO Mitteld.Ges.f.Urologie SWGU VNU	Nein	Nein	Fachklinik Urologie Bad Nauheim

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Bewertung	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber
		Strathmann Thieme-Verlag Uromed								
Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner	Astellas Bionorica Cubist Galenus Leo Pharma MerLion OM-Pharma Pierre Fabre Pierelle Research Rosen Pharma Zambon	Astellas Bionorica Cubist Galenus Leo-Pharma MerLion OM-Pharma Pierre Fabre Pierelle Research Rosen Pharma Zambon	Astellas Bionorica Calixa Cubist DFG Europ. Ass. f. Urologie Galenus Hess.Minist.f. Wirtschaft und Kunst Merlion OM-Pharma Rosen Pharma Zambon	Nein	Nein	Nein	AAUS AUA DGU EAU ESCMID KAUTII ISC PEG	Nein	Nein	Universitätsklinikum Giessen

1.4 Abkürzungsverzeichnis

ACSS	Acute cystitis symptom score
AGV	Abwendbar gefährliche Verläufe
ARESC	An international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections
ASB	Asymptomatische Bakteriurie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BF	Blickfeld
CI	Confidence intervall
CLED-Agar	Cystine Lactose Electrolyte Deficient-Agar
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CPSI	Chronischer Prostatitis Symptomen Index
DHFR	Dihydrofolat-Reductase
DHPS	Dihydropteroat-Synthetase
DMPA	Depot-Medroxyprogesteron-Acetat
DOR	Diagnostic Odds Ratio
ECO.SENS	An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of Urinary Pathogens.
EMA	European Medicines Agency
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	U.A. Food and Drug Administration
GAG	Glucosaminglykan
GCP	Good clinical practice
GF	Glomeruläre Filtration
HMO	Health Maintenance Organisation
HWI	Harnwegsinfektion
I	Intermediär
ICSI	Institute for Clinical System Improvement
IPSS	Internationaler Prostata Symptomen Score
k.A.	Keine Angaben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBE	Kolonie bildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall

KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemasen
LL	Leitlinie
LORE	Lokales Resistenzprofil bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen
LR	Likelihood Ratio
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
n.a.	Not applicable
ND	Not detected, not determined
NPG	Nominaler Gruppenprozess
NPV	Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PBP	Penicillinbindeproteine
PLZ	Postleitzahl
PPV	Positive predictive value (positiv prädiktiver Wert)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
R	Resistent
RCT	randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie), Plural: RCTs
REHIP	Resistenzsituation bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung
S	Sensibel
Sens.	Sensitivität
SHV	SHV-Betalaktamase
Spez.	Spezifität
STD	Sexually transmitted disease
TEM	TEM- Betalaktamase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UTI	Urinary tract infection
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VUR	Vesikouretraler Reflux
WBC	White blood counts

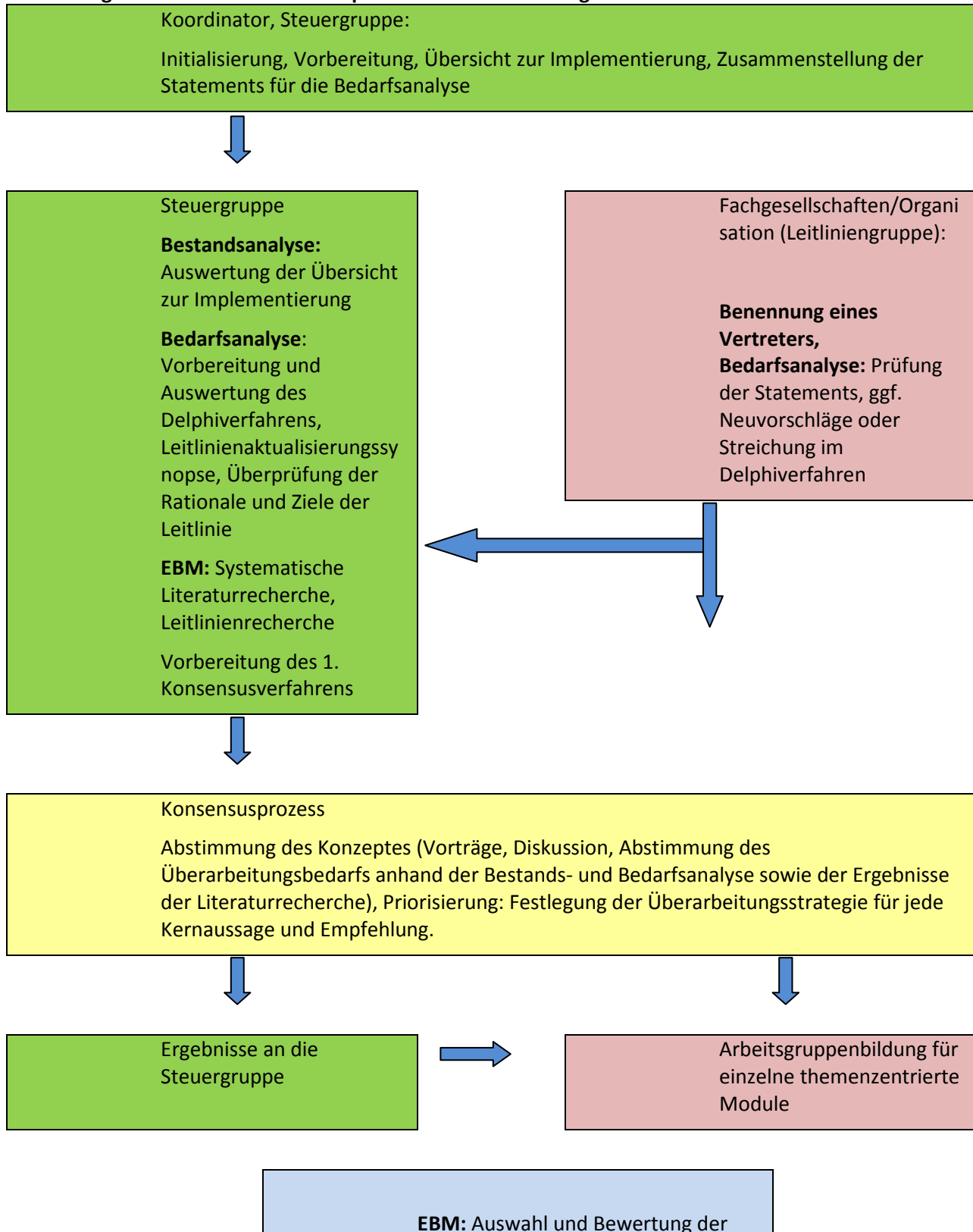
1.5 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis der Langfassung

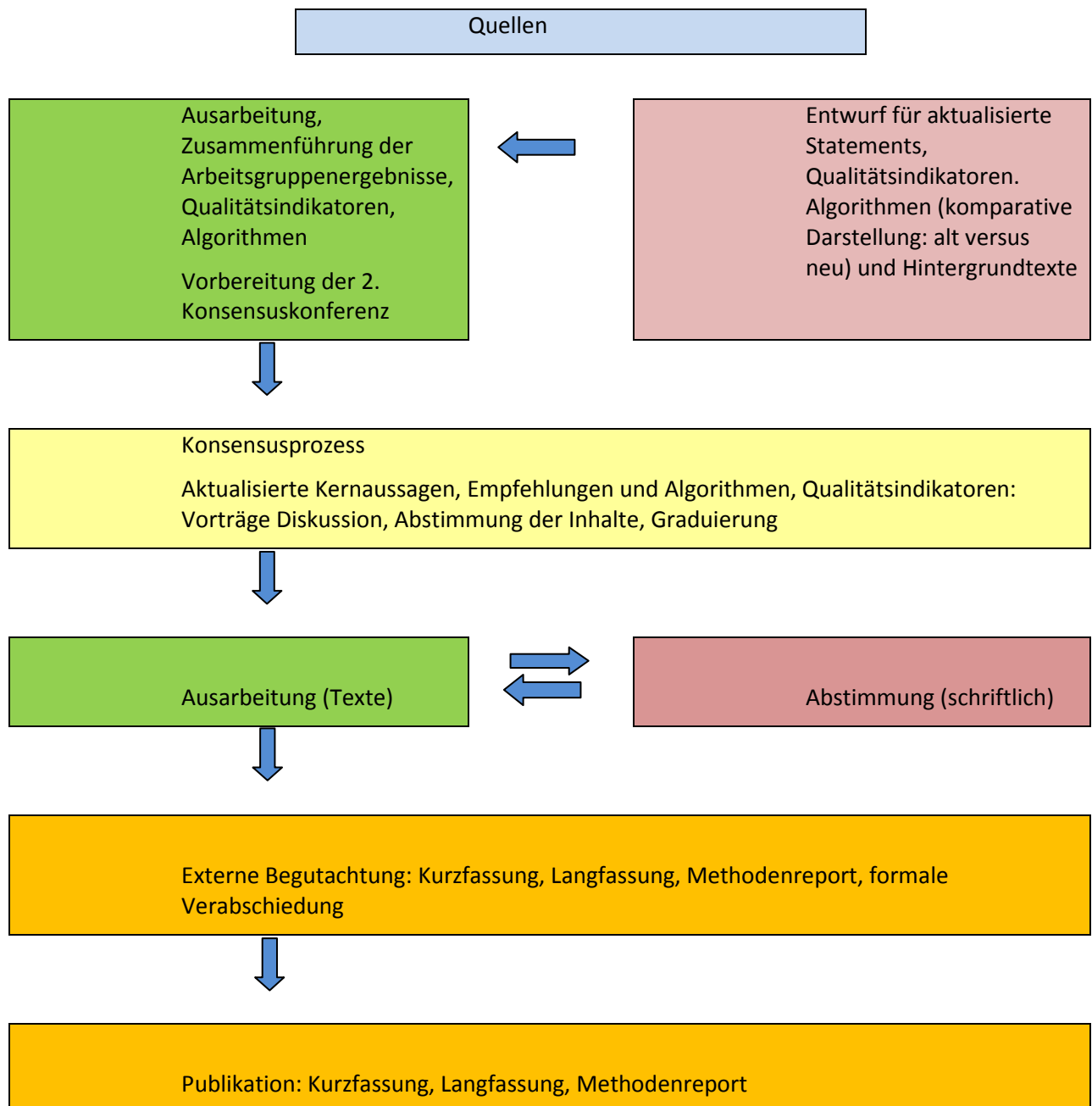
Abbildung 1	Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der kriteriengestützten Konsensusentscheidung
Abbildung 2	Ergebnisse der Literatursuche nach dem PRISMA-Schema
Abbildung 3a	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Zystitis (N30.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahre nach Altersgruppen.
Abbildung 3b	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Harnwegsinfektionen (N39.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahre nach Altersgruppen.
Abbildung 4	Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen
Abbildung 5	Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)
Abbildung 6	Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen
Anhang Abbildung 1	Methodisches Konzept der Leitlinienerstellung
Tabelle 1	Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF
Tabelle 2	Evidenz-Level (I-V) und Empfehlungsgrade (A-D) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine
Tabelle 3	Klassifikation der Konsensusstärke
Tabelle 4	Entwicklung der Antibiotikaverbrauchszahlen (alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Gesamt-GKV) im ambulanten Sektor bei den Diagnosen N10, N30.0, N30.9 und N39.0 für weibliche Versicherte zwischen 18 und 100 Jahren ohne Krankenhausaufenthalte in den letzten vier Wochen vor Verordnung
Tabelle 5	Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen
Tabelle 6	Wahrscheinlichkeit für eine Zystitis bei Vorliegen unterschiedlicher klinischer Symptome (Studien zu vaginalem Ausfluss verwendeten als Referenzstandard eine Erregerzahl von 10^2 KBE/ml, alle übrigen eine Grenze von 10^3 KBE/ml)
Tabelle 7	Diagnostische Wertigkeit verschiedener Grenzwerte für eine signifikante „coliforme“ Bakteriurie bei Frauen mit akuter Symptomatik
Tabelle 8	Grenzwerte zur Diagnose unterschiedlicher Harnwegsinfektionen und der asymptomatischen Bakteriurie
Tabelle 9	Störfaktoren für falsch positive und falsch negative Ergebnisse beim Einsatz von Urinteststreifen
Tabelle 10	Vorgehen bei verschiedenen Teststreifenergebnissen bei symptomatischen Patienten
Tabelle 11	Sensitivität, Spezifität und positiver/ negativer prädiktiver Wert verschiedener Urinverarbeitungen für die Diagnostik von Harnwegsinfektionen

Tabelle 12	Mögliche Indikationen zur Urinkultur
Tabelle 13	Verschiedene Strategien der Diagnostik bei der unkomplizierten Zystitis
Tabelle 14	Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen
Tabelle 15	<i>Escherichia coli</i> Anteil (n, %) bei verschiedenen Patientengruppen
Tabelle 16 a	Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von <i>Escherichia coli</i> und dem gesamten Erregerspektrum von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland für 9 Antibiotika (Grenzwerte nach CLSI, ARES Studie)
Tabelle 16b	Erregerempfindlichkeit bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Anzahl und prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von <i>Escherichia coli</i> für 4 Antibiotika von Patientinnen der Primärversorgung mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Grenzwerte nach EUCAST, REHIP Studie) Prozentualer Anteil sensibler Stämme von <i>Escherichia coli</i> für 11 Antibiotika von Patientinnen der Primärversorgung mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Grenzwerte nach EUCAST, LORE Studie)
Tabelle 16c	Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von <i>Escherichia coli</i> für 8 Antibiotika in ambulant gewonnenen Urinkulturen (Grenzwerte nach EUCAST, RKI Daten)
Tabelle 17	Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz
Tabelle 18	Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause
Tabelle 19	Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause
Tabelle 20	Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
Anhang Tabelle 1a	Leitlinien als Grundlage der Literatursuche 2009
Anhang Tabelle 1b	Leitlinien als Grundlage der Literatursuche 2017
Anhang Tabelle 2a	Übersicht von Studien zur Diagnose einer Harnwegsinfektion; Einschlusskriterien: Hausärztliches Setting, Konsultationsanlass Frauen mit Beschwerden beim Wasserlassen, Vgl. mit Urinkultur als Goldstandard
Anhang Tabelle 2b	Diagnostik mittels Teststreifen. Übersicht von Studien zur Diagnose einer Harnwegsinfektion
Anhang Tabelle 3a	Antibiotikatherapiestudien zur oralen Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei erwachsenen Frauen 2010
Anhang Tabelle 4a	Antibiotikatherapiestudien zur oralen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen 2010
Anhang Tabelle 3b/4b	Evidenztabelle Antibiotikatherapiestudien zur oralen Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen 2017
Anhang Tabelle 5	Studien zur Prävention von Harnwegsinfektionen 2017

1.6 Anhang Abbildungen

Abbildung 1 Methodisches Konzept der Leitlinienerstellung – modifiziert nach AWMF





1.7 Anhang Tabellen

Anhang Tabelle 1a **Leitlinien der Literatursuche 2010**

Thema	Herausgeber	Stand	Land	Link
Urinary Tract Infections – Macroscopic and Microscopic Urinalysis and Investigation of Urinary Tract Infections	Ministry of health British Columbia	2005	CAN	http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/urinalysis.pdf
Guideline on Urinary and Male Genital Tract Infections	EAU European Association of Urology	2006	EU	http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/15%20Male%20UTI.pdf
Pyelonephritis	Prodigy guidance NHS	2005	GB	http://www.cks.library.nhs.uk/pyelonephritis_acute
Urinary tract infection - children	Prodigy guidance NHS	2006	GB	http://cks.library.nhs.uk/uti_children
Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults	SIGN Scottish intercollegiate guideline network	2006	GB	http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf
Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children	NHS National Health service	2007	GB	http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp
Urinerweginfecties	NHG Nederlands Huisartsen Genootschap	2005	NL	http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M05/start.htm
Richtlijn Urineweg- infecties	NVVA Beroepsvereniging van verpleeghuisartsen en sociaal geriaters (NVVA)	2006	NL	http://nvva.artsennet.nl/uri/?uri=AMGATE_6059_113_TICH_R1747561123337794
Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	1999	USA	http://www.idsociety.org/content.aspx?id=4430#cys
Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis	Infectious Diseases Society of America	1999	USA	http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=2656

and Acute Pyelonephritis in Women.				
Urinary Tract Infections During Pregnancy	AAFP American Academy of Family Physicians.	2000	USA	http://www.aafp.org/afp/20000201/713.html
Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections	AAFP American Academy of Family Physicians.	2005	USA	http://www.aafp.org/afp/20050801/451.html
Urinary tract infection	University of Michigan Health System	2005	USA	http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/UTI05.pdf
Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults	Infectious Diseases Society of America	2005	USA	http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=2656

Stand November 2007

Anhang Tabelle 1b Leitlinien der Literatursuche 2017

Thema	Herausgeber	Stand	Land	Link
1. Brennen beim Wasserlassen, DEGAM Leitlinie Nr. 1, Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)	2009	DE	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001l_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2011-abgelaufen.pdf
2. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten; Register-Nr. 043/044	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) federführend Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	2010	DE	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html

		Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)			
3.	Harnwegsinfekt - Bildgebende Diagnostik, Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Röntgengesellschaft, AWMF- Register Nr.064/007	Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)	2001 (2013 überarbeitet)	DE	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/064-007l_S1_Harnwegsinfekt__Bildgebende_Diagnostik_2013-03_01.pdf
4.	Clinical practice guideline for urinary tract infection in children	Spanish Association of Paediatric Nephrology Spanish Association of Paediatrics Spanish Association of Paediatrics for Primary Health Care Spanish Association for Paediatric Surgery Spanish Association for Infectious Diseases and Clinical Microbiology Spanish Association for Paediatric Radiology Spanish Association for Paediatric Emergency	2011	ES	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46945&search=urinary+tract+infection
5.	Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America.	Infectious Diseases Society of America	2010	US	http://cid.oxfordjournals.org/content/50/5/625.long
6.	Recurrent Urinary Tract Infection	The society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC)	2010	CA	http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui250CPG1011E_001.pdf
7.	Guidelines on Urological Infections	European Association of Urology (EAU), Autoren: M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, B. Wullt, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P.	2014	EU	

		Tenke, F. Wagenlehner			
8.	Urinary tract infection	University of Michigan. Faculty Group Practice. Quality Management Program	2011	US	http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/uti/uti.pdf
9.	Urinary tract infections in children. In: Guidelines on Paediatric Urology	European Society for Paediatric Urology, Autoren: S. Tekgül, H. Riedmiller, H.S. Dogan, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein	2013	EU	https://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Paediatric-Urology_LR.pdf
10.	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	Infectious Diseases Society of America (IDSA) European Society for Microbiology and Infectious Diseases (EMSI)	2010/ 2011	US	https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/52/5/10.1093/cid/ciq257/2/ciq257.pdf?Expires=1490385414&Signature=EV5qqfoOb9XH5DYhMhs9mtiTFqeK9Hw3lMOJMRmo1gskk3Ox39SDrHrq3llsbfghXOlo37vVNw31XYxkmzArfGl7Jn-GHmVF~00dJmCSeoX1w4~E6sbvNU3vHoVCHtaRx3AOLxN7NMJ1S8OOhXVrl8pwgOoYbd5En0~dmqa8lXea2lJHRb6y~34wlu2sV3gYTQqjZHvpC0fHbnSvUVj7N8pOpC3K3kr6zRlfMmOddAU07KeKST3bbaocyUDutnsfbCHzSKjQ~xjrjj3tWdanHGmRsyOZ2UdZoKZ5KQesDOOB42ce1bjLpgH~lMegPYnPieTXWyKysqRINEGeTZAhdg__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q
11.	Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	2008 - unverändert 2012	US	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12628
12.	Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome	American Urological Association (AUA)	2011	US	https://www.guideline.gov/summaries/summary/48745
13.	Urinerweginfecties	Nederlandse Huisartsen Genootschap	2013	NL	https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urinerweginfecties
14.	Diagnostiek en de behandeling van patiënten met een acute bacteriële infectie van de urinewegen.	Dutch Association of Elderly Care Physicians and Social Geriatricians	2013	NL	http://www.verenso.nl/wat-doen-wij/vakinhoudelijke-producten/richtlijnen/urinerweginfecties/
15.	Mictieklachten bij mannen	Nederlandse Huisartsen Genootschap	2013	NL	https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-mictieklachten-bij-mannen#Richtlijnendiagnostiek

16.	Cystitis bij de vrouw	Belgische Hausarztvereinigung	2008 Inzwischen wg Bearbeitung zurück gezogen	BE	http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cystitis-horizontaalmenu-377.html
17.	Lower urinary tract symptoms The management of lower urinary tract symptoms in men	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2010	GB	http://www.nice.org.uk/guidance/CG97
18.	Urinary tract infection in children- Diagnosis, treatment and long-term management	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2007 keine relevanten Änderungen in 2013	GB	http://www.nice.org.uk/guidance/CG54
19.		Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Colégio Brasileiro de Radiologia	2009	BR	http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n3/en_v57n3a04.pdf
20.	Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. American Academy of Pediatrics. NGC:008737	American Academy of Pediatrics	2011	US	http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds.2011-1330.full.pdf+html

21.	SIGN 88 • Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2012	GB	http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf
22.	Guidelines on Urological Infections	European Association of Urology. Autoren: M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt	2013	EU	http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf

Anhang Tabelle 2a Diagnostik mittels Teststreifen 2010

Übersicht von Studien zur Diagnose einer Harnwegsinfektion; Einschlusskriterien: Hausärztliches Setting, Konsultationsanlass Frauen mit Beschwerden beim Wasserlassen, Vgl. mit Urinkultur als Goldstandard

Quelle	Evidenz	Erregerzahl KBE/ml	Prävalenz %	N=	Test	Sens %	Spez %	PPV %	NPV %	LR positiv	LR negativ	Bemerkungen
Mclsaac 2007 [349]		$>10^2$	63	331	Nitrit	36	89	85	45	3,4	0,7	10% mit pathologischem Fluor vaginalis
					Leukozyten	84	45	72	63	1,5	0,35	
Nys 2006 [415]	DI A	$>10^3$	80	199 3	Nitrit	44	94	96	30	7,3	0,6	
Mclsaac 2002 [348]	DIA	$>10^4$	53	231	Nitrit	35	94	86	56	5,4	0,7	
					Leukozyten	73	56	65	65	1,6	0,5	
					Blut	72	63	69	66	1,9	0,5	
Winkens 2003 [576]	DI A	$> 10^5$	62	268	Nitrit	42	95	93	50	8,4	0,6	17% Männer
Verest 2000 [550]	DI A	$> 10^5$	58	292	Leukozyten	88	37	63	71	1,4	0,3	
					Nitrit	53	95	93	59	10,6	0,5	
					Nitrit positiv Leukozyten negativ				81			
Deville 2004 [95]	Ia	?		?	Nitrit	53	88			4,4		Metaanalyse Untergruppe general practice Keine Geschlechterdifferenzierung möglich
					Leukozyten	87	36			1,3		
					Nitrit positiv Leukozyten negativ	90	65			2,5		
Semeniuk 1999	k.A	$>10^4$	19	479	Nitrit	43	97	75	88	14		Nur 18,8% hatten HWI – unklare

[493]					Leukozyten	84	59	19	97	2		Einschlusskriterien, zu wenig Angaben zur Studie um Evidenzklasse zu bestimmen
					Nitrit positiv Leukozyten negativ	84	98	84	98	42		
Little 2006 [327]	DI A	$>10^3$	62,5	427	Blut	93	34	70	73	1,4	0,22	Pathologischer Fluor vaginalis = Ausschluss
					Leukozyten	89	52	75	72	2,58	0,33	
					Nitrit positiv Leukozyten negativ	26	97	93	44	8,0	0,77	
Hammers-Pradier 2005 [250]	DI A	$>10^2$	77	445	Nitrit	39	88	92	29	3,3	0,7	Komplizierte HWI eingeschlossen
					Leukozyten	72	46	83	31	1,3	0,6	
					Nitrit positiv Leukozyten negativ	35	88	91	27	2,9	0,7	

Anhang Tabelle 2b (1-23) Übersicht von Studien zur Diagnose einer Harnwegsinfektion 2017

Anhang Tabelle 2.b.1

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Bollestad M, Grude N, Lindbaek M. A randomized controlled trial of a diagnostic algorithm for symptoms of uncomplicated cystitis at an out-of-hours service. Scand J Prim Health Care. 11. Mai 2015;1-8.	RCT	<p>Patienten mit Symptomen einer unkomplizierten Blasenentzündung Vergleich des klinischen Outcomes von Patienten nach einem Arztbesuch mit Patienten, die nach einem diagnostischen Algorithmus behandelt werden Patienten gesamt: n= 441 (Frauen, Alter: 16-55 Jahre) Setting: out-of-house service, Oslo Studienzeitraum: September 2010-November 2011 (14 Monate).</p> <p>Einschlusskriterien: Frauen mit einer Dysurie und vermehrtem Wasserlassen (registriert, aber nicht entscheidend für Einschluss: Blut im Harn und vermehrter Harndrang).</p> <p>Ausschlusskriterien: Relevante Komorbiditäten (Diabetes, Nierenerkrankung und Passierungsprobleme in der Speiseröhre) Vorhandensein von Symptomen, die auf eine Nierenbeckenentzündung oder komplizierte Harnwegsinfektion hinweisen Vorhandensein einer sexuell übertragbaren Erkrankung Anhaltende Behandlung mit Antibiotika oder Probenecid Vorangegangene allergische Reaktion auf Penicillin Anhaltendes Fieber.</p>	<p>12 Patienten ausgeschieden in Interventionsgruppe.</p> <p>16 Patienten ausgeschieden in Kontrollgruppe.</p> <p>Jeweils 4 Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe waren beim ersten Telefonat nicht erreichbar.</p>	<p>Patienten, behandelt nach einem diagnostischen Algorithmus (n=245).</p> <p>Erhielten 3x täglich 200mg Pivmecillinam in Abstimmung mit diagnostischem Algorithmus .</p>	<p>Patienten, behandelt nach Anweisungen durch Arztbesuch (n=191).</p> <p>Arzt ist nicht in Studienteilnahme des Patienten eingeweiht.</p>	<p>Anzahl der Tage bis Beschwerdefreiheit.</p> <p>Erfassung klinischer Daten: (je Gruppe) Urinuntersuchung mittels Teststreifen + Urinkultur am Tag des Erscheinens im out of hours service.</p> <p>Follow up: Telefonanruf durch Studienkoordinator eine Woche nach dem Erstkontakt und zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung. Eine Woche nach Abschluss der Behandlung: Auswertung einer Urinprobe durch Labor (Auswertung der Ergebnisse durch Studienkoordinator und behandelnden Arzt).</p>	<p>Interventionsgruppe: Vier Tage nach Behandlungsbeginn sind 188 von 238 Patienten (79%) beschwerdefrei.</p> <p>Kontrollgruppe: Vier Tage nach Behandlungsbeginn sind 134 von 187 Patienten (72%) beschwerdefrei (p=0,09).</p> <p>Median (in beiden Gruppen)= 3 Tage bis Beschwerdefreiheit.</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Demographie, Schwere der Symptome oder Anteil der Urinproben mit individuellem Kulturwachstum.</p> <p>Im Follow Up Zeitraum: Anzahl der erneuten Arztbesuche inklusive verordneter alternativer Antibiotikatherapie bei Kontrollgruppe insignifikant höher (p=0,08) Keine Fälle von schwerer Nierenbeckenentzündung oder Krankenhauseinweisungen.</p>	<p>Geplante Fallzahl nicht erreicht, 44% negative Kulturen sprechen für eine mäßige diagnostische Genauigkeit, fehlende Blockrandomisierung führt zu deutlich unterschiedlichen Fallzahlen in beiden Gruppen.</p>

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Nutzung eines diagnostischen Algorithmus ist neben der persönlichen Konsultation eines Arztes ein sicheres und effizientes Instrument zur Diagnostik einer unkomplizierten Zystitis (Blasenentzündung) bei Frauen in einem out of hour-service-Setting. Diese vereinfachte Behandlungsstrategie kann zu einer rationellen Nutzung von ärztlicher Behandlungszeit verhelfen sowie zu einer strengeren Adhärenz hinsichtlich der nationalen Antibiotikaleitlinien bei diesem verbreiteten Erkrankungsbild. **Evidenzgrad Ib**

Anhang Tabelle 2.b.2

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Coulthard MG, Nelson A, Smith T, Perry JD. Point-of-care diagnostic tests for childhood urinary-tract infection: phase-contrast microscopy for bacteria, stick testing, and counting white blood cells. Journal of Clinical Pathology. 2010;63(9):823-9.	Prospektive Studie	<p>Patienten gesamt: n= 203 Kinder (Mädchenanteil: 60,6%, Median Alter= 6,2 Jahre) Setting: Krankenhaus Ort: Newcastle, United Kingdom</p> <p>Erfassung klinischer Daten: Sammlung von zwei aufeinander folgenden Urinproben von Kindern (unter 18 Jahre) im Krankenhaus, dessen Kinderärzte eine Harnwegsinfektion ausschließen wollen.</p> <p>Zusätzlich: Sammlung von Urinproben von 33 Mädchen über 9 Jahren (Altersgruppe: 91 bis 18,0 Jahre, Median: 13,9 Jahre), zweite Urinprobe entspricht „Harnröhrenstrahl“ ohne Kontakt mit Beinen und Schamlippen.</p>		Point-of care testing (Phasenkontrastmikroskopie + Teststreifen).	Quantitative Kultur nach serieller Verdünnung .	<p>Evaluierung von point-of-care U Untersuchungen bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter (im Vergleich zum diagnostischen Standard).</p> <p>Vergleich der Daten in statistischer Analyse.</p>	<p>Harnwegsinfektionen bei 36 von 203 Kindern (17,7%) vorhanden Phasenkontrastmikroskopie von Bakterien sowie Kultivieren einer einzelnen Urinprobe (Schwellenwert:10⁵ Bakterien/ml) = 100% Sensitivität, um Harnwegsinfektionen verlässlich auszuschließen.</p> <p>Spezifität von Phasenkontrastmikroskopie etwas geringer als Urinkultur (0,860 vs 0,925).</p> <p>Ausnahme: bei Mädchen über 9 Jahren (Vaginale Kontamination mit Laktobazillen verringert Spezifität auf 0,61, aber erhöht sich bei Gewinnung des „Harnröhrenstrahl“ auf 0,81).</p> <p>Das Ausschließen einer Harnwegsinfektion mittels positiven Befund von Nitriten ist nicht sicher.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Phasenkontrastmikroskopie kann eine Harnwegsinfektion genauso zuverlässig ausschließen wie eine Urinkultur, ist jedoch unmittelbar durchführbar, was klinisch relevant sein kann. Bei Mädchen über 9 Jahren muss ein „Harnröhrenstrahl“ gewonnen werden, um positive Ergebnisse zuverlässig interpretieren zu können. Positive Nitritbefunde sind sinnvoll, um eine Harnwegsinfektion möglich erscheinen zu lassen, negative Befunde sind nicht zuverlässig.
Level of Evidence IIIb

Anhang Tabelle 2.b.3

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. British Journal of General Practice. 2012;62(604):780-6.	Surveillance Studie	<p>Entwicklung eines diagnostischen Algorithmus für männliche Patienten in Hausarztpraxen mit Verdacht auf eine Harnwegsinfektion.</p> <p>Patienten gesamt: n= 603 Männer (Altersgruppe: 18-97, Median:65), rekrutiert über 42 dänische Hausarztpraxen des NIVEL Netzwerkes Studienzeitraum: Januar 2009-Juni 2011</p> <p>Einschlusskriterien: Männliche Patienten in Hausarztpraxen (ab 18 Jahre) Symptome eines Harnweginfektes (Dysurie, häufiger und/oder dringender Harndrang).</p> <p>Ausschlusskriterien: Urologische oder nephrologische Komorbiditäten (mit Ausnahme der gutartigen Prostatavergrößerung) Diabetes mellitus oder immunschwächende Erkrankungen katheterisierte Patienten Patienten mit Verdacht auf eine sexuell übertragbare Erkrankung.</p> <p>Datenerfassung: Klinische Daten mittels Fragebogen (ausgefüllt vom behandelnden Arzt): Alter, vorangegangene Harnwegsinfektionen im letzten Jahr, Vorhandensein oder Fehlen von Dysurie, häufiges und/oder dringender Harndrang, Fieber über 38,0°C, Flankenschmerzen) Untersuchung von Mittelstrahlurinproben mittels Teststreifen.</p>				<p>Identifizierung relevanter Prädiktoren für das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion.</p> <p>Multivariate Analyse (Beurteilung des besten Algorithmus mittels Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, LR+ und LR-).</p> <p>Vergleich der Algorithmus geleiteten Therapie und der Standardtherapie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität.</p>	<p>Vollständige Ergebnisse bei 403 von 603 männlichen Patienten (81%) vorhanden. 66% haben eine Harnwegsinfektion.</p> <p>Diagnostischer Algorithmus mit Empfehlung zur antimikrobiellen Behandlung bei positivem Nitrit-Test oder positivem Leukozyten-Estertest bei Männern über ≥60 Jahre: PPV: 83% (95% KI: 78-87) NPV: 60% (95% KI: 52-66).</p> <p>Bei beiden positiven Teststreifenbefunden: PPV: 90% (95% KI: 83-94).</p> <p>Bei Männern unter 60 Jahren mit negativem Teststreifenbefund, NPV am höchsten=71%,(95% KI: 59-81).</p> <p>Kein Unterschied in Sensitivität und Spezifität beider Therapien im Vergleich (Algorithmus, prädiktive Therapie: 75% versus Standardtherapie: 79%, p= 0,30, bzw. 70% versus 63%, p= 0,17.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Die klinischen Informationen sowie die Ergebnisse des Teststreifens sind hilfreich um die Diagnose Harnwegsinfektion einzuschließen („rule in“), ihr Wert im Ausschluss der Diagnose Harnwegsinfektion ist gering.

Anhang Tabelle 2.b.4

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Donofrio JC & Weiner SG. Female patient self-diagnosis compared with emergency physician diagnosis of urinary tract infection. The journal of emergency medicine 2013;45(6):969-73.	Prospektive Kohortenstudie	<p>Nicht-randomisierte Stichprobe in Notaufnahme, Zeitraum: 7:00 bis 11:00 Uhr, 7 Tage die Woche, bei Anwesenheit von geschultem Studienpersonal Ort: Boston, Massachusetts Patienten gesamt: n= 50 Frauen (Mittleres Alter: 33,7 Jahre) Studienzeitraum: Juli 2009-November 2009</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - städtische Notaufnahme mit ca. 42.000 Patienten jährlich - „selbsteingewiesene“ Frauen im Alter von 18-64 Jahren mit hauptsächlich Beschwerden (nach Triagierung) hindeutend auf eine Harnwegsinfektion (Dysurie, häufiger Harndrang, Probleme beim Wasserlassen, aber ohne andere Komplikationen wie Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen). <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einweisung durch Rettungswagen - hoher Akutitätsgrad/Patientennotfall nach Einschätzung des Studienpersonals - unüberwindbare sprachliche Barrieren (=Unfähigkeit, Englisch des Studienpersonals zu verstehen) - Vergiftung - veränderter mentaler Status - psychiatrische Erkrankung - ehemalige Strafgefangene - Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen - Patienten, die Mitarbeiter oder studentische Hilfskräfte der Studie sind. 				<p>Vergleich von Diagnose einer Harnwegsinfektion durch einen Notfallmediziner und Selbstdiagnose bei weiblichen Patientinnen.</p> <p>Prospektive Datenerhebung mittels Fragebogen durch geschulte Empfangsperson in Notaufnahme (vor Triagierung/Behandlung des Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Name, Alter, hauptsächliche Beschwerden - 4 Fragen (vorherige Harnwegsinfektionen, Selbsteinschätzung der Diagnose, Einstellung zur Nutzung möglicher freiverkäuflicher Antibiotika zur Selbstbehandlung, Art des potenziellen präferierten Antibiotikums). <p>Selbstständige Diagnosestellung (Teststreifen, mikroskopische Untersuchung, klinischer Verdacht) und Behandlung durch Notfallmediziner (verblindet hinsichtlich Antworten des Patienten).</p> <p>Zusammenführung aller Daten inklusive Ergebnisse klinischer Daten von Urinanalyse und Kultur (wenn vorhanden), endgültiger Diagnose und verordneter Behandlung.</p>	<p>43 von 50 Patientinnen (86%) weisen vorausgegangene Harnwegsinfektionen auf.</p> <p>41 Frauen (82%) gehen von einer aktuellen Harnwegsinfektion aus. Nur bei 25 von ihnen (61%) wurde diese Diagnose vom Arzt bestätigt.</p> <p>30 Patienten (60%) bevorzugten OTC-Antibiotika anstatt eines Arztbesuches. Nur 20 von ihnen (67%) bekommen tatsächlich auch eins verschrieben.</p> <p>30% machten Angaben zu bevorzugten Antibiotika.</p> <p>Übereinstimmung zwischen Einschätzung der Patientinnen und des Arztes ist niedrig (k = 0,11).</p>	Die Diagnose wurde entweder auf Basis des Teststreifens, der Urinmikroskopie oder dem klinischen Verdacht gestellt, die diagnostische Genauigkeit ist unterschiedlich und daher wenig valide.

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Wenig Übereinstimmung zwischen Diagnose einer Harnwegsinfektion durch Notfallmediziner und Selbstdiagnose der Patientinnen. In der vorliegenden Studienpopulation sollten die Frauen dazu ermutigt werden, die Diagnose durch ärztliche Behandlung bestätigen zu lassen. **Evidenzgrad IIIb**

Anhang Tabelle 2.b.5

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Foley A, French L. Urine clarity inaccurate to rule out urinary tract infection in women. Journal of the American Board of Family Medicine 2011;24(4):474-5.	Diagnostische Studie	<p>Untersuchung von anonymisierten Urinproben erwachsener Frauen hinsichtlich der Frage, ob eine klare Urinprobe (durch die hindurch eine Zeitung lesbar ist) das Vorliegen einer Harnwegsinfektion ausschließen kann Keine Angaben zur Klinik (Differenzialdiagnose Harnwegsinfektion versus asymptomatische Bakteriurie).</p> <p>Patienten gesamt: n= 100 erwachsene Frauen (Alter: 18 bis 15 Jahre) bzw. deren anonymisierte Urinproben.</p> <p>Setting: stationäre und ambulante Einrichtungen Studienzeitraum: Februar 2009- Mai 2009</p>				<p>Visueller Test: Lesen von Zeitungspapier durch Urinprobe hindurch (klar oder unklar) möglich?</p> <p>Als Referenz dazu: Klinische Datenerhebung durch Anlegen einer Kultur je Urinprobe (Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV).</p> <p>Klassifikation der Kulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „kein Wachstum“ bei <10.000 koloniebildenden Einheiten (KBE) - „kein signifikantes Wachstum“ bei Wachstum von Bakterien, die nicht Harnwegsinfektionen auslösen - „positives Wachstum“ bei >100.000 KBE von überwiegend Bakterien, die Harnwegsinfektionen auslösen - „gering/schwach positiv“ bei >10.000 und <100.000 KBE. 	<p>Visueller Test mit Zeitungspapier (cut-off positive Kultur: 100.000 KBE):</p> <p>Sensitivität=13,3% Spezifität=96,5% PPV=40,0% NPV=86,3%</p>	Aufgrund der niedrigen Anzahl positiver Kulturen (n=2) nicht übertragbar.

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Visueller Test ist nicht ausreichend präzise, um eine Harnwegsinfektion bei Frauen auszuschließen. Evidenzgrad Ib

Anhang Tabelle 2.b.6

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkun g
Gauthier M, Gouin S., Phan V., Gravel J. Association of Malodorous Urine With Urinary Tract Infection in Children Aged 1 to 36 Months. Pediatrics 2012;129(5):885-90.	Prospektive Kohortenstudie	<p>Patienten gesamt: n= Kleinkinder mit verordneter Urinkultur aufgrund Verdacht auf eine Harnwegsinfektion (Alter 1 bis 36 Monate) Setting: Notaufnahme in Kinderkrankenhaus mit Tertiärversorgung Rekrutierung von Montag bis Freitag von 10:00 bis 18:00 Uhr Ort: Montreal, Kanada Studienzeitraum: 31. Juli 2009- 30. April 2011</p> <p>Einschlusskriterien (Eignungsprüfung durch behandelnden Arzt in Notaufnahme):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber ohne „Quelle“ (aus unbekanntem Gründen?), durch Eltern berichtet oder erhöhte rektale Temperatur in Notaufnahme von >38,5°C - unerklärliche Reizbarkeit oder Erbrechen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von Antibiotika (Ausnahme: Medikation zur Prävention) innerhalb der letzten 48 Stunden - Diabetes mellitus oder andere metabolische Erkrankungen - Vesico/Ureterostomie oder Blasenkatheter - bereits vorhandene Studienteilnahme - Kinder mit Begleitpersonen, die den kleinen Patienten nicht gut genug kennen, um Fragebogen zu beantworten - Unfähigkeit, mit dem Fragebogen auf Englisch oder Französisch umzugehen. 				<p>Untersuchung, ob die Wahrnehmung von übelriechendem Urin durch die Eltern mit dem Vorhandensein einer Harnwegsinfektion beim Kind assoziiert ist.</p> <p>Datenerhebung mittels standardisiertem Fragebogen (nach Verordnung der Urinkultur und vor Kommunikation der Ergebnisse an Eltern, Begleitperson, Studienassistent oder behandelnden Arzt):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorerkrankungen (Harnwegsinfektion, Vesikouretraler Reflux, Vorhandensein einer Beschneidung) - Einnahme von Antibiotika (prophylaktisch oder nicht prophylaktisch) innerhalb der letzten 48 Stunden - Dauer des Fiebers (wenn vorhanden) - vorhandene Symptome innerhalb der letzten 48 Stunden vor Besuch in Notaufnahme <p>(Bei Unfähigkeit auf Ja-Nein-Fragen zu antworten, wurde als Antwort als negativ berücksichtigt).</p> <p>Zusammenführung aller Daten (soziodemographischen Angaben, Grund für Verordnung der Urinkultur, Laborergebnisse) Multivariate Analyse.</p>	<p>Von 601 gescreenten Patienten wurden 396 rekrutiert. 65 Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen (Urinkultur wurde nicht durchgeführt, Uringewinnung durch Beutel und/oder war stark kontaminiert).</p> <p>331 Patienten in finale Analyse eingeschlossen (Median Alter:12 Monate).</p> <p>Kriterien einer Harnwegsinfektion bei 51 Patienten (15%) erfüllt. Übelriechender Urin von Eltern in 57% der bestätigten Fälle und in 32% der unbestätigten Fälle von Harnwegsinfektionen berichtet.</p> <p>Nach multivariater Analyse: Übelriechender Urin mit Harnwegsinfektion assoziiert (OR= 2,83, 95% KI:1,54-5,20). Ergebnis statistisch signifikant adjustiert nach Geschlecht und dem Vorhandensein von VUR (OR= 2,73, 95% KI:1,46-5,08).</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

schlussfolgerungen der Autoren der Studie. Das Berichten von übelriechendem Urin seitens der Eltern erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion bei Kleinkindern mit Verdacht auf eine Harnwegsinfektion. Dennoch ist die Assoziation nicht stark genug, um die Diagnose einer Harnwegsinfektion definitiv ein-oder auszuschließen. Evidenzgrad **IIIb**

Anhang Tabelle 2.b.7

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laa FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. BMC Family Practice 2010;11:78.	Systematischer Review	<p>Systematische Literaturrecherche in Pubmed (1966-April 2010), Embase (1973-April 2010) und Cochrane Library (1973-April 2010), keine Ausschlüsse hinsichtlich der Sprache.</p> <p>Einschlusskriterien der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienpopulation: erwachsene symptomatische Frauen mit Verdacht auf unkomplizierte Harnwegsinfektionen im Hausarztsetting - Kohortenstudie oder Querschnittsstudie - Untersuchung der diagnostischen Präzision (von Symptomen und Anzeichen einer Harnwegsinfektion) - Durch Verwendung einer Urinkultur (Probe durch saubere Uringewinnung oder Katheter) und eines diagnostischen Grenzwertes von mindestens $\geq 10^2$ KBE/ml. - Nutzung ausreichender Daten zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV sowie der Prävalenz unkomplizierter Harnwegsinfektionen. <p>Ausschlusskriterien der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fall-Kontroll Studien 				<p>Untersuchung der diagnostischen Präzision (von Symptomen und Anzeichen einer Harnwegsinfektion bei erwachsenen Frauen) durch drei verschiedenen Referenzstandards (10^2, 10^3 und 10^5 KBE/ml)</p> <p>+ Untersuchung der diagnostischen Präzision in Kombination mit Ergebnissen von Urinalysen mittels Teststreifen.</p> <p>Beurteilung der methodischen Qualität der diagnostischen Studien mittels Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) tool.</p> <p>Bivariate Analyse</p>	<p>16 Studien (3.711 Patienten) eingeschlossen.</p> <p>Die gewichtete Prior-Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion variiert je nach diagnostischen Grenzwert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 65,1% bei $\geq 10^2$ KBE/ml - 55,4% bei $\geq 10^3$ KBE/ml - 44,8% bei $\geq 10^2$ KBE/ml $\geq 10^5$ KBE/ml. <p>Sechs Symptome sind nützliche diagnostische Symptome, wenn Grenzwert $\geq 10^2$ KBE/ml die Standardreferenz ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorhandensein einer Dysurie (+LR 1,30 95% KI: 1,20-1,41) - häufiges Wasserlassen (+LR 1,10 95% KI: 1,04-1,16) - Hämaturie (+LR 1,72 95% KI: 1,30-2,27) - Nykturie (+LR 1,30 95% KI: 1,08-1,56) und - dringender Harndrang (+LR 1,22 95% KI: 1,11-1,34) <p>erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion.</p> <p>Das Vorhandensein von vaginalem Ausfluss (+LR 0,65 95% KI: 0,51-0,83) verringert die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion.</p> <p>Das Vorhandensein einer Hämaturie hat die größte diagnostische Fähigkeit, erhöht die Post-Test Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion auf 75,8% bei $\geq 10^2$ KBE/ml und 67,4% bei $\geq 10^3$ KBE/ml.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion erhöht sich auf 93,3% und 90,1% bei $\geq 10^2$ KBE/ml und beziehungsweise $\geq 10^3$ KBE/ml wenn das Vorhandensein einer Hämaturie mit einem positiven Teststreifenbefund für Nitrite kombiniert wird.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Individuelle Symptome und Anzeichen haben nur eine geringe Fähigkeit, das Prätest-Risiko einer Harnwegsinfektion zu erhöhen. Die diagnostische Präzision verbessert sich deutlich, wenn es mit einer Urinalyse mittels Teststreifen, vorzugsweise mit Nitrit-Tests kombiniert wird. **Evidenzgrad Ia**

Anhang Tabelle 2.b.8

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. <i>New England Journal of Medicine</i> 2013;369:1883-91.	Diagnostische Studie	<p>Patienten gesamt: n=226 Frauen (prämenopausal, Median Alter: 22 Jahre, 73% weiß)</p> <p>Setting: Ambulanz in Universitätskliniken Ort: Washington, Seattle, Miami Studienzeitraum: 2002-2012</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter zwischen 18 und 49 Jahren - guter Allgemeinzustand - typische Symptome einer Zystitis (Dysurie, häufiger oder dringender Harndrang) für 7 Tage oder weniger. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erhöhte Temperatur von 38,0°C oder höher oder Schmerzempfindlichkeit am Kostovertebralwinkel - Diabetes mellitus - bekannte anatomische Veränderungen am Harnwegstrakt - Exposition mit systemischen Antibiotika in den letzten 2 Wochen oder - Diagnose einer Harnwegsinfektion innerhalb des letzten Monats oder - Schwangerschaft oder keine Nutzung von Kontrazeptiva. 	-			<p>Primäres Outcome Vergleich des PPV und NPV von Organismen im Mittelstrahlurin mit dem Vorhandensein oder Fehlen von gewachsenen Organismen in Katheterurinproben (als Referenz) mit Schwerpunkt auf den PV von Enterokokken und Gruppe B Streptokokken.</p> <p>Sekundäres Outcome Ermittlung der Prävalenz von Organismen, die im Blasenurin normalerweise nicht uropathogen sind (Laktobazillen), Häufigkeit von polymikrobieller Zystitis und Vorhandensein einer Pyurie.</p> <p>Keine Evaluierung des Behandlungsergebnisses.</p> <p>Datenerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnese - körperliche Untersuchung - Interview mittels standardisiertem Fragebogen - saubere Uringewinnung durch Mittelstrahlurin - Uringewinnung mittels Blasenkatheter <p>Analyse (Spearman-Korrelation)</p>	<p>236 Episoden einer akuten Zystitis bei 226 Frauen. Insgesamt 202 paarweise Proben (Mittelstrahl + Urinprobe mittels Katheter) wurden evaluiert. Uropathogene nachgewiesen in 142 Katheterproben (70%) und in 157 Mittelstrahlurinproben (78%).</p> <p>Vorhandensein von <i>Escherichia coli</i> in Mittelstrahlurinproben bereits bei geringer Anzahl hoch prädiktiv für Blasenbakteriurie (PPV= 93% (10² koloniebildende Einheiten (KBE) pro Milliliter), Spearman r=0,944.</p> <p>Vorhandensein von Enterokokken (in 10% der Kulturen) und Gruppe B Streptokokken (in 12% der Kulturen) in Mittelstrahlurin sind nicht prädiktiv für eine Bakteriurie Spearman r= 0,322 bei Enterokokken Spearman r=0,272 für Gruppe B Streptokokken.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Bei gesunden prämenopausalen Frauen mit akuter unkomplizierter Zystitis weisen Mittelstrahlurinproben *Escherichia coli* Bakterien nach, jedoch nicht Enterokokken oder Gruppe B Streptokokken, welche oft mit *Escherichia coli* Bakterien isoliert werden, aber nur selten allein eine Zystitis verursachen. Evidenzgrad **Ib**

Anhang Tabelle 2.b.9

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis	Bemerkung
Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet, G. Toward A Simple Diagnostic Index for Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections. Ann Fam Med 2013;442-51.	Querschnittsstudie	<p>Patienten gesamt: n= 196 Frauen (mittleres Alter: 43 Jahre, Spanne: 16-89 Jahren) Studienzeitraum: 18. April 2006- 8. Oktober 2008 Setting: 20 Hausarztpraxen Ort: Amsterdam und Umland</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - weibliche Patienten, über 12 Jahren, Kontakt zum Hausarzt aufgrund schmerzvollem und/oder häufigem Wasserlassen - Dauer der Symptome: maximal 7 Tage. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft - Stillzeit - Zeichen einer Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis) - Einnahme von Antibiotika oder urologischer Eingriff innerhalb der letzten zwei Wochen - bekannte anatomische oder funktionelle Abnormalitäten des Urogenitaltraktes - vorhandene Immunsuppression (Ausnahme: Diabetes mellitus). 	<p>205 Frauen rekrutiert, Ausschluss von 9 Frauen aufgrund fehlender Urinkulturen</p> <p>196 Patientinnen in Analyse eingeschlossen</p>			<p>Untersuchung des diagnostischen Mehrwertes von Anamnese und Tests zur Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion, unter Berücksichtigung der gegenseitigen Abhängigkeit und Information von früheren Tests.</p> <p>Datenerfassung (mittels Fragebogen) beim Arztbesuch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorhandensein und Anzeichen von Symptomen (in der Vergangenheit) sowie deren Schwere anhand 4-Punkte-Skala <p>Klinisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - -Gewinnung einer Urinprobe (keine Vorgaben zur Art der Gewinnung). <p>Anwendung von Teststreifen und Dipslide Test, anschließend Sediment-Untersuchung des Urins sowie Urinkultur Regressionsanalyse anhand von 6 Modellen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nur Anamnese 2. Anamnese, Teststreifen 3. Anamnese, Teststreifen, Sediment 4. Anamnese, Teststreifen, Dipslide 5. Anamnese, Teststreifen, Sediment, Dipslide 6. Durchführung eines diagnostischen Tests ausschließlich bei jenen Patienten, deren Risiko nach vorangegangenem Test zwischen 30% und 70% liegt . 	<p>Prävalenz Harnwegsinfektion: 61,0%</p> <p>Modell 1: Anamnese klassifiziert 56% der Patienten mit Harnwegsinfektionsrisiko zwischen 30% bis 70% richtig.</p> <p>Modell 2: richtige Klassifikation in 73% der Fälle Zusatz von Sediment und Dipslide (separat und kombiniert) kaum besser.</p> <p>Modell 6: 83% richtig klassifiziert.</p> <p>Verdacht seitens des Patienten und positive Nitrit-Test sind stärksten Indikatoren einer Harnwegsinfektion.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie Frauen mit schmerzhaften und/oder häufigen Wasserlassen können anhand folgender drei Fragen richtig in eine Hoch-oder Niedrigrisiko-Gruppe für das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion klassifiziert werden: Äußert die Patienten den eigenen Verdacht einer Harnwegsinfektion? Sind erhebliche Schmerzen beim Wasserlassen vorhanden? Besteht eine vaginale Reizung? Sedimentuntersuchung und Dipslide haben nur geringen Zusatznutzen. Eine externe Validierung der Empfehlungen ist angebracht, bevor sie in die Praxis implementiert werden. **Evidenzgrad Ib**

Anhang Tabelle 2.b.10

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Mulee M, Moore MV. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. BMJ 2010;340:b5633.	Beobachtungsstudie, eingebettet in diagnostische Studie	<p>Patienten gesamt: n= 839 nicht schwangere Frauen mit Verdacht auf eine Harnwegsinfektion (Alter: 18-70 Jahre Studienzeitraum: Rekrutierung vom Januar 2002-Februar 2005 Setting: durch 117 Hausärzte und Krankenschwester in 67 Praxen Ort: England</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, bei denen Antibiotikabehandlung indiziert ist (Kinder, Männer, Schwangere, Patienten mit Pyelonephritis) - Patienten mit Übelkeit, Erbrechen oder anderen systemischen Symptomen - Frauen über 75 Jahren (in dieser Altersgruppe anderes Verhaltensmuster bzgl. der Symptombeschreibung) - Patienten mit psychotischen Erkrankungen oder einer Demenz oder jene, die eine Sterbebegleitung benötigen oder nicht fähig sind, das Tagebuch zu vervollständigen. 				<p>Untersuchung des natürlichen Verlaufes und der wichtigen Prädiktoren von schweren Symptomen einer Harnwegsinfektion sowie der Effekte von Antibiotika und Antibiotikaresistenz.</p> <p>Zielgröße: Dauer und Schwere der Symptome.</p> <p>Datenerfassung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptome, klinische Informationen, Alter, Geschlecht, PLZ, Antibiotikaverschreibung - Gewinnung einer Mittelstrahlurinprobe - Führung eines Tagebuchs je Patient für 14 Tage, Dokumentation der Symptomschwere anhand Skala: 0 (keine Symptome), 1 (sehr leichte Beschwerden), 2 (leichte Beschwerden), 3 (mittelschwere Beschwerden), 4 (starke Beschwerden), 5 (sehr starke Beschwerden), 6 (so stark wie nur möglich) <p>Bewertung der Symptome: Dysurie, Hämaturie, häufiger Harndrang tags- und nachtsüber, „übelriechender“ Urin, „Bauchkneifen“, allgemeines Unwohlsein, Rückzug aus Alltagsaktivitäten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Abschluss des Tagebuchs Datenerhebung mittels Fragebogen; Wahrnehmung verschiedener Aspekte bei der Kommunikation während des Arztbesuches, Skala von 0 (sehr starker Widerspruch zum Handeln des Arztes) bis 6 (starke Zustimmung zum Handeln des Arztes), Umgang mit diesen und zukünftigen Infektionen. 	<p>684 Frauen geben Informationen zu Symptomen an. 511 weisen Laborergebnisse und ein vollständiges Symptomtagebuch nach.</p> <p>Frauen mit Infektionen, die sensibel auf Antibiotika reagieren, schweren Symptomen und mit mittelschweren bis starken Beschwerden, weisen im Schnitt eine Symptombdauer von 3,32 Tagen auf.</p> <p>Adjustiert für andere Prädiktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 56% längere Dauer der mittelbeschweren Symptome bei Frauen mit resistenten Infekten (Inzidenzrate: 1,56, 95% KI: 1,22-1,99, p<0,001) in - 62% längere Symptombdauer (Inzidenzrate: 1,62, 95% KI: 1,13-2,31, - p=0,008), wenn keine Antibiotikaverordnung - 33% längere Symptombdauer (Inzidenzrate: 1,33, 95% KI: 1,14 - 1,56, p<0,001) bei Frauen mit urthetralem Syndrom. <p>Dauer der Symptome kürzer, wenn Arzt hinsichtlich der Diagnose und Prognose positiv wahrgenommen wurde (0,91 95% KI: 0,84-0,99;p=0,021).</p> <p>Dauer der Symptome länger, wenn Frauen unter häufigen somatischen Symptomen leiden (1,03, 95% KI: 1,01-1,05, p=0,002; je Symptom), eine vergangene Zystitis aufweisen, häufigen Harndrang und schwere Symptome zu Beginn zeigen.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Antibiotikaresistenz und keine Verordnung von Antibiotika sind bei Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen assoziiert mit einer um mehr als 50% längeren Dauer von schwereren Symptomen. Bei Frauen mit einer vergangenen Zystitis, häufigen somatischen Symptomen (hohe Somatisierung) und schweren Symptomen zu Beginn kann realistisch eingeschätzt werden, dass die schweren Symptome länger als drei Tage andauern werden. **Evidenzgrad Ib**

Anhang Tabelle 2.b.11

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Interventio n	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkun g
Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Mullee M. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. British Journal of General Practice 2010; 60: 495–500.	Validierungsstudie	<p>Patienten gesamt: n= 434 Frauen mit Verdacht auf eine Harnwegsinfektion Studienzeitraum: Rekrutierung Januar 2002 - Februar 2005 Setting: durch 117 Hausärzte und Krankenschwester in 67 Praxen Ort: England</p> <p>Einschlusskriterien: Patientinnen (Alter: 18 bis 70 Jahre) mit Verdacht auf eine Harnwegsinfektion (meint in der Praxis üblicherweise Patienten mit Dysurie und häufigen Harndrang.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - andere Diagnosen (z.B. Patientinnen mit vaginalen Symptomen) - Schwangere - Frauen über 70 Jahren (Verhältnis von Symptomen und Bakteriurie in dieser Altersgruppe anders) - Frauen mit aktuellen schweren mentalen Problemen (z.B. Demenz) mit Schwierigkeiten bei der Einwilligung zur Befragung und beim Antwortverhalten . 				<p>Untersuchen, ob vorangegangene dokumentierte klinische Variablen, Teststreifen und Algorithmen die Labordiagnose einer Harnwegsinfektion vorhersagen .</p> <p>Datenerfassung</p> <ul style="list-style-type: none"> - strukturierte klinische Informationen durch den Arzt - Einschätzung der Schwere jedes Symptoms durch Patienten anhand Skala: leichte Beschwerden, mittelschwere Beschwerden oder starke Beschwerden - Gewinnung einer Mittelstrahlurinprobe (davor: Untersuchung der Trübung durch Sehtest und Geruchstest) - postalischer Fragebogen: Erhebung von demographischen Daten und medizinischer Anamnese (inklusive Harnwegsinfektionen). <p>Multivariate Analyse (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV, LR für positiven Test und LR für negativen Test.</p>	<p>66% der Patienten weisen Harnwegsinfektionen auf. Der prädiktive Wert von Nitriten, Leukozyten-Esterase + oder höher und Blut (hämolysiert, Spur oder höher) wird bestätigt (unabhängige multivariate Odds Ratios = 5,6, 3,5 und 2,1).</p> <p>Die zuvor entwickelte Teststreifenregel, basierend auf Vorhandensein von Nitriten oder Leukozyten und Blut, ist mäßig sensitiv (75%) aber weniger spezifisch (66%; [PPV] 81%, [NPV] 57%).</p> <p>Prädiktive Werte verbessern sich mit Variierung der Cut-Off Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NPV=76% für alle drei negativen Teststreifen-Ergebnisse - PPV=92% für das Vorhandensein von Nitriten und entweder Blut oder Leukozyten-Esterase - Geruchstest nicht prädiktiv - NPV für klinischen Score (basierend auf prädiktiven Variablen: Urinrübtheit, Dysurie und Nykturie)=67% für keine der Variablen <p>PPV= 82% für alle drei Variablen.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Ein klinischer Score ist nur bedingt geeignet für die erhöhte diagnostische Präzision. Teststreifenergebnisse können die diagnostische Präzision mäßig verbessern, aber nur schlecht eine Infektion ausschließen. Ärzte benötigen Strategien zur Berücksichtigung von schlechten NPVs. **Evidenzgrad Ib**

Anhang Tabelle 2.b.12

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkun- g
Mclsaac WJ, Hunchak CL. Overestimation Error and Unnecessary Antibiotic Prescriptions for Acute Cystitis in Adult Women. MEDICAL DECISION MAKING 2011 May-Jun;31(3):405-11.	Querschnittstudie (aufbauen auf Daten einer vorangegangenen Studie)	<p>Patienten gesamt: n= 231 Frauen mit Symptomen einer akuten Zystitis (Median Alter: 38 Jahre)</p> <p>Studienzeitraum: 1998 bis 2000</p> <p>Setting: vier Kliniken, angeschlossen „Department of Family and Community Medicine“ an der Universität von Toronto</p> <p>Ort: Toronto, Kanada</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frauen unter 16 Jahren - Patienten mit Immunsuppression - Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 7 Tage - Schwangerschaft - Patienten in der Nachbeobachtung einer vorangegangenen Harnwegsinfektion 				<p>Untersuchung, ob die Überschätzung der Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion durch den Arzt zu einer unnötigen Antibiotikaverschreibung beiträgt.</p> <p>Zielgröße: Unnötige Antibiotikaverschreibung (definiert als eine Verschreibung bei negativer Urinkultur).</p> <p>Datenerfassung: anhand standardisierter Checkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinische Charakteristika, Anzeichen und Symptome, Vorhandensein einer Antibiotikaverschreibung - Uringewinnung sowie Untersuchung mittels Teststreifen (Nitrite und Leukozyten) + Laborkultur. <p>Ermittlung der Überschätzung (overestimation error) anhand der Differenz von: Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer positiven Kultur durch den Arzt und der gemessenen Kulturrate bei Frauen mit ähnlichen Symptomen.</p> <p>Logistische Regression (Assoziationen zwischen unnötigen Verschreibungen und klinischen Faktoren) Multiple logistische Regression (Adjustierung für Effekt klinische Faktoren).</p>	<p>186 von 230 Frauen mit Antibiotikaverschreibung (80,9%) und 74 mit unnötiger Antibiotikaverschreibung bei einer negativen Kultur (32,2%).</p> <p>Bei einer Überschätzung oberhalb des Median (14,75%), steigt die Chance einer unnötigen Antibiotikaverschreibung (Adjustiertes OR = 3,72; 95% KI:1,75–7,89).</p> <p>Eine hohe Überschätzung war assoziiert mit Symptomen wie häufigem Harndrang oder subapubischer Empfindlichkeit und Empfindlichkeit am kostovertebralen Winkel während der Untersuchung.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Die Überschätzung der Wahrscheinlichkeit einer positiven Urinkultur durch den Arzt ist assoziiert mit unnötiger Antibiotikaverschreibung. Die Überversorgung mit Antibiotika kann durch die Entwicklung von therapeutischen Strategien reduziert werden, welche non-spezifischen klinischen Befunde (die zur Überschätzung durch den Arzt beitragen) weniger gewichten. **Evidenzgrad IIb**

Anhang Tabelle 2.b.13

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. BMC Family Practice 2011, 12:111.	Systematischer Review und Meta-Analyse	<p>Systematische Literaturrecherche in MEDLINE (von 1966-Dezember 2008) und Embase (1974-Dezember 2008), keine Ausschlüsse hinsichtlich der Sprache.</p> <p>Einschlusskriterien der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienpopulation: Mädchen und Frauen ab 14 Jahren mit Arztbesuch aufgrund Harnwegsbeschwerden mit kurzlichem Beginn und ohne bisherige Behandlung - Beobachtungsstudien, prospektive Studien, diagnostische Studien (die die Präzision klinischer Symptome in Bezug zur Diagnose einer Harnwegsinfektion untersuchen). <p>Ausschlusskriterien der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienpopulation unter 50 Personen - mangelnde Beschreibung der Studienpopulation (Kontext, Geschlecht, Alter oder fehlende definierte Einschlusskriterien) - Rekrutierung der Population in einem Krankenhaus oder Fachpraxis (hier: specialty practice) - Patienten unter 14 Jahren oder Patienten, deren Beginn der Symptome länger als einen Monat zurückliegt - kein systematisches Assessment der klinischen Anzeichen (Autoren beschreiben nicht die Spezifikation der Materialien, die verwendete Methode sowie Art und Zeitpunkt der Messungen) - Studien mit nicht fortlaufender oder nicht randomisierter Rekrutierung der Patienten oder unoriginalen Daten. <p>Verwendung des QUADAS Assessment Tool zur Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien.</p>				<p>Untersuchung der Wahrscheinlichkeit, dass verschiedene Symptome, Anzeichen, Vorläufer und Test das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion bei Frauen vorhersagen können.</p> <p>Analyse der Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und DOR und 95% - Konfidenzintervall für jedes Symptom oder Anzeichen.</p> <p>Metaanalyse der LRs zur Untersuchung der einzelnen Variablen in Bezug zu Symptomen von Harnwegsinfektionen.</p>	<p>Von 1.212 gefunden Artikeln entsprechen 11 den Einschlusskriterien. Dysurie, dringender Harndrang, Nykturie, sexuelle Aktivität und Harndrang mit Dysurie sind schwache Prädiktoren für eine Harnwegsinfektion.</p> <p>Zunehmender vaginaler Ausfluss und suprapubischer Schmerz hingegen sind schwache Prädiktoren für das Fehlen einer Infektion.</p> <p>Lediglich der Nachweis von Nitriten und Leukozyten mittels Teststreifen befürworten die Diagnose einer Harnwegsinfektion.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Klinische Befunde helfen nicht bei der Diagnose einer Harnwegsinfektion bei Frauen mit Harnwegssymptomen. Vaginaler Ausfluss ist ein schwacher Prädiktor für das Fehlen einer Infektion. Urinanalyse mittels Teststreifen ist das zuverlässigste Instrument zur Aufdeckung einer Harnwegsinfektion. **Evidenzgrad IIa**

Anhang Tabelle 2.b.14

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. Continuing Medical Education Activity in Academic Emergency Medicine. ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE 2013; 20:632–45.	Systematischer Review (in Übereinstimmung mit den MOOSE Empfehlungen (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology))	<p>Systematische Literaturrecherche in MEDLINE und Embase (von Januar 1965-Oktober 2012) , Beschränkung der Studien auf Menschen, Erwachsene und englische Sprache.</p> <p>Einschlusskriterien der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung weiblicher Patienten (ab 18 Jahre) in der Notaufnahme mit Harnproblemen wie Dysurie, häufiger und dringender Harndrang oder suprapubischer Schmerz (Verdacht auf Harnwegsinfektion) - Urinkultur als Standardkriterium für endgültige Diagnose. <p>Ausschlusskriterium der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Dauerkatheter, Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Immunschwäche, genitalen Abnormalitäten, parasitären Infektionen und krankenhausbedingter Infektionen - narrative Reviews, Fallberichte, Studien mit Fokus auf Kindern oder der Therapie. <p>Verwendung des QUADAS Assessment Tool zur Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien.</p>				<p>Untersuchung des Nutzen von Krankengeschichte, körperlicher Untersuchung und Urinanalyse hinsichtlich der Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen in der Notaufnahme.</p> <p>Berechnung von Sensitivität und Spezifität und LR zu den verschiedenen diagnostischen Variablen inklusive Krankengeschichte, klinische Anzeichen, Untersuchung mittels Urinteststreifen und Mikroskopie.</p>	<p>Von 4.294 gefundenen Treffern wurden 4 Studien eingeschlossen (Harwegsinfektionsprävalenz von 40% bis 60%).</p> <p>Krankengeschichte und physische Untersuchung haben positives LR (Spannweite: 0,8- 2,2) und negatives LR (Spannweite: 0,7- 1,0), welche nur unzureichend sind, um Prätest-Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion signifikant zu verändern.</p> <p>Lediglich eine positive Nitritreaktion (+LR= 7,5 bis 24,5) ist von Nutzen, um eine Harnwegsinfektion einzuschließen.</p> <p>Um eine Harnwegsinfektion auszuschließen, sind lediglich eine negative Leukozyten-Esterase (LE;-LR = 0,2) oder Blutreaktion mittels Teststreifen (-LR = 0,2) signifikant genau.</p> <p>Zunehmende Pyurie ist direkt korreliert mit +LR.</p> <p>Eine moderate Pyurie (weiße Blutzellen im Urin (uWBC) > 50 Kolonie bildende Einheiten [KBE]/ml) und eine moderate Bakteriurie sind gute Prädiktoren für das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion (+LR = 6,4 und 15,0).</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Krankengeschichte und physische Untersuchung können eine Harnwegsinfektion bei symptomatischen Frauen weder präzise ein noch ausschließen. Die Urinanalyse mit positiven Nitritbefund oder eine moderate Pyurie und/oder Bakteriurie sind präzise Prädiktoren für das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion. Ist die Prätest-Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion unzureichend niedrig, kann eine negative Urinanalyse die Diagnose präzise ausschließen. **Evidenzgrad IIa**

Anhang Tabelle 2.b.15

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with Microscopy. Acta Paediatrica 2010; 99:581–4.	Systematischer Review	<p>Systematische Literaturrecherche in MEDLINE (ab 1966) und Embase (ab 1980), Cochrane Central Register of Controlled Trials (zweites Quartal 2006), Cochrane Database of Systematic Review (zweites Quartal 2006), Database of Abstracts of Reviews of Effects (zweites Quartal 2006), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (ab 1982).</p> <p>Alle Suchen bis zum Stichtag: 03.05.2009</p> <p>Einschlusskriterien der Studien Einschluss von Leukozytenesterase und Nitrit sowie Vergleich von Mikroskopie und Teststreifen zur Diagnose der Harnwegsinfektion bei Kindern (Urinkultur als Goldstandard).</p> <p>Ausschlusskriterien der Studien Studienpopulation: Kinder mit bereits bekannten Uropathien oder einer zur Grunde liegenden Nierenerkrankung, mit eingelegten Katheter, mit neurogener Blase, Immunsuppression und Kinder oder Neugeborene in der Intensivpflege.</p> <p>Verwendung des QUADAS Assessment Tool zur Bewertung der Qualität der Studien.</p>				<p>Untersuchung des Effektes von Alter auf das Durchführen einer Urinuntersuchung mittels Teststreifen.</p> <p>+ Vergleich von Untersuchung mittels Teststreifen und Mikroskopie .</p> <p>Bivariate Analyse, Modellierung Berechnung von LR+ und LR- für verschiedene Cut-Off Werte.</p>	<p>Sechs Studien entsprachen den Einschlusskriterien. Urinuntersuchung mittels Teststreifen ist bei jüngeren Patienten im Vergleich zu älteren Kindern schlechter ($p < 0,01$).</p> <p>LR+ von Nitriten und Leukozyten: 38,54 [95% KI: 22,49–65,31], LR- für beide: 0,13 (95% KI: 0,07–0,25) Für jüngere Kinder weniger zuverlässig: LR+: 7,62 [95% KI: 0,95-51,85) und LR-: 0,34 (95% KI: 0,66-0,15).</p> <p>Bei der Anwendung von Bakterienkolonien einer Urinkultur zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen Mikroskopie und Teststreifen.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Eine Urinuntersuchung mittels Teststreifen ist zur Diagnose einer Harnwegsinfektion bei Kindern über 2 Jahren effektiver als für jüngere Kinder. **Evidenzgrad IIIa**

Anhang Tabelle 2.b.16

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontroll e	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkun g
Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJ, Stolk RP, Visser C, Geerlings S. Contamination Rates of Three Urine-Sampling Methods to Assess Bacteriuria in Pregnant Women. OBSTETRICS & GYNECOLOGY 2013; 121 (2 Pt 1): 299-305.	Querschnittsstudie	<p>Patienten gesamt: n=113 schwangere Frauen (Altersgruppe: 19,8 bis 42,5 Jahre, Durchschnittsalter: 30,4 Jahre) Studienzeitraum: April 2010-April 2011 Setting: Geburtshilfeklinik Vida Ort: Amsterdam, Niederlande</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urinproben, die nicht innerhalb von 48 Stunden untersucht wurden - Methode der Uringewinnung nicht adäquat codiert. 				<p>Vergleich von Kontaminationsraten dreier verschiedener Uringewinnungsmethoden bei schwangeren Frauen.</p> <p>Klinische Endpunkte: Vorhandensein von Verunreinigungen in Urinproben (Epithelzellen, Gram-positive Stäbchen oder verschiedene Bakterien in Gram-Färbung und von verschiedenem Wachstum oder Hautflora in Urinprobe).</p> <p>Datenerfassung: Gewinnung dreier Urinproben innerhalb 24 Stunden durch Frauen selbst (am Tag des nächsten Vorsorgetermins), mittels drei Methoden. -Erststrahlurin (morgens) -Mittelstrahlurin (ohne weitere Instruktionen), Referenztest -saubere Mittelstrahlurinprobe (nach lokaler Desinfektion) +patientenbezogene Daten durch Akte (Geburtsdatum und Dauer der Schwangerschaft).</p> <p>Drei Methoden: Einschätzung der Kontamination durch Gram-Färbung (Gram- stain) und Urinkultur Im Vergleich zu Teststreifen (Referenztest).</p>	<p>In Gram-Färbung von Mittelstrahlurinproben eher weniger Gram-positive Stäbchen vorhanden als in sauberen Mittelstrahlurinproben. (77,7% vs. 66,7%, p= 0,022).</p> <p>Morgendliche Urinproben zeigen mehr Bakterien unterschiedlichen Wachstums als Mittelstrahlurinproben (6,2% vs. 0,9%, p= 0,050).</p> <p>Im Vergleich von Mittelstrahlurinproben und morgendlichen und sauberen Urinproben zeigt sich keine übereinstimmende Menge von Verunreinigungen.</p> <p>Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte bei allen drei Urinproben (p>0,05).</p> <p>OR= 2,0 für Unterschiede in den Uringewinnungsmethoden (80% Power, 5% Signifikanzniveau für meisten Endpunkte).</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Die Kontaminationsrate von Mittestrahlurinproben ist vergleichbar mit den Kontaminationsraten von morgendlichen Urinproben und sauberen Urinproben. Die Menge an Verunreinigungen im Urin variiert unter den drei entnommenen Proben einer Frau. Dies zeigt, dass komplexere, unpraktische und zeitaufwendige Urinproben am Morgen oder saubere Urinproben nicht überlegen sind. Es wird eine Mittelstrahlurinprobe empfohlen, um eine Bakteriurie bei schwangeren Frauen festzustellen. **Evidenzgrad IIb**

Anhang Tabelle 2.b.17

Referenz	Studien- typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis</i> 2010; 10: 240–50.	Metaanalyse	<p>Systematische Literaturrecherche in MEDLINE (1966-Juli 2009), Embase (1988-Juli 2009) sowie Referenzlisten von Studien und Reviews; Beschränkung auf folgende Sprachen inklusive Übersetzung: Französisch, Spanisch, Deutsch, Italienisch, Portugiesisch, Polnisch, Dänisch, Tschechisch</p> <p>Einschlusskriterien der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten bis 18 Jahre - Vergleich von Urinkultur (Referenz) und einem schnellerem Test (Indextest) zur Diagnose einer Harnwegsinfektion - ausreichend gegebene Informationen, um Vierfeldertafel zu vervollständigen. <p>Verwendung des QUADAS Assessment Tool zur Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien.</p>				<p>Untersuchen, ob ein schneller Urintest – alleine oder in Kombination – ausreichend sensitiv ist, um eine Urinkultur zu vermeiden, in Situationen in denen diese Tests negativ ausfallen</p> <p>und</p> <p>Untersuchen, ob einfacher und günstiger Test mittels Teststreifen (am Krankenbett) vergleichsweise präzise ist zu den teureren und zeitaufwendigeren Labortests (Mikroskopie von Leukozyten) und damit ein Ersatz in der klinischen Praxis zugelassen wäre.</p> <p>Berechnung der Sensitivität, Spezifität und diagnostischen Odds Ratios (DOR) je Studie.</p>	<p>Einschluss von 95 Studien (95.703 Kinder und 94.664 Urinproben)</p> <p>Mikroskopie: für Gram-gefärbte Bakterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität: 91% (95% KI: 80–96) - Spezifität: 96% (95% KI: 92–98) <p>für ungefärbte Bakterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität: 88% (75–94) 95% KI - Spezifität: 92% (84–96) 95% KI <p>Leukozyten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität: 71% (67–80) 95% KI - Spezifität: 86% (82–90) 95% KI <p>Leukozyten-Esterase oder positiver Nitrit-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität: 88% (82–91) 95% KI - Spezifität: 79% (69–87) 95% KI <p>Nur positiver Nitrit-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität: 49% (41–57) 95% KI - Spezifität: 98% (96–99) 95% KI <p>Mikroskopie von Bakterien mit Gramfärbung ist präziser als andere Labortests. Relatives DOR im Vergleich zu Bakterien ohne Gramfärbung DOR=8,7 (95% KI: 1,8–41,1) 1,8–41,1 im Vergleich zu Leukozyten DOR=14,5 (4,7–44,4), 95% KI: 4,7–44,4 im Vergleich zu Nitrit DOR=2 (0,7–746,3), 95% KI: 0,7–746,3</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Eine Mikroskopie von Leukozyten sollte zur Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht genutzt werden, da sie nicht präziser ist als die Diagnose mittels Teststreifen und Laboreinrichtungen erfordert sowie Ergebnisse nur verzögert zu erwarten sind. Schnelle Tests fallen bei etwa 10% der Kinder mit einer Harnwegsinfektion negativ aus, sodass sie eine Urinkultur nicht ersetzen können. Sofern es die Ressourcen erlauben, sollte die Mikroskopie mit Gram-Färbung als einziger schneller Test genutzt werden. **Evidenzgrad IIIa**

Anhang Tabelle 2.b.18

Referenz	Studien - typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Sundvall PD, Elm M, Ulleryd P, Mölsted S, Rodhe N, Jonsson L, Andersson B, Hahn-Zoric M, Gunnarsson R. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents. BMC Geriatrics 2014; 14:88.	Querschnitts studie	<p>Patienten gesamt: n= 421 Pflegeheim-bewohner Setting: 22 Pflegeheime Ort: Schweden</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - durchgehender Heimaufenthalt - Anwesenheit im Heim während der Studie - Zustimmung zur Teilnahme - kein Dauerkatheter - ausreichend Kontinent zum Abgeben einer Urinprobe - Heimbewohner mit Demenz, wenn sie bei Uringewinnung kooperieren - keine Urostomie (künstliche Harnableitung) - kein reguläres Reinigen des Katheters - nicht unheilbar krank - keine angehende Bauchfell- oder Hämodialyse. <p>Ausschlusskriterien: Keine Zustimmung zur Studienteilnahme oder abgebrochene Studienteilnahme.</p>				<p>Untersuchen der Assoziation zwischen Laborbefund einer Bakteriurie, IL-6 Konzentrationen im Urin, Teststreifenanalyse und kürzlichen Beginn von Symptomen bei älteren Pflegeheimbewohnern.</p> <p>Datenerfassung: Studienprotokoll je eingeschlossenen Heimbewohner (durch Pflegekraft) Erhoben wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue oder zunehmende Symptome innerhalb des letzten Monats (ein Monat vor Einschluss) und noch präsent bei der Urinprobe - dokumentierte unspezifische Symptome: Fatigue, Unruhe, Verwirrtheit, Aggressivität, fehlender Appetit, häufige Stürze, Nicht-Mann-Selbst-Sein - Symptome am Urogenitaltrakt: Dysurie, häufiger und dringender Harndrang - Dokumentation einer vergangenen Antibiotikaeinnahme, Diabetes mellitus oder Demenz - Urinprobe <p>Statistische Analyse (Logistische Regression)</p>	<p>Der Beginn unspezifischer Symptome bei älteren Pflegeheimbewohnern ist häufig (85/421). Positive Urinkulturen fanden sich in 32% (135/421), <i>Escherichia coli</i> war der häufigste Erreger. Bewohner ohne unspezifische Beschwerden hatten ebenso häufig eine positive Urinkultur, wie Bewohner mit unspezifischen Symptomen, die Symptombdauer betrug bis zu 1 Monat. Bewohner mit positiver Kultur hatten eine höhere Konzentration von IL-6 im Urin (p< 0.001). Die IL-6 Konzentration oder Ergebnisse des Teststreifens unterschieden sich nicht zwischen Bewohnern mit/ohne positive Urinkultur und Fehlen/Vorhandensein unspezifischer Symptome.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Es ist unwahrscheinlich, dass unspezifische Symptome bei älteren Heimbewohnern durch Bakterien im Urin verursacht werden. Die Studie konnte keinen klinischen Nutzen einer Teststreifenanalyse oder einer IL-6 Konzentration im Urin feststellen, um nachzuweisen ob eine Bakteriurie mit unspezifischen Symptomen zusammenhängt.

Anhang Tabelle 2.b.19

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Xu R-Y, Liu H-W, Liu J-L, Dong J-H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. BMC Urology 2014, 14:45.	Retrospektive Studie	<p>Patienten gesamt: n=46 (28 weiblich, 18 männlich, Altersgruppe: 2 Monate bis 14 Jahre alt) mit Verdacht auf akute Pyelonephritis und DMSA-Szintigrafie innerhalb 5 Tage der Krankenhausaufnahme Studienzeitraum: Dezember 1999-April 2002</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, Messung in Achselhöhle) - Pyurie - positive Urinkultur (≥ 100.000 Kolonien/ml eines Organismus, saubere Urinprobe). <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorhandensein von Nierensteinen - Obstruktive Uropathien - neurogene Blase. 				<p>Entwicklung einer Methode zur differenzierten Diagnose von oberen und unteren Harnwegsinfektionen (Analyse des diagnostischen Werts von Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) im Vergleich).</p> <p>Zwei Patientengruppen: -mit akuter Pyelonephritis (zwei Wochen Antibiotikatherapie) -mit unteren Harnwegsinfektionen (eine Woche Antibiotikatherapie).</p> <p>Statistische Analyse (receiver operating curve, ROC).</p>	<p>PCT und CRP Werte bei Kindern mit akuter Pyelonephritis sind signifikant höher als bei Kindern mit unteren Harnwegsinfektionen ($3,90 \pm 3,51$ ng/ml und $68,17 \pm 39,42$ mg/l vs $0,48 \pm 0,39$ ng/ml und $21,39 \pm 14,92$ mg/l).</p> <p>PCT Werte sind korreliert mit dem Grad der Nierenbeteiligung, CRP Werte zeigen keine signifikante Korrelation.</p> <p>PCT: Sensitivität 90,47% Spezifität: 88%</p> <p>CRP: Sensitivität: 85,71% Spezifität: 48%</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Sowohl PCT und CRP sind zur Differenzierung von oberen und unteren Harnwegsinfektionen geeignet, aber PCT hat eine höhere Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Vorhersage einer Pyelonephritis als CRP. PCT-Werte korrelieren mit dem Grad der Nierenbeteiligung.

Anhang Tabelle 2.b.20

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Alidjanov JF, Abdufattaey UA, Makhsduoy SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New Self-Reporting Questionnaire to Assess Urinary Tract Infections and Differential Diagnosis: Acute Cystitis Symptom Score. Urologia Internationalis 2014; 92:230-6.		<p>Patienten gesamt: n= 286 Frauen (mittleres Alter: 32,3 Jahre, Altersspanne: 15 bis 73 Jahre) mit Symptomen einer unkomplizierten Zystitis, russisch oder usbekisch sprechend</p> <p>Setting: ambulante Klinik am Republican Specialized Center of Urology Ort: Tashkent, Usbekistan</p>		<p>Patienten mit akuter unkomplizierter Zystitis</p> <p>(Übereinstimmende Einschätzung zweier unabhängiger Personen, die die Diagnose ein-oder ausschließen.</p> <p>Person 1: hat Zugang zur Krankengeschichte und Untersuchungsergebnissen aller Patienten, ist verblindet hinsichtlich der Ergebnisse des Fragebogens.</p> <p>Person 2: Verblindet hinsichtlich aller Untersuchungsergebnisse, kennt aber Ergebnisse des Fragebogens und finale Diagnose des Urologen.</p>	<p>147 Patienten ohne unkomplizierte Zystitis</p> <p>(Übereinstimmende Einschätzung zweier unabhängiger Personen, die die Diagnose ein-oder ausschließen.</p> <p>Person 1: hat Zugang zur Krankengeschichte und Untersuchungsergebnissen aller Patienten, ist verblindet hinsichtlich der Ergebnisse des Fragebogens.</p> <p>Person 2: Verblindet hinsichtlich aller Untersuchungsergebnisse, kennt aber Ergebnisse des Fragebogens und finale Diagnose des Urologen.</p>	<p>Entwicklung und Validierung eines einfachen und standardisierten Selbstbewertungs-Fragebogen (Acute Cystitis Symptom Score (ACSS)) bei Frauen mit akuter unkomplizierter Zystitis. Erhebung von typischen und differenziellen Symptomen, Lebensqualität, mögliche Änderungen nach einer Therapie.</p> <p>Klinische Datenerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultraschall der Nieren und Blase - Mikroskopie einer Mittelstrahlurinprobe - Urinkultur <p>Weitere Datenerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientenantworten (Fragebogen) - Alter - Ethnizität - Beschäftigungsstatus - Wohnsitz - Anzahl vorheriger Episoden von akuter unkomplizierter Zystitis innerhalb des letzten Jahres - Dauer der aktuellen Episode - Laborergebnisse <p>Statistische Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Messung von Reliabilität, Validität (Spearmans, Split-Half Reliabilität, Cronbachs Alpha) - Vorhersagekraft und Ansprechbarkeit des ACSS (Sensitivität+Spezifität, PPV und NPV, LR+ und LR-), - Mann-Whitney U (Vergleich von Variablen zwischen Patienten und Kontrollen) 	<p>Mann-Whitney test: Signifikant unterschiedliche Stores zwischen Patienten und Kontrollen (10,75 vs. 2,02, p< 0,001)</p> <p>Optimaler Schwellenwert: 6 Punkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - 94% Sensitivität - 90% Spezifität zur Vorhersage eines AUC <p>Symptom-Score sinkt signifikant im Vergleich vor und nach der Therapie (10,7 vs 2,1, p< 0,001.</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Der neu validierte Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) ist präzise genug und kann im Rahmen von klinischen Studien und der Praxis zur Diagnose und Monitoring einer akuten unkomplizierten Zystitis empfohlen werden. Die Evaluierung in anderen Sprachen ist in Bearbeitung. **Evidenzgrad IIb**

Anhang Tabelle 2.b.21

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA 2014.; 312: 1677–84	Systematischer Review	Suche in PubMed und Cochrane database nach englischsprachigen Studien: 9 Observations-Kohortenstudien, 1 Review, 1 RCT zur Diagnose von UTI wurden eingeschlossen.		Bewertung und Zusammenfassung der folgenden Interventionen: Diagnose ohne Urinkultur/Tetsstreifen . Telefonbasierte Behandlung (ohne Praxisbesuch). Selbständige Antibiotikatherapie durch Patientinnen		Unterschiedlich	In unkomplizierten Fällen kann auf eine Urindiagnostik verzichtet werden. Ein telefonbasiertes Management (ohne persönliche Vorstellung der Patientin) ist in definierten Fällen sicher. Eine antibiotische Selbstbehandlung durch Patientinnen bei Auftreten typischer Beschwerden/ Selbstdiagnose ist möglich.	

Zusammenfassende Beurteilung:

Zumindest in anderen Versorgungssystemen erscheint eine Behandlung ohne direkten Arztkontakt/ Urinuntersuchung mit ausreichender Sicherheit möglich und umsetzbar zu sein.

Anhang Tabelle 2.b.22

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika) Insgesamt	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Jido TA. Urinary tract infections in pregnancy: evaluation of diagnostic framework. Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation 2014.; 25: 85–90	Prospektive Kohorte	81 konsekutive Patientinnen mit Symptomen eines HWI, die auf der geburtshilflichen Station eines Krankenhauses aufgenommen wurden und bei denen die Diagnose HWI gestellt wurde.	3 Patienten wegen fehlender Urinkultur	Urinkultur, Teststreifen (Multistix) Angaben zur Erregerzahl (diagnostische Schwelle) fehlen.		Patienten wurden auf Basis der Teststreifenergebnisse in unterschiedl Gruppen betrachtet: <ol style="list-style-type: none"> + pos Teststreifen auf LE, RBC, Nitrit (41 Patienten) + pos Teststreifen auf RBC und LE (23 Patienten) RBC und Keton 4. und 5. hatten jeweils Keton+ oder RBC+. 	Nur die Patienten in Gruppe 1 und 2 hatten eine positive Kultur (insgesamt 21/78). Nitrit Sensitivität 80,9%, Spezifität 57,9% und PPV 41,4%. Positiver Test auf LE Sensitivität 100%, Spezifität 24,6% und PPV 32,8%. NPV für Nitrit: 89,2% , für LE 100%	Sehr geringe Prävalenz, fragliche Übertragbarkeit der Ergebnisse

Zusammenfassende Beurteilung:

Wegen methodischer Mängel nur eingeschränkt übertragbar.

Anhang Tabelle 2.b.23

Referenz	Studien-typ	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika) Insgesamt	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
van Nieuwkoop C, Hoppe BP, Bonten TN, Van't Wout JW, Aarts NJ, Mertens BJ, Leyten EM, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablij HC, Elzevier HW, van Dissel JT. Predicting the Need for Radiologic Imaging in Adults with Febrile Urinary Tract Infection. Clin Infect Dis 2010;51(11):1266–72.	Prospektive Kohortenstudie	<p>Inclusion: age, 18 years; fever (defined as a tympanic temperature of 38.0° C and/or a history of fever and chills- 24 h before presentation); at least 1 symptom of UTI (dysuria, frequency, urgency, perineal pain, flank pain, or costovertebraltenderness); and a positive nitrite dipstick test result or leukocyturia, as defined by a positive leukocyte esterase dipstick test result or the presence of 15 leukocytes/high-power field in a centrifuged sediment.</p> <p>Exclusion criteria were current treatment for urolithiasis or hydronephrosis, pregnancy, known allergy to fluoroquinolones, receipt of hemodialysis or peritoneal dialysis, a history of kidney transplantation, or known presence of polycystic kidney disease.</p> <p>346 patients were included in the derivation cohort, 245 (71%) of whom underwent radiologic imaging.</p> <p>The median age was 70 years (interquartile range, 49–80 years), and 41% were male.</p>	During follow-up, 3 patients were lost to follow-up and 15 died.	<p>Patients were empirically treated according to local guidelines.</p> <p>Decisions about antimicrobial treatment, hospitalization, and radiologic imaging were based on clinical judgment by the physician in charge.</p> <p>All patients contacted at enrolment 28–32 and 84–92 day.</p>	n/a	Derivation of a prediction rule for radiologic diagnostic in patients with UTI.	<p>245 patients underwent radiologic imaging, 175 (71%) normal findings, 14 (6%) urgent urologic disorders, 32 (13%) nonurgent urologic disorders, 24 (10%) incidental nonurological disorders.</p> <p>Prediction rule history of urolithiasis; urine pH, 7.0; and MDRD, 40 mL/min/1.73 m³ evtl auch noch männliches Geschlecht</p>	Hohe Rate an Patienten mit fehlendem Erregernachweis. 10/50 Patienten in der Gruppe ohne radiologischen Diagnostik waren lost to follow up, Diagnostik mittels CT/Sono sind zusammengefasst

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Auf Basis der Studie kann die Empfehlung zur radiologischen Diagnostik bei Patienten mit V.a Pyelonephritis abgeschwächt werden.

Anhang Tabelle 3a Antibiotikatherapiestudien zur oralen Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei erwachsenen Frauen 2010

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor Jahr	Quelle	Bemerkungen
Amoxicillin/ Clavulansäure	500/125mg 2xtgl	3 Tage	Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	3 Tage	IIb	Hooton 2005	[231]	Amoxicillin/Clavulansäure Ciprofloxacin signifikant unterlegen
Cefdinir*	100 mg 2xtgl	5 Tage	Cefaclor	250mg 3xtgl	5 Tage	Ib	Leigh 2000	[314]	Cefdinir effektiv wie Cefaclor, aber mehr UAW
Cefpodoxime- proxetil	100mg 2xtgl	3 Tage	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Kavatha 2003	[286]	Cefpodoxim-Proxetil effektiv und verträglich wie Cotrimoxazol
Cefuroxime -axetil	125 mg 2xtgl	3 Tage	Ofloxacin	100mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Naber 1993°	[384]	Cefuroxim-Axetil effektiv und verträglich wie Ofloxacin; Studie für Äquivalenz nicht ausgelegt
Ciprofloxacin	500 mg	Single dose	Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Auquer 2002	[18]	Ciprofloxacin effektiv und verträglich wie Norfloxacin
Ciprofloxacin	100 mg 2xtgl	3 Tage	Ofloxacin Cotrimoxazol	200mg 2xtgl 800/160mg 2xtgl	3 Tage 3 Tage	Ib	McCarty 1999	[344]	Ciprofloxacin effektiv wie Ofloxacin und Cotrimoxazol und signifikant besser verträglich
Ciprofloxacin	100 mg 2xtgl	3 Tage	Nitrofurantoin Cotrimoxazol	200mg 2xtgl 800/160mg 2xtgl	7 Tage 7 Tage	Ib	Iravani 1999	[260]	Ciprofloxacin 3 Tage effektiv wie Cotrimoxazol und Nitrofurantoin 7 Tage
Ciprofloxacin	100 –500mg 2xtgl 500 mg 1xtgl	3 –7 Tage 1 Tag	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Iravani 1995	[261]	Ciprofloxacin 3 Tage effektiv wie Norfloxacin 7 Tage und effektiver als 500 mg Einmalgabe
Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	3 Tage	Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Vogel 2004	[553]	Ciprofloxacin 3 Tage auch für die Therapie von postmenopausalen, nicht in Heimen lebenden, Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor Jahr	Quelle	Bemerkungen
Ciprofloxacin XR*	500mg 1xtgl	3 Tage	Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Henry 2002	[219]	Ciprofloxacin XR 500 mg 1 x tgl. effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin 250mg bid
Ciprofloxacin XR*	500mg 1xtgl	3 Tage	Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Fourcroy 2005	[160]	Ciprofloxacin XR 500 mg 1 x tgl. effektiv wie Ciprofloxacin 250mg bid. und signifikant besser verträglich
Cotrimoxazol	160/800mg 2xtgl	3 Tage	Cotrimoxazol	160/800mg 2xtgl	7 Tage	Ia	Warren 1999	[563]	Cotrimoxazol Standardtherapie bei , niedriger <i>Escherichia coli</i> -Resistenzrate (10%-20%); 3 Tage mit Trend zu höherer Rezidivrate und besserer Verträglichkeit
Cotrimoxazol	320/1600mg	Singeldose	Cotrimoxazol	160/800mg 2xtgl	3 Tage 10 Tage	Ib	Gossius 1984	[191]	Cotrimoxazol Einmalgabe effektiv wie 3-10 Tage und weniger UAW
Enoxacin	200mg 2xtgl	3 Tage	Enoxacin	600mg	Single dose	Ib	Backhouse 1989	[21]	Enoxacin 3 Tage besser als Einmaldosierung, Studie nicht ausreichend statistisch ausgelegt
Fleroxacin*	400mg	Single dose	Fleroxacin Ciprofloxacin	200mg 1xtgl 250mg 2xtgl	7 Tage 7 Tage	Ib	Iravani 1993	[262]	Fleroxacin Einmalgabe klinisch effektiv wie Ciprofloxacin oder Fleroxacin je 7 Tage, aber schlechtere bakteriologische Elimination.
Fleroxacin*	200mg 1xtgl	3 Tage	Fleroxacin Ciprofloxacin	200mg 1xtgl 250mg 2xtgl	7 Tage 7 Tage	Ib	Iravani 1995	[259]	Fleroxacin 3 Tage effektiv wie Fleroxacin oder Ciprofloxacin je 7 Tage
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Singeldose	Pipemid acid	400mg 2xtgl.	5 Tage	Ib	Jardin 1990	[265]	Fosfomycin effektiv wie Pipemidsäure und besser verträglich
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Single dose	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Boerema 1990	[52]	Fosfomycin effektiv wie Norfloxacin, aber mehr UAW (nicht signifikant); Studie nicht für Äquivalenz ausgelegt
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Single dose	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	Ib	De Jong 1991	[87]	Fosfomycin effektiv wie Norfloxacin, und besser verträglich; Studie nicht für Äquivalenz ausgelegt
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Single dose				Ia	Lecomte 1996/ 1997	[311 310]	Metaanalyse von 15 Vergleichsstudien: Fosfomycin insgesamt effektiv und

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor Jahr	Quelle	Bemerkungen
									verträglich wie Vergleichsmedikation (sowohl gegenüber Einmalgabe als auch längerer Therapiedauer); Langzeitergebnisse signifikant besser.
Fosfomycin-trometamol	30000mg	Single dose	Trimethoprim	200mg 2xtgl.	5 Tage	Ib	Minassian 1998	[366]	Fosfomycin effektiv und verträglich wie Trimethoprim
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Single dose	Nitrofurantoin Macrocrystal	100mg 1xtgl.	7 Tage	Ib	Stein 1999	[512]	Fosfomycin effektiv und verträglich wie Nitrofurantoin
Fosfomycin-trometamol	3000mg	Single dose	Nitrofurantoin	50mg 4 x tgl.	7 Tage	Ib	van Pinbroek 1993	[545]	Fosfomycin effektiv wie Nitrofurantoin, aber mehr gastrointestinale UAW
Gatifloxacin*	400mg	Single dose	Ciprofloxacin Gatifloxacin	100mg 2xtgl. 200mg 1xtgl.	3 Tage 3 Tage	Ib	Richard 2002	[461]	Gatifloxacin Einmaldosis effektiv und verträglich wie Gatifloxacin oder Ciprofloxacin 3 Tage
Gatifloxacin*	400mg	Single dose	Ciprofloxacin Gatifloxacin	250mg 2xtgl. 200mg 1xtgl	3 Tage 3 Tage	Ib	Naber 2004	[378]	Gatifloxacin Einmaldosis effektiv und verträglich wie Gatifloxacin oder Ciprofloxacin je 3 Tage
Levofloxacin	250mg 1xtgl	3 Tage	Ofloxacin	200mg 2xtgl.	3 Tage	Ib	Richard 1998	[458]	Levofloxacin effektiv wie Ofloxacin und besser verträglich
Lomefloxacin*	400mg 1xtgl 400mg 1xtgl	3 Tage 7 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Neringer 1992	[392]	Lomefloxacin effektiv wie Norfloxacin, aber schlechter verträglich
Lomefloxacin*	400mg 1xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Nicolle 1993	[396]	Lomfloxacin effektiv wie Norfloxacin
Nitrofurantoin	100mg 2xtgl?	5-7 Tage	Nitrofurantoin?	100mg 2xtgl?	3 Tage	IIb	Goettsch 2004	[185]	Nitrofurantoin 5-7 Tage effektiver als 3 Tage
Nitrofurantoin MR	100mg 2xtgl	5 Tage	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Gupta 2007	[207]	Nitrofurantoin effektiv wie Cotrimoxazol

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor Jahr	Quelle	Bemerkungen
Nitrofurantoin MR	100mg 2xtgl	7 Tage	Trimethoprim Cotrimoxazol	200mg 2xtgl. 800/160mg 2xtgl	7 Tage 7 Tage	Ib	Spencer 1994	[505]	Schlechte bakteriologische Elimination für alle Substanzen
Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Inter-Nordic 1988	[202]	Norfloxacin 3 Tage effektiv und verträglich wie 7 Tage, aber Rezidivrate höher bei 3 Tagen
Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 3xtgl	7 Tage	Ib	Piippo 1990	[439]	Norfloxacin 3 Tage effektiv und verträglich wie 7 Tage
Norfloxacin	800mg 1xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Pimentel 1998	[440]	Norfloxacin 800mg effektiv und verträglich wie 400 mg
Ofloxacin	100mg 2xtgl	3 Tage	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Block 1987	[50]	Ofloxacin effektiv und verträglich wie Cotrimoxazol
Ofloxacin	200mg 2xtgl 200mg 2xtgl 300mg 2xtgl	3 Tage 7 Tage 7 Tage	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Hooton 1989	[228]	Ofloxacin effektiv und verträglich Cotrimoxazol
Ofloxacin	200mg 2xtgl 400 mg	3 Tage Single dose	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Hooton 1991	[227]	Ofloxacin 3 Tage effektiv und verträglich wie Cotrimoxazol, Ofloxacin Einmaldosierung weniger effektiv
Pefloxacin*	800mg	Singel dose	Norfloxacin Cotrimoxazol	400mg 2xtgl. 800/160mg 2xtgl	5 Tage 3-7 Tage	Ia	Naber 1994	[382]	Pefloxacin effektiv wie Norfloxacin oder Cotrimoxazol, aber schlechter verträglich.
Pefloxacin*	400 mg 2xtgl	5 Tage	Ofloxacin	200mg 2xtgl.	5 Tage	Ib	Kadiri 1999	[277]	Pefloxacin effektiv wie Ofloxacin, Studie jedoch für Äquivalenz nicht ausgelegt
Pivmecillinam	200mg 2xtgl	7 Tage	Cefalexin	250mg 4xtgl	7 Tage	Ib	Menday 2000	[358]	Pivmecillinam effektiv und verträglich wie Cefalexin
Pivmecillinam	400mg 2xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400 mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Nicolle 2002, Menday	[398] [359]	Pivmecillinam klinisch effektiv wie Norfloxacin, aber bakteriologisch unterlegen, jedoch signifikant weniger Candida-Vaginitis

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor Jahr	Quelle	Bemerkungen
							2002		mit Pivmecillinam
Pivmecillinam	400mg 2xtgl	3 Tage	Pivmecillinam Plazebo	200mg 2xtgl 200mg 3xtgl	7 Tage 7 Tage	Ib	Nicolle 2002	[404]	Pivmecillinam signifikant effektiver als Plazebo. 7 Tage besser als 3 Tage
Pivmecillinam	200mg 2xtgl	7 Tage	Pivmecillinam Plazebo	200mg 2xtgl	3 Tage	Ib	Ferry 2007	[148]	Pivmecillinam signifikant effektiver als Plazebo. 7 Tage besser als 3 Tage
Rufloxacin*	400mg	Single dose	Pefloxacin	800mg	Single dose	Ib	Jardin 1995	[264]	Rufloxacin effektiv wie Pefloxacin, aber hinsichtlich ZNS-Reaktionen schlechter verträglich
Sparfloxacin*	400mg Initial 400mg dann 200mg 2xtgl	Single dose 3 Tage	Ciprofloxacin	250mg 2xtgl	7 Tage	Ib	Henry 1999	[220]	Sparfloxacin 3 Tage effektiv wie Ciprofloxacin 7 Tage, besser als Einmalgabe, aber höhere Phototoxizität
Sparfloxacin*	Initial 400mg dann 200mg 2xtgl	3 Tage	Ofloxacin	200mg 1xtgl	3 Tage	Ib	Henry 1998	[218]	Sparfloxacin effektiv wie Ofloxacin, aber höhere Phototoxizität. Ofloxacin höhere Rate an Schlaflosigkeit
Trimethoprim	200mg 2xtgl	5-7 Tage				Ia	Warren 1999	[563]	Trimethoprim Standardtherapie, falls <i>Escherichia coli</i> -Resistenzrate niedrig (10%-20%)
Trimethoprim	200mg 2xtgl	5-7 Tage	Trimethoprim	200mg 2xtgl	3 Tage	IIb	Goettsch 2004	[185]	Trimethoprim 5-7 Tage besser als 3 Tage
Trimethoprim	200mg 2xtgl	3 Tage	Trimethoprim	200mg 2xtgl	10 Tage	Ib	Gossius 1985	[192]	Trimethoprim 3 Tage verträglicher als 10 Tage
Trimethoprim	200mg 2xtgl	3 Tage	Trimethoprim	200mg 2xtgl	5 Tage	Ib	Van Merode 2005	[542]	Trimethoprim 3 Tage effektiv wie 5 Tage, aber zu kurze Nachbeobachtung

Anhang Tabelle 4a Antibiotikatherapiestudien zur oralen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen 2010

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor/ Jahr	Quelle	iv/ po	Bemerkungen
Ampicillin	30g 3 Tage dann 20g 4 Tage	7 Tage	Ampicillin	Moderate Dosierung	1 Monat	lb	Ode 1980	[416]	iv	Ampicillin in exzessiver Dosierung Normaldosierung unterlegen. Konventionelle Therapie bei geringer Fallzahl mit relativ schlechten Ergebnissen
Cefepim	1 g 2xtgl	8.5 Tage (im Schnitt)				IV	Giamarellou 1993	[182]	iv	Cefepim effektiv und verträglich wieandere parenterale Cephalosporine (retrospektiver Vergleich)
Cefixim initial Ceftriaxon iv	400mg 1xtgl 1g	10 Tage	Ceftriaxon	1 g	10 Tage	lb	Sanchez 2002	[477]	iv/p o	Ceftriaxon/Cefixim Sequenztherapie effektiv wie Ceftriaxon
Cefpodoxim- Proxetil	200mg 2xtgl	10 Tage	Ciprofloxacin	500mg 2xtgl.	10 Tage	lb	Naber 2001	[383]	po	Cefpodoxim-Proxetil klinisch effektiv wie Ciprofloxacin, aber bakteriologisch nicht so effektiv
Ceftibuten initial Cefuroxim iv	200mg 2xtgl 750 mg 2xtgl	10 Tage	Norfloxacin initial Cefuroxim iv	400mg 2xtl 750 mg 2 x tgl.	10 Tage	lb	Cronberg 2001	[82]	iv/p o	Ceftibuten klinisch effektiv wie Norfloxacin, aber bakteriologisch nicht so effektiv
Ciprofloxacin ± initial Ciprofloxacin iv	500mg 2xtgl + 400 mg i.v.,	7 Tage	Cotrimoxazol ± initial Ceftriaxon iv	800/160mg 2xtgl + 1 g i.v.	14 Tage	lb	Talan 2000	[525]	iv/p o	Ciprofloxacin signifikant effektiver als Ceftriaxon/Cotrimoxazol. Trend zur besseren Verträglichkeit
Ciprofloxacin XR	1000mg 1xtgl	7-14 Tage	Ciprofloxacin	500mg 2xtgl	7-14 Tage	lb	Talan 2004	[523]	po	Ciprofloxacin XR 1 g 1xtgl. effektiv und verträglich wie

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor/ Jahr	Quelle	iv/ po	Bemerkungen
										Ciprofloxacin 500mg bid
Cotrimoxazol	160/800mg 2xtgl	14 Tage	Cotrimoxazol	160/800mg 2xtgl	6 Wochen	lb	Stamm 1987	[509]	po	Cotrimoxazol 2 Wochen effektiv wie 6 Wochen und besser verträglich
Cotrimoxazol ± initial Ceftriaxon iv	800/160mg 2xtgl + 1 g i.v.	14 Tage	Ciprofloxacin ± initial Ciprofloxacin iv	500mg 2xtgl + 400 mg i.v,	7 Tage	lb	Talan 2000	[525]	iv/p o	Ceftriaxon/Cotrimoxazol signifikant weniger effektiv als Ciprofloxacin Sequenztherapie; Mehr resistente Erreger im Cotrimoxazol-Arm, daher nur in der empirischen Therapie, wenn Erregerempfindlichkeit bekannt ist
Cotrimoxazol + initial Gentamicin	160/800 mg iv 2 x tgl für 3 Tage, dann po 3 x tgl	14 d	Ampicillin + initial Gentamicin	1 g iv 4 x tgl für 3 Tage, dann 500mg po 4 x tgl po 3 x tgl.	14 Tage	1b	Johnson 1991	[273]	po	Cotrimoxazol effektiver als Ampicillin (mehr resistente Stämme, höherer Rückfallquote auch bei sensiblen Stämmen)
Doripenem iv danach optional Levofloxacin po	0.5 g 3 x tgl. 250 mg 1 x tgl.	10 d	Levofloxacin iv danach optional Levofloxacin po	250 mg 1 x tgl.	10 Tage	lb	Naber 2009	[385]	iv/p o	Doripenem effektiv wie Levofloxacin iv
Ertapenem nach ≥3 Tagen optional orale Therapie, meist Ciprofloxacin	1.0 g 1 x tgl.	4 (2-14) d	Ceftriaxon nach ≥3 Tagen optional orale Therapie, meist Ciprofloxacin	1 g 1 x tgl.	4(2-14) Tage	lb	Wells 2004	[566]	iv/p o	Ertapenem effektiv wie Ceftriaxon
Gatifloxacin*	400mg 1xtgl 200mg 1xtgl	10 d 10 d	Ciprofloxacin	500mg 2xtg	10 Tage	lb	Naber 2004	[379]	po	Gatifloxacin effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin
Levofloxacin ± initial	750mg 1xtgl	5 d	Ciprofloxacin ± initial	500mg 2xtgl	10 Tage	lb	Klausner 2007	[290]	iv/p o	Levofloxacin 5 Tage effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin 10

Antibiotikum	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Evidenz	Erstautor/ Jahr	Quelle	iv/ po	Bemerkungen
Levofloxacin iv	750mg		Ciprofloxacin iv	400mg						Tage
Levofloxacin	250mg 1xtgl	10 d	Ciprofloxacin	500mg 2xtgl	10 Tage	Ib	Richard 1998	[460]	po	Levofloxacin effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin
Levofloxacin	250mg 1xtgl	7-10 d	Lomefloxacin	400mg 1xtgl	14 Tage	Ib	Richard 1998	[460]	po	Levofloxacin effektiv und verträglich wie Lomfloxacin. Studie für Äquivalenz nicht ausreichend ausgelegt (underpowered)
Levofloxacin ± intial Levofloxacin iv	750mg 1xtgl 750mg	5 d	Ciprofloxacin ± intial Ciprofloxacin iv	500mg 2xtgl 400mg	10 Tage	Ib	Peterson 2008	[432]	iv/p o	Levofloxacin 5 Tage effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin 10 Tage
Meropenem	1 g 3 x tgl.	?	Ceftazidime + Amikacin	2 g 3 x tgl. 15 mg/kg in 2- 3 ED	?	IV	Mouton 1995	[377]	iv	Meropenem effektiv und verträglich wie die Kombination von Ceftazidim plus Amikacin in der Behandlung verschiedener Infektionen, inklusive Pyelonephritis
Piperacillin/ Tazobactam	2g/ 0.5 g 3 x tgl.	5-14 d	Imipenem/ Cilastatin	0.5g/ 0.5 g 3 x tgl.	5-14 Tage	Ib	Naber 2002	[388]	iv	Piperacillin/Tazobactam effektiv wie Imipenem/Cilastatin .
Pivampicillin/ Pivmecillinam	0,5g/ 0,4g tid	7 d	Pivampicillin/ Pivmecillinam	0,5g/ 0,4g 3 x tgl. dann 0,25g/ 0,2g 3 x tgl.	1 Woche 2 Wochen	Ib	Jernelius 1988	[269]	po	Pivampicillin/ Pivmecillinam 1 Woche nicht so effektiv wie 3 Wochen Mehr UAW bei 3 Wochen Therapie, - Bakteriologisch nicht so effektiv (69 %)

Anhang Tabelle 3b/4b Antibiotikatherapiestudien 2017

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Randomized controlled trials									
Ciprofloxacin									
Bleidorn 2010 [49]	Ib RSG – AC – BPP – BOA – IOD – SOR – OB –	Uncomplicated lower UTI Primary outcomes: Symptom resolution on day 4: Ibuprofen: 58,3% Ciproflaxacin: 51,5%, p=0,744 Secondary outcomes: Symptom burden day 4: Ibuprofen: mean 0,97, SD 1,42 Ciproflaxacin: mean 1,3, SD 1,9 Symptom burden day 7: Ibuprofen: mean 0,67, SD 1,26 Ciproflaxacin: mean 0,61, SD 0,86 Symptom resolution day 7: Ibuprofen: 75% Ciproflaxacin: 60,6%, p=0,306 Frequency of relapse (secondary antibiotic treatment day 0 to 9; per protocol analysis): Ibuprofen: 33,3% Ciproflaxacin: 18,2%, p=0,247	Ibuprofen N=40	3 x 400 mg	3 days	Ciprofloxacin N=39	2 x 250mg (+1 placebo)	3 days	Results support the assumption of non-inferiority of ibuprofen compared to ciprofloxacin for treatment of symptomatic uncomplicated UTI, but need confirmation by further trials.
Ceran 2010 [69]	Iib RSG – AC – BPP + BOA + IOD + SOR ? OB ?	Uncomplicated lower UTI Clinical effects (clinical response= disappearance of signs and symptoms): FMT 83,1% Ciprofloxacin 81%, (p>0,05) Bacteriological effects (antibiotic sensitivity): FMT 83,1% Ciprofloxacin 78,4%, (p>0,05) Improvement of urinary findings: FMT 80.5% Ciprofloxacin 80%	Fosfomycin trometamol (FMT) N=77	1 x 3g	1 day	Ciprofloxacin N=65	2 x 500mg	5 days	A single dose of FMT (at 3 g) was as effective as ciprofloxacin, at 500 mg twice a day for 5 days, in the treatment of uncomplicated lower UTIs .

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Dybowski 2008 [104]	IIb RSG - AC ? BPP + BOA + IOD ? SOR ? OB ?	Patients with Cystitis Immune and microbiological outcomes	Ciprofloxacin N=13	2 x 250mg	3 days	Furagin N=14	3 x 100mg	7 days	Treatment with ciprofloxacin caused faster eradication of pathogens, but analysis of differences in cystitis resolution failed because it appeared to be much faster than expected.
Hooton 2012 [230]	Ib RSG - AC - BPP - BOA ? IOD - SOR - OB ?	Women with acute uncomplicated cystitis Primary outcomes: Overall clinical cure: 11% difference, IC95% 3 to 8 Secondary outcomes: Early clinical cure (at first followup visit): 5% difference, IC95% 1- to 12 Early microbiological cure (at first followup visit): 15% difference, IC95% 8 to23	Ciprofloxacin N=150	2 x 250mg	3 days	Cefpodoxime N=150	2 x 100mg	3 days	No support for the use of cefpodoxime as a first-line fluoroquinolone-sparing antimicrobial for acute uncomplicated cystitis.
Palou 2013 [423]	Ib RSG ? AC ? BPP - BOA ? SOR + IOD - OB ?	Women post-menopause with lower UTI Eradication: FMT, N, %: 23, 62,16 Cipro, N, %: 23, 58,97 Persistence: FMT, N, %: 10, 27,03 Cipro, N, %: 9, 23,08 New infection: FMT, N, %: 4, 10,81 Cipro, N, %: 7, 17,95 Clinical cure: FMT, N, %: 32, 86,49 Cipro, N, %: 32, 82,05 Clinical improvement: FMT, N, %: 1, 2,7 Cipro, N, %: 2, 5,13 Clinical failure: FMT, N, %: 4, 10,81 Cipro, N, %: 4, 10,26	Fosfomycin trometamol N=59	2 x 3g	2 doses separate d by 72hrs	Ciprofloxacin N=59	2 x 250mg	3 days	The FMT administered at a dose of 3g every 72 hours (2 total doses) and ciprofloxacin at a dose of 250 mg every 12 hours during 3 days (6 total doses) have a comparable efficacy profile in lower tract urinary infection in post-menopausal women who adequately comply with the treatment, also having comparable safety. FMT has a better antimicrobial susceptibility profile and better rate of treatment compliance.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		relapse: FMT, N, %: 0, 0 Cipro, N, %: 1, 2,56							
Peterson 2008 [433]	Ib RSG - AC - BPP - BOA - SOR - IOD - OB ?	Complicated UTI and acute pyelonephritis Eradication rate end of therapy: Levofloxacin (N, %): 253, 79,8 Ciprofloxacin (N, %): 234, 77,5 Clinical success rate end of therapy: Levofloxacin (N, %): 262, 82,6 Ciprofloxacin (N, %): 210, 87,1	Levofloxacin N=543	1 x 750mg IV or orally	5 days	Ciprofloxacin N=559	2 x 400mg IV and/or 2 x 500mg orally	10 days	Both drug regimens are safe and effective and that a 5-day course of therapy with levofloxacin, administered at a dose of 750 mg once daily, is noninferior to a 10-day course of therapy with ciprofloxacin for the treatment of AP and cUTI.
Fosfomycin									
Ceran 2010 [69]	IIb RSG - AC - BPP + BOA + IOD + SOR ? OB ?	Uncomplicated lower UTI Clinical effects (clinical response= disappearance of signs and symptoms): FMT 83,1% Ciprofloxacin 81%, (p>0,05) Bacteriological effects (antibiotic sensitivity): FMT 83,1% Ciprofloxacin 78,4%, (p>0,05) Improvement of urinary findings: FMT 80,5% Ciprofloxacin 80%	Fosfomycin trometamol (FMT) N=77	1 x 3g	1 day	Ciprofloxacin N=65	2 x 500mg	5 days	A single dose of FMT (at 3 g) was as effective as ciprofloxacin, at 500 mg twice a day for 5 days, in the treatment of uncomplicated lower UTIs.
Palou 2013 [423]	Ib RSG ? AC ? BPP - BOA ? SOR + IOD - OB ?	Women post-menopause with lower UTI Eradication: FMT, N, %: 23, 62,16 Ciprofloxacin, N, %: 23, 58,97 Persistence: FMT, N, %: 10, 27,03 Ciprofloxacin, N, %: 9, 23,08 New infection: FMT, N, %: 4, 10,81 Ciprofloxacin, N, %: 7, 17,95 Clinical cure: FMT, N, %: 32, 86,49	Fosfomycin trometamol N=59	2 x 3g	2 doses separate d by 72hrs	Ciprofloxacin N=59	2 x 250mg	3 days	The FMT administered at a dose of 3g every 72 hours (2 total doses) and ciprofloxacin at a dose of 250 mg every 12 hours during 3 days (6 total doses) have a comparable efficacy profile in lower tract urinary infection in post-menopausal women who adequately comply with the treatment, also having comparable safety. FMT has a better antimicrobial susceptibility profile and better rate of treatment compliance.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>Ciprofloxacin, N, %: 32, 82,05</p> <p>Clinical improvement: FMT, N, %: 1, 2,7 Ciprofloxacin, N, %: 2, 5,13</p> <p>Clinical failure: FMT, N, %: 4, 10,81 Ciprofloxacin, N, %: 4, 10,26</p> <p>relapse: FMT, N, %: 0, 0 Ciprofloxacin, N, %: 1, 2,56</p>							
Estebanez 2009 [114]	Ib RSG – AC – BPP + BOA + IOD – SOR – OB ?	<p>Pregnant women</p> <p>Eradication rate (primary outcome): Similar in both groups, over 80% RR=1,195, IC95% 0,451 to 3,165, p=0,720</p> <p>Reinfection: Lower with fosfomycin RR=0,13, IC95% 0,02 to 0,81, p=0,045</p> <p>Adverse effects: Lower with fosfomycin RR=0,10, IC95% 0,01 to 0,72, p=0,008</p> <p>Persistence: RR=2,64, IC95% 0,59 to 11,79, p=0,39</p> <p>Development of symptomatic UTI: p=0,319</p> <p>Recurrences: RR=1,06, IC95 0,11 to 10,12, p=0,96</p>	Fosfomycin N=53	1 x 3g	1 day	Amoxicillin–clavulanate N=56	3 x 500mg/12 5mg	7 days	Treatment with a single dose of fosfomycin is as effective as the standard course of treatment with amoxicillin–clavulanate and may be preferable due to its simpler administration and the smaller number of reinfections.
Gágyor 2015 [172]	Ib RSG – AC – BPP – BOA – IOD – SOR – OB –	<p>UTI in women</p> <p>Primary outcomes: Total number of courses of antibiotics for UTIs days 0-28 during followup (N, %): Ibuprofen: 75, 31 Fosfomycin: 30, 12 mean difference: 18,8, IC95% 11,6-25,9</p> <p>Symptom burden day 0-7 (mean, SD): Ibuprofen: 17,3, 11,0</p>	Fosfomycin N=246	1x 3 g	1 day	Ibuprofen N=248	3x400mg	3 days	<p>2/3 of women with uncomplicated UTI treated symptomatically with ibuprofen recovered without any antibiotics. Results may apply only to those with mild to moderate symptoms.</p> <p>There might be evidence for a new non-antimicrobial treatment approach in general practice.</p> <p>The ibuprofen group will be provided with</p>

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>Fosfomycin: 12,1, 8,2 mean difference: 5,3, IC95% 3,5-7,0</p> <p>secondary outcomes: adverse events (patient reported, N, %): Ibuprofen: 42, 17 Fosfomycin: 57, 24 mean difference: -6,0, IC95% -13,2-1,1</p> <p>recurrence days 15-28, rated by GB (N, %): Ibuprofen: 14, 6 Fosfomycin: 27, 11 mean difference: -5,3, IC95% -10,2-0,4</p> <p>Symptom free at day 7: Ibuprofen: 163/232, 70 Fosfomycin: 186/227, 82 mean difference: -11,7, IC95% -19,4 to -4,0</p>							antibiotic therapy only if needed, i.e. for persistent or worsening symptoms.
Pivmecillinam									
Monsen 2014 [371]	Ib RSG – AC – BPP + BOA + IOD – SOR – OB ?	<p>Symptomatic UTI, study performed during 1995-1998</p> <p>Symptom free at last followup (day 35-49 post inclusion): PIV (total): 68% Placebo: 54%, p<0,01</p>	Pivmecillinam N=855	3 x 200mg	7 days	Pivmecillinam or Pivmecillinam or Placebo N=288	2 x 200mg 2 x 400mg	7 days 3 days	<p>Overall, efficacy of PIV was superior to placebo.</p> <p>Despite an extensive use of PIV for decades, mecillinam resistance is still low among gram-negative uropathogens, which seems to encourage further use of PIV as a first-line antimicrobial.</p>
Bjerrum 2009 [47]	Ib RSG – AC – BPP + BOA + IOR – SOR – OB –	<p>Uncomplicated cystitis</p> <p>Primary Outcomes: Drug efficacy (clinical cure at follow-up visit 7-10 days): Pivmecillinam: 68,8% Sulfamethizole: 77,9% (difference -9,2%, CI -24,7% to 6,3%).</p> <p>Secondary Outcomes: Bacteriological Cure (<10 hoch 3 CFU/ml): Pivmecillinam: 68,8% Sulfamethizole: 77,9% (difference 9,2%, CI 24,7% to 6,3%).</p> <p>Recurrence within 6 months (GP survey data): Pivmecillinam: 26,8% Sulfamethizole: 18,4%</p>	Pivmecillinam N=89	3 x 400mg	3 days	Sulfamethizole N=86	2 x 1g	3 days	<p>Symptoms disappeared first in patients treated with PIV, but after 5 days no significant difference in clinical cure rate.</p> <p>No patients developed septicaemia with urinary pathogens within one year after initial treatment.</p>

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		(difference 8,4%, CI -4,5% to 21,4%).							
Kazemier 2015 [287] Prospective cohort with embedded RCT	Ib-IIb RSG - AC - BPP - BOA - IOD - SOR - OB -	Asymptomatic pregnant women Primary outcomes: Composite (Pyelonephritis +delivery): Risk difference -0,4, IC95% -3,6-9,4 Pyelonephritis: Risk difference -2,4, IC95% -19,2-14,5 Delivery <34 weeks: Risk difference -1,5, IC95% -15,3-18,5	Nitrofurantoin N=40	2x 100mg	5 days	Placebo N=45 Comparison is made with N=208, which is placebo or untreated (from cohort study).	2x	5 days	Asymptomatic bacteriuria is not associated with preterm birth. Asymptomatic bacteriuria showed a significant association with pyelonephritis, but the absolute risk of pyelonephritis in untreated asymptomatic bacteriuria is low. These findings question a routine screen-treat-policy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.
Lumbiganon 2009 [331]	Ib RSG – AC - BPP - BOA ? IOD ? SOR ? OB ?	Asymptomatic bacteriuria in pregnancy Primary outcomes: Bacterial cure on day 14: Cure rate difference: -10,5, IC95% -16,1 to -4,9 Cure rate ratio: 0,88, IC95% 0,82 to 0,94 Secondary outcomes: Different Adverse effects. Different pregnancy outcomes.	Nitrofurantoin N=386	2 x 100mg	1 day	Nitrofurantoin N=392	2 x 100mg	7 days	A 1-day regimen of nitrofurantoin is significantly less effective than a 7-day regimen.
Other									
Little 2010 [325]	Ib RSG – AC - BPP + BOA + IOD - SOR - OB ?	Women uncomplicated UTI Effectiveness: Frequency symptom severity (mean difference, SD): Immediate: 2,15, 1,18 Midstream urine: 2,08, -0,07 Dipstick: 1,74, -0,40 Symptom score: 1,77, -0,38 Delayed antibiotics: 2,11, -0,04, p=0,177 Duration of moderately bad symptoms in days (incidence ratio): Immediate: 1 Midstream urine: 1,21 Dipstick: 0,91 Symptom score: 1,11 Delayed antibiotics: 1,12, p=0,369 Mean unwell symptom severity (mean difference, SD): Immediate: 1,60, 1,30 Midstream urine: 1,66, 0,05	Immediate antibiotics			Midstream urine or Dipstick or Symptom score or Delayed antibiotics			All management strategies archive similar symptom control. No advantage in routinely sending midstream urine samples for testing, and antibiotics targeted with dipstick tests with a delayed prescription as backup, or empirical delayed prescription, can help to reduce antibiotic use.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>Dipstick: 1,32, -0,28 Symptom score: 1,26, -0,35 Delayed antibiotics: 1,43, -0,18, p=0,392</p> <p>Odds ratio for antibiotic use: Immediate: 97% Midstream urine: 0,15, IC95% 0,03 to 0,73 Dipstick: 0,13, IC95% 0,03 to 0,63 Symptom score: 0,29, IC95% 0,06 to 1,55 Delayed antibiotics: 0,12, IC95% 0,03 to 0,59, p=0,011</p> <p>Time to reconsultation (hazard ratio): Immediate: 1 Midstream urine: 0,81, IC95% 0,47 to 1,39 Dipstick: 0,98, IC95% 0,58 to 1,65 Symptom score: 0,73, IC95% 0,43 to 1,22 Delayed antibiotics: 0,60, IC95% 0,35 to 1,05, p=0,345</p>							
Monmaturapoj 2012 [370]	<p>Ib</p> <p>RSG – AC – BPP – BOA + IOD – SOR – OB ?</p>	<p>Acute pyelonephritis</p> <p>All patients were given 2g ceftriaxone (IV) over 30min 1x daily as an initial antibiotic agent. After day 3, patients who satisfied the inclusion criteria and the criteria for switch therapy were enrolled and randomized to either the control or study group regimens.</p> <p>Clinical cure (N, %): Group B: 41, 100 Group A: 39, 95,1</p> <p>Symptom improvement (N, %): Group B: 0 Group A: 1, 2,4</p> <p>Treatment failure (N, %): Group B: 0 Group A: 1, 2,4</p> <p>Bacteriological eradication (N, %): Group B: 24, 60 Group A: 26, 63,4</p>	<p>Group B: Placebo (IV) + Cefditoren pivoxil N=41</p>	<p>4x 100mg + placebo (IV)</p>	<p>10 days</p>	<p>Group A: ceftraxione (IV) + oral placebo 4 tablets N=41</p>	<p>4 x 100mg + 2g ceftriaxon e (IV)</p>	<p>10 days</p>	<p>Ceftriaxone (IV) followed by oral Cefditoren pivoxil is highly effective and well-tolerated for the treatment of acute pyelonephritis, even for uropathogens with a high proportion of quinolone-resistant strains.</p>
Shaheen 2015 [495]	<p>Iib</p> <p>RSG +</p>	<p>Urinary tract infections</p> <p>Improved:</p>	<p>CranAdvantage N=65</p>	<p>2 x 500mg</p>	<p>2-3 weeks</p>	<p>Urixin N= 65</p>	<p>2 x 400mg</p>	<p>2-3 weeks</p>	<p>CranAdvantage possesses a therapeutic value for the improvement of urinary tract infection and its associated symptoms as compared to</p>

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
	AC + BPP + BOA ? IOD ? SOR ? OB ?	CranAdvantage (N, %): 23, 35,38 Urixin (N, %): 15, 23,07 Not improved: CranAdvantage (N, %): 42, 64,61 Urixin (N, %): 50, 76,92							Urixin.
Stein 2011 [513]	Ib RSG - AC - BPP + BOA + SOR ? IOD ? OB ?	Women with Suspected UTI	Computer expedited management group N=61	-		Usual care N=42			Computer-expedited management is safe and efficient.
Turner 2010 [531]	Ib RSG - AC - BPP + BOA + SOR - IOD + OB ?	Women with UTI Cost-effectiveness analysis	Immediate antibiotics N=56			Midstream urine N= 46 Dipstick N=42 Symptom scores N=60 Delayed antibiotics N=53			Dipstick testing with targeted antibiotics is likely to be cost effective if the value of saving a day of moderately bad symptoms is 10 pounds or more, but caution is required given the considerable uncertainty surrounding the estimates.
Drozdov 2015 [101] RCT	Ib RSG - AC ? BPP + BOA + IOD ? SOR - OB ?	Uncomplicated UTI Primary outcome: Overall antibiotic exposure within 90 days: Intervention: Median 7,0, IQR 5,0 to 14,0, control: Median 10,0, IQR 7,0 to 16,0, p=0,011 Secondary outcome: no differences found. (Duration of therapy; Persistent infection 7 days and 30 days after; Recurrence; Hospitalization within 90 days)	Dif. Antibiotics, administration based on algorithm N=63			Dif. Antibiotics, administration based on standard guideline N=66			The algorithm reduced antibiotic exposure by 30% when compared to current guidelines without apparent negative effects on clinical outcomes
Wagenlehner 2015 [558]	Ib RSG - AC - BPP - BOA -	Complicated UTI and pyelonephritis Microbiological eradication (N, %, IC95%): Cefto.: 320, 80,4 2,4-14,1 Levo.: 290, 72,1 % difference: 8,3, IC95% 2,4-14,1	Ceftolozane-tazobactam N=543	3 x 1,5g iv	7 days	Levofloxacin N=540	1 x 750 mg iv	7 days	Treatment with ceftolozane-tazobactam led to better responses than high-dose levofloxacin in patients with complicated lower -urinary-tract infections or Pyelonephritis.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
	IOD - SOR - OB -	Clinical cure (N, %, IC95%): Ceftolozane/tazobactam.: 366, 92,0 Levofloxacin.: 356, 88,6 % difference: 3,4, IC95% -0,7-7,6							
Systematic reviews and meta-analyses									
Costelloe 2010 [79] MA	Ila High quality	Individuals prescribed antibiotics in primary care resistance (UTI only) at 0-12 months: OR= 1,33 (IC95% 1,15 to 1,53)	Antibiotic use			No antibiotic			Individuals prescribed an antibiotic in primary care for a respiratory or urinary infection develop bacterial resistance to that antibiotic. The effect is greatest in the month immediately after treatment but may persist for up to 12 months. This effect not only increases the population carriage of organisms resistant to first line antibiotics, but also creates the conditions for increased use of second line antibiotics in the community.
Dull 2014 [103] SR	Ila Low quality	Asymptomatic bacteriuria Aim is to evaluate antimicrobial therapy for ASB, identified translational barriers, and we offer strategies to optimize antimicrobial use for ASB.							Screening and treatment of ASB in elderly institutionalized adults, ambulatory elderly adults, nonpregnant premenopausal women, and diabetic women are not associated with benefit and may be harmful.
Eliakim-Raz 2013 [109] MA	Ia Acceptable quality	Acute Pyelonephritis and septic UTI RCTs=8 Primary outcomes: Clinical failure at end of treatment (at 10-14 days): 5 RCT, RR=0,63, IC95% 0,33 to 1,18 Secondary outcomes: Clinical failure at end of followup: 7 RCT, RR=0,79, IC95% 0,56 to 1,12 Microbiological failure at end of treatment: 8 RCT, RR=0,60, IC95% 0,09 to 3,86 Microbiological failure at end of followup: 8 RCT, RR=1,16, IC95% 0,83 to 1,62 any adverse event, short vs long: 7 RCTs, RR=0,93, IC95% 0,73 to 1,18	Different antibiotics		<= 7 days	Different antibiotics	> 7 days		Seven days of treatment for acute pyelonephritis is equivalent to longer treatment in terms of clinical failure and microbiological failure, including in bacteraemic patients.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Falagas 2009 [143] MA	Ia High quality	<p>Patients with cystitis.</p> <p>5 RCTs on non-pregnant, non-immunocompromised adult women</p> <p>Clinical success (cure and non-cure but symptom relief): Antibiotics superior 4 RCTs, 1062 patients, OR=4,81 (95% CI 2,51 to 9,21)</p> <p>Clinical success (cure): Antibiotics superior 4 RCTs, 967 patients, OR=4,67 (95% CI 2,34 to 9,35)</p> <p>Microbiological eradication (at end of treatment): Antibiotics superior 3 RCTs, 1062 patients, OR=10,67 (95% CI 2,96 to 38,43)</p> <p>Microbiological eradication (after end of treatment): Antibiotics superior 3 RCTs, 738 patients, OR=5,38 (95% CI 1,63 to 17,77)</p> <p>Microbiological reinfection or relapse (after end of treatment): Antibiotics superior 5 RCTs, 843 patients, OR=0,27 (95% CI 0,13 to 0,55).</p> <p>No difference was found between the compared treatment arms regarding study withdrawals from adverse events, the development of pyelonephritis and emergence of resistance.</p>	Different antibiotics			placebo			Antibiotics are superior to placebo regarding both clinical and microbiological success in adult non-pregnant women with microbiologically confirmed acute uncomplicated cystitis. However, they are associated with more adverse events.
Falagas 2010 [144] MA	Ia High quality	<p>Patients with cystitis.</p> <p>27 trials (8 double-blind) included.</p> <p>16/27 on non-pregnant female patients, 3 adult mixed populations of older age, 5 on pregnant patients, 3 on paediatric patients.</p> <p>Clinical success (non-pregnant and mixed populations, complete cure and improvement of symptoms): no difference regarding all comparators combined [10 RCTs, 1657 patients, RR= 1,00 (95%CI 0,98 to 1,03)</p> <p>Insufficient relevant data for paediatric and pregnant patients.</p>	Fosfomycin			Other antibiotics			In the era of high drug resistance rates, reported even among community-acquired uropathogens, fosfomycin may provide a valuable alternative option for the treatment of cystitis in non-pregnant and pregnant women and in elderly and paediatric patients.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>No difference between fosfomycin and comparators was also found in all comparisons regarding the remaining effectiveness outcomes (namely microbiological success/relapse/re-infection).</p> <p>Fosfomycin had a comparable safety profile with the evaluated comparators in non-pregnant women, mixed and paediatric populations, whereas it was associated with significantly fewer adverse events in pregnant women (4 RCTs, 507 patients, RR=0,35 (95%CI=0,12 to 0,97)).</p>							
FDA Review Fosfomycin [235]	Ia								
Flower 2015 [156] Cochrane MA	Ia High quality	<p>Women with recurrent UTIs</p> <p>Effectiveness (CHM vs antibiotic): 3 RCT, RR 1,21, IC95% 1,11 to 1,33</p> <p>Recurrence (CHM vs antibiotic): 3 RCT, RR 0,28, IC95% 0,09 to 0,82</p>	Chinese herbal medicine (CHM) only			Chinese herbal medicine combined with active placebo or conventional biomedical treatment			Evidence suggests that CHM alone or in combination with antibiotics have a benefit during the acute phase and may reduce recurrences for at least 6 months post-treatment. Small number and low quality of studies.
Guinto 2010 [205] Cochrane MA	Ia High quality	<p>Asymptomatic bacteriuria in pregnancy</p> <p>Fosfomycin trometamol versus cefuroxime: Persistent infection: RR, IC95%: 1,36, 0,24-7,75 Adverse event: RR, IC95%: 2,73, 0,11-65,24</p> <p>Pivmecillinam versus ampicillin (RR, IC95%): Persistent infection after 6 weeks: 0,67, 0,29-1,54 Recurrences: 0,69, 0,12-3,85</p> <p>1-day nitrofurantoin versus 7-day nitrofurantoin (RR, IC95%): Symptomatic infection at 2 weeks: 0,71, 0,23-2,22 Persistence: 1,76, 1,29-2,46 Preterm delivery: 1,24, 0,79-1,94</p> <p>Pivampicillin/pivmecillinam (Miraxid) versus cephalixin (RR, IC95%): Persistence: 5,75, 0,75-44,15 Recurrence: 0,77, 0,23-2,5</p> <p>Cycloserine versus sulphadimidine (RR, IC95%): symptomatic infection: 0,62, 0,33-1,16</p>	Different antibiotics			Different antibiotics			We cannot draw definite conclusions on the most effective and safest antibiotic regimen for the initial treatment for this group.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		persistence: 0,70, 0,41-1,21 recurrence: 0,89, 0,47-1,68							
Gutiérrez-Castrellón 2015 [211] MA	Ia Acceptable quality	Acute and complicated UTIs (results for acute UTI) Primary outcomes: Bacteriological eradication end of treatment: RR=1,01, IC95% 0,99-1,04 Clinical cure end of treatment: RR=1,00, IC95% 0,98-1,02 Resistance: RR=0,97, IC95% 0,67-1,39 Adverse events: RR=0,88, IC95% 0,81-0,96	Ciprofloxacin			Other antibiotics			Ciprofloxacin is a safe and an effective alternative.
Jepson 2014 [267] Cochrane MA	Ia High quality	Lower UTIs 24 studies Cranberry products vs placebo, water or no treatment (RR 0,86, 95% CI 0,71 to 1,04) subgroups: women with recurrent UTIs (RR 0,74, 95% CI 0,42 to 1,31); older people (RR 0,75, 95% CI 0,39 to 1,44); pregnant women (RR 1,04, 95% CI 0,97 to 1,17); children with recurrent UTI (RR 0,48, 95% CI 0,19 to 1,22); cancer patients (RR 1,15 95% CI 0,75 to 1,77); people with neuropathic bladder or spinal injury (RR 0,95, 95% CI: 0,75 to 1,20) gastrointestinal adverse effects cranberry product vs placebo/no treatment (RR 0,83, 95% CI 0,31 to 2,27)	Cranberry juice or derivatives			Placebo or no treatment or any other treatment			Cranberry juice cannot currently be recommended for the prevention of UTIs.
Knottnerus 2012 [293]	Ia High quality	UTIs in females >12 yrs Clinical cure (short term):	Ciprofloxacin			TMP/SMX Norfloxacin Nitrofurantoin			Clear efficacy differences between different antibiotic treatments for UTI in women. Overall, ciprofloxacin and gatifloxacin appeared

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Network MA		<p>Ciprofloxacin (ref) TMP/SMX 0,71, 0,34-1,49 Norfloxacin 0,63, 0,29-1,39 Nitrofurantoin 0,86, 0,31-2,34 Placebo 0,30, 0,70-1,35 Pivmecillinam 1,39, 0,30-6,46 Amoxicillin-Clavulante 0,07, 0,02-0,24 Gatifloxacin 0,93, 0,68-1,28 Fosfomycin ---</p> <p>Bacteriological cure (short term): Ciprofloxacin (ref) TMP/SMX 0,36, 0,18-0,72 Norfloxacin 0,81, 0,35-1,89 Nitrofurantoin 0,27, 0,11-0,66 Placebo 0,03, 0,01-0,07 Pivmecillinam 0,40, 0,16-0,97 Amoxicillin-Clavulante 0,17, 0,08-0,35 Gatifloxacin 1,06, 0,79-1,43 Fosfomycin 0,12, 0,03-0,42</p> <p>Clinical cure (long term): Ciprofloxacin (ref) TMP/SMX 0,87, 0,40-1,89 Norfloxacin 0,91, 0,44-1,90 Nitrofurantoin 1,28, 0,49-3,32 Placebo --- Pivmecillinam --- Amoxicillin-Clavulante 0,31, 0,19-0,53 Gatifloxacin 0,93, 0,71-1,22 Fosfomycin ---</p> <p>Bacteriological cure (long term): Ciprofloxacin (ref) TMP/SMX 0,87, 0,40-1,89 Norfloxacin 0,86, 0,42-1,77 Nitrofurantoin --- Placebo 0,12, 0,05-0,27 Pivmecillinam 0,60, 0,27-1,35 Amoxicillin-Clavulante --- Gatifloxacin 0,96, 0,75-1,22 Fosfomycin ---</p> <p>Adverse effects (OR, IC95%): Ciprofloxacin (ref) TMP/SMX 1,42, 0,60-3,35 Norfloxacin 1,53, 0,54-4,31</p>				Placebo Pivmecillinam Amoxicillin-Clavulante Gatifloxacin Fosfomycin			the most effective treatments, and amoxicillin-clavulanate appeared the least effective treatment. In terms of adverse effects, there were no significant differences.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		Nitrofurantoin 1,07, 0,41-2,78 Placebo 1,24, 0,42-3,66 Pivmecillinam 1,36, 0,48-3,89 Amoxicillin-Clavulante 1,55, 0,92-2,62 Gatifloxacin 1,16, 0,90-1,49 Fosfomycin ---							
Kyriakidou 2008 [304] MA	Ia Acceptable quality	Pyelonephritis Clinical success: OR 1,27, IC95% 0,59-2,70 Bacterial efficacy OR 0,80, IC95% 0,13-4,94 Relapse OR 0,65, IC95% 0,08-5,39 Adverse events OR 0,64, IC95% 0,33-1,25 Recurrence OR 1,39, IC95% 0,63-3,06	Different antibiotics		Short course	Different antibiotics		Long course	No significant differences regarding effectiveness and tolerability were found for short vs long treatment with the same antibiotic.
Lutters 2008 [333] Cochrane MA	Ia High quality	Lower UTI in elderly <u>Single dose versus short-course treatment:</u> Persistent UTI short term: RR 2,01, IC95% 1,05-3,84 (5 studies) Persistent UTI long term: RR 1,18, IC95% 0,59-2,32 (3 studies) <u>Single dose versus long-course treatment:</u> Persistent UTI short term: RR 1,93, IC95% 1,01-3,70 (6 studies) Persistent UTI long term: RR 1,28, IC95% 0,89-1,84 (5 studies) Adverse events: RR 0,80, IC95% 0,45-1,41 (3 studies) <u>short-course versus long-course treatment:</u> Persistent UTI short term (trials comparing the same antibiotic): RR 1,00, IC95% 0,12-8,57 (2 studies) Persistent UTI long term (trials comparing the same antibiotic): RR 1,18, IC95% 0,50-2,82 (2 studies) Clinical failure (trials comparing the same antibiotic): RR 0,96, IC95% 0,27-3,47 (2 studies) <u>Single dose versus short-course or long-course</u>	Different antibiotics			Different antibiotics with different treatment duration			Short course treatment (3 to 6 days) could be sufficient for treating uncompl. UTI in elderly, although more studies on specific commonly prescribed antibiotics are needed.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p><u>treatment (3 to 14 days):</u> Persistent UTI short term (trials comparing the same antibiotic): RR 1,87, IC95% 0,91-3,83 (4 studies) Persistent UTI long term (trials comparing the same antibiotic): RR 1,06, IC95% 0,50-2,24 (2 studies) Adverse events: RR 0,80, IC95% 0,45-1,41 (3 studies)</p>							
Naber 2014 [386] IPP MA	Ib	<p>Women with acute uncomplicated cystitis</p> <p>Eradication of bacteriuria (per protocol): Nitroxoline: 184/200 (92,0%) Controls: 197/206 (95,6%) OR: 0,47 (IC95% 0,19 to 1,14)</p> <p>Clinical efficacy (symptom scoring) in the PP nitroxoline (n=193) controls (n= 203) (after treatment): Dysuria: p= 0,223 Frequency: p=0,006 Urgency: p=0,030 Nycturia: p=0,254 Flank/back pain: p=0,330</p> <p>Adverse events, total: Nitroxoline: 23 (9,8%) Controls: 18 (7,8%), p=0,360</p>	Nitroxoline			Cotrimoxazole or Norfloxacin of other dosage			The IPD meta-analysis using objective parameters (elimination of bacteriuria) demonstrated equivalent efficacy (non-inferiority) of nitroxoline with the controls tested (cotrimoxazole, norfloxacin) in the treatment of uncomplicated UTI. Considering the good safety and efficacy of nitroxoline as also shown in many uncontrolled and observational studies and the world wide increase of resistance of uropathogens against cotrimoxazole and fluoroquinolones, but not against nitroxoline within the last 20 years, nitroxoline should be reconsidered as one of the first line antibiotics for the treatment of uncomplicated UTI.
Smail 2015 [499] Cochrane MA	Ia High quality	<p>Asymptomatic bacteriuria in pregnancy</p> <p>14 studies (almost 2000 women)</p> <p>Incidence of pyelonephritis: Antibiotics reduced the risk: (RR) 0,23, 95%CI 0,13 to 0,41; 11 studies, 1932 women)</p> <p>Incidence of low birthweight babies: RR 0,64, 95% CI 0,45 to 0,93; six studies, 1437 babies) is lower with antibiotics</p> <p>Preterm birth: (RR 0,27, 95% CI 0,11 to 0,62; two studies, 242 women) is lower in antibiotics</p> <p>Persistent bacteriuria at the time of delivery (RR 0,30, 95%CI 0,18 to 0,53; four studies; 596 women) lower in antibiotics</p>	Different antibiotics			Placebo or no treatment			Antibiotic treatment is effective in reducing the risk of pyelonephritis in pregnancy, the estimate of the effect is very uncertain because of the very low quality of the evidence. The reduction in low birthweight and preterm birth with antibiotic treatment is consistent with theories about the role of infection in adverse pregnancy outcomes, but this association should be interpreted with caution given the very poor quality of studies. There were very limited data on which to estimate the effect of antibiotics on other infant outcomes and maternal adverse effects were rarely described.
Widmer 2015 [571]	Ia High quality	<p>Asymptomatic bacteriuria in pregnant women</p> <p>13 studies (1622 women)</p>	Different antibiotics			Different antibiotics of different			A single dose regimen of antibiotics may be less effective than a short course (4 to 7 days) regimen, but more evidence is needed from

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Cochrane MA		<p>All were comparisons of single-dose treatment with short-course (4- to 7-day) treatments.</p> <p><u>Single dose vs short term (4-7 days) (comparing same agent, RR, IC95%):</u></p> <p>No cure: 1,34, 0,85-2,12 (10 studies)</p> <p>Recurrence: 1,12, 0,76-1,66 (6 studies)</p> <p>Pyelonephritis: 3,09, 0,54-17,55 (2 studies)</p> <p>Preterm delivery: 1,17, 0,77-1,78 (3 studies)</p> <p>Low birth weight: 1,65, 1,06-2,57 (1 study)</p> <p>Side effects: 0,77, 0,61-0,97 (9 studies)</p>				duration			large trials measuring important outcomes like cure rate. Pregnant Women with asymptomatic bacteriuria should be treated by the standard regimen of antibiotics until more data become available.
Vazquez 2011 [548] Cochrane MA	Ia High quality	<p>UTI during pregnancy</p> <p>IV + oral antibiotics versus IV only: cure (RR, IC95%): 1,08, 0,93-1,27 recurrence (RR, IC95%): 0,47, 0,47-6,32</p> <p>IV and oral cephadrine versus IV and oral cefuroxime: cure (RR, IC95%): 0,75, 0,57-0,99 recurrence (RR, IC95%): 1,93, 1,03-3,60</p> <p>IV cephazolin versus IV ampicillin + gentamicin: cure (RR, IC95%): 1,01, 0,93-1,11 recurrence (RR, IC95%): 1,52, 0,36-6,47 preterm delivery (RR, IC95%): 1,90, 0,48-7,55</p> <p>Intramuscular ceftriaxone versus IV ampicillin + gentamicin: cure (RR, IC95%): 1,05, 0,98-1,13 recurrence (RR, IC95%): 1,10, 0,23-5,19 preterm delivery (RR, IC95%): 1,10, 0,23-5,19</p> <p>Intramuscular ceftriaxone versus IV cephazolin: cure (RR, IC95%): 1,04, 0,97-1,11</p>	Different antibiotics			Different antibiotics			Antibiotic treatment is effective. Lack of data to currently recommend any specific drug regimen for treatment in this patient group.

Referenz	Evidenz-level & RoB	Endpunkte	Intervention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		recurrence (RR, IC95%): 0,72, 0,17-3,06 preterm delivery (RR, IC95%):0,58, 0,15-2,29 Oral ampicillin versus oral nitrofurantoin: cure (RR, IC95%): 0,97, 0,83-1,13 recurrence (RR, IC95%): 1,49, 0,55-4,09 Oral fosfomycin trometamol versus oral ceftibuten: cure (RR, IC95%): 1,06, 0,89-1,26 Outpatient versus inpatient antibiotics: cure (RR, IC95%): 1,07, 1,00-1,14 recurrence (RR, IC95%): 1,13, 0,94-1,35 preterm delivery (RR, IC95%): 0,47, 0,22-1,02 Cephalosporins once-a-day versus multiple doses: cure (RR, IC95%): 1,02, 0,96-1,09 recurrence (RR, IC95%): 0,73, 0,17-3,11 preterm delivery (RR, IC95%): 1,10, 0,44-2,72 Single versus multiple dose of gentamicin: cure rate: RR 0,97, IC95% 0,91-1,03							
Zalmanovici Trestioreanu 2010 [583] Cochrane MA	Ia High quality	Asymptomatic bacteriuria 9 studies (1614 participants) Symptomatic UTI: (RR 1,11, 95% CI 0,51 to 2,43) Complications: (RR 0,78, 95% CI 0, 35 to 1,74) Death: (RR 0,99, 95% CI 0,70 to 1,41) Bacteriological cure in favor of antibiotics: (RR 2,67, 95% CI 1,85 to 3,85) Adverse events higher with antibiotics (RR 3,77, 95% CI 1,40 to 10,15). Minimal data were available on the emergence of resistant strains after antimicrobial treatment.	Different antibiotics			Placebo or no treatment			No differences were observed between antibiotics versus no treatment of asymptomatic bacteriuria for the development of symptomatic UTI, complications or death. Antibiotics were superior to no treatment for the bacteriological cure but with significantly more adverse events. There was no clinical benefit from treating asymptomatic bacteriuria in the studies included in this review.

Legende:

MA: meta-analyse, SR: systematic review, IC: confidence interval, RR: relative risk, OR: odds ratio, RSG: random sequence generation, AC: allocation concealment, BPP: blinding of participants and personal, BOA: blinding of outcome data assessment, IOD: incomplete outcome data, SOR: selective outcome reporting, OB: other bias, + high risk, - low risk, ? unclear risk, IV: intravenous.

Anhang Tabelle 5 Studien zur Prävention von Harnwegsinfektionen 2017

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Randomized controlled trials									
Barbosa-Cesnik 2011 [30] RCT	lb RSG - AC - BPP - BOA ? IOP + SOR - OB +	College women presenting with an acute UTI Presence of urinary symptoms and of vaginal symptoms at 3 days, 1–2 weeks, and at >1 month was similar between study groups, with overall no marked differences. Recurrence (treatment failure): active cranberry group presenting a slightly higher recurrence rate (cumulative incidence rate, 19,3% vs 14,6%; log-rank p=0,21). Adverse events: gastrointestinal symptoms reported twice as frequently in placebo vs cranberry, with the differences statistically significant in months 3 and 5. Serious adverse events occurred equally in both groups (none deemed to be attributable to treatment).	Cranberry juice (n=155)	2 x 8 oz of 27% low-calorie cranberry juice cocktail	6 months	Placebo beverage (n=164)	2 x 8 oz of placebo juice	6 months	Among otherwise healthy college women with an acute UTI, those drinking 8 oz of 27% cranberry juice twice daily did not experience a decrease in the 6-month incidence of a second UTI, compared with those drinking a placebo.
Beerepoot 2012 [38]	lb RSG - AC - BPP - BOA - IOP - SOR - OB -	Postmenopausal women <i>Primary outcomes</i> Mean number of symptomatic UTIs (clinical recurrence) during 12 months. Lactobacilli vs TMP-SMX group: mean difference after 12 months of prophylaxis 0,4 (95% CI, -0,4 to 1,5), corresponding to a difference of 13,8%, determined as (3,3 - 2,9)/2,9 (95% CI, -13,8% to 51,7%; p= 0,42). Mean difference after 3 months of prophylaxis 0,0 (95% CI, -0,3 to 0,5), %; p= 0,42). The median time to the first recurrence. 6 and 3 months, respectively (log-rank p= 0,02).	Trimethoprim-Sulfamethoxazole (n=127)	1 x 480 mg	12 months	Capsules containing 10 ⁹ colony-forming units of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 (n=125).	2 x 1	12 months	In postmenopausal women with recurrent UTIs, L. rhamnosus GR-1 and L.reuteri RC-14 do not meet the noninferiority criteria in the prevention of UTIs when compared with trimethoprim-sulfamethoxazole.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p><i>Secondary outcomes</i></p> <p>1. Mean number of microbiologically confirmed symptomatic UTIs during the 12 months of prophylaxis and in the 3 months after its discontinuation.</p> <p>Lactobacilli vs TMP-SMX group: Mean difference after 12 months of prophylaxis 0,6 (95% CI 0,0 to 1,4) p=0,02 Mean difference after 3 months of prophylaxis 0,0 ((95% CI -0,1 to 0,3) p=0,64).</p> <p>2. Median times to first microbial recurrence were slightly longer than 12 months and 6 months, respectively (log-rank p= 0,02).</p> <p>3. Serious adverse events: not statistically significant.</p>							
Beerepoot 2011 [40]	<p>Ib</p> <p>RSG - AC - BPP - BOA - IOP - SOR - OB -</p>	<p>Premenopausal women with rUTIs</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <p>1. Mean number of symptomatic UTIs (clinical recurrences [CRs]) over 12 months</p> <p>TMP-SMX vs cranberry at 12 months: 95% CI, 0,3-4,2; p=0,02 TMP-SMX vs cranberry at 3 months: p=0,30</p> <p>2. Proportion of patients with at least 1 symptomatic UTI during 12 months of prophylaxis use</p> <p>Higher in the cranberry vs TMP-SMX group at 12 mo: (78,2% vs 71,1%) p= 0,03</p> <p>3. Median time to the first symptomatic UTI. TMP-SMX vs cranberry: 8 vs 4 months (p=,03, log-rank test)</p> <p><i>Secondary outcomes</i></p> <p>1. Mean number of microbiologically confirmed symptomatic UTIs (microbiologic recurrences [MRs])</p> <p>TMP-SMX vs cranberry at 12 months: p=0,15 TMP-SMX vs cranberry at 3 months: p=0,92</p> <p>2. % of patients with at least 1 MR at 12</p>	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (n=110)	1 x 480mg	12 months	Cranberry capsules (n=111)	2 x 500mg	12 months	In premenopausal women, TMP-SMX, 480mg once daily, is more effective than cranberry capsules, 500 mg twice daily, to prevent recurrent UTIs.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>months: Not significant: 46,7% vs 47,1% p= 0,48</p> <p>3. Median time to first MR during the 12 months of prophylaxis use and in the 3 months after prophylaxis use.</p> <p>Not reported because % patients with at least 1 MR was less than 50%.</p> <p>4. Serious AEs (SAEs)</p> <p>Not statistically significant. However, in the TMP-SMX group, 1 woman had a SAE (Stevens-Johnson syndrome), which led to her withdrawal.</p>							
Damiano 2011 [84]	<p>Ib</p> <p>RSG - AC - BPP - BOA ? IOP ? SOR - OB -</p>	<p>Women with recurrent cystitis</p> <p><i>Primary outcomes</i> Mean rate of UTI episodes per patient per year significantly greater in the HA-CS group (mean \pm SD: -86,6% \pm 47,6 vs -9,6% \pm 24,6; mean difference: 77%; 95% CI, 72,3–80,8; p= 0,0002.</p> <p>Development of UTI at month 12: HA-CS group (48%) were free from any UTI episode, whereas all patients (100%) in the placebo group had experienced at least one episode of UTI (p<0,001).</p> <p><i>Secondary outcomes</i> Time to UTI recurrence significantly shorter in the placebo group (52,7 \pm 33,4 days vs 185,2 \pm 78,7 days; p<0,001).</p> <p>Adverse events: no serious adverse events were reported.</p>	HA 1,6% and CS 2,0% solution (IALURIL) (n=28)	50 ml	Weekly for 4 weeks and then monthly for 5 months	Placebo (n=29)	50 ml	Weekly for 4 weeks and then monthly for 5 months	Compared with placebo, HA-CS intravesical instillations significantly reduced UTI rate without severe side effects while improving symptoms and QoL over a 12-mo period in patients with recurrent UTI.
Kranjcec 2014 [297]	<p>Ib</p> <p>RSG - AC - BPP + BOA + IOP ? SOR - OB -</p>	<p>Women with acute cystitis and positive history for recurrent cystitis episodes.</p> <p><i>Primary outcomes</i> Number of patients in each group without recurrent UTI after 6 months: Significantly higher in no prophylaxis vs D-mannose group and Nitrofurantoin group (p<0,001).</p>	D-mannose powder in 200 ml of water (n=103)	1 x 2 g	6 months	Nitrofurantoin (n=103) or No prophylaxis (n=102)	1 x 50 mg	6 months	D-mannose powder had significantly reduced the risk of recurrent UTI which was no different than in Nitrofurantoin group.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		Adverse events: Patients in D-mannose group had a significantly lower risk of side effects during prophylactic therapy vs Nitrofurantoin group (RR 0,276, 95 % CI 0,132–0,574, p<0,0001).							
McMurdo 2009 [350]	lb RSG - AC - BPP - BOA - IOP - SOR - OB -	Community dwelling women aged ≥45 years <i>Primary outcomes</i> Recurrence Difference in proportions RR 1,616 (95% CI: 0,93, 2,79) p=0,084 The time to first recurrence of UTI [log-rank test: Δ=2,7, X2 (2,7, 1) p=0,100]; median time to recurrence of UTI: 84,5 days (cranberry group) and 91 days (trimethoprim group) (U=166, p=0,479) <i>Secondary outcomes</i> 1.- Adverse events Adverse events leading to withdrawals: gastro-intestinal upset n=4 (both groups) Only in cranberry group: increased nocturia n=1; sensitive swollen nipples n=1 Only in trimethoprim group: itch/rash n=3; restless legs n=1; increased lethargy n=1	Cranberry extract (n=69)	500 mg	6 months	Trimethoprim (n=68)	100 mg	6 months	Trimethoprim had a very limited advantage over cranberry extract in the prevention of recurrent UTIs in older women and had more adverse effects.
Takahashi 2013 [522]	lb RSG - AC - BPP ? BOA ? IOP + SOR ? OB ?	Outpatients aged 20 to 79 years with acute exacerbation of acute uncomplicated cystitis or chronic complicated cystitis with past history of multiple relapses of UTI. <i>Primary outcomes</i> Cranberry vs Placebo Relapse of UTI: no significant differences (log-rank test, p=0.4209) Relapse of UTI in group aged ≥ 50 years: significant difference (log-rank test, p=0.0425). <i>Secondary outcomes</i> Adverse events: only one patient in the	Cranberry juice (n=107)	1 x 125ml	24 weeks	Placebo beverage (n=106)	1 x 125ml	24 weeks	Cranberry juice prevented the recurrence of UTI in a limited female population with 24-week intake of the beverage.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		cranberry group experienced a strong burning-like sensation of discomfort after drinking the study beverage for the first time.							
Zhong 2011 [586]	IIb RSG - AC - BPP + BOA + IOP ? SOR - OB ?	<p><i>Occurrence of a UTI</i> Difference of recurrence between the two groups was not statistically significant.</p> <p>Proportion of patients experiencing 0 or 1 episode of UTIs/year was significantly higher in the continuous vs intermittent group (59,4% versus 35,5%, respectively; p< 0,05).</p> <p><i>Adverse events</i> Gastrointestinal events: significantly higher in the continuous group RR 4,0 (95% CI 1,017, 15,730; p= 0,045, Fisher's exact test).</p>	Continuous Low-dose Antibiotic Prophylaxis (n=37)	50mg/day Furantoin; 200/40mg/day Sulphamethazine- Trimethoprim (SMZ-TMP); 200mg/day Norfloxacin; 125mg/day Ciprofloxacin; 500mg/day Amoxicillin; 250mg/day Cefaclor; or 250mg/day Cefuroxime.	12 months	Patient-initiated Single-dose Antibiotic Prophylaxis (n= 31)	50mg/day Furantoin; 200/40mg/day Sulphamethazine- Trimethoprim (SMZ-TMP); 200mg/day Norfloxacin; 125mg/day Ciprofloxacin; 500mg/day Amoxicillin; 250mg/day Cefaclor; or 250mg/day Cefuroxime	12 months	Patient-initiated single-dose intermittent antibiotic prophylaxis was as effective as low-dose daily antibiotic prophylaxis in the treatment of recurrent UTIs in post-menopausal women.
Systematic reviews and meta-analyses									
Beerepoot 2013 [39] MA	Ia Acceptable quality	<p>Adults with rUTIs, mostly community dwelling women</p> <p>Meta-analysis</p> <p><i>Primary outcomes</i> Proportion of patients with at least 1 symptomatic UTI</p> <p>Significantly lower in the OM-89 group vs placebo: RR 0,61, 95% CI 0,48-0,78, I²= 69,3%, p= 0,021,</p> <p>Urovac vs placebo appeared to slightly reduce rUTI rates: RR 0,81, 95% CI 0,68-0,96, I²= 0% p= 0,787)</p> <p>Oral oestriol vs placebo: RR 1,07 95% CI 0,76-1,50, I²= 2,6% p= 0, 311)</p> <p>Vaginal estrogens vs placebo: significant pooled effect (RR 0,42, 95% CI 0,16-1,10, I²=</p>	nonantibiotic prophylaxis			placebo or no treatment			The evidence of the effectiveness of the oral immunostimulant OM-89 is promising. Although sometimes statistically significant, pooled findings for the other interventions should be considered tentative until corroborated by more research. Large head-to-head trials should be performed to optimally inform clinical decision making.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>85,3%, p= 0,009)</p> <p>Lactobacilli vs placebo: significant pooled effect (RR 1, 12, 95% CI 0,78-1,61, I²= 0%, p= 0,985)</p> <p>Cranberries vs placebo: significant pooled effect (RR 0,53, 95% CI 0,34 to 0,84, I²= 0%, p= 0,540)</p> <p>Acupuncture vs placebo: significant pooled effect (RR 0,50, 95% CI 0,31-0,81, I²= 0%, p= 0,418)</p> <p><i>Secondary outcomes</i> Adverse and serious adverse events Serious adverse events were not related to the study medication</p>							
<p>Jepson 2014 [267]</p> <p>Cochrane MA</p>	<p>Ia</p> <p>High quality</p>	<p>Men, women and children with a history of recurrent lower UTIs</p> <p><i>Primary outcomes</i> Number (incidence) of UTIs in each group</p> <p>Cranberry product compared with placebo or no treatment: data could not be meta-analyzed</p> <p>Low (1 dose) versus high (≥ 2 doses) dose cranberry product: 3 studies, 208 participants): RR 1,12, 95% CI 0,75 to 1,68) no significant differences.</p> <p>High dose cranberry versus placebo: data could not be meta-analyzed</p> <p>Cranberry versus complementary therapies: (2 studies, 152 participants): RR 0,42, 95% CI 0,24 to 0,74) significant reduction in symptomatic UTI with cranberry compared to probiotic</p> <p><i>Secondary outcomes</i> Side effects: usually fewer than 10 adverse events, which were mild and similarly distributed across the treatments arms</p>	Cranberry juice or a cranberry product			Placebo, no treatment, water, methenamine-hippurate, antibiotics or lactobacillus			<p>Prior to the current update it appeared there was some evidence that cranberry juice may decrease the number of symptomatic UTIs over a 12 month period, particularly for women with recurrent UTIs. The addition of 14 further studies suggests that cranberry juice is less effective than previously indicated. Although some of small studies demonstrated a small benefit for women with recurrent UTIs, there were no statistically significant differences when the results of a much larger study were included. Cranberry products were not significantly different to antibiotics for preventing UTIs in three small studies. Given the large number of dropouts/withdrawals from studies (mainly attributed to the acceptability of consuming cranberry products particularly juice, over long periods), and the evidence that the benefit for preventing UTI is small, cranberry juice cannot currently be recommended for the prevention of UTIs. Other preparations (such as powders) need to be quantified using standardised methods to ensure the potency, and contain enough of the 'active' ingredient, before being evaluated in</p>

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
									clinical studies or recommended for use.
Lee 2012 [313] Cochrane MA	la High quality	At-risk populations for UTI, including all bladder management types, sex, age and underlying conditions 1. Symptomatic bacteriuria Comparison 1. Symptomatic UTI (confirmed by positive urine test) RR 0,53 [95%CI 0,24, 1,18] p=0,003; I ² =72% Comparison 2. Bacteriuria: RR 0,67 [95%CI 0,45, 0,99] p=0,00017; I ² =75% 2. Adverse events: all the studies reported low rates of adverse events	Methenamine hippurate			Placebo/no treatment			Methenamine hippurate may be effective for preventing UTI in patients without renal tract abnormalities, particularly when used for short-term prophylaxis. It does not appear to work in patients with neuropathic bladder or in patients who have renal tract abnormalities. The rate of adverse events was low, but poorly described. There is a need for further large well-conducted RCTs to clarify this question, particularly for longer term use for people without neuropathic bladder.
Perrotta 2008 [431] Cochrane MA	la High quality	Postmenopausal women <i>Primary outcomes</i> UTIs at the end active treatment period. Meta-analysis not possible: 1.1 UTI at end of treatment period 1.2 UTI - recurrence 2 months after treatment Time until recurrence. None of the studies reported the outcome. Number of urinary infections/person/year. None of the studies reported the outcome. Number of asymptomatic women at the end of the study. None of the studies reported the outcome. Number of relapsing after the end of the study. None of the studies reported the outcome. <i>Adverse events</i> Proportion of severe adverse events (resulting in the cessation of treatment). RR 12,86 95%CI 1,75 to 94,29, I ² = 0 %).	Vaginal oestrogens			Antibiotics			Based on only two studies comparing vaginal oestrogens to placebo, vaginal oestrogens reduced the number of UTIs in postmenopausalwomen with RUTI, however this varied according to the type of oestrogen used and the treatment duration.
Schneeberger 2015 [484]	la High quality	Pregnant women with a history of ≥1 UTI before or during pregnancy. Summary of findings (only 1 RCT) no meta-	Any intervention (pharmacological and non-pharmacological)			another intervention, placebo or usual care			A daily dose of nitrofurantoin and close surveillance has not been shown to prevent RUTI compared with close surveillance alone. A significant

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
Cochrane MA		analysis possible. <i>Recurrences</i> Recurrent pyelonephritis: RR 0,89 (95%CI 0,31 to 2,53) Recurrent UTI (cystitis): RR 0,30 (95%CI 0,06 to 1,38)							reduction of ASB was found in women with a high clinic attendance rate and who received nitrofurantoin and close surveillance. There was limited reporting of both primary and secondary outcomes for both women and infants. No conclusions can be drawn regarding the optimal intervention to prevent RUTI in women who are pregnant. Randomised controlled trials comparing different pharmacological and non-pharmacological interventions are necessary to investigate potentially effective interventions to prevent RUTI in women who are pregnant.
Schwenger 2015 [491] Cochrane NA	la High quality	Adults and children at risk of UTIs Meta-analysis <i>Primary outcomes</i> Numbers of patients with at least one symptomatic bacterial UTI in each group Probiotics vs Placebo in adults and children: No significant reduction in the risk of recurrent symptomatic bacterial UTI between probiotics and placebo (6 studies, 352 participants): RR 0,82, 95% CI 0,60 to 1,12; I ² = 23%) Symptomatic bacterial UTI not possible for: Probiotics vs antibiotics in women Probiotics versus control in children with vesicoureteric reflux Symptomatic bacterial UTI in adults and children in patients with and without recurrent UTI Probiotics versus Placebo (Follow-up): RR 0,75 (95%CI 0,50 to 1,13; 6 studies) Symptomatic bacterial UTI in adults and children with recurrent UTI Probiotics versus Placebo (follow-up): RR 0,74 (95%CI 0,54 to 1,01; 4 studies) Symptomatic bacterial UTI in women with recent UTI Probiotics versus antibiotics (follow-up): RR 1,12 (95%CI 0,95 to 1,33; 1 study)	Probiotics			Placebo or Antibiotics			No significant benefit was demonstrated for probiotics compared with placebo or no treatment, but a benefit cannot be ruled out as the data were few, and derived from small studies with poor methodological reporting. There was limited information on harm and mortality with probiotics and no evidence on the impact of probiotics on serious adverse events. Current evidence cannot rule out a reduction or increase in recurrent UTI in women with recurrent UTI who use prophylactic probiotics. There was insufficient evidence from one RCT to comment on the effect of probiotics versus antibiotics.

Referenz	Evidenzlevel & RoB	Endpunkte	Prävention	Dosierung	Dauer	Vergleich	Dosierung	Dauer	Schlussfolgerung/ Bemerkungen
		<p>Symptomatic bacterial UTI in children with VUR Probiotics versus Placebo (follow-up): RR 0,54 (95%CI 0,24 to 1,23; 1 study)</p> <p><i>Secondary outcomes</i> Numbers with at least one asymptomatic bacterial UTI: none of the studies reported the outcome</p> <p>Adverse events: most commonly reported adverse effects were diarrhoea, nausea, vomiting, constipation and vaginal symptoms.</p>							
Wang 2012 [561] MA	la Acceptable quality	<p>Women with rUTIs, elderly patients, patients with neuropathic bladder, pregnant women, and children.</p> <p><i>Primary outcomes</i> Incidence of UTI Cranberry-containing products seemed to be effective in prevention of UTIs (RR, 0,62; 95% CI, 0,49-0,80) (I²= 43%) Sub-group analysis: Cranberry-containing products seemed to be more effective, although the P values were not significant in meta-regression, in: women with r UTIs (RR, 0,53; 95% CI, 0,33-0,83)(I²= 0%), female populations (RR, 0,49; 95% CI, 0,34-0,73) (I²= 34%), children (RR, 0,33; 95% CI, 0,16-0,69) (I²= 0%), cranberry juice users (RR, 0,47; 95% CI, 0,30-0,72)(I²= 2%) people using cranberry-containing products more than twice daily (RR, 0,58; 95% CI, 0,40-0,84) (I²= 18%)</p>	cranberry-containing products			placebo or nonplacebo control			Our findings indicate that cranberry-containing products are associated with protective effect against UTIs. However, this result should be interpreted in the context of substantial heterogeneity across trials.
<p>Legende: MA: meta-analyse, SR: systematic review, IC: confidence interval, RR: relative risk, OR: odds ratio, RSG: random sequence generation, AC: allocation concealment, BPP: blinding of participants and personal, BOA: blinding of outcome data assessment, IOD: incomplete outcome data, SOR: selective outcome reporting, OB: other bias, + high risk, - low risk, ? unclear risk.</p>									

Anhang Methodenreport

Suchstrategie 2017 Übersicht

1	Meta-Analysis as Topic/	37	Randomized Controlled Trials as Topic/
2	meta analy\$.tw.	38	randomized controlled trial/
3	metaanaly\$.tw.	39	Random Allocation/
4	Meta-Analysis/	40	Double Blind Method/
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	41	Single Blind Method/
6	exp Review Literature as Topic/	42	clinical trial/
7	or/1-6	43	clinical trial, phase i.pt.
8	cochrane.ab.	44	clinical trial, phase ii.pt.
9	embase.ab.	45	clinical trial, phase iii.pt.
10	(psychlit or psyclit).ab.	46	clinical trial, phase iv.pt.
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	47	controlled clinical trial.pt.
12	(cinahl or cinhal).ab.	48	randomized controlled trial.pt.
13	science citation index.ab.	49	multicenter study.pt.
14	bids.ab.	50	clinical trial.pt.
15	cancerlit.ab.	51	exp Clinical Trials as topic/
16	or/8-15	52	or/37-51
17	reference list\$.ab.	53	(clinical adj trial\$.tw.
18	bibliograph\$.ab.	54	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
19	hand-search\$.ab.	55	placebos/
20	relevant journals.ab.	56	placebo\$.tw.
21	manual search\$.ab.	57	randomly allocated.tw.
22	or/17-21	58	(allocated adj2 random\$.tw.
23	selection criteria.ab.	59	or/53-58
24	data extraction.ab.	60	52 or 59
25	23 or 24	61	case report.tw.
26	Review/	62	letter/
27	25 and 26	63	historical article/
28	Comment/	64	or/61-63
29	Letter/	65	60 not 64
30	Editorial/	66	Epidemiologic studies/
31	animal/	67	exp case control studies/
32	human/	68	exp cohort studies/
33	31 not (31 and 32)	69	Case control.tw.
34	or/28-30,33	70	(cohort adj (study or studies)).tw.
35	7 or 16 or 22 or 27	71	Cohort analy\$.tw.
36	35 not 34	72	(Follow up adj (study or studies)).tw.

73	(observational adj (study or studies)).tw.
74	Longitudinal.tw.
75	Retrospective.tw.
76	Cross sectional.tw.
77	Cross-sectional studies/
78	or/66-77
79	36 or 65 or 78
80	exp urinary tract infections/
81	urinary tract infection\$.tw.
82	uti.tw.
83	cystitis/
84	pyelonephritis/
85	dysuria.tw.
86	bacteriuria/
87	cystitis.tw.
88	pyelonephritis\$.tw.
89	nephritis, interstitial.tw.
90	nephritis, interstitial/
91	exp urinary tract/
92	exp bacterial infections/
93	91 and 92
94	or/80-91,93
95	*Urethritis/
96	94 not 95
97	Vaccinium macrocarpon/
98	cranberr\$.tw.
99	(acidification adj2 urine).mp.
100	Drinking/
101	exp Water-Electrolyte Balance/
102	100 or 101
103	exp urinary tract infections/
104	102 and 103
105	exp diet/
106	(or 97-99) or 104 or 105
107	96 and 106.
108	exp Urinary Tract Infections/dh, th
109	107 or 106
110	79 and 109
111	exp Pregnancy/
112	pregnant wom?n.tw.

113	pre-term lab?r.tw.
114	exp Fetal Death/
115	abortion, spontaneous/ or embryo loss/
116	fetal loss.tw.
117	foetal loss.tw.
118	(loss adj2 (fetus or foetus)).tw.
119	(kidney adj (damage or failure)).tw.
120	preeclampsia/
121	prematu\$.tw.
122	diabetic*.mp.
123	exp diabetes mellitus/
124	(renal adj (failure or insufficien*)).tw.
125	or/111-124
126	96 and 125
127	anti-infective agents/ or antibiotics/ or anti-infective agents, local/ or anti-infective agents, urinary/
128	antimicrobial.mp.
129	96 and (126 or 127)
130	exp Urinary Tract Infections/dt
131	128 or 129
132	125 and (126 or 127)
133	129 or 131
134	130 or 132
135	79 and 133
136	exp cystitis/dt
137	exp pyelonephritis/dt
138	exp bacteriuria/dt
139	exp dysuria/dt
140	exp nephritis,interstitial/dt
141	prophyla*.kw,sh.
141	prevent*.kw,sh.
143	drug therapy/
144	exp urinary tract/
145	exp bacterial infections/dt
146	144 and 145
147	(or/136-143) or 146
148	134 and 147
149	bacteriuria/
150	bacteriuria.tw.

151	149 or 150
152	exp Pregnancy/
153	pregnant wom?n.tw.
154	prenatal.ti.
155	antenatal.ti.
156	or/152-155
157	151 and 156
158	79 and 157
159	exp "Sensitivity and Specificity"/
160	sensitivity.tw.
161	specificity.tw.
162	exp diagnosis/
163	exp pathology/
164	exp bacteriology/
165	((pre test or pretest) adj probability).tw.
166	post test probability.tw.
167	predictive value\$.tw.
168	likelihood ratio\$.tw.
169	false negative\$.tw.
170	false positive\$.tw.
171	screening.tw.
172	(diagnosis or diagnostic).tw.
173	(diagnosis or diagnostic).af.
174	exp Mass Screening/
175	nomogram\$.af.
176	symptom\$ score.af.
177	urine/mi
178	*urination disorders/mi
179	*urinalysis/
180	urinalysis.tw.
181	*physical examination/
182	*primary health care/mt
183	exp flow cytometrie/
184	(cystometrogra* or cystoscop* or cystourethrogra* or cystomanometr* or cystograph*).mp.
185	clinical decision making.mp.
186	clinical decision rule\$.tw.
187	culture/
188	dipstick\$.mp. or (dip adj stick\$.tw.

189	exp flow cytometrie/
190	exp microscopy/
191	exp reagent kits, diagnostic/
192	near patient test\$.tw.
193	point of care,bedside.tw.
194	urinalysis.tw.
195	urinalysis/
196	ureterograph*.mp.
197	urethrocytograph*.mp.
198	Uroflow*.mp.
199	sonograph*.mp.
200	urethrograph*.mp.
201	(cystometrogra* or cystoscop* or cystourethrogra* or cystomanometr* or cystograph*).mp.
202	(ureteral\$ or urethral\$ or urethra\$).mp.
203	calibration*.mp.
204	202 and 203
205	cystitis symptom score.mp.
206	symptom score.mp.
207	prostate symptom score.mp.
208	(205 or 206) not 207
209	217 or/159-201,204,208
210	exp urinary tract infections/di
211	exp cystitis/di
212	exp pyelonephritis/di
213	exp bacteriuria/di
214	exp dysuria/di
215	exp nephritis,interstitial/di
216	*urinalysis/
217	*physical examination/
218	*primary health care/
219	bacteriuria/di
220	diagnosis/
221	*Urinary Tract Infections/di
222	or/210-221
223	96 and 209
224	222 and 223
225	79 and 224
226	exp diabetes mellitus/

227	SGLT.mp.
228	exp Renal Insufficiency/
229	((kidney or renal) adj2 (damag* or fail* or insuff*)).tw.
230	or/226-229
231	79 and 96 and 230
232	110 or 148 or 158 or 225
233	limit 232 to (abstracts and humans and yr="2008 - 2015")
234	limit 233 to (dutch or english or french or german or spanish)
235	222 and 231
236	147 and 231
236	235 or 236
238	limit 236 to (abstracts and humans and yr="2008 - 2015")
239	limit 238 to (dutch or english or french or german or spanish)
240	234 or 239
Ergänzende Suchstrategie Diabetes	
1.	Meta-Analysis as Topic/
2.	meta analy\$.tw.
3.	metaanaly\$.tw.
4.	Meta-Analysis/
5.	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6.	exp Review Literature as Topic/
7.	cochrane.ab.
8.	or/1-7
9.	Comment/
10.	Letter/
11.	Editorial/
12.	or/9-11
13.	8 not 12
14.	Randomized Controlled Trials as Topic/
15.	randomized controlled trial/
16.	Random Allocation/
17.	Double Blind Method/
18.	Single Blind Method/
19.	clinical trial/
20.	controlled clinical trial.pt.
21.	randomized controlled trial.pt.

22.	clinical trial.pt.
23.	exp Clinical Trials as topic/
24.	(clinical adj trial\$).tw.
25.	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
26.	randomly allocated.tw.
27.	(allocated adj2 random\$).tw.
28.	or/14-27
29.	case report.tw.
30.	case study.tw.
31.	letter/
32.	or/29-31
33.	28 not 32
34.	13 or 33
35.	exp urinary tract infections/
36.	exp cystitis/
37.	exp pyelonephritis/
38.	exp bacteriuria/
39.	(urin* adj2 infect*).mp.
40.	(urin* adj2 (infect* or c*stitti* or p*elonephrit* or bacteri*)).tw.
41.	or/35-40
42.	diabet*.mp.
43.	diabetes mellitus/
44.	Renal Insufficiency/
45.	kidney insufficiency/
46.	((kidney or renal) adj2 (fail* or insuf* or damag*)).tw.
47.	or/42-46
48.	41 and 47
49.	34 and 48
50.	exp animals/ not humans.sh.
51.	49 not 50
52.	exp children/
53.	51 not 52
54.	limit 53 to yr="2008 -Current"

Literatur

1. Ablove T, Patankar M, Seo S. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study. *Ther Adv Urol* 2013;5/6:303-309.
2. Afssaps. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels. 12/03/2012.
3. 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;23/10:2415-22.
4. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* [Internet]. 2014;92(2):230-6.
5. Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F. Deutsche Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. [German validation of the Acute Cystitis Symptom Score]. *Urologe*. 2015;54(9):1269-76. Neuer Fragebogen zur deutschen Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. *Urologe* 2017; 56:364–366. Open Access. http://link.springer.com/article/10.1007/s00120-017-0327-2?wt_mc=Internal.Event.1.SEM.ArticleAuthorOnlineFirst.
6. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(3):199-203.
7. Alraek T, Soedal LIF, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A. Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *Am J Public Health* 2002;92/10:1609-11.
8. Amgar A: Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas. *J Chemother* 1989;4:226–8.
9. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J* 2009;15/1:104-10.
10. ANSM. Furadantine® 50 mg gélule (nitrofurantoïne): Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) - Lettre aux professionnels de santé (01/04/2014).
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.]
12. Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF Working Group 'Hospital & Practice Hygiene' of AWMF Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/007.09/2015.
13. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):393-9.
14. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):914-8.
15. Ärzteschaft. Add. Mitteilungen "Aus der UAW-Datenbank": Lungenfibrose nach Nitrofurantoin. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104:A-2149, B-1902, C-838.

16. Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(4):173-8.
17. Aune A, Alraek T, Li Hua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998;16/1:37-39.
18. Auquer F, Cordon F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(1):50-4.
19. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovkiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271:751-4.
20. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *Jama.* 1993;270(16):1971-4.
21. Backhouse CI, Matthews JA. Single-dose enoxacin compared with 3-day treatment for urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(6):877-80.
22. Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students. *Br J Gen Pract.* 1992;42(359):241-3.
23. Baerheim A, Laerum E. Home-voided urine specimen in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens. *Scand J Prim Health Care* 1990;8:207-11.
24. Baerheim A, Laerum E. Symptomatic lower urinary tract infection induced by cooling of the feet. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:157-60.
25. Baggio B, Gambaro G, Cicerello E, Mastrosimone S, Marzaro G, Borsatti A, Pagano F. Urinary excretion of glycosaminoglycans in urological disease. *Clin Biochem* 1987; 20:449-50.
26. Bailey RR. Duration of antimicrobial treatment and the use of drug combinations for the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis. *Infection* 1994;22 Suppl 1:50-2.
27. Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women. *Infection* 1994;22 Suppl 1:47-8.
28. Baines DS, Connor RO, Huscroft G, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH. Mecillinam: a low-risk antimicrobial agent for induction of *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chem* 2009;63:838-9.
29. Barber J. Obesity is associated with urinary tract infection. *Urology* 2012;79:266-269.
30. Barbosa-Cesnik C., et al. "Cranberry Juice Fails to Prevent Recurrent Urinary Tract Infection: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial." *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(1):23-30.
31. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Molinari MP, Rebesco B, McDermott JL, Fasce R, Mussap M, Icardi G, Bobbio Pallavicini F, Viscoli C. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *J Chemother.* 2009;21(6):633-8.
32. Bastien A, Gomez Caminero A, Ying L, list JF. Incidence of urinary tract infections and of genital infections in two T2DM populations cotreated with dapagliflozin and oral antidiabetics +/- insulin. *Can J Diabetes.* 2009;33(3):233-4.
33. Bates J, Thomas-Jones E, Pickles T, Kirby N, u.a. Point of care testing for urinary tract infection in primary care (poetic): protocol for a randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of flexicult™ informed management of uncomplicated uti in primary care. *BMC Fam Pract.* 2014;15:187
34. Bauer HW, Alloussi Sch, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47:542-8.

35. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoactive E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19/6:451-6.
36. Beer JH, Vogt A, Neftel K, Cottagnoud P. False positive results for leucocytes in urine dipstick test with common antibiotics. *BMJ*. 1996;313: 25.
37. Beerepoot M, ter Riet G, Geerlings SE. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Recurrent Urinary Tract Infections: An Inconclusive, Not Inferior, Outcome-Reply. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1690-4.
38. Beerepoot MA, et al. "Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-blind, Noninferiority Trial in Postmenopausal Women." *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704-12.
39. Beerepoot MA, et al. "Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *J Urol*. 2013;190(6):1981-9.
40. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1270-8.
41. Bent S, Brahmajee K, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? *JAMA*. 2002;287:2701-10.
42. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:20S-8S.
43. Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:65-9.
44. Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Muller-Serieys C. Present status of nitrofurantoin. *Pathol. Biol. (Paris)*. 1987;35:873-8.
45. Bernstein Hahn L, et al. Ceftriaxone, a new parenteral cephalosporin, in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1981; 27 suppl1:75-9.
46. Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V., (BVDfK), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) und Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). S2k-Leitlinie 024-020 „Prophylaxe der Neugeborenenroseola – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B aktueller Stand: 03/2016 AWMF-Register Nr. 024/020.
47. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(1):6-11.
48. Bjerrum L, Grinsted P, Sogaard P. Can we rely on the results of urine microscopy and culture when tests are performed in general practice? *Ugeskr Laeger*. 2002;164(14):1927-30.
49. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?-results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med*. 2010;26;8:30.
50. Block JM, Walstad RA, Bjertnaes A, Hafstad PE, Holte M, Ottemo I, et al. Ofloxacin versus trimethoprim-sulphamethoxazole in acute cystitis. *Drugs*. 1987;34 Suppl 1:100-6.
51. Bobbak V. Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity: A Brief Review. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine*. 2006;6 (2).
52. Boerema JB, Willems FT. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:80-8.

53. Bollestad M, Grude N, Lindbaek M. A randomized controlled trial of a diagnostic algorithm for symptoms of uncomplicated cystitis at an out-of-hours service. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33(2):57–64.
54. Bourlioux P, Amgar A: Multicenter study of the resistance to seven antibiotics of pathogens recovered from urinary tract infections. *Sem Hôp Paris*. 1988,64:86–90.
55. Bourlioux P, Botto H, Karam D, Amgar A, Camey M. Inhibition of bacterial adherence by nitroxoline on cellular adhesion and on urinary catheter surfaces. *Pathol Biol (Paris)*. 1989;37:451-4.
56. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2005;161(6):557-64.
57. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1778-83.
58. Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*. 1988;38(313):363-5.
59. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011;120:103–110.
60. Brown MA. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):642-3.
61. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Gargan RA, Cooper J, Smith GW. Long-term prophylaxis of urinary infections in women comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine. *J Urol* 1983;130:1110-4.
62. Bschleipfer T, Vahlensieck W, Doggweiler R. Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom. *Urologie Scan* 2015; 02(04): 265-278
63. Butler CB, Hawking MDK, Quigley A, McNulty CAM. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract*. 2015;65(639):702-7.
64. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):780-3.
65. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC Med*. 2011;9:57
66. Carlson KV, Rome S, Nitti VW. Dysfunctional voiding in women. *J Urol*. 2001;165(1):143-7.
67. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661-73.
68. Cass AS, Ireland GW. Antibacterial perineal washing for prevention of recurrent urinary tract infections. *Urology* 1985;25:492-4.
69. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, Goktas P. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother*. 2010;16(6):424-30.
70. Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, et al. Treatment of healthcare-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(2):133-9.

71. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw. *Huisarts nu: maandblad van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen*. 2000;29(7):282-8.
72. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002;52(482):729-34.
73. Chulain MN, Murray AM, Corbett-Feeney G, Cormican M. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* associated with urinary tract infection in the west of Ireland. *Ir J Med Sci*. 2005;174(4):6-9.
74. Clarridge J, Johnson JA, Pezzlo MT, Cumitech 2B. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. In: Weissfeld A, editor. Washington D.C.: American Society of Microbiology; 1998.
75. Cochrane Risk of Bias Tool: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm
76. Colodner R, Ken-Dror S, Kavenshtock B, Chazan B, Raz R. Epidemiology and clinical characteristics of patients with *Staphylococcus saprophyticus* bacteriuria in Israel. *Infection*. 2006;34(5):278-81.
77. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):7-22.
78. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int*. 2004;93:1262-6.
79. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18;340:c2096.
80. Coulthard MG, Nelson A, Smith T, Perry JD. Point-of-care diagnostic tests for childhood urinary-tract infection: phase-contrast microscopy for bacteria, stick testing, and counting white blood cells. *J Clin Pathol*. 2010;63(9):823-9.
81. Cozzarelli NR, Koch JP, Hayashi S, Lin EC. Growth stasis by accumulated L-alphaglycerophosphate in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1965;90(5):1325-9.
82. Cronberg S, Banke S, Bergman B, Boman H, Eilard T, Elbel E, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(5):339-43.
83. Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, Zhang L, Harding G, Foxman B. Long-term *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):491-7.
84. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, Autorino R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol [Internet]*. 2011;59(4):645-51.
85. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):137-42.
86. David LM, Natin D, Walzman M, Stocker D. Urinary symptoms, sexual intercourse and significant bacteriuria in male patients attending STD clinics. *Genitourin Med*. 1996;72:266-8.

87. De Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int.* 1991;46(4):344-8.
88. De Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-adhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic *Escherichia coli* in bladder epithelial cell cultures. *Int J Mol Sci.* 2015;16/6:12119-30
89. De Paepe H, Hoebeke P, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Van Hoecke E, Van Daele J, Vande Walle J. Pelvic floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol Int.* 1998;81,109-13.
90. De With K. Antibiotic Stewardship Maßnahmen zur Optimierung der antibakteriellen Therapie. *Internist* 2015, 56:1264–70.
91. DEGAM S3-Leitlinie Brennen beim Wasserlassen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001l_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2011-abgelaufen.pdf
92. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61(3):713-21.
93. Den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(604):e780-6.
94. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie; 2005.
95. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol;*2004;4:4.
96. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric.* 2003;6:45-52.
97. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:303-8.
98. Dicheva S. Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport. 2015;107-37.
99. Donofrio JC & Weiner SG. Female patient self-diagnosis compared with emergency physician diagnosis of urinary tract infection. *The journal of emergency medicine* 2013;45(6):969-73.
100. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173:62.
101. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, Grolimund E, Rast AC, Steiner D, Regez K, Schild U, Guglielmetti M, Conca A, Reutlinger B, Ottiger C, Buchkremer F, Haubitz S, Blum C, Huber A, Buergi U, Schuetz P, Bock A, Fux CA, Mueller B, Albrich WC. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2015;13:104.
102. Duffy MA, Hernandez-Santiago V, Orange G, Davey PG, Guthrie B. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pract.* 2013;63(609):e238-43.
103. Dull RB, Friedman SK, Risoldi ZM, Rice EC, Starlin RC, Destache CJ. Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2014;34(9):941-60.
104. Dybowski B1, Jabłońska O, Radziszewski P, Gromadzka-Ostrowska J, Borkowski A. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(2):130-4.
105. e.V. DIfN. Medizinische Mikrobiologie - Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika - Teil 4: Bewertungsstufen für die

- minimalen Hemmkonzentrationen - MHK-Grenzwerte - von antibakteriellen Wirkstoffen. In: e.V. DfN, editor. Beiblatt zu DIN 58940-1. Beuth, Berlin; August 2005.
106. Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol.*1995;76:90-93.
 107. Eisenstadt J, Washington JA. Diagnostic microbiology for bacteria and yeasts causing urinary tract infections. In: Mobley HLT WJ, editor. *Urinary tract infections: Molecular pathogenesis and clinical management.* Washington D.C.: American Society of Microbiology; 1996;29-66.
 108. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111(3):441-62.
 109. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection - 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-91.
 110. Elliott TSJ, Reid L, Gopal Rao G, Rigby RC, Woodhouse K. Bladder irrigation or irritation? *Br J Urol.* 1989;64:391-4.
 111. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli.* *Urology.* 2006;68(6):1169-74.
 112. *Epidemiolog. Bulletin* 2014, 421-425.
 113. Epp A, Laroche A. SOGC Clinical Practice Guideline: Recurrent Urinary tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 1082-90.
 114. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(12):1457-64.
 115. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2000;231:1-86.
 116. Fachinformation Amikacin B.Braun Stand April 2014
 117. Fachinformation Augmentan 875/125 mg Oktober 2015
 118. Fachinformation Cefpodoxim CT Stand Juli 2015
 119. Fachinformation Ceftazidim Kabi Stand Januar 2012
 120. Fachinformation Ciprobay 500mg Stand Juli 2015
 121. Fachinformation Claforan Stand März 2015
 122. Fachinformation Cotrim forte ratiopharm Stand Januar 2016
 123. Fachinformation Infectotrimet Stand November 2015
 124. Fachinformation Invanz Stand Januar 2016
 125. Fachinformation Keimax Stand Mai 2015
 126. Fachinformation Maxipime Stand Februar 2016
 127. Fachinformation Meronem Stand März 2016
 128. Fachinformation Monuril Stand März 2016
 129. Fachinformation Nitrofurantoin ratiopharm Stand Oktober 2014
 130. Fachinformation Nitroxolin forte Stand August 2015
 131. Fachinformation Ofloxacin ratiopharm 200mg/400mg Stand August 2014
 132. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Teva Stand August 2015
 133. Fachinformation Refobacin Stand Januar 2016
 134. Fachinformation Rocephin Stand Januar 2016
 135. Fachinformation Tavanic Stand Mai 2013
 136. Fachinformation Unacid Dezember 2015
 137. Fachinformation Unacid PD oral Stand April 2015
 138. Fachinformation X-Systo 400mg Stand Februar 2015

139. Fachinformation Zavicefta Stand Juni 2016.
140. Fachinformation Zerbaxa Stand Januar 2016
141. Fachinformation Zienam Stand Dezember 2015
142. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother.* 2005;17(3):251-7.
143. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009;58(2):91-102.
144. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1862-77.
145. FDA. Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. www.fda.gov -> drugs -> drug Safety (26. Juli 2016)
146. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1748–54.
147. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Colégio Brasileiro de Radiologia. Uncomplicated urinary infection in women: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(3):255-8.
148. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care.* 2007;25(1):49-57.
149. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(4):296-301.
150. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol.* 1996;144(5):512-20.
151. Fihn SD, Latham RH, Roberts P, Running K, Stamm WE. Association between diaphragm use and urinary tract infection. *J Am Med Assoc.* 1985;254:240-5.
152. Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint. *J Hosp Infect.* 1998;38(3):193-202.
153. Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, DiPiro JT. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for *Candida* urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(10):1024-7.
154. Flores-Mereles AL, Walker JN, Caparon M, Hullgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanism of infections and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
155. Flower A, Bishop FL, Lewith G. How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on a popular web forum. *BMC FamPract.* 2014;15:162.
156. Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q. Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Jun 4;6:CD010446.
157. Focht J, Noesner K: In-vitro Aktivität von Nitroxolin gegen *Candida*. *Extracta Urologica* 1995, 18:26–27.
158. Foley A, French L. Urine clarity inaccurate to rule out urinary tract infection in women. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(4):474-5.

159. Force U. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Service Task Force. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996.
160. Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK, Cramer M, Rowe L, Shore N. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(10):4137-43.
161. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breastcancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;107:103-111.
162. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med.* 1981;304(8):462-5.
163. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health.* 1985;75(11):1308-13.
164. Franz M: Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Z Allg Med.* 1992, 68:526–30.
165. Fraser RS, Creanor J. Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline. *Eur J Biochem.* 1974;46:67-73.
166. Frimodt-Moller PC, Madsen PO. Ceftazidime, a new cephalosporin in the treatment of complicated urinary tract infections: a comparative study with tobramycin. *J Urol.* 1983;130:796-7.
167. Fu AZ, Iglay K, Qiu Y, Engel S, Shankar R, Brodovicz K. Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2014;28/6:805-10.
168. Fünfstück R, Stein, G, Naber KG, Hacker J, Marget W. Nephrologie - Teil 3 Harnwegsinfektionen. *Med Klinik.* 2003;98:377-87.
169. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Reinfektionsprophylaxe durch L-Methionin bei Patienten mit einer rezidivierenden Harnwegsinfektion. *Med Klinik.* 1997;92:574-581.
170. Fünfstück R, Wagenlehner FME, Ölschläger T, Naber KG. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. *Dtsch Med Wschr.* 2012;5:198-201.
171. Gadeholt H. Quantitative Estimation of Urinary Sediment, with Special Regard to Sources of Error. *Br Med J.* 1964;1(5397):1547–9.
172. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h6544 .
173. Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis.* 2012;Jun 28;12:146.
174. Gandhi N, Mancera R. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des.* 2008;72:455-82.
175. Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Med. Chem. Commun.* 2016;7:11-27.
176. Gatermann SG, Fünfstück R, Handrick W, Leitritz L, Naber KG, Podschun R, Schmidt H. MIQ 02: Harnwegsinfektionen. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch infektiologischen Diagnostik. Stuttgart: Urban & Fischer; 2005.
177. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of Malodorous Urine With Urinary Tract Infection in Children Aged 1 to 36 Months. *Pediatrics* 2012;129(5):885-90.
178. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Verhoef J, Hoepelman AI. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol.* 1999;48(6):535-9.

179. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AI. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(11):995-1001.
180. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hockstra JB, Bouter KP, Bravenboer B, Collet IT, Jansz AR, Hoepelmann AI. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes care.* 2000;23:744-9.
181. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *Urogenital Infections. ICUD/EAU Edition 2010*;216-224.
182. Giamarellou H. Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32 Suppl B:123-32.
183. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laa FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010;11:78.
184. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(2):223-8.
185. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(2):184-9.
186. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(2):112-7.
187. Golebiewski M, Kern-Zdanowicz I, Zienkiewicz M, Adamczyk M, Zylinska J, Baraniak A, et al. Complete nucleotide sequence of the pCTX-M3 plasmid and its involvement in spread of the extended-spectrum beta-lactamase gene blaCTX-M-3. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3789-95.
188. Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Scherer J, Haverstock DC, Heyd A. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1606-13.
189. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A metaanalysis. *Pediatrics.* 1999;104(5):e54.
190. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, Hoepelman AI, et al. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* 2010;27:379-85.
191. Gossius G, Vorland L. A Randomised Comparison of Single-Dose vs. Three-day and Ten-day Therapy with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Acute Cystitis in Women. *Scand J Infect Dis.* 1984;16(4):373-9.
192. Gossius G. The treatment of acute dysuria-frequency syndrome in adult women: double-blind, randomized comparison of three-day vs ten-day trimethoprim therapy. *Curr Ther Res.* 1985;37:34-42.
193. Goto T, Kitagawa T, Kawahara M, Hayami H, Ohi Y. Comparative study of single-dose and three-day therapy for acute uncomplicated cystitis. *Hinyokika Kyo.* 1999;45(2):85-9.
194. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):869-75.
195. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines (2015). http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf

196. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines (2013).http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf
197. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):139-45.
198. Graham JC, Galloway A. ACP Best Practice No 167: the laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol.* 2001;54(12):911-9.
199. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1390-2.
200. Greenberg JA, Newmann SJ, Howell AB. Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* adhesion in human urine: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2005;11/5:875-878.
201. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014;312(16):1677-84.
202. Group I-NUTIS. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:619-24.
203. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment. *Scand J Prim Health Care.* 2005;23(2):115-9.
204. Gu L, Wang H. Heparin blocks the adhesion of *E Coli* 0157:hd to human colonic epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369:1061-4.
205. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007855.
206. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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(5):e103-20.
207. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2207-12.
208. Gupta K, Hooton TM, Wobbe CL, Stamm WE. The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3-4):305-8.
209. Gupta K1, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 3;135(1):9-16.
210. Gupta N et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention, *Clin Infect Dis.* 2011;53, 60-7.
211. Gutiérrez-Castrellón P, Díaz-García L, de Colsa-Ranero A, Cuevas-Alpuche J, Jiménez-Escobar I. [Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract infections (UTIs) in adults: a systematic review with meta-analysis]. *Gac Med Mex.* 2015;151(2):225-44.1a
212. Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:11-20.
213. Habash MB; Van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol.* 1999;45:691-4.

214. Hammar N, Farahmand B, Gran M, Joelson S, Andersson SW. Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1287-92.
215. Hand K. Antibiotic stewardship. *Clin Med* 2013; 5:499-503.
216. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1576-83
217. Hauner H. *Deutscher Gesundheitsbericht.* 2007:7-11.
218. Henry D, Ellison W, Sullivan J, Mansfield DL, Magner DJ, Dorr MB, et al. Treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection with sparfloxacin versus ofloxacin. The Sparfloxacin Multi Center UTI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(9):2262-6.
219. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther.* 2002;24(12):2088-104.
220. Henry DC, Nenad RC, Irvani A, Tice AD, Mansfield DL, Magner DJ, et al. Comparison of sparfloxacin and ciprofloxacin in the treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection in women. Sparfloxacin Multicenter Uncomplicated Urinary Tract Infection Study Group. *Clin Ther.* 1999;21(6):966-81.
221. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18-23.
222. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):92-9.
223. Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *BMC Fam Pract.* 2016;17:72
224. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, et al. Adverse Reactions to Nitrofurantoin, analysis of 921 Reports. *Am J Med.* 1980;69:733-8.
225. Holmberg L, Boman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976. *Eur J Respir Dis.* 1981; 62:180-9.
226. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambay PA, Tenke P, Nicolle LE. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
227. Hooton TM, Johnson C, Winter C, Kuwamura L, Rogers ME, Roberts PL, et al. Singledose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(7):1479-83.
228. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(8):1308-12.
229. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 2013;369:1883-91.
230. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(6):583-9.
231. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *Jama.* 2005;293(8):949-55.
232. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468-74.

233. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343(14):992-7.
234. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17/4:259-68.
235. Hotchkiss AT, Nuñez A, Strahan GD, Chau HK, White AK, Marais JP, Hom K, Vakkalanka MS, Di R, Yam KL, Khoo C. Cranberry Xyloglucan: structure and inhibition of *Escherichia coli* adhesion to epithelial cells. *J Agric Food Chem.* 2015;63/23:5622-33.
236. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):773-80.
237. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
238. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105350.pdf.
239. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/02/WC500139223.pdf
240. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/02/WC500201745.pdf
241. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
242. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG97>. Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010.
243. <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>
244. <https://ars.rki.de>; Persönliche Kommunikation RKI Dr. Eckstein.
245. <https://www.auanet.org/education/guidelines/asymptomatic-microhematuria.cfm>
246. <https://www.qualitymeasures.ahrq.gov/summaries/summary/49502/urinary-tract-infection-admission-percentage-of-admissions-with-a-principal-diagnosis-of-urinary-tract-infection-per-100.000-population-ages-18-years-and-older>.
247. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen C-L, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):989–93.
248. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection.* 2007;35(5):339-45.
249. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(4):256-61.
250. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Management of urinary tract infections in female general practice patients. *Fam Pract.* 2005 Feb;22(1):71- 7.
251. Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM. Urinary tract infection in men. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42(7):360-6.
252. Hunt J, Waller G. The reliability of self-report of behaviours associated with recurrent urinary tract infection. *Brit J Urol.* 1994;74:308-10.
253. Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 2001;32(11):1608-14.
254. Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health.* 2007;40(5):418-24.
255. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456-64.

256. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther.* 2015;(4):433-58.
257. Immergut MA, Gilbert EC, Frensilli FJ, Goble M. The myth of the clean catch urine specimen. *Urology.* 1981;17(4):339-40.
258. IQWIG:<https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/bakteriurie-screening-bei-schwangeren-nutzen-unklar.6662.html>.
259. Iravani A CP, Maladorno D. Fleroxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1995 March 26-30; Vienna, Austria; 1995.
260. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43 Suppl A:67-75.
261. Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group [corrected]. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):485-94.
262. Iravani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med.* 1993;94(3A):89S-96S.
263. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 2:S120-6.
264. Jardin A, Cesana M. Randomized, double-blind comparison of single-dose regimens of rufloxacin and pefloxacin for acute uncomplicated cystitis in women. French Multicenter Urinary Tract Infection-Rufloxacin Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):215-20.
265. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus pipemidic acid multiple dose. *Infection.* 1990;18 Suppl 2:S89-93.
266. Jepson RG, et al. (2014). "Cranberries for preventing urinary tract infections." *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD001321.
267. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD001322.
268. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
269. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand.* 1988;223(5):469-77.
270. Jido TA. Urinary tract infections in pregnancy: evaluation of diagnostic framework. *Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation* 2014.; 25: 85–90.
271. Jido TA. Urinary tract infections in pregnancy: evaluation of diagnostic framework. *Saudi Saudi J Kidney Dis* 2014;25:85–90.
272. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:64-70.
273. Johnson JR, et al. Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. *J Infect Dis.* 1991;163(2):325-30.
274. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):473-8.

275. Jolkkonen S, Paattiniemi EL, Karpanoja P, Sarkkinen H. Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(9):3117–21.
276. Kaase M, Carbapenemasen bei Gram-negativen Erregern in Deutschland, *Bundesgesundheitsbl.* 2012;55:1401-4.
277. Kadiri S, Ajayi SO, Toki RA. Quinolones for short-term treatment of uncomplicated urinary tract infection. *East Afr Med J.* 1999;76(10):587-9.
278. Kadkhoda K, Manickam K, Degagne P, Sokolowski P, Pang P, Kontzie N, et al. UF-1000i flow cytometry is an effective screening method for urine specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69(2):130–6.
279. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(6):1005-10.
280. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
281. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:49-52.
282. Karam D, Amgar A, Bourlioux P. Inhibition of bacterial adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* strains by the urine of patients treated with nitrofurantoin. *Pathol. Biol. (Paris).* 1988;36:452-5.
283. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
284. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med.* 1960;105:194-8.
285. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2005;118(11):1196-207.
286. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):897-900.
287. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJ, Langenveld J, Woiski M, Oudijk MA, van der Ven JE, Vlegels MT, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Geerlings SE. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33.
288. Kern MB, Klemmensen T, Frimodt-Moller N, Espersen F. Susceptibility of Danish *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(4):513-6.
289. Kim G, Gerich JE, Salsali A, et al. Empagliflozin (EMPA) increases genital infections but not urinary tract infections (UTIs) in pooled data from four pivotal phase III trials. *Diabetes.* 2013;62(Suppl 1): Abstract 74-LB
290. Klausner HA, Brown P, Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(11):2637-45.
291. Klingeberg A, Willrich N, Feig M, Noll I, Oberdorfer K, Krenz-Weinreich A, Emrich D, Kalka-Moll W, Eckmanns T, Zill E. Resistance profiles of community-acquired urinary tract infections in Germany (SARHA study) DGHM Abstract Band 2017, 593/PRP, S. 237.

292. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet, G. Toward A Simple Diagnostic Index for Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Ann Fam Med* 2013;442-51.
293. Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJ, Kessels AG, ter Riet G. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract.* 2012;29(6):659-70.
294. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:600-4.
295. Kouri T, Fogazzi, G, Gant, V, Hallander, H, Hofmann, W, Guder, WG. European urine analysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60 Suppl(231):1-96.
296. Kramer A, Gutenbrunner C, Schultheiss HM. Untersuchungen über die Häufigkeit von Harnwegsinfektrezidiven vor und nach urologischen Kuren. *Z Phys Med Baln Med Klin.* 1990;19:314-9.
297. Kranjcec B, et al. "D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial." *World J Urol.* 2014;32(1):79-84.
298. Krankenkassen BdÄu. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). B. d. Ä. u. Krankenkassen. 2007.
299. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):279-82.
300. Kresken M, Körber-Irrgang B, Naber KG. In-vitro-Aktivität von Nitroxolin gegen *Escherichia coli* und andere uropathogene Erreger – klinischer Stellenwert. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2015;44:1–6.
301. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol.* 1993;149(5):1046-8.
302. Kuehle T, Goetz K, Laux G, Gutscher A, u. a. Antibiotics in urinary-tract infections. sustained change in prescribing habits by practice test and self-reflection: a mixed methods before-after study. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:522–6.
303. Kunin C. Urinary tract infections. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997.
304. Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaïou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short- versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2008;30(10):1859-68.
305. Landes RR, Melnick I, Hoffman AA. Betadine ointment topically applied to urethral meatus for prevention of recurring urinary tract infections in females. In: Polk HC, Ehrenkranz NJ (eds). *Therapeutic advances and new clinical implications: medical and surgical antisepsis with Betadine microbicides.* Purdue Frederick Company, Purdue. 1972;149-51.
306. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Curr Ther Res.* 1993;53/4:441-3.
307. Laufer B. Infektanfälligkeit bei Frauen. *Dtsch med Wochenschr.* 1993;118:1782.
308. Lavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic acid: An effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 2007; 51:1534-41.
309. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol.* 2006;13(4):350-3.
310. Lecomte F, Allaert, FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycin trometamol. Analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Médecine et Maladies infectieuses.* 1996;26:338-43.
311. Lecomte F, Allaert, FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): Analysis of 15 comparative trials on 2.048 patients. *Giorn It Ost Gin.* 1997;19:399-404.

312. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, Park KH, Choi EH, Shin HY, Kim EC, Lee HJ, Ahn HS. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(3):629-37.
313. Lee SB, et al. "Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections." *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003265.
314. Leigh AP, Nemeth MA, Keyserling CH, Hotary LH, Tack KJ. Cefdinir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 2000;22(7):818-25.
315. Lema VM. Urinary tract infection in young healthy women following heterosexual anal intercourse: case reports. *Afric J Reproduct Health.* 2015;19/2:134-139.
316. Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2002;9(2):141-7.
317. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Blok HE, Box AT, Peters ED, Weersink AJ, Verhoef J. Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(11):785-91.
318. Ley K, Laudanna C, Cybulsky M, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007;7:678–89.
319. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2537-40.
320. Linnebur SA, Parnes BL. Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment. *Ann Pharmacother.* 2004;38:612-6.
321. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven H, Huber J, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:192-5.
322. Lipsky BA, Inui TS, Plorde JJ, Berger RE. Is the clean-catch midstream void procedure necessary for obtaining urine culture specimens from men? *Am J Med.* 1984;76(2):257-62.
323. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, Hackett R, Berger RE. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis.* 1987;155(5):847-54.
324. Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Mulee M, Moore MV. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ.* 2010;340:b5633.
325. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Arscott A, Turner D, Mullee M. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c199.
326. Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Mullee M. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. *Br J Gen Pract.* 2010;60:495–500.
327. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Mullee M. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract.* 2006;56(529):606-12.
328. Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Turner D, Leydon GM, Arscott A, Mullee M. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess.* 2009; DOI: 10.3310/hta13190

329. Ludwig M, Hoyme UB, Weidner W. Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau - Antibiotische Langzeitprophylaxe. *Urologe*. 2006;45:436-42.
330. Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai*. 2002;85(8):922-7.
331. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, Duc Vy N, Mignini L, Festin M, Prasertcharoensuk W, Limpongsanurak S, Liabsuetrakul T, Sirivatanapa P; World Health Organization Asymptomatic Bacteriuria Trial Group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113:339-45.
332. Lumsden L, Hyner GC. Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infection. *Women & Health*;1985;10/1:79-86.
333. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD001535.
334. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorka O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1354-60.
335. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 638-56.
336. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):435-40.
337. MacKenzie KR, Aning JJ. Managing lower urinary tract symptoms in men. *The Practitioner*. 2016;260 /1792:11-16.
338. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol*. 1997;80 Suppl 1:10-3.
339. Madsen PO. Treatment of urinary tract infections with cefotaxime: noncomparative and prospective comparative trials. *Rev Infect Dis*. 1982;4 Suppl:S416-20.
340. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:53-9.
341. Martinez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):1082-5.
342. May AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock*. 2000;14(3):259-64.
343. May M, Brookman-Amisshah S, Hoschke B, Gilfrich C, Braun KP, Kendel F. Post-void residual urine as a predictor of urinary tract infection - is there a cutoff value in asymptomatic men? *J Urol*. 2009;181: 2540-4.
344. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med*. 1999;106(3):292-9.
345. McDermott S, Callaghan W, Szwejbka L, Mann H, Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstet Gynecol*. 2000;96(1):113-9.
346. McDermott S, Daguise V, Mann H, Szwejbka L, Callaghan W. Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections. *J Fam Pract*. 2001;50(5):433-7.
347. Mclsaac WJ, Hunchak CL. Overestimation Error and Unnecessary Antibiotic Prescriptions for Acute Cystitis in Adult Women. *Med Decis Making*. 2011;31(3):405-11

348. McIsaac WJ, Low DE, Biringer A, Pimlott N, Evans M, Glazier R. The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use. *Arch Intern Med.* 2002;162(5):600-5.
349. McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2201-6.
350. McMurdo M ET, et al. (2009). "Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women." *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(2):389-95.
351. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1076-9.
352. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2011; 12:111.
353. Meiland R, Geerlings SE, Hoepelman AI. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs.* 2002;62(13):1859-68.
354. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2006;166(20):2222-7.
355. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff,Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):590-6.
356. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med.* 2013;20:631-45.
357. Melekos MD, Asbach H, Gerharz E, Zarakovitis I, Weingärtner K, Naber K. Postintercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol.* 1997;101:935-9.
358. Menday AP. Comparison of pivmecillinam and cephalexin in acute uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13(3):183-7.
359. Menday AP. Symptomatic vaginal candidiasis after pivmecillinam and norfloxacin treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(4):297-300.
360. Metlay JP, Strom BL, Asch DA. Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(4):963-70.
361. Meyer E et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and antibiotic resistance, 2001 – 2008, *Crit Care* 2010;14:R113.
362. Micromedex Solutions 2016. Truven health Analytics.
363. Mignini LMD, Carroli GMD, Abalos E, Widmer MMD, Amigot S, Nardin JMMD, et al. Accuracy of Diagnostic Tests to Detect Asymptomatic Bacteriuria During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113:346-52.
364. Millar L, DeBuque L, Leialoha C, Grandinetti A, Killeen J. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):601-4.
365. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med.* 2011;4:333-43.
366. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 1998;10(1):39-47.

367. Mishra B, Srivastava R, Agarwal J, Srivastava S, Pandey A. Behavioral and Psychosocial Risk Factors Associated with First and Recurrent Cystitis in Indian Women: A Case-control Study. *Indian J Community Med.* 2016;41(1):27-33.
368. Mobley HL, Alteri CJ. Development of a vaccine against *Escherichia coli* urinary tract infections. *Pathogens.* 2016; 5(1);DOI: 10.3390/pathogens5010001.
369. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014.;311:844–54.
370. Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(12):e843-9.
371. Monsen TJ, Holm SE, Ferry BM, Ferry SA. Mecillinam resistance and outcome of pivmecillinam treatment in uncomplicated lower urinary tract infection in women. *APMIS.* 2014;122(4):317-23.
372. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post menopausal women. *J Gen Intern Med.* 2008;23/5:595-9.
373. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):317–23.
374. Moorman CN, Fowler JE. Impact of site release vaginal pH-buffer cream on introital colonization by gram-negative bacilli. *J Urol.* 1992;147:1576-8.
375. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with Microscopy. *Acta Pædiatrica.* 2010; 99:581–4.
376. Morris RW, Watts MR, Reeves DS. Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual. *Lancet.* 1979;2(8134):158-9.
377. Mouton, Y.J. and C. Beuscart, Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36 Suppl A: 145-56.
378. Naber KG, Allin DM, Clarysse L, Haworth DA, James IGV, Raini C, Schneider H, Wall A, Weitz P, Hopkins G, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 400mg as a single shot or 200mg once daily for 3 days is as effective as ciprofloxacin 250 mg twice daily for the treatment of patients with uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23: 596- 605.
379. Naber KG, Bartnicki A, Bischoff W, Hanus M, Milutinovic S, van Belle F, et al. Gatifloxacin 200 mg or 400 mg once daily is as effective as ciprofloxacin 500 mg twice daily for the treatment of patients with acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23 Suppl 1:S41-53.
380. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol.* 2001;40(5):576-88.
381. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33/2:111-9.
382. Naber KG, Fischer M, Kresken M. Pefloxacin single-dose in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women: a meta-analysis of seven clinical trials. *Int J Antimicrob Agents.* 1994;4:197-202.
383. Naber KG, Hauke W. Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice. *Chemother J.* 2001;10:29-34.

384. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection*. 1993;21(1):34-9.
385. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Redman R. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option to switch to oral therapy for the treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3782-92.
386. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroloxline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2014;14:628-43.
387. Naber KG, Pupperl H, Schultheis H, Ahrens T, Maly V, Zimmermann W. Korrelation zwischen Labordaten und der klinischen Wirksamkeit am Beispiel von β -Lactamaseproduzierenden Erregern. In: Wiedemann B, editor. *Verh Ber Symposium der Arbeitsgemeinschaft Resistenz in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV "Die Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika"*; 1980 28.02.-01.03.1980; Bad Honnef.
388. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(2):95-103.
389. Naber KG, Schito GC, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *European Urology*. 2008;54:164-78.
390. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe. *Res Rep Urol*. 2013;39-46.
391. Naber KG. The relevance of the urine sampling method on the amount of bacteriuria. *First International Symposium: Clinical evaluation of drug efficacy in UTI*; 1989; Tokyo: Amsterdam 1990;1989.
392. Neringer R, Forsgren A, Hansson C, Ode B. Lomefloxacin versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: three-day versus seven-day treatment. The South Swedish Lolex Study Group. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(6):773-80.
393. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler jr. JE, Zeitlin S, O'Leary MP, Pontari MA, Schaeffer AJ, Landis JR, Nyberg L, Kusek JW, Propert KJ. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006;176:119-24.
394. Nickel JC. Prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh. urology*. 10th ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier–Saunders, 2012:327-356 *Infection*. 1992;20/Suppl 3:203-5.
395. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
396. Nicolle LE, DuBois J, Martel AY, Harding GK, Shafran SD, Conly JM. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with 3 days of lomefloxacin compared with treatment with 3 days of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(3):574-9.
397. Nicolle LE, Friesen D, Harding GK, Roos LL. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992; impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):1051-6.
398. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487-92.
399. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:42-8.

400. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):367-94.
401. Nicolle LE. Cranberry for Prevention of Urinary Tract Infection? *JAMA.* 2016;316(18):1873-74.
402. Nicolle LE. Cranberry for Prevention of Urinary Tract Infection? *JAMA.* 2016;316(18):1873-74.
403. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1252-4.
404. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
405. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women. *Infection.* 1992; 20/Suppl 3:203-5.
406. Nicolle LE. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982;146/5:579-83.
407. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(1):49-53.
408. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, Jakobsen L, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Role of urinary Cathelicidin LL-37 and human defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infect Immun.* 2014;82/4:1572-8.
409. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(9):2850-8.
410. Norden CW, Kass EH. Bacteriuria of pregnancy—a critical appraisal. *Annu Rev Med.* 1968;19:431-70.
411. Notelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: A simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas.* 1995; 22/Suppl:S31-3.
412. Novak R, Powell K, Christopher N. Optimal diagnostic testing for urinary tract infection in young children. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(3):226-30.
413. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e1121–4.
414. Nyholm JL, Brost BC, Watson WJ. Maternal hydration status affects renal pelvic-calyceal diameter in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(3):157-9.
415. Nys S, van Merode T, Bartelds AI, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):955-8.
416. Ode B, Broms M, Walder M, Cronberg S. Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis. *Acta Med Scand.* 1980;207(4):305-7.
417. Oelschläger T, Fünfstück R. Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau. *Urologe.* 2006;4:412-20.
418. Ölschläger TA, Pfister W. Epidemiologie und mikrobiologische Aspekte der Harnwegsinfektionen. *Med Welt.* 2012;4:171-4.
419. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2459-63.
420. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol.* 2001;11(1):55-9.
421. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S19-31.

422. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):433-47.
423. Palou J, Angula JC, Ramón de Fata F, García-Tello A, González-Enguita C, Boada A, Sanz M; en representación de los investigadores del ensayo clínico MONE-14. [Randomized comparative study for the assessment of a new therapeutic schedule of fosfomicin trometamol in postmenopausal women with uncomplicated lower urinary tract infection]. *Actas Urol Esp*. 2013;37(3):147-55.
424. Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med*. 2013;31(7):1092-7.
425. Parsons SR, Cornish NC, Martin B, Evans SD. Investigation of uncomplicated recurrent urinary tract infections in women. *J Clin Urol*. 2016; DOI:10.1177/12051415815608530.
426. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM Jr, Koch GG, Hertz-Picciotto I, Irwin DE. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. *J Perinatol*. 1999;19(7):488-93.
427. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:S341-5.
428. Pattaragarn A, Alon US. Urinary tract infection in childhood. Review of guidelines and recommendations. *Minerva Pediatr*. 2002;54(5):401-13.
429. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254-60.
430. Perichon B, Courvalin P, Galimand M. Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(7):2464-9.
431. Perrota C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database System Rev* 2008; 2:CD005131.
432. Peterson J et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg oncedaily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 2008;71(1):17-22.
433. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 2008;71(1):17-22.
434. Pezzlo M. Urine culture procedure. In: HDI, editor. *Microbiology procedures handbook*. 2 ed. Washington D.C: American Society of Microbiology. 2004;3-12.
435. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J Urol*. 1977;118(2):292-5.
436. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a review. *Int Urogynecol J*. 1991;2:156-60.
437. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:810-814.
438. Piechota H. Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau. *Der Allgemeinarzt* 2013; 35/20:13-18.
439. Piipo T, Pitkälä T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Curr Ther Res*. 1990;47:644-53.
440. Pimentel FL, Dolgner A, Guimaraes J, Quintas M, Mario-Reis J. Efficacy and safety of norfloxacin 800 mg once-daily versus norfloxacin 400 mg twice-daily in the treatment of

- uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, randomized clinical trial. *J Chemother.* 1998;10(2):122-7.
441. Pinart M, Kranz J, Jensen K, Proctor T, Naber K, Kunath F, Wagenlehner F, Schmidt S. Optimal dosage and duration of Pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.012>.
442. Pinggera GM, Feuchtner G, Frauscher F, Rehder P, Strasser H, Bartsch G, Herwig R. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *Eur Urol* 2005;47/2:243-9.
443. Piroth L, Aube´ H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of Extended-Spectrum b-Lactamase–Producing *Klebsiella pneumoniae*: Are b-Lactamase Inhibitors of Therapeutic Value? *Clin Infect Dis.* 1998;27:76–80.
444. Poretsky L, Moses AC. Hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole therapy. *Diabetes Care.* 1984;7(5):508-9.
445. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1297-302.
446. Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin versus other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women. A systematic review and meta-analysis. *Amer J Obstet Gynecol.* 2016; doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.040.
447. Qualität diagnostischer Proben. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. 2003
448. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003597.
449. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;(14):1233-7.
450. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis.* 2002;34(9):1165-9.
451. Raz R, Colodner R, Rohanna Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of Estriol-containing vaginal pessaries and Nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1362-8.
452. Raz R, Gronich D, Ben-Israel Y, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel. *J Am Med Dir Assoc.* 2001;2(6):275-8.
453. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(9):2200-1.
454. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753-6.
455. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:45-7.
456. Reves RR, Fong M, Pickering LK, Bartlett A, 3rd, Alvarez M, Murray BE. Risk factors for fecal colonization with trimethoprim-resistant and multiresistant *Escherichia coli* among children in day-care centers in Houston, Texas. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(7):1429-34.

457. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: For the Duration— Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*. *CID* 2008;46:491-6.
458. Richard G dC, Ruoff G, Corrado M, Fowler C. Short-course levofloxacin (250 mg qid) vs ofloxacin (200 mg bid) in uncomplicated UTI: a double-blind, randomized trial. Abstract. 6th Int Symp New Quinolones; Nov 15-17, 1998; Denver, Colorado, USA; Nov 15-17, 1998.
459. Richard GA, DeAbate CA, Ruoff GE, Corrado M, Fowler CL, Morgan N. A doubleblind, randomised trial of the efficacy and safety of short-course, once-daily levofloxacin versus ofloxacin twice daily in uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin Pract.* 1998;9:323-9.
460. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology.* 1998;52(1):51-5.
461. Richard GA, Mathew CP, Kirstein JM, Orchard D, Yang JY. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology.* 2002;59(3):334-9.
462. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;331(7509):143.
463. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):629-40.
464. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med.* 2006;12(1):83-8.
465. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourology and Urodynamics* 2011;30:754-7.
466. Rodhe N, Molstad S, Englund L, Svardsudd K. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract.* 2006;23(3):303-7.
467. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, et al. Riskfactors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(2):180-3.
468. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):37-45.
469. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):576-82.
470. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):287-92.
471. Rothberg MB, Wong JB. All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing sitespecific management algorithms. *J Gen Intern Med.* 2004;19(5 Pt 1):433-43.
472. Rudenko N, Dorofeyev, A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by longterm administration of fosfomycin trometamol. *Drug Research.* 2005;55:420-7.
473. S1-Leitlinie 059/006: STI/STD – Beratung, Diagnostik und Therapie aktueller Stand: 07/2015
474. S1-Leitlinie: Harnwegsinfekt – Bildgebende Diagnostik AWMF Register Nr.064/007. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/064-007.html>.

475. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus AWMF-Registernummer 092/001. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf
476. Sachse D. Therapie chronisch-rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin. *Therapiewoche* 1984; 34:228-30.
477. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J.* 2002;19(1):19-22.
478. Santos JF, Ribeiro RM, Rossi P, Haddad JM, Guidi HG, Pacetta AM, et al. Urinary tract infections in pregnant women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(3):204-9.
479. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161(1): 207-11.
480. Schilcher H, Vahlensieck W. *Phytotherapie in der Urologie.* Hippokrates Stuttgart, 2. Auflage (2001).
481. Schito GC. Why Fosfomycin-Trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:79-83.
482. Schmiemann G, Gagyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice-an observational study. *BMC Urology.* 2012;12:33
483. Schmiemann G, Noll J, Hoffmann F. Resistenzprüfung bei Harnwegsinfektionen: eine Barriere für die Leitlinienimplementierung. *Der Urologe* 2016;55(4):514–9.
484. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7:CD009279.
485. Schneeberger C, Stolk RP, Devries JH, Schneeberger PM, Herings RM, Geerlings SE. Differences in the pattern of antibiotic prescription profile and recurrence rate for possible urinary tract infections in women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Jul;31(7):1380-5.
486. Schneeberger C, van den Heuvel ER, Erwich JJ, Stolk RP, Visser C, Geerlings S. Contamination Rates of Three Urine-Sampling Methods to Assess Bacteriuria in Pregnant Women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):299-305.
487. Schneider PF, Riley TV. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(1):51-4.
488. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20- 7.
489. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1177-82.
490. Scholz H, Naber KG. [Classification of oral cephalosporins. Expert group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG)]. *Med Monatsschr Pharm.* 2000;23(1):2-5.
491. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD008772.
492. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . SIGN 88 Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. 2012; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf> .
493. Semeniuk H, Church D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol.* 1999;37(9):3051-2.
494. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finish Study Group For Antimicrobila Resistance. The effect of changes in the consumption of makrolide antibiotics on Erythromycin resistance group A Streptococci in Finland. *N Engl J Med.* 1997; 337:441-6.
495. Shaheen et al. Clinical evaluation of herbal coded formulation Gran-off to Urixin in the treatment of urinary tract infection. *Pak. J. Pharm. Sci.,* 2015; 557-9.

496. Shang YJ, Wang QQ, Zhang JR, Xu YL, Zhang WW, Chen Y, Gu ML, Hu ZD, Deng AM. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening. *Clinica Chimica Acta*. 2013;424:90–5.
497. SIGN checklists: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
498. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update. of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:881-91.
499. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD000490.
500. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A, et al. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):63-8.
501. SO`Neill M, Hertz-Picciotto I, Pastore LM, Weatherley B. Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(3):226-33.
502. Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):438-44.
503. Spahn M, Bader P, Westermann D, Echte D, Frohneberg D. Bladder carcinoma during pregnancy. *Urol intern*. 2005;74/2:153-159.
504. Spanish Association of Paediatric Nephrology, Spanish Association of Paediatrics Spanish Association of Paediatrics for Primary Health Care, Spanish Association for Paediatric Surgery Spanish Association for Infectious Diseases and Clinical Microbiology Spanish Association for Paediatric Radiology Spanish Association for Paediatric Emergency. Clinical practice guideline for urinary tract infection in children. 2011. 259 p. (SNS Clinical Practice Guidelines: I+CS; no. 2009/01
505. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33 Suppl A:121-9.
506. Spielmann H, Steinhoff, R. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart, Jena, Ulm, Lübeck: Gustav Fischer; 1998.
507. Stamm W. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T, editor. *Urinary tract infections*. Basel: Karger; 1997:46-7.
508. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med*. 1982;307(8):463-8.
509. Stamm WE, McKeivitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1987;106(3):341-5.
510. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:80S-4S.
511. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87/2:143-150.
512. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. 1999;21(11):1864-72.
513. Stein JC, Navab B, Frazee B, Tebb K, Hendey G, Maselli J, Gonzales R. A randomized trial of computer kiosk-expedited management of cystitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18(10):1053-9.
514. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgül S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015Mar;67(3):546-58.

515. Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(6):841-3.
516. Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case-control study with multivariate analysis for other risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):781-7.
517. Su SB, Wang JN, Lu CW, Guo HR. Reducing urinary tract infections among female clean room workers. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15/7:870-876.
518. Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(2):101-14.
519. Sundqvist M, Geli P, Andersson DI, Sjölund-Karlsson M, Runeheggen A, Cars H, Abelson-Storby K, Cars O, Kahlmeter G. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):350-60.
520. Sundvall PD, Elm M, Ulleryd P, Mölstad S, Rodhe N, Jonsson L, Andersson B, Hahn-Zoric M, Gunnarsson R. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents. *BMC Geriatrics.* 2014;14:88
521. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(4):352-8.
522. Takahashi S, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother.* 2013 ;19(1):112-7.
523. Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):734-9.
524. Talan DA, Naber KG, Palou J, Elkharrat D. Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Suppl 1:S54-66.
525. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2000;283(12):1583-90.
526. Tamayo T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes.* 2016;9-17.
527. Tängdén T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O (2011) Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 66(5):1161-7.
528. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebcke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012;62(3):534-42.
529. Tincello DG, Richmond DH. Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. *BMJ.* 1998;316(7129):435-7.
530. Torres-Gonzalez P. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. *PLoS One* 2015.
531. Turner D, Little P, Raftery J, Turner S, Smith H, Rumsby K, Mullee M; UTIS group. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c346.
532. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):34-9.

533. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:89-93.
534. University of Michigan. Faculty Group Practice. Quality Management Programm. Urinary tract infection. <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti.html>. *Urologie Scan 2/4*, 2015:265-76.
535. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*; 2001;35:112-116.
536. Vahlensieck W jr. Prophylaxemaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen. In: Hofstetter A (Hrsg) *Urogenitale Infektionen*. Springer Berlin Heidelberg New York 1999; 215-39.
537. Vahlensieck W, Bauer H-W, Hoyme UB, Ludwig M, Naber K-G, Wagenlehner F, Weidner W. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2007;36/10:501-13.
538. Vahlensieck W, Bauer H-W, Piechota HJ, Ludwig M, Wagenlehner F. Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Urologe*. 2014;53/10:1468-75.
539. Vahlensieck W, Bauer H-W. Vorbeugende Therapie chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Med Welt*. 2012;63:185-190.
540. van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. NIVEL in 2004 Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
541. van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*. 2001;57(6):1068-72.
542. van Merode T, Nys S, Raets I, Stobberingh E. Acute uncomplicated lower urinary tract infections in general practice: clinical and microbiological cure rates after three- versus five-day treatment with trimethoprim. *Eur J Gen Pract*. 2005;11(2):55-8.
543. van Nieuwkoop C et al. Predicting the Need for Radiologic Imaging in Adults with Febrile Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis* 2010;51(11):1266–72.
544. van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Assendelft WJ, Elzevier HW, u. a. Treatment duration of febrile urinary tract infection (futirst trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 131.
545. van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci*. 1993;15(6):257-62.
546. van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80. De standaard en wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (*Huisarts Wet* 2005(8):341-52.
547. van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. NHG-Standaard Urineweginfecties *Huisarts Wet*. 2013;56(6):270-80.
548. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD002256.
549. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD002256.
550. Verest LF, van Esch WM, van Ree JW, Stobberingh EE. Management of acute uncomplicated urinary tract infections in general practice in the south of The Netherlands. *Br J Gen Pract*. 2000;50(453):309-10.

551. Villar J, Widmer M, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD002256. 2000; (2): CD000491.
552. Vogel F, Naber KG, Adam D, Bodmann KF, Lebert C, Rodloff A, Sörgel F, Graninger G, Lehn N, Wacha H, Wiedemann B. Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone. *Arzneimitteltherapie*. 2005;23:130-6.
553. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ*. 2004;170(4):469-73.
554. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis*. 1985;17(3):277-83.
555. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Bärnmann B, Weidner W, Wagenlehner CM, Straubinger M, Blenk H, Pfister W, Kresken M, Naber KG. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:713-21.
556. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, Watermann D, Naber KG. [National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*. 2011;50(2):153-69.
557. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754-62.
558. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015;385(9981):1949-56.
559. Wagenlehner FME, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Naber KG, Piechota HJ. Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen. *Urologe*. 2011;50:1248-56.
560. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, Savov O, Gulaco L, Schito G, Naber KG. Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. *Urologe*. 2010;49:253-61.
561. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, Chen WT, Lee CC, Chen SC. Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(13): 988-996.
562. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, v. Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. For the EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J* 2016;375(4):323-34.
563. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745- 58.
564. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y (2003) Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis*. 9(11):1415-22.
565. Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31/Suppl 1: S91-95.
566. Wells WG, et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and

- ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2: 67-74.
567. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, Ma N, Xiao Y, Wang H. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. *Microbes Infect.* 2010;12(10):710-5.
568. Wenderlein M. Lokale Östrialtherapie. *Dtsch Ärztebl* 2010;107/47:841
569. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations are risk factors for the isolation of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):2010-16.
570. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):4.
571. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 11;11:CD000491.
572. Willemsen I, Cooper B, van Buitenen C, Winters M, Andriess G, Kluytmans J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3763-9.
573. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:240–50.
574. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1150-8.
575. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:219.e1-6.
576. Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipstick under daily practice conditions. *Fam Pract.* 2003;20(4):410-2.
577. Wong ES, McKeivitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):302-7.
578. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR.* 2006;55(30):1-94.
579. Wright SW, Wrenn KD, Haynes ML. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Intern Med.* 1999;14(10):606-9.
580. Xu RY, Liu HW, Liu JL, Dong JH. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urology.* 2014;14:45.
581. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3354-60.
582. Yoon I, Han DS, Ha US, Lee SJ, Sohn DW, Kim HW, Han CH, Cho YH. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int.* 2013; 1(2): 89–93.
583. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007182.
584. Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX®- A new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clinica Chimica Acta.* 411 2010;147–154.
585. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, et al. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and

- ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(4):1089-92.
586. Zhong YH, et al. "Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study." *J Int Med Res.* 2011;39(6):2335-43.
587. Ziaei S, Ninavaei M, Faghihzadeh S. Urinary tract infection in the users of depotmedroxyprogesterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):909-11.
588. Zwirner M, Bialek R, Roth T, Lorenz T, Ballies U, Erichsen H, Krenz-Weinreich A, Friedrichs A, Wencke A, Sühling P, Schubert S, Fickenscher H. Vorläufige Zitierweise: Kongressabstract DGHM 2016. Local resistance profile of bacterial isolates in uncomplicated urinary tract infections (LORE study).