

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Förderkennzeichen:	01VSF21020
Akronym:	S3-LL HWI
Projekttitel:	Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen
Autoren:	Wagenlehner, F.; Kröger, G.; Schmidt, S.
Förderzeitraum:	1. Februar 2022 – 31. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	2
II. Abbildungsverzeichnis	2
III. Tabellenverzeichnis.....	2
1. Zusammenfassung	3
2. Beteiligte Projektpartner	4
3. Projektziele.....	4
4. Projektdurchführung.....	5
5. Methodik.....	6
6. Projektergebnisse	11
7. Diskussion der Projektergebnisse	12
8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	13
9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	14
10. Literaturverzeichnis	14
11. Anhang	15
12. Anlagen	15

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CME	Continuing Medical Education
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HWI	Harnwegsinfektionen
ICA	ICA-Deutschland e.V. Förderverein Interstitielle Cystitis
MICA	Multinational Interstitial Cystitis Association
MVZ	Medizinische Versorgungszentren
OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine
PRO	Patient Relevant Outcomes
RCT	Random Controlled Trial

II. Abbildungsverzeichnis

Keine Einträge.

III. Tabellenverzeichnis

Keine Einträge.

1. Zusammenfassung

Hintergrund (Ausgangslage und Ziele/Fragestellungen)

Der Fachbereich Urologie steht an dritter Stelle bei dem hierzulande verordneten Volumen von Antibiotika. Hier besteht noch ein großes Verbesserungspotenzial im Sinne der „Antibiotic Stewardship“, dem rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika. Antibiotikaresistenzen sind ein zunehmendes globales Problem, das auch in Deutschland zu erheblichen Herausforderungen und Kosten im Gesundheitssystem führt. Die beiden wichtigsten unmittelbaren Ursachen für die Besorgnis sind das Auftreten von Bakterienstämmen, die gegen eine breite Palette von bisher wirksamen Antibiotika resistent sind, und der Mangel an neuen Wirkstoffen für den klinischen Einsatz, welcher in den nächsten Jahren zu erwarten ist. Gram-negative Bakterien, insbesondere *Escherichia coli*, sind für die meisten Infektionen verantwortlich und Studien haben gezeigt, dass die Sterblichkeit bei schweren Infektionen mit multiresistenten Bakterienstämmen dieser Organismen deutlich erhöht ist (Wagenlehner, F. M., 2013). Daher ist es unabdingbar, dass stets aktuelle und hochwertige evidenzbasierte Empfehlungen für eine rationale Verschreibung von Antibiotika für die Therapie der Harnwegsinfektionen überarbeitet werden und dass diese allen in Frage kommenden Behandlern zeitnah zur Verfügung gestellt werden.

In dieser Leitlinienaktualisierung wurde der neuste Wissensstand zu Nutzen und Schaden der verschiedenen Wirkstoffklassen der Antibiotikatherapie evaluiert und in die klinischen Empfehlungen eingearbeitet. Es wurde geprüft, ob es neben der Antibiotikatherapie wirksame Alternativen (z. B. keine Behandlung oder symptomatische Behandlung) gibt, und welche Indikationen eine Antibiotikatherapie erfordern. Die Empfehlungen wurden dabei, wie bislang auch, spezifisch für bestimmte Patientengruppen aufgearbeitet (Schwangere, Patienten mit Diabetes mellitus, Frauen in der Postmenopause, Frauen in der Prämenopause, jüngere Männer, Personen mit häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen). Neu hinzu kam die Gruppe der geriatrischen Patienten (s. Kapitel 3). Die aktualisierten, evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen sollen dabei nachhaltig den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz antimikrobieller Substanzen steuern und damit zur Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika bei fehlender Indikation beitragen bzw. einen unangemessenen Einsatz bestimmter Antibiotikaklassen verhindern und damit langfristig die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen reduzieren und darüber hinaus ebenfalls die Compliance und das Empowerment der Patienten zu stärken.

Methodik

Nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (AWMF, 2020) wurde eine Aktualisierung der medizinischen S3-Leitlinie HWI aus dem Jahr 2017 (AWMF, 2017) durchgeführt. Basierend auf den Inhalten der ärztlichen Leitlinie und sich orientierend an den methodischen Vorgaben der AWMF (ÄZQ, OL, & AWMF-IMWi, 2019), wurde darüber hinaus eine laienverständliche Patientenleitlinie erstellt.

Ergebnisse

Es liegen insgesamt vier aktualisierte und zwei neue Dokumente (Langversion, Kurzversion, Leitlinienreport, Evidenztabelle, Patientenleitlinie, Patientenleitlinienreport) hinsichtlich der Projektergebnisse vor.

Die alte Leitlinie von 2017 ist mitsamt den dazugehörigen Evidenztabelle sowie dem Leitlinienreport ebenfalls noch über die AWMF-Seite abrufbar, da im Rahmen der Aktualisierung teilweise auf die alten Ergebnisse Bezug genommen wird.

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie wurden final 127 Empfehlungen und Statements verfasst. Mit 74 evidenzbasierten und 53 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil der evidenzbasierten Empfehlungen bei 58 % und entspricht damit der Empfehlung der AWMF Leitlinien- Kommission.

Diskussion

Mit der aktualisierten Leitlinie konnten Therapie-Optionen bei Harnwegsinfektionen verbessert und das Bewusstsein für die Entstehung von Antibiotikaresistenzen unter praktizierenden Ärztinnen und Ärzten sowie bei Patientinnen und Patienten gestärkt werden. Ebenfalls soll die Patientenleitlinie zukünftig das Empowerment und Compliance der betroffenen Patienten nachhaltig verbessern.

2. Beteiligte Projektpartner

Name	Institution	Telefon, E-Mail	Verantwortlichkeiten/ Rolle
Gesa Kröger *	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Telefon: 030-8870833-15 E-Mail: kroeger@dgu.de	Projektleitung/Konsortialführung, Mitglied der Steuergruppe
Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen	Telefon: +49(0)641-985-44500 E-Mail: florian.wagenlehner@chiru.med.uni-giessen.de	Medizinischer Koordinator und Vorsitz der Steuergruppe
PD Dr. Jennifer Kranz	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) Universitätsklinikum Aachen, AÖR Pauwelsstraße 30 52074 Aachen	Telefon: +49 (0) 241 80 89374 E-Mail: jkranz@ukaachen.de	Mitglied der Steuergruppe
PD Dr. Guido Schmiemann	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) Universität Bremen Institut für Public Health und Pflegeforschung	Telefon: +49 421 218 68815 E-Mail: schmiemann@uni-bremen.de	Mitglied der Steuergruppe

* fachliche Ansprechpartnerin für Rückfragen nach Projektende

3. Projektziele

Die Antragsteller bezweckten eine zweite Aktualisierung (erstmalig aktualisiert in 2017) und inhaltliche Erweiterung der AWMF S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“, um die neuste Evidenz in den klinischen Empfehlungen und Statements berücksichtigen zu können.

Insgesamt sind nur spärlich Daten zum Antibiotic Stewardship (s. Punkt 1) im ambulanten Bereich vorhanden. Um einen wesentlichen Beitrag dafür zu schaffen, hat diese Leitlinie den Versuch der systematischen Datenzusammenführung unternommen. Durch die Aktualisierung wurden aktuelle, evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen für den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz antimikrobieller Substanzen erstellt, um damit nachhaltig

eine Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika bei fehlender Indikation erzielen zu können. Vordergründig gilt es dabei einen unangemessenen Einsatz bestimmter Antibiotikaklassen zu verhindern und langfristig die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu reduzieren. Unter anderem dadurch unterstützt das Leitlinienprojekt die Bestrebungen der Bundesregierung zur Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>, letzter Zugriff: 16.12.2020)

Alle Empfehlungen und Statements wurden – wie bislang auch – für bestimmte Patientengruppen (Schwangere, Patienten mit Diabetes mellitus, Frauen in der Postmenopause, Frauen in der Prämenopause, jüngere Männer, Personen mit häufig wiederkehrenden Harnwegsinfektionen) aufgearbeitet. Darüber hinaus wurde nun zusätzlich das Thema „Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen“ und „Harnwegsinfektionen“ bei geriatrischen Patienten in die Leitlinie mit aufgenommen. Aufgrund der Tatsache, dass insbesondere die älteren Patienten oftmals Katheterträger sind und dementsprechend häufig von katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen betroffen sind, besteht hier eine besonders hohe Relevanz im Versorgungsbereich. Aufgrund dessen wurden Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen, die den komplizierten Harnwegsinfektionen zugehörig sind, in dieser Leitlinie nur bei den geriatrischen Patienten und nicht bei den anderen Patientengruppen erarbeitet. Letztere werden in einer geplanten, weiteren, neu zu erstellenden S3-Leitlinie behandelt.

In Zusammenarbeit mit den Patientenvertreterinnen war ein weiteres Projektziel die Erstellung einer laienverständlichen Patientenversion, um neben dem Erlangen von fachlichem Wissen ebenfalls das Empowerment und die Compliance der Patienten zu verbessern.

4. Projektdurchführung

Am 01.2.2022 startete das S3-HWI-Leitlinienprojekt, wobei zunächst die Benennung von Mandatsträgern durch die Fachgesellschaften erfolgte. Aufgrund der Pandemie fand die Auftaktveranstaltung am 23. März 2022 online statt. Im Rahmen dieser Veranstaltung wurden Arbeitsgruppen und die entsprechenden Arbeitsgruppenleiter ernannt. (Weitere Diskussionspunkte siehe Punkt 5.1).

Die Titeländerung mit der Streichung des Wortes "stationär" wurde im Projektverlauf beschlossen, da die Leitliniengruppe der Meinung ist, dass der alte Titel die Inhalte dieser Leitlinie inkorrekt widerspiegelt und zu Verwirrung gegenüber den Anwendern der Leitlinie führen kann. Den Fokus dieser Leitlinie bilden Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen, welche mehrheitlich ambulant behandelt werden. Komplizierte Harnwegsinfektionen werden zumeist im Krankenhaussetting behandelt, benötigen jedoch eine andere Diagnostik, Therapie, Prävention und Management als ambulant erworbene unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

Die Wortergänzung "stationär" wurde bei Antragstellung gewählt, um die neue Patientengruppe "geriatrische Patienten" zu inkludieren. Die geriatrischen Patienten sind als konkret definierte Zielgruppe Fokus der Leitlinie und häufig Katheterträger. Bei dem betroffenen Patientenkollektiv handelt es sich jedoch um eine sehr heterogene Gruppe, nicht nur was das Alter und die Art der eingesetzten Katheter anbelangt, sondern auch bezogen auf die Komorbiditäten und die Gründe für die Katheteranlage. Aus diesem Grund wurde vereinbart, ein eigenständiges, allgemeines Kapitel in der Leitlinie zu dieser Thematik zu verfassen, da es zu kurz greifen würde die Thematik in dieser Leitlinie umfassend zu behandeln. In dieser Leitlinie wurden nur geriatrische Patienten betrachtet, die Zuhause oder im Pflegeheim leben. Eine Erwähnung der "stationären" Patienten im Titel der Leitlinie scheint daher nicht gerechtfertigt.

Nach der Durchführung von Suchstrategien, die auf den in der Auftaktveranstaltung diskutierten Schlüsselfragen und Endpunkten basierten (s. Kapitel 5), dem Treffer-Screening (4-Augen-Prinzip; 1 Klinker versus 1 Mitarbeiter von UroEvidence), wurden die Arbeitsgruppen (AGs) schrittweise mit der aufgearbeiteten Evidenz beliefert. Die Überarbeitung und teilweise Neuerstellung der Hintergrundtexte sowie der Empfehlungen/Statements fanden, aufgrund der schrittweise erfolgenden Evidenzaufarbeitung in den AGs, zeitversetzt statt. Dieser Prozess verzögerte sich insgesamt u. a. aufgrund von Corona-bedingtem Personalmangel in den Kliniken, sodass die Evidenzaufarbeitung erst im Februar 2023 beendet werden konnte.

Von den 149 vorbereiteten Empfehlungen und Statements (online-Vorabstimmung), wurden final im Rahmen der Konsensuskonferenz am 20. – 21. Juni 2023 127 konsentiert (s. Punkt 5.5). Die Hintergrundtexte wurden, sofern noch nicht erfolgt, im Anschluss an die Konsensuskonferenz von den beteiligten Arbeitsgruppen überarbeitet, sodass anschließend die komplette Leitlinie bis Anfang Januar 2024 auf Konsistenz und inhaltliche Korrektheit überprüft werden konnte. UroEvidence übernahm hierbei die redaktionellen Arbeiten.

Insgesamt gab es während der Projektzeit zeitliche Engpässe (u. a. coronabedingter Personalmangel in den Kliniken), wodurch die interne Zusammenarbeit erschwert wurde. In diesem Kontext erfolgte zunächst insbesondere eine Verzögerung bzgl. des Beginns der Datenextraktion und den Evidenztabelle (geplantes Soll: 01. Juli 2022; neues Soll: 15. August 2022), aber auch alle damit im Zusammenhang stehenden Arbeitsprozesse. So ergaben sich zeitliche Verzögerungen im Hinblick auf zentrale Rückmeldungen der Arbeitsgruppen, z. B. die Freigabe von Suchstrategien, Title- und Abstracts-Screenings, Erstellung der medizinischen Hintergrundtexte, was wiederum zur Folge hatte, dass sich die anschließende methodische und redaktionelle Textprüfung durch UroEvidence weiter hinauszögerte. Der Abschluss der Datenextraktion und der Evidenztabelle verzögerte sich daher ebenfalls. Die Arbeit in der gesamten Leitliniengruppe war ein fortwährender Prozess. Hinsichtlich der sehr zeitintensiven Korrekturdurchläufe der jeweiligen AG-Texte, erfolgten hier z. B. ein bis zu 3-wöchiges Überschreiten der internen Deadlines. Durch die Tatsache, dass der ursprüngliche Zeitplan nicht mehr realisierbar war, musste eine 3-monatige kostenneutrale Laufzeitverlängerung bzw. eine sich daran anschließende Eigenfinanzierung beantragt werden.

Insgesamt erfolgten durch die Verzögerungen im Arbeitsprozess, eine entsprechende verspätete Finalisierung der Leitlinie und der sich anschließenden Konsultationsphase, die nach einer vier wöchigen Zeitspanne am 16. März 2024 beendet wurde. Die eingegangenen Kommentare und Hinweise hinsichtlich der Hintergrundtexte wurden im Leitlinienreport anonymisiert dargestellt und je nach Ansicht der Steuergruppe in der Leitlinie verbessert. Die endgültige Fassung der medizinischen Leitlinie wurde Ende April 2024 durch die beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften verabschiedet.

Aufgrund der sich insgesamt verzögerten Finalisierung der medizinischen Leitlinie, die die Basis für die Patientenleitlinie darstellte, erfolgte ebenfalls eine verspätete Fertigstellung der Patientenversion. Die Patientenleitlinie wurde ebenfalls von UroEvidence erstellt. Zunächst erfolgte am 13. Februar 2023 eine Auftaktveranstaltung, in der die Struktur und das methodische Vorgehen im Vordergrund standen. Im weiteren Verlauf wurden Textentwürfe für die jeweiligen Kapitel patientengerecht aufbereitet und seitens der AG-Patientenleitlinie einem Review unterzogen und konsentiert.

5. Methodik

Studiendesign

Die Aktualisierung der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“ (Registernummer: 043-044) erfolgte gemäß den Vorgaben der AWMF (AWMF, 2020) und

beinhaltet die Überprüfung und Neuerstellung der bereits 2010 und 2017 erstellten konsens-/evidenzbasierten Empfehlungen, Statements und ihren Hintergrundinformationen.

Zielpopulation

Die ärztliche Leitlinie richtet sich primär 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, Fachärzte für Geriatrie, Laborärzte und Apotheker).

Zu den Patientenzielgruppen zählen erwachsene Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Im Rahmen der zweiten Aktualisierung wurde die geriatrische Patientengruppe ergänzt, in dessen Abhandlung, im Gegensatz zu den übrigen Patienten, ebenfalls Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen thematisiert wurden, da geriatrische Patienten oftmals davon betroffen sind.

Ein- und Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: erwachsene nicht-geriatrische und geriatrische Patienten. Kinder und Jugendliche wurden explizit aus den Suchstrategien ausgeschlossen.
- Studiendesign: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, bei der geriatrischen Population zudem randomisierte kontrollierte Studien
- Berücksichtigung von Artikeln in deutscher und englischer Sprache
- Ausschluss von Tierversuchen
- Berücksichtigung nur von Arbeiten mit publizierten Abstracts

Methodik nach AWMF-Regelwerk (AWMF, 2020)

Charakteristika von S3-Leitlinien sind eine repräsentative Entwicklergruppe, eine systematische Evidenzbasierung sowie eine strukturierte Konsensfindung. Die S3-Leitlinienaktualisierung hat dabei insgesamt alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen: Logik-, Entscheidungs- und Outcomesanalysen; Bewertungen der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien sowie eine regelmäßig erfolgte Überprüfung der Ursprungsversion von 2010 bzw. 2017. Die S3-Leitlinie verfügt somit über eine hohe wissenschaftliche Legitimation der Methode sowie einer entsprechend hohen Legitimation für die Umsetzung.

1. Organisation und Projektstart:

Die Steuergruppe übernahm die initiale Projektvorbereitung sowie die medizinische Projektkoordination. UroEvidence amtierte dabei als Projektleitung, in dessen Kontext methodische und koordinative bzw. administrative Funktionen erfolgten.

Die Fachgesellschaften und Organisationen, welche auch bislang an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt waren, wurden eingeladen und um wiederholte Mitarbeit durch Bestimmung eines Mandatsträgers gebeten. Aufgrund des neu hinzugekommenen Kapitels, ist die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie beigetreten.

Bei dieser Leitlinienaktualisierung setzte sich die Gruppe entsprechend aus Vertretern der folgenden Fachgesellschaften und Organisationen zusammen:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
- Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)
- Deutsche Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)
- Vertretung betroffener Patienten

An dieser Leitlinienaktualisierung haben – anders als in der/den Vorversion/en - die Selbsthilfegruppen ICA und MICA nicht mehr teilgenommen. Diese selbstorganisierten Zusammenschlüsse wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aufgrund ihrer Auflösung in 2021 bzw. 2020 keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden. Um die wichtige Sicht von Betroffenen trotzdem möglichst gut abbilden zu können, wurden Patientenvertreter angefragt. Die erste ursprünglich eingeplante Patientenvertreterin konnte final nicht an der Leitlinienarbeit mitwirken. Erst mit größerem Aufwand gelang es im Januar 2023 zwei Patientenvertreterinnen zu finden, die ihr Amt engagiert übernahmen.

Die Einholung der Interessenkonflikte erfolgte für alle Leitliniengruppenmitglieder online über das AWMF-Portal „Interessenkonflikte“. Es wurde ein konstituierendes Treffen der Leitliniengruppe (Auftaktveranstaltung bzw. Kick-Off) am 13. Februar 2023 abgehalten, bei welchem folgende Aspekte diskutiert und konsentiert wurden:

- die Vollständigkeit der Gruppe (eine Nachmandatierung der Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie stand zu diesem Zeitpunkt noch aus)
- es wurden 19 Schlüsselfragen (im PICO-Format= Patient, Intervention, Compare, Outcome) ausgearbeitet (s. Leitlinienreport S. 11 ff.)
- die Auswahl und Priorisierung der Endpunkte: patientenrelevante Endpunkte (Patient Relevant Outcomes - PRO) wurden identifiziert und abgestimmt: 1.) Morbidität (therapie- und erkrankungsbedingt) 2.) Gesundheitsbezogene Lebensqualität und 3.) Patientenzufriedenheit. Die Punkte 1-3 stehen in enger Korrelation zueinander.
- die Arbeitspakete, die Verantwortlichkeiten und der Zeitplan
- die Zusammensetzung der themenspezifischen Arbeitsgruppen (AG Epidemiologie, AG Diagnostik, AG Therapie, AG Prävention, AG Geriatrie, AG Patientenvertreter)
- das methodische Vorgehen (Suchstrategien, Literaturdatenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung des Risikos für Bias (Verzerrungsrisiko) auf Studienebene, Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz für den gesamten Evidenzkörper (pro Endpunkt) (mittels Oxford 2009 (OCEBM Levels of Evidence, 2009).
- der Umgang mit den Interessenkonflikten: Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse und den entsprechenden Konsequenzen ist in einer Tabelle im publizierten Leitlinienreport hinterlegt.

2. Evidenzgenerierung: Systematische Recherchen

Die Evidenzgenerierung erfolgte schrittweise. Insgesamt schloss der Suchzeitraum der Aktualisierung an das Suchdatum der letzten Leitlinienaktualisierung an (ab 1. Januar 2016 bis zum entsprechenden Suchdatum der jeweiligen Suche; s. Leitlinienreport).

Zunächst wurde auf Wunsch der Steuergruppe zusätzlich zu der im Antrag dargestellten methodischen Vorgehensweise eine **Leitliniensynopse** durchgeführt. Dazu wurde am 07. Februar 2022 nach publizierten, internationalen Leitlinien zum Thema unkomplizierte Harnwegsinfektionen in verschiedenen internationalen Datenbanken gesucht. Nach Sichtung der Leitlinienvolltexte wurden acht deutsch- und englischsprachige Leitlinien eingeschlossen.

Am 23. März 2022 wurde für alle Arbeitsgruppen eine orientierende Suche nach aggregierter Evidenz in der Cochrane Library und in der KSR-Datenbank durchgeführt. Am 25. August 2022 erfolgte die Hauptsuche, um auch die neueste Literatur bei der späteren Extraktion einbeziehen zu können. Von den eingeschlossenen deutsch- und englischsprachigen 805 Treffern, wurden final 71 systematische Reviews/Metaanalysen eingeschlossen.

In einem weiteren Schritt erfolgten systematische Literatursuchen nach Primärstudien für all die Themenbereiche, zu denen auf Basis der aggregierten Evidenz kein ausreichendes und aktuelles Wissen zur Überprüfung und Aktualisierung der Hintergrundtexte und Empfehlungen vorgelegen hat. Eingeschlossen wurden systematische Reviews und Metaanalysen deutscher und englischer Sprache ab 2016. Lediglich bei der AG-Geriatrie wurden zusätzlich RCTs berücksichtigt, da in diesem Themenfeld wenig aggregierte Evidenz gefunden werden konnte.

Zur Identifikation der Nutzenbewertung erfolgte in den Datenbanken bzw. den bekannten Internetportalen des IQWiG, AHRQ dem G-BA sowie NICE am 09. Februar 2023 eine entsprechende Suche.

Zur Identifikation von unveröffentlichten, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse erfolgte in den klinischen Trial Registern (<https://clinicaltrials.gov> am 15. Januar 2023 und in <https://trialssearch.who.int/> am 03. Februar 2023) eine entsprechende Suche.

Detaillierte Informationen zu den Suchzeiträumen, den angewendeten Suchstrategien, den Suchergebnissen sowie den einzuschließenden Studiendesigns im Einzelnen sind im veröffentlichten Leitlinienreport zur medizinischen Leitlinie abrufbar.

3. Evidenzgenerierung: Auswahl der Evidenz und kritische Bewertung

Die Auswahl der Literatur wurde anhand der im Kick-off Meeting definierten Ein- und Ausschlusskriterien getroffen. Durch zwei unabhängige Personen (ein Kliniker, ein Methodiker) wurden im Vier-Augen-Prinzip die, durch die Literatursuche identifizierten, Treffer gesichtet. Gemäß des PRISMA-Flowcharts wurde der Suchverlauf dokumentiert. Die Datenextraktion in Evidenztabellen erfolgte durch eine Mitarbeiterin von UroEvidence.

Die kritische Bewertung der identifizierten Literaturzitate erfolgte checklistenbasiert nach den gängigen Risk of Bias Instrumenten, um das Risiko systematischer Fehler zu minimieren; die Selektion des Instrumentes erfolgte anhand des Studiendesigns: **AGREE2** (Trust, T.A.R. 2014) für die bei der Leitliniensynopse eingeschlossenen Leitlinien, **ROBIS** (P. Whiting et al., 2016) für systematische Übersichtsarbeiten und das **Cochrane Risk of Bias Tool** (Higgins, 2011) für randomisierte kontrollierte Studien.

Der Aufwand der im Antrag geplanten Evidenzbewertung mit GRADE war hoch und mit den zur Verfügung stehenden personellen und zeitlichen Ressourcen nicht durchführbar. In einem Beratungsgespräch mit der AWMF wurde daher angeregt, dass die Fortführung der Evidenzbewertung nach Oxford 2009 (OCEBM Levels of Evidence, 2009) zur Bestimmung der

Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz erfolgen könnte. In der Leitliniengruppe wurde daher beschlossen, auf GRADE zu verzichten und dafür in den Hintergrundtexten die Outcomes aufzuführen, um aufzuzeigen, dass eine Schaden-Nutzen-Abwägung erfolgt ist.

Sofern methodische Mängel im Rahmen des Bewertungsverfahrens bei den systematischen Reviews, Meta-Analysen und den RCTs ermittelt wurden, wurden diese in der Evidenztabelle mit einem Minus gekennzeichnet. Diese Kennzeichnung bedeutet, dass in der Studie mehrere Risiken für Bias identifiziert wurden.

4. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen

Die inhaltlichen Arbeiten fanden in den AGs statt, welche mit den erarbeiteten Evidenztabelle ausgestattet wurden. Die AGs prüften, inwiefern aufgrund der neuen Evidenz die Hintergrundtexte, Empfehlungen und Statements der Leitlinie angepasst werden mussten bzw. neue Texte zu erstellen waren. Darüber hinaus wurde von ihnen für das jeweilige Thema ein erster Konsens getroffen. Alle überarbeiteten Inhalte wurden dann der gesamten Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt, damit jedes Mitglied die Möglichkeit hatte, jeden Themenbereich kritisch kommentieren oder ergänzen zu können.

5. Strukturierte Konsensfindung

Den verfassten Empfehlungen und Statements lagen neben den erarbeiteten Evidenztabelle folgende Abwägungen zugrunde:

- Wie substantiell sind der erwartete Nutzen und der erwartete Schaden der Intervention?
- Wie sicher ist die zugrundeliegende Evidenz, bzw. wie vertrauenswürdig sind die Effektschätzer? Zu welchen Endpunkten oder Teilfragestellungen fehlt Evidenz?
- Wie wichtig sind die Endpunkte?
- Wie sicher ist die Einschätzung der Ansichten und Präferenzen der betroffenen Patienten/Bürger bzw. deren Variabilität?
- Wie sehr spricht die Abwägung von Nutzen und Schaden für die Intervention?
- Spricht die Kosten-Nutzen-Abwägung für die Intervention?
- Wie wird die Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen in Bezug auf Akzeptanz und Umsetzbarkeit eingeschätzt?
- Gibt es soziale, ethische und/oder rechtliche Erwägungen, die die Empfehlungsstärke beeinflussen?

Die Formulierung und Abstimmung der Empfehlungen und Statements (in der Formulierung einer konditionellen Logik) erfolgte in zwei Schritten. Mittels der Online-Vorabstimmung, die am 10.06.2023 endete, erhielt jedes Leitliniengruppenmitglied die Möglichkeit mithilfe der zugrundeliegenden systematisch aufgearbeiteten Informationen, die Empfehlungsentwürfe und Statement-Entwürfe vorabzustimmen. Erfolgte keine Zustimmung, so konnte ein Alternativvorschlag formuliert werden. Die Online-Vorabstimmung zeigte in anonymisierter Form, ein erstes Stimmungsbild der Gruppe und identifizierte die Diskussionspunkte. 149 Empfehlungen und Statements wurden so zunächst in der Vorabstimmung votiert, um die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Empfehlungen und Statements, die einen starken Konsens (>95 %) aufwiesen, wurden als verabschiedet gewertet. Empfehlungen/ Statements mit ≤95 %-igen Konsens mussten erneut in der Konsensuskonferenz am 20. und 21. Juni 2023 diskutiert und final konsentiert werden. Abschließend wurden bei der Konsensuskonferenz 127 Empfehlungen und Statements aktualisiert, geprüft bzw. erneuert. Mit 74 evidenzbasierten und 53 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil der evidenzbasierten Empfehlungen bei 58 % und entspricht damit der Empfehlung der AWMF Leitlinien- Kommission.

Die Konsensuskonferenz wurde von 2 AWMF-zertifizierten Leitlinienberaterinnen (AWMF, und ÄZQ) moderiert, um einen neutralen Informationsaustausch gewährleisten zu können.

6. Konsultationsphase

Nach Fertigstellung des Leitliniendokuments schloss sich eine 4-wöchige Konsultationsphase an, die am 16. März 2024 endete. Diese Kommentierungsphase ermöglichte der breiten Fachöffentlichkeit die Inhalte zu kommentieren und gegebenenfalls Änderungsvorschläge oder Korrekturen zu unterbreiten. Nach Ablauf dieser Phase wurden die eingegangenen Kommentare von der Leitliniengruppe gesichtet, entschieden und begründet, welche eingegangenen Kommentare Berücksichtigung finden sollten. Änderungen wurden in der Leitlinie vorgenommen und in anonymisierter Form im Leitlinienreport vermerkt.

7. Veröffentlichung und Implementierung

Eine formale Verabschiedung der Leitlinie erfolgte im Anschluss an die Konsultationsphase Ende April 2024 durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Die Veröffentlichung der Leitlinie und ihren dazugehörigen Dokumenten erfolgt nach Veröffentlichung durch den Innovationsausschuss auf der AWMF-Website sowie auf der Webseite der DGU.

8. Patientenleitlinie

Die laienverständlich aufbereitete Patientenleitlinie basiert auf den Inhalten der ärztlichen Leitlinie in Anlehnung an „Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme“ (ÄZQ et al., 2019).

UroEvidence der DGU wurde vom Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, AWMF und DKH offiziell mit der Durchführung von onkologischen Patientenleitlinien betraut, sodass hier die entsprechenden Fachkompetenzen vorhanden sind. Neben den Patientenvertreterinnen der Leitliniengruppe waren auch Ärzte in die AG Patientenleitlinie eingebunden. So konnte sichergestellt werden, dass patientenrelevante Inhalte nicht nur laienverständlich, sondern auch fachlich korrekt dargestellt wurden.

6. Projektergebnisse

Es liegen insgesamt sechs Dokumente als Projektergebnisse vor:

- Medizinische Leitlinie
- Kurzversion der medizinischen Leitlinien
- Evidenztabelle
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport der medizinischen Leitlinie sowie der Patientenleitlinie

Die alte Leitlinie von 2017 inklusive den Evidenztabelle und dem Leitlinienreport sind ebenfalls noch über der AWMF-Seite abrufbar, da im Rahmen der Aktualisierung teilweise auf die alten Ergebnisse verwiesen wird.

Medizinische Leitlinie und Kurzversion

Mit Abschluss des Projektes liegt final die zweite Aktualisierung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie zu „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“ und ihre Kurzversion vor.

Im Rahmen der Aktualisierung wurden final 127 Empfehlungen und Statements aktualisiert, geprüft bzw. erneuert. Mit 74 evidenzbasierten und 53 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil der evidenzbasierten Empfehlungen bei 58 % und entspricht damit der Empfehlung der AWMF Leitlinien- Kommission.

Evidenztabelle und Leitlinienreport der medizinischen Leitlinie

Aufgrund der Ergebnisse der Leitliniensynopse, der aggregierten Evidenz sowie der de Novo-Recherchen, wurde sich mit den Arbeitsgruppen darauf geeinigt, für die Evidenztabelle nur die höchste Evidenz (Metaanalysen und/oder systematische Reviews hoher Qualität) einzuschließen. Das galt ebenfalls für die therapeutischen Interventionsstudien, für die zunächst RCTs berücksichtigt werden sollten. Desgleichen waren bei der AG Diagnostik hinsichtlich Fragen zur diagnostischen Genauigkeit ursprünglich Kohortenstudien geplant, aber auch hier konnte die jeweils höchste Evidenz herangezogen werden. Die Berücksichtigung einer niedrigeren Evidenz hatte bei den überwiegenden Primärliteratursuchen zudem eine zu hohe Trefferquote zur Folge gehabt. Lediglich bei der AG-Geriatrie mussten aufgrund der geringen Anzahl von Studien mit der höchsten Evidenz, ebenfalls bei den meisten Primärliteratursuchen zusätzlich RCTs mit herangezogen werden. Im Hinblick auf die bereits unter Punkt 5 ([Methodik](#)) genannten Ein- und Ausschlusskriterien konnte insgesamt die höchstmögliche Evidenz gefunden und extrahiert werden.

Der Leitlinienreport zielt darauf ab, die methodische Vorgehensweise, inklusive der Durchführung der Suchen (Schlüsselwörter, Suchstrategien, Literatursuche), Evidenzbewertung, Erstellung der Empfehlungen und Statements bis hin zur Konsensusfindung, transparent und reproduzierbar darzulegen. Bei allen inkludierten Studien wurden die wichtigsten Daten in einer Evidenztabelle aufbereitet. Zentral waren hier insbesondere Studiencharakteristika, das Studienziel, Patientenmerkmale, Intervention, Kontrolle, Ergebnisse, Schlussfolgerungen des Autors, methodische Bemerkungen, Level of Evidence sowie Risk of Bias. Die in der Leitlinie final formulierten Empfehlungen, Statements sowie dazugehörigen Hintergrundtexte basieren auf den zu Beginn gebildeten Schlüsselwörtern.

Leitlinienreport der Patientenleitlinie

Der Erstellungsprozess der Patientenleitlinie wurde im zugehörigen Leitlinienreport transparent dokumentiert. Die Mitglieder der AG Patientenleitlinie wiesen keine relevanten Interessenkonflikte auf.

7. Diskussion der Projektergebnisse

In dieser Leitlinienaktualisierung wurde der neuste Wissensstand zu Nutzen und Schaden der verschiedenen Wirkstoffklassen der Antibiotikatherapie evaluiert und in die klinischen Empfehlungen eingearbeitet. Ebenso wurde geprüft, ob es neben der Antibiotikatherapie wirksame Alternativen (z. B. keine Behandlung oder symptomatische Behandlung) gibt, und welche Indikationen eine Antibiotikatherapie erfordern. Darüber hinaus erfolgte ebenfalls die Erstellung einer laienverständlichen Patientenversion, um neben dem Erlangen von fachlichem Wissen ebenfalls das Empowerment und die Compliance der Patienten zu verbessern.

Präzisiert umfassen die wesentlichen Neuerungen durch die 2. Aktualisierung folgende Punkte:

- Neben den Empfehlungen und Statements aus Themenbereichen der Epidemiologie, Diagnostik und Prävention erfolgte zudem eine entsprechende Überarbeitung hinsichtlich der antibiotischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen, die u.

- a. die Empfehlungen gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone) verstärken.
- Die Empfehlung zur nicht-antimikrobiellen Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen konnten aufgrund neuer Evidenz bestärkt werden.
 - Mögliche Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschäden) durch unterschiedliche Antibiotika wurden umfangreich dargestellt und 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 systematisch überarbeitet und abgebildet.
 - Spezifika zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention von Harnwegsinfektionen und asymptomatischer Bakteriurie wurden zudem auch für die neu hinzugekommene Patientengruppe der geriatrischen Patienten (mit und ohne Katheter) auf Basis der aktuellen Evidenz zusammengestellt.
 - Im Zeitraum der Leitlinie sind zum Teil unter Mitwirkung der Autoren die organisatorischen, strukturellen, personellen und finanziellen Barrieren erfolgreich bearbeitet worden. Daten zur Versorgungs- und Verordnungssituation liegen nun vor. Ebenso wurden aktuelle Resistenzdaten in unterschiedlichen Regionen gewonnen. Diese Daten stellen die Basis für die Empfehlungen zur Antibiotikaverordnung dar. Aktuelle Literatur wurde aufgenommen, durch die neue Daten zur Resistenzsituation und zu den Verordnungsdaten im ambulanten Bereich ermittelt werden konnte. Diese wurden entsprechend aufgegriffen und in der Leitlinie adressiert. Es gibt also systematisch identifizierte und aufgearbeitete aktuelle Evidenz, die in der Leitlinie eingearbeitet wurde, um diesen Barrieren zu begegnen.

In der Leitlinie wurden darüber hinaus die identifizierten Forschungslücken (s. Kapitel 1.8) dargelegt, so dass sich zukünftige Forschungsvorhaben an diesen orientieren können.

Zu benennen sind im Weiteren z. B. folgende Forschungslücken bzw. -fragen:

- Welche weitergehenden Untersuchungen (z. B. Sonographie) sind bei Männern mit Harnwegsinfektionen erforderlich um, um Rezidive oder Komplikationen zu vermeiden?
- Was ist die optimale Therapiedauer einer Antibiotikabehandlung bei Männern mit Harnwegsinfektionen und gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen jüngeren und älteren Männern?
- Ist auch bei Männern eine symptomorientierte Behandlung (mit primärem Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika möglich?

In diesem Kontext ist auf die Qualitätsindikatoren (Struktur-, Prozess-, Ergebnisindikatoren) in der ärztlichen Leitlinie (Kapitel 13) zu verweisen, in denen u. a. die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch die Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien angesprochen werden. So konnte z. B. eine Studie zur Resistenzerhebung 2024 publiziert werden (Klingeberg, A. 2024).

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2024 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren (2029) gültig. Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Mit der aktualisierten Leitlinie können Therapie-Optionen bei Harnwegsinfektionen verbessert und das Bewusstsein für die Entstehung von Antibiotikaresistenzen unter praktizierenden Ärztinnen und Ärzten sowie bei Patientinnen und Patienten gestärkt werden.

Zur Unterstützung der Implementierung sind spezifische Indikatoren formuliert worden, die z. B. auf Praxisebene oder in größeren Verbänden (MVZ, Praxisnetze) eingesetzt werden können. Geplant sind fachübergreifende Fort- und Weiterbildungen (inkl. CME-Weiterbildungen, Lehrprüfungen) zur Implementierung der Leitlinie in die Versorgungslandschaft. Hinsichtlich der inhaltlichen Empfehlungen, die für Lehrprüfungen bzw. Studierendenprüfungen zentral sind, sind insbesondere Empfehlungen zur Diagnostik (Symptomanamnese, Urindiagnostik) und Therapie (nicht-antibiotische Therapie der Zystitis, antibiotische Therapie der Zystitis und Pyelonephritis, keine regelhafte Therapie der asymptomatischen Bakteriurie) sowie die Strategien zur Rezidivprophylaxe zu benennen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Die Veröffentlichung der Leitlinie erfolgt auf den Internetseiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) .

Eine Vorstellung der Leitlinie wird auf dem Jahreskongress der DGU 2024 erfolgen. Ebenfalls werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt sowie durch Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Publikationsorganen und Pressemitteilungen beworben. Geplante Veröffentlichungen, die sich insbesondere auf die Empfehlungen beziehen werden, sind für die folgenden Journals vorgesehen: Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Zeitschrift für Geriatrie/ Gerontologie, Nieren-Hochdruckkrankheiten, Urologia Internationalis, Die Urologie, Aktuelle Urologie, Gynäkologie, Deutsches Ärzteblatt.

10. Literaturverzeichnis

AWMF. (2020). AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien, 2. Auflage 2020*. Retrieved from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

AWMF. (2017). S3 Leitlinie: *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*. <http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>

ÄZQ, OL, & AWMF-IMWi. (2019). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Office des Leitlinienprogramms Onkologie (OL); AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi),, Methodenreport. 2. Auflage, Version 1*.

Higgins, J., Green, S. (editors). (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*.

Klingeberg, A., et al. (2024), Erfassung der Resistenzanteile bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Ergebnisse aus dem RedAres Projekt <https://www.aerzteblatt.de/archiv/238121/Erfassung-der-Resistenzanteile-bei-ambulant-erworbenen-unkomplizierten-Harnwegsinfektionen> Dtsch Arztebl Int 2024. 121: p. 175-81.

OCEBM, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: *Levels of Evidence* (March 2009)
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> 2009.

Trust, T.A.R., Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II - AGREE II – Instrument
https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE_II_German-Version.pdf.
2014.

Wagenlehner F.-M., Bartoletti R., Cek M., Grabe M., Kahlmeter G., Pickard R., Bjerklund-Johansen T. E. (2013). *Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community*. Eur Urol. Sep;64(3):358-60.

Whiting, P., Savovic, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., . . . Churchill, R. (2016). *ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed*. J Clin Epidemiol, 69, 225-234. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

11. Anhang

Keine Anhänge.

12. Anlagen

Anlage 1: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - LANGVERSION

Anlage 2: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - KURZVERSION

Anlage 3: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - EVIDENZTABELLEN

Anlage 4: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - LEITLINIENREPORT

Anlage 5: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - PATIENTENLEITLINIE

Anlage 6: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – LEITLINIENREPORT PATIENTENLEITLINIE

Anlage 7: S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten - Leitlinienreport und Evidenztabellen von 2010 und 2017

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)

Aktualisierung 2024

Registernummer: 043-044

Langversion 3.0 - Stand April 2024

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Überprüfung	2023
Nächste geplante Überprüfung	2029



DGU Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.



Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1	Herausgeber	6
1.2	Federführung	6
1.3	Finanzierung der Leitlinie.....	6
1.4	Kontakt	6
1.5	Zitierweise	6
1.6	Besonderer Hinweis	7
1.7	Ziele und Aufgaben der Leitlinie	7
1.8	Adressaten.....	7
1.9	Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren.....	9
1.10	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.10.1	Koordination und Redaktion	9
1.10.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
1.11	Verwendete Abkürzungen.....	13
2.	Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (2024)	17
3.	Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen	18
4.	Patientengruppen.....	22
4.1	Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe).....	23
4.2	Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	25
4.3	Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen...28	
4.4	Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	29
4.5	Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	32
4.6	Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen.....	35
5.	Diagnostik der Harnwegsinfektionen.....	36
5.1	Einführung	36
5.2	Anamnese.....	37
5.3	Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen	43
5.4	Urinuntersuchung	67
6.	Epidemiologie von Harnwegsinfektionen	88
6.1	Erregerspektrum	88
7.	Erregerempfindlichkeit.....	92
8.	Resistenzsituation	99
8.1	Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika.....	99
8.2	Resistenz gegenüber Fluorchinolonen.....	99

8.3	Resistenz gegenüber Fosfomycin	100
8.4	Resistenz gegenüber Nitrofurantoin	100
8.5	Resistenz gegenüber Nitroxolin	100
8.6	Resistenz gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol.....	101
9.	Indikation zur Antibiotikatherapie	103
9.1	Indikation	103
9.2	Bevorzugte Therapieformen	108
10.	Antibiotika	114
10.1	Aminoglykoside	115
10.2	Aminopenicelline und Beta-Lactamase-Inhibitoren.....	115
10.3	Carbapeneme.....	116
10.4	Cephalosporine.....	117
10.5	Fluorchinolone.....	120
10.6	Fosfomycin	123
10.7	Nitrofurantoin.....	124
10.8	Nitroxolin.....	127
10.9	Pivmecillinam	128
10.10	Temocillin	129
10.11	Trimethoprim, Cotrimoxazol.....	129
10.12	Dosierung bei Niereninsuffizienz	132
11.	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei speziellen Patientengruppen.....	134
11.1	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	134
11.2	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	150
11.3	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patientinnen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	154
11.4	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	156
11.5	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	158
11.6	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen ..	162
12.	Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen	165
12.1	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen.....	165

12.2	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankung	182
12.3	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen	183
12.4	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	184
12.5	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage.....	185
12.6	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen	185
13.	Qualitätsindikatoren/Prozessqualität.....	189
14.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	191
15.	Anhänge	193
16.	Literatur	196

Gender-Disclaimer

Um eine bessere Lesbarkeit innerhalb dieser Leitlinienaktualisierung erzielen zu können, wird auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet.

Die hier verwendete männliche Form bezieht sich auf alle Geschlechter. Abgesehen von Einzelfällen in denen ausdrücklich die weibliche Personengruppe gemeint und entsprechend genannt wird, sind personenbezogene Bezeichnungen somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Herausgeber dieser S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU).

1.2 Federführung

Die Federführung und Erstellung der Leitlinie oblag der DGU.



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert. Alle ärztlichen Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend über die Drittmittelgelder des Innovationsfonds abgerechnet. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Team UroEvidence der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.4 Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.5 Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Register-nummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> (Zugriff am: TT.MM.JJ).

1.6 Besonderer Hinweis

Diagnostische und therapeutische Verfahren, Resistenzentwicklungen sowie epidemiologische Daten unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Leitliniensekretariat mitgeteilt werden.

Die vorliegenden Empfehlungen entsprechen dem Wissensstand der Drucklegung. Für Angaben über Medikation, 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. Eine Leitlinie kann nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

Soweit möglich werden generische Bezeichnungen für Wirkstoffe und nur in Einzelfällen Handelsnamen verwendet.

1.7 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Die interdisziplinäre Leitlinie, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, ist die zweite evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinien-Aktualisierung. Ziel ist es evidenzbasierte und konsensbasierte Empfehlungen für die klinische Praxis zu den Bereichen 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 zu erstellen.

1.8 Adressaten

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, Fachärzte für Geriatrie, Laborärzte und Apotheker).

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe

Zu den Patientenzielgruppen zählen erwachsene Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Im Rahmen der dritten Aktualisierung wurde die geriatrische Patientenzielgruppe ergänzt, in dessen Abhandlung im Gegensatz zu den übrigen Patienten, ebenfalls katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen thematisiert wurden, da diese oftmals davon betroffen sind.

Implementierung und weitere Dokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): [http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-
leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)

Neben der Langfassung gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabelle
- Leitlinienreporte 2010 und 2017

Zu dieser Leitlinie wird zudem im Juli 2024 eine Patientenleitlinie in laienverständlicher Sprache erscheinen, welche ebenfalls kostenfrei auf der AWMF-Seite zur Verfügung stehen wird.

Eine Vorstellung der Leitlinie wird auf dem Jahreskongress der DGU 2024 erfolgen.

Zur Unterstützung der Implementierung sind spezifische Indikatoren formuliert worden, die z.B auf Praxisebene oder in größeren Verbänden (MVZ, Praxisnetze) eingesetzt werden können.

Geplant sind fachübergreifende Fort- und Weiterbildungen (inkl. CME-Weiterbildungen, Lehrprüfungen) zur Implementierung der LL in der Versorgungslandschaft. Hinsichtlich der inhaltlichen Empfehlungen, die für Lehrprüfungen bzw. Studierendenprüfungen zentral sind, sind insbesondere Empfehlungen zur Diagnostik (Symptomanamnese, Urindiagnostik) und Therapie (nicht antibiotische Therapie der Zystitis, antibiotische Therapie der Zystitis und Pyelonephritis, keine regelhafte Therapie der asymptomatischen Bakteriurie), sowie die Strategien zur Rezidivprophylaxe zu benennen. Ebenfalls werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt sowie durch Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Publikationsorganen und Pressemitteilungen beworben.

Zu benennen sind im Weiteren z. B. folgende Forschungslücken bzw. -fragen:

- Welche weitergehenden Untersuchungen (z.B Sonographie) sind bei Männern

mit Harnwegsinfektionen erforderlich um, um Rezidive oder Komplikationen zu vermeiden?

- Was ist die optimale Therapiedauer einer Antibiotikabehandlung bei Männern mit Harnwegsinfektionen und gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen jüngeren und älteren Männern?
- Ist auch bei Männern eine symptomorientierte Behandlung (mit primärem Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika möglich?

In diesem Kontext ist auf die Qualitätsindikatoren (Kapitel 13) in der ärztlichen Leitlinie zu verweisen, in denen u. a. die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch die Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien angesprochen werden. So konnte z. B. eine Studie zur Resistenzerhebung 2024 publiziert werden.

1.9 Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2024 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren (2029) gültig, d. h. vom 09.04.2024 bis 08.04.2029. Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
 Leitliniensekretariat UroEvidence
 Martin-Buber-Str. 10
 14163 Berlin
 Email: uroevidence@dgu.de

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Koordinator (Vorsitzender)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner Federführung / medizinische Koordination
Mitglieder der Steuergruppe	Prof. Dr. Florian Wagenlehner (DGU) PD Dr. Jennifer Kranz (DGU) PD Dr. Guido Schmiemann (DEGAM)

Koordination und Redaktion	Beteiligte
UroEvidence (DGU) – wissenschaftliche Mitarbeiterin	Gesa Kröger Projektleitung / Konsortialführung
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner	x	x	x
	PD Dr. Jennifer Kranz	x	x	x
	PD Dr. Laila Schneidewind (stellvertretende MT - DGU)	x	x	x
	PD Dr. Winfried Vahlensieck (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
	Prof. Dr. Naber (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
	PD Dr. Guido Schmiemann	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	PD Dr. Guido Schmiemann	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	Prof. Dr. Udo Hoyme	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Urban Sester	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Dr. Klaus Friedrich Becher			x
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)	Prof. Dr. Sören Schubert			x
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)	Dr. Falitsa Mandraka		x	x
	Dr. Sina Helbig		x	x
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und	Prof. Dr. Walter Hofmann		x	x

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)				
Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF	Prof. Dr. Hansjürgen Piechota			x
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	Dr. Donald Ranft Dr. Dagmar Horn (stellvertretende MT - ADKA)			X X
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst (stellvertretender MT - DGNHK)			x
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)	Dr. Petra Klose (stellvertretende MT - GPT)			x
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)	Prof. Dr. Reinhard Fünfstück (stellvertretender MT - DGfN)	x	x	x
Patientenvertreterinnen	Mira Semmelroch Susann Walter			x x

Für die DGGG (Geriatric und Gerontologie) konnte aufgrund von Personalmangel kein Mandatsträger gestellt werden, wohl aber für die DGG (Deutsche Gesellschaft für Geriatric e. V.).

Patientenbeteiligung

An dieser Leitlinienaktualisierung haben die Selbsthilfegruppen ICA und MICA nicht mehr teilgenommen. Diese selbstorganisierten Zusammenschlüsse wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aufgrund ihrer Auflösung in 2021 bzw. 2020 keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Eine Patientenvertreterin ist bereits zu Beginn unbegründet wieder ausgetreten, allerdings wurde schnell Ersatz für sie gefunden. An der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie 2024 waren zwei Patientenvertreterinnen beteiligt, die keiner Selbsthilfegruppe zugehörig waren.

Tabelle 3: Externe Berater

Organisation	Beteiligte/r
AWMF	Dr. Monika Nothacker

Organisation	Beteiligte/r
AWMF	Simone Witzel
ÄZQ	Corinna Schaefer

Methodische Begleitung

Bei der Aktualisierung der Leitlinie erfolgte die Beratung durch drei externe, unabhängige Methodikerinnen, Frau Dr. Nothacker und Frau Witzel vom AWMF - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin sowie Frau Schaefer vom ÄZQ - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Leitung und Mitglieder
AG Epidemiologie	Prof. Dr. Sören Schubert (AG Leiter) Prof. Dr. Urban Sester
AG Diagnostik	Prof. Dr. Walter Hofmann PD Dr. Guido Schmiemann (AG Leiter) Prof. Dr. Sören Schubert
AG Therapie	Prof. Dr. Reinhard Fünfstück Prof. Dr. Udo Hoyme Dr. Petra Klose Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Donald Ranft Prof. Dr. Florian Wagenlehner (AG Leiter)
AG Prävention	Dr. Petra Klose PD Dr. Jennifer Kranz (AG Leiterin) Prof. Dr. Jost Langhorst Prof. Dr. Hansjürgen Piechota Dr. Donald Ranft PD Dr. Laila Schneidewind PD Dr. Winfried Vahlensieck
AG Geriatrie	Dr. Klaus Friedrich Becher Dr. Sina Helbig Dr. Falitsa Mandraka (AG Leiterin) Prof. Dr. Hansjürgen Piechota

Arbeitsgruppe	Leitung und Mitglieder
	Dr. Donald Ranft PD Dr. Guido Schmiemann
AG Patientenleitlinie	PD Dr. Guido Schmiemann PD Dr. Laila Schneidewind PD Dr. Jennifer Kranz Mira Semmelroch Susann Walter (AG Leiterin)

Unabhängigkeit des Mandates

Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

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

Alle angefragten Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung nach AWMF-Methodik zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben.

Interessenkonflikte wurden innerhalb der Leitliniengruppe offen diskutiert. Näheres zu den Interessenkonflikten, sowie die Interessenkonflikte selber können in dem zugehörigen Leitlinienreport eingesehen werden.

1.11 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 5: Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
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 interval

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	increased („sensibel bei erhöhter Exposition“)
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
REDARES	Reduktion von Antibiotikaresistenzen durch leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit unkompliziertem Harnwegsinfekt in der ambulanten Versorgung
REHIP	Resistenzsituation bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung
S	Sensibel
Sens.	Sensitivität
SHV	SHV-Betalactamase
Spez.	Spezifität
STD	Sexually transmitted disease
TEM	TEM-Betalactamase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

UTI	Urinary tract infection
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VUR	Vesikouretraler Reflux
WBC	White blood counts

2. Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (2024)

Zu den Themen der Leitlinie 2010 und 2017 wurde auch in dieser Aktualisierung 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, die u.a. die Empfehlungen gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone) verstärken.
- Die Empfehlung zur nicht-antimikrobiellen 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 systematisch überarbeitet und abgebildet.
- Spezifika zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention von Harnwegsinfektionen und asymptomatischer Bakteriurie wurden für geriatrische Patienten auf Basis der aktuellen Evidenz zusammengestellt.
- Ebenfalls neu bei dieser Leitlinienversion ist das Kapitel über die geriatrischen Patienten mit und ohne Katheter.
- Kinder und Jugendliche wurden dieses Mal bei der Suchstrategie explizit ausgeschlossen.
- Im Zeitraum der Leitlinie sind zum Teil unter Mitwirkung der Autoren die organisatorischen, strukturellen, personellen und finanziellen Barrieren erfolgreich bearbeitet worden. Daten zur Versorgungs- und Verordnungssituation liegen nun vor. Ebenso wurden aktuelle Resistenzdaten in unterschiedlichen Regionen gewonnen. Diese Daten stellen die Basis für die Empfehlungen zur Antibiotikaverordnung dar. Aktuelle Literatur wurde aufgenommen, durch die neue Daten zur Resistenzsituation und zu den Verordnungsdaten im ambulanten Bereich ermittelt werden konnte. Diese wurden entsprechend aufgegriffen und in der Leitlinie adressiert. Es gibt also systematisch identifizierte und aufgearbeitete aktuelle Evidenz, die in der Leitlinie eingearbeitet wurde, um diesen Barrieren zu begegnen.

3. 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 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.

Differenzialdiagnostisch sind Harnröhreninfektionen, gynäkologische Infektionen wie die Kolpitis, die Salpingitis oder Adnexitis und bei Männern die Prostatitis abzuklären.

3.1	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	
3.2	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	
3.3	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Eine klinisch symptomatische Harnwegsinfektion wird von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden. Der Begriff „asymptomatische Harnwegsinfektion“ soll nicht verwendet werden.	
Konsensstärke	100%	

3.5	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 3.1

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.

Hintergrundinformationen zu 3.2

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

Hintergrundinformationen zu 3.3

Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den Symptomen z. B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) finden [1].

Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis liegen keine komplizierenden Faktoren (Katheter, Steine, Stoffwechselstörungen, Immunsuppression etc.) vor. Der Terminus unkomplizierte Pyelonephritis beinhaltet aber keine Aussagen oder Prognosen zur Klinik. Auch bei einer unkomplizierten Pyelonephritis sind schwere klinische Verläufe möglich.

In einer Kohorte erkrankter Frauen mit Pyelonephritis hatten mindestens 95% eines der Symptome Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager, Übelkeit oder Erbrechen [2]. Bei der Pyelonephritis können auch Symptome einer Zystitis vorangehen oder gleichzeitig vorhanden sein.

Bei älteren Menschen (in der Regel >70 Jahre) ist aufgrund einer häufig physiologisch veränderten Temperaturregulation die Temperaturgrenze für die Annahme von Fieber bereits bei 37,4°C zu berücksichtigen. Die positive Urinkultur ist der entscheidende diagnostische Test zur Bestätigung der Diagnose. In den meisten Fällen ist eine Pyelonephritis ambulant zu behandeln. Abhängig von Vorerkrankungen und der klinischen Situation sind auch schwere Verläufe (z. B. Sepsis) möglich und erfordern ein entsprechend angepasstes Management. Ob eine Pyelonephritis grundsätzlich auch als unkomplizierte Harnwegsinfektion anzusehen ist, wird zum Teil kritisch diskutiert, ist aber als Konzept in anderen Leitlinien etabliert [3], [4].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Definitionen von Harnwegsinfektionen in den jüngsten Studien uneinheitlich sind, was somit den Bedarf an einem konsensbasierten Forschungsstandard bei Harnwegsinfektionen verdeutlicht [5].

Hintergrundinformationen zu 3.4

Eine klinisch symptomatische Harnwegsinfektion muss von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden werden, was sowohl für das diagnostische als auch therapeutische Vorgehen wichtig ist. Deshalb ist ein Begriff wie „asymptomatische Harnwegsinfektion“ nicht mehr zu verwenden, 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.

Hintergrundinformationen zu 3.5

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.

Die in der Tabelle 6 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 6: Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen (geprüft 2023)

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

4. Patientengruppen

Es hat sich klinisch bewährt, Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen in Gruppen einzuteilen, da sowohl das diagnostische als auch therapeutische Vorgehen unterschiedlich sein kann.

4.1	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	<p>Patientengruppen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen sollten hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prävention unterschieden werden in</p> <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 • Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen (wie definiert in Kapitel 4.6)
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 4.1

Folgende Patientengruppen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen oder asymptomatischer Bakteriurie sind zu unterscheiden:

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

- akute unkomplizierte Zystitis
- akute unkomplizierte Pyelonephritis
- asymptomatische Bakteriurie
- rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

4.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

- akute unkomplizierte Zystitis
- akute unkomplizierte Pyelonephritis
- asymptomatische Bakteriurie
- rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

4.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

- akute unkomplizierte Zystitis
- akute unkomplizierte Pyelonephritis
- asymptomatische Bakteriurie
- rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

4.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante

Begleiterkrankungen

- a. akute unkomplizierte Zystitis
- b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
- c. asymptomatische Bakteriurie
- d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

4.5 Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

- a. akute unkomplizierte Zystitis
- b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
- c. asymptomatische Bakteriurie
- d. rezidivierende unkomplizierte Harnwegsinfektionen

4.6 Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

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

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.2	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erhöhen u. a. folgende Faktoren das Risiko für das Auftreten einer Harnwegsinfektion <ul style="list-style-type: none"> - zeitnahe Geschlechtsverkehr - Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden - Harnwegsinfektionen in der Anamnese - jugendliches Alter bei erster Harnwegsinfektion (<15 Jahre) - Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese 	
Evidenzlevel	IIb Quellen: [6], [7], [8], [9]	
Konsensstärke	85%	

Hintergrundinformationen zu 4.2

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 [6], [7], [8], [9].

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Pyelonephritis ist eine interstitielle eitrige Entzündung der Niere. Die Häufigkeit der Pyelonephritis ist bei Frauen höher als bei Männern. In der Auswertung von Routinedaten einer Krankenkasse betrug die jährliche Inzidenz einer Pyelonephritis bei Frauen aller Altersgruppen 1% (Männer 0,8%) [10].

c. Asymptomatische Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
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.
Evidenzlevel la	Quellen: [11], [12], [13] Leitlinienadaptation: SIGN160 (2020): S. 21 [3]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 4.3

Eine asymptomatische Bakteriurie findet sich häufig bei Routineuntersuchungen von nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen [12], [14], [15]. 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 [4], [11], [12], [3, 13].

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.4	Konsensbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
EK	Bei ≥ 3 Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten und ≥ 2 Harnwegsinfektionen innerhalb von 6 Monaten spricht man bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen.
Konsensstärke	94%

Hintergrundinformationen zu 4.4

In der Gruppe der Frauen die bereits mindestens einen Harnwegsinfekt hatten, gaben 79% der Frauen an, bereits mehrere Infekte gehabt zu haben. 3% erfüllten die Kriterien für rezidivierende Infektionen [16].

In der ‚Baseline‘-Beschreibung klinischer Studien finden sich ebenfalls Angaben zur Häufigkeit von rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei Frauen mit akuten Harnwegsinfektionen. Je nach Referenz auf 6 bzw. 12 Monate und in unterschiedlichen Ländern wurden hier Häufigkeiten zwischen 8-20% [17], [18] angegeben.

Der Harntrakt ist dabei meistens morphologisch und funktionell unauffällig [4]. Auch wenn die Infektionsrezidive nicht bedrohlich sind, führen sie doch zu erheblichen Beeinträchtigungen der Patientinnen, insbesondere bei körperlicher Intimität, Sozialkontakten, Selbstwertgefühl und Arbeitsfähigkeit [19].

4.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurien treten in der Schwangerschaft gehäuft auf [20], [21]. 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 [22] 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) [23], damit kommt es zum verzögerten Urinabfluss im Bereich der oberen Harnwege [24], [23]. Die Rate von Pyelonephritiden durch Erregeraszension ist daher deutlich erhöht. Individuelle Risikofaktoren für das Auftreten einer symptomatischen Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft sind [25]:

- 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 [26].

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. 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 [26], [27], [28], [29], [30].

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterscheinungen

4.5	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Das Erregerspektrum und die Resistenzraten sind bei schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause.	
Evidenzlevel	Quellen: [20]	
Ila		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 4.5

Symptomatische bakterielle Zystitiden treten bei etwa 1% bis 2% der Schwangeren auf [31], [25]. Wegen der Gefahr einer Erregeraszension und Pyelonephritis ist eine antibiotische Therapie erforderlich [32]. Das Erregerspektrum und die Resistenzraten sind ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause [20].

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterscheinungen

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 [33], 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 [34].

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% [35]. Insgesamt ist die Datenlage heterogen und somit schwierig zu beurteilen.

c. Asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie beträgt in den europäischen, amerikanischen und australischen Studien zwischen 4% und 7% [36]. 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 [34].

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 [20].

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.

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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

4.3 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 oder geriatrische Patientinnen (siehe Kapitel 4.6) werden hier nicht besprochen.

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 Enterobacterales und Anaerobiern. Ihr Konzentrationsanstieg prädisponiert zu Harnwegsinfektionen, wobei eine Korrelation mit zunehmendem Alter besteht [37]. Nach einer amerikanischen epidemiologischen Untersuchung ist bei postmenopausalen nicht diabetischen Frauen mit 6,7 Episoden einer Harnwegsinfektion pro 100 Personenjahren zu rechnen [38]. Auswertung von Routinedaten aus Deutschland zeigen eine jährliche Inzidenz zwischen 8 und 19% in der Altersgruppe der 55 bis 94jährigen [10].

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 [39].

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 [40].

c. Asymptomatische Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden.
Evidenzlevel la	Quellen: [12], [14], [13] Leitlinienadaptation: SIGN 160 (2020): S. 27 [3]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 4.6

Die Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie bei den über 70-jährigen beträgt zwischen 16% bis 50% [41]. Bei den Bewohnern stationärer Pflegeeinrichtungen (80% Frauen) betrug die Prävalenz in einer belgischen Untersuchung 40%, dabei wurde *Escherichia coli* in >80% nachgewiesen [42]. In bis zu einem Drittel der Fälle verschwindet eine asymptomatische Bakteriurie bei postmenopausalen Frauen spontan [41]. Bei Frauen in der Postmenopause ist eine Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie nicht durchzuführen [12], [14], [3], [4], [13].

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

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause (s. Kap. 2.1) ohne relevante Komorbidität bzw. Einschränkungen. In einer großen niederländischen Studie fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 16,4% der Frauen in der Postmenopause [43]. 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 Enterobacterales) im Scheidenbereich [44].

4.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann.
Evidenzlevel IIb	Quellen: [45]
Konsensstärke	93%

4.8	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Bei Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte eine differenzierte Abklärung erfolgen.
Konsensstärke	94%

Hintergrundinformationen zu 4.7 und 4.8

Die Evidenz zur Behandlung der Harnwegsinfektionen bei Männern ist insgesamt sehr gering. Als Konsequenz werden in der Leitlinie nur konkrete Empfehlungen zu jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen gemacht. Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz werden somit keine Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei Männern ausgesprochen, die nicht zur Standardgruppe der jüngeren Männer ohne relevante Begleiterkrankungen gehören.

Harnwegsinfektionen bei Männern sind in der Regel als komplizierte Infektionen einzuschätzen, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann. Bei jüngeren Männern finden sich jedoch auch gelegentlich akute Episoden unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Die Einstufung von Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen bzw. komplizierende Faktoren werden als unkompliziert in der Literatur beschrieben. Studien dazu sind selten. Bisher wurden Infektionen bei Männern wegen der möglichen Besiedlung der Prostata immer als kompliziert angesehen.

Nach holländischen Registerdaten liegt die jährliche Inzidenz bei 156 Fällen pro 10.000 Einwohner [45] und steigt im Alter (>85 Jahre) deutlich an. In Routinedaten aus Deutschland fand sich eine jährliche Prävalenz von 2,1% in 2019 [10].

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 [46]. Harnwegsinfektionen bei Männern bedürfen immer einer differenzierten Abklärung [47].

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 Prostataschwellung [48], die auch unabhängig von einer (Druck-) Schmerzhaftigkeit der Prostata vorkommen.

c. Asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Eine asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll nicht antibiotisch behandelt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 4.9

Die Häufigkeit der asymptomatischen Bakteriurie bei Männern unter 60 Jahren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen liegt unter 1% [49]. Eine asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist nicht antibiotisch zu behandeln [12].

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

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause (siehe Kapitel 4.1). 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 [45], vergleichbare Ergebnisse werden auch aus einer retrospektiven Analyse aus den USA genannt [50].

4.5 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 [51], [52]. 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 [53], [54], [55].

4.10	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Erkrankungen/komplizierende Faktoren können Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert angesehen werden.	
Evidenzlevel Ib	Quellen: [38], [56]	
Konsensstärke	100%	

4.11	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage sind unter Umständen problematisch, da sie möglicherweise die Insulinresistenz verstärken und zu einer instabilen Stoffwechselsituation beitragen oder diese verschlechtern können.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [57], [58], [59]	

4.11	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Konsensstärke	93%	

4.12	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 4.10

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. Verursacht wird diese höhere Infektionsrate vermutlich durch eine Einschränkung der insulinabhängigen Abwehrmechanismen [60]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist es möglich, Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert anzusehen [61], [62], [38], [56].

Hintergrundinformationen zu 4.11 und 4.12

Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten [57], [58], [59]. 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, pathologischer BMI (>30 kg/m²), Patienten mit einer manifesten diabetischen Nephropathie (ab Stadium II bis III: Albuminausscheidung >200 mg/l, Kreatinin-Clearance <60 ml/min) [63]. Eine Glukosurie kann die Kolonisation der Harnwege durch pathogene und fakultativ pathogene Mikroorganismen und deren Persistenz im Urogenitaltrakt unterstützen [58].

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 [64]. Bei Diabetes mellitus kann sich eine Neuropathie mit der Folge einer Zystopathie mit Harnblasenentleerungsstörungen entwickeln.

Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Harnwegsinfektionen sind bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz Grad II oder IIIa unabhängig von der Ursache als unkompliziert anzusehen. Diese

Patientengruppe ist entsprechend den gleichen Therapieprinzipien zu behandeln, wie sie auch für Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen zutreffen. Bei Harnwegsinfektionen von Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz Grad IIIb bis V [65] besteht die Gefahr, dass die Infektion zu einer Progredienz der Niereninsuffizienz führen kann. Bei diesen Patienten sind Harnwegsinfektionen in jedem Fall als kompliziert zu betrachten und gegebenenfalls ist sogar eine stationäre Versorgung erforderlich.

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 [66]. 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. [67]. 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 Patienten mit Diabetes mellitus.

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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.

c. Asymptomatische Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Eine asymptomatische Bakteriurie wird bei Menschen mit Diabetes mellitus etwa zweimal 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 [68].

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Definition entspricht der bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (siehe Kapitel 4.1).

Das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen ist bei Frauen mit Diabetes mellitus erhöht, assoziierte Risiken sind eine Diabetesdauer über 5 Jahre sowie eine Insulinbehandlung [69]. 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 [43]. Innerhalb eines Jahres fand sich in anderen Studien, dass eine Gruppe von Menschen mit Diabetes mellitus eine höhere Rezidivrate (1,6%) gegenüber Kontrollpatienten ohne Diabetes mellitus (0,6%) [70] 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 [71], [72].

4.6 Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Als geriatrisch werden Patienten definiert, bei denen eine geriatritypische Multimorbidität und ein höheres Lebensalter – in der Regel 70 Jahre und älter – vorliegen. Von geriatritypischer Multimorbidität spricht man, wenn mehr als zwei Systemerkrankungen vorliegen, die Folgeschäden für Körperfunktion und -strukturen bedingt haben. Solche Folgeschäden können u.a. kognitive Defizite, Sturzneigung, chronische Schmerzen, Inkontinenz, Immobilität oder Mangelernährung sein. Ein Alter von über 80 Jahren definiert auch unabhängig von Systemerkrankungen und Folgeschäden diese Gruppe. Es wurden geriatrischen Patienten betrachtet, die Zuhause oder im Pflegeheim leben [73].

5. Diagnostik der Harnwegsinfektionen

5.1 Einführung

Mit den Methoden der Labordiagnostik im Harn 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 [74], [75].

Nur die Durchführung einer Urinkultur mit Bestimmung niedriger Erregerzahlen 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 [76], 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 Diagnostik) 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.

Die Höhe der Nachtestwahrscheinlichkeit hängt ab von

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

Die in den Studien ermittelten Angaben zur Prävalenz und Likelihood Ratio (LR) sind im zugehörigen Leitlinienreport von 2010 bis 2017 in **Tabelle 2a/b** dargestellt.

5.2 Anamnese

Bei allen Patienten, die sich wegen Beschwerden beim Wasserlassen vorstellen, sind folgende Aspekte zu ergründen:

(↑ erhöht die Wahrscheinlichkeit; ↓ senkt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion) [77], [78].

Symptome:

- Schmerzen beim Wasserlassen (inklusive Algurie), Pollakisurie, Nykturie (↑)
- vorhandene oder verstärkte Inkontinenz/imperativer Harndrang (↑)
- Makrohämaturie (↑)
- suprapubischer Schmerz (↑)
- Trübung des Urins [79], [75]] (↑)
- Geruch des Urins (↑)
- Urininkontinenz (bei postmenopausalen Frauen) [80], [81], [82] (↑)
- auffälliger Fluor vaginalis oder vaginale Irritation (↓)
- Fieber/Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl (↑)

5.1	Konsensbasiertes Statement (geprüft 2023)	
EK	In einzelnen Patientengruppen können sich Art und Häufigkeit von Komplikationen unterscheiden, weshalb gruppenspezifische diagnostische Strategien anzuwenden sind.	
Konsensstärke	100%	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)	
Empfehlungsgrad A	Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie <ol style="list-style-type: none"> relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten 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.	
Evidenzlevel la	Quellen: [83], [74], [84] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 14 [4], SIGN 160: S. 10 [3]	
Konsensstärke	80%	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)	
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollen Differentialdiagnosen bedacht werden.	
Evidenzlevel la	Quellen: [83] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 13 [4], SIGN 160: S. 11 [3]	
Konsensstärke	100%	

5.4	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)	
	Das Vorhandensein von Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), häufigerem Wasserlassen (Pollakisurie), imperativem Harndrang und einer gelegentlich damit	

5.4	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	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.	
Evidenzlevel	Quellen: [83]	
la		
Konsensstärke	100%	

5.5	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der Stellenwert eines nicht direkt persönlichen Arzt-Patienten Kontaktes (telemedizinische Behandlung von Harnwegsinfektionen) ist in Deutschland bislang nicht untersucht. Erfahrungen aus anderen Ländern sprechen für eine Machbarkeit.	
Evidenzlevel	Quellen: [85]	
lb		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.1

Da sich Art und Häufigkeit von Komplikationen in einzelnen Patientengruppen unterscheiden können, sind gruppenspezifische diagnostische Strategien anzuwenden.

Hintergrundinformationen zu 5.2 und 5.3

Bei Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion ist zu klären, 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 sind ebenfalls Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen [83], [74], [84].

Ein neu aufgetretener oder veränderter vaginaler Ausfluss erhöht das Risiko für das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Erkrankung. Dieses Risiko ist

gegebenenfalls durch eine weitere Sexualanamnese genauer abzuklären. In der SIGN-Leitlinie wird empfohlen, keine Harnwegsinfektion zu diagnostizieren, wenn neben typischen Beschwerden auch ein neu aufgetretener Ausfluss besteht. Allerdings besteht auch in dieser Kombination noch eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion (>40%) die durch den positiven Nachweis von Nitrit auf 75% gesteigert werden kann [3].

Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sind alternative Diagnosen und eine gynäkologische Untersuchung erforderlich [83], [3], [4]. Zu den Differenzialdiagnosen gehören z.B. sexuell übertragbare Infektionen wie eine Urethritis oder Kolpitis.

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

- Geschlechtsverkehr [7], [86]
- frühere Harnwegsinfektionen (↑)
- Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf (↑)
- Verhütung mit Scheidendiaphragmen und Spermiziden [87], [88], [7]
- Verhütung mit DMPA= Depot-Medroxyprogesteron-Acetat [89]
- anatomische Besonderheiten oder Funktionseinschränkungen (z. B. durch vesikoureteralen Reflux, neuropathische Blase, mechanische oder funktionelle Obstruktion, Restharn)
- Diabetes mellitus [38]
- Antibiotikaeinnahme vor 2 bis 4 Wochen [7], [90]

Hintergrundinformationen zu 5.4

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 [83], (SIGN 160), [3], [91].

Die Prävalenz und damit die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion bei Frauen, die wegen typischer Beschwerden einen Hausarzt/Hausärztin konsultieren, liegt zwischen 53% und 80% (siehe zugehöriger Leitlinienreport 2010-2017 **Anhang Tabelle 2**). Wie weit einzelne anamnestische Angaben und diagnostische Tests in der Lage sind, diese Vortestwahrscheinlichkeit weiter zu steigern, ist in **Abbildung 1** dargestellt.

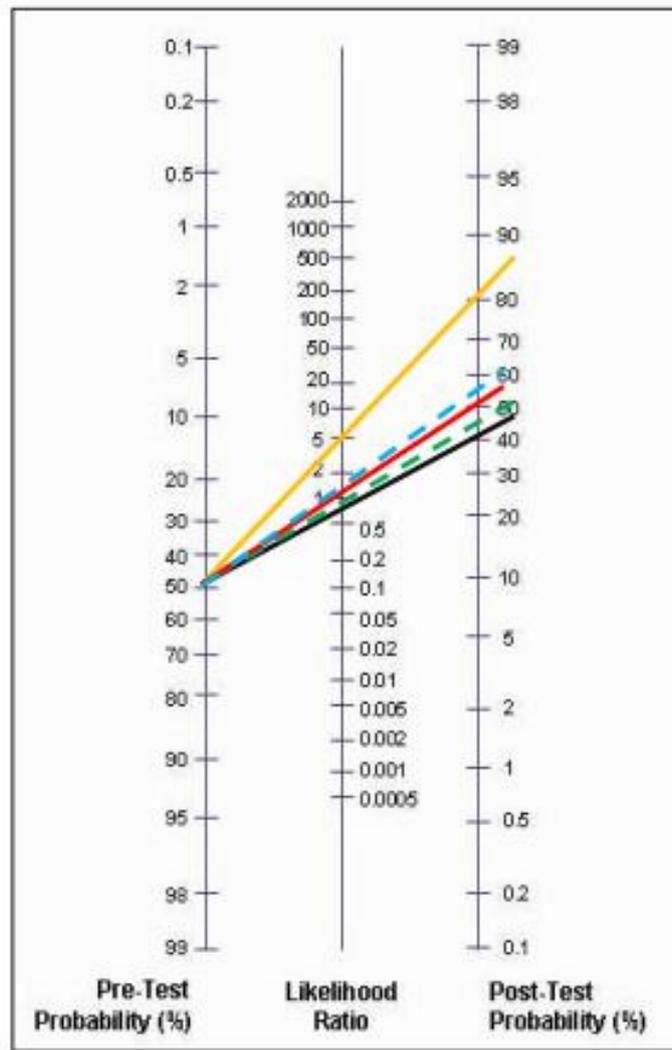


Abbildung 1: Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/ Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (nach [83], [79], [84]).

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

Tabelle 7: 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) [83] [78].

Symptom	Sensitivität	Spezifität	LR
Algurie	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)
Inkontinenz	0,41 (0,15 – 0,72)	0,79 (0,52 – 0,93)	1,96 (1,48 – 2,60)

Hintergrundinformationen zu 5.5

Eine Harnwegsinfektion gehört zu den Erkrankungen, bei denen in vielen Ländern z. B. im Rahmen von Managed Care Programmen auch eine alleinige telefonische Behandlung durchgeführt wird.

Diese alleinige telefonische Behandlung und Verordnung erfolgt nach systematischem Erfragen/ Ausschluss bestimmter Bedingungen (z. B. Risikofaktoren für eine komplizierte Harnwegsinfektion).

In diesen Fällen erfolgt eine Antibiotika-Verordnung ohne direkten Arztkontakt. Dieses Vorgehen ist mit unterschiedlichen Algorithmen auch in klinischen Studien erfolgreich umgesetzt worden [85, 92, 93] Untersuchungen von Routinedaten sprechen für eine hohe Akzeptanz [94], [95].

Aufgrund unterschiedlicher Strukturen und Ausbildungen ist die direkte Übertragung eines solchen Vorgehens auf die Hausarztpraxis in Deutschland bislang nicht möglich.

Im Rahmen der Corona Pandemie wurden auch in Deutschland telefonische Konsultationen und die Ausstellung von Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen bei akuten Atemwegsinfektionen eingeführt. Diese telefonische Behandlung ist zukünftig bei Krankheiten ohne schwere Symptome und nur in der jeweiligen Praxis bekannten Patienten fortzuführen [96].

Im Anhang ist ein Behandlungsalgorithmus (**Abbildung 6**) dargestellt, der im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt wurde und als Vorlage für ein zukünftiges Vorgehen dienen kann [85].

5.3 Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen

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 [77], [74].

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).

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

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen, 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 kein Fieber und kein Flankenschmerz haben, soll das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden.
Evidenzlevel 1+ bis 1++	Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 7 [3], EAU LL 2023: S. 13 [4]
Konsensstärke	100%

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad EK	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollen eine Anamnese erhoben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.	
Konsensstärke	100%	

5.8	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der validierte Fragebogen ACSS (acute cystitis syndrome Score) ist aufgrund klinischer Kriterien geeignet, die Diagnose einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Sicherheit zu bestätigen, den Schweregrad der Beschwerden einzuschätzen und den Verlauf zu beobachten.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [97], [98] [99]	
Konsensstärke	100%	

5.9	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der validierte Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) ist geeignet den Verlauf einer Erkrankung und den Effekt einer Therapie messbar zu machen.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [97], [98], [99]	
Konsensstärke	100%	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis soll bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2b	Quellen: [100], [101] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 14 [4]	
Konsensstärke	94%	

5.11	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)
	Bei symptomatischen nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen 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.
Evidenzlevel Ib	Quellen: [102]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 5.6

Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen, 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

ist das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen [103], [104], [3], [4].

Hintergrundinformationen zu 5.7

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, ist eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese vorzunehmen. In einer klinischen Studie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen [85], wie auch in Auswertungen zur telemedizinischen Behandlung von (komplizierten und unkomplizierten) Harnwegsuntersuchungen [95], [94] erfolgte die Behandlung ohne eine körperliche Untersuchung. Die Auswertungen sprechen für eine Machbarkeit und Sicherheit einer telemedizinischen Behandlung von Harnwegsinfektion auch wenn dieses Vorgehen in Deutschland bislang noch nicht vorgesehen ist.

Hintergrundinformationen zu 5.8 und 5.9

Mit dem validierten Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) ist die Diagnostik einer unkomplizierten Zystitis, die Einschätzung des Schweregrads der Beschwerden und die Beobachtung des Verlaufs aufgrund klinischer Kriterien mit hoher Sicherheit möglich. Darüber hinaus ist der validierte Fragebogen ACSS geeignet, um den Verlauf einer Erkrankung sowie die Messbarkeit des Effekts einer Therapie zu ermitteln [97], [98], [99].

Hintergrundinformationen zu 5.10

Im Fall einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ist eine weitere mikrobiologische Untersuchung nicht erforderlich. In diesen Fällen können die bekannten Resistenzdaten zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Wenn ein höheres Risiko für das Versagen einer empirischen Therapie zum Beispiel aufgrund einer vorangegangenen antibiotischen Behandlung oder bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen besteht oder Unsicherheit in der Diagnose besteht, wird die Durchführung einer Urinkultur empfohlen [4], [3], [100], [101].

Hintergrundinformationen zu 5.11

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 [102].

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 14**).

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 führt gegebenenfalls zu einer unnötigen antibiotischen Behandlung [105].

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2 Anamnese). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung (aus Mittelstrahlurin) einschließlich Kultur durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Befund können weitere Untersuchungen im Blut (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) erforderlich sein.

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Evidenzlevel	Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 20 [4]	
4		
Konsensstärke	75%	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.12 und 5.13

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe oben). Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis sind zusätzlich eine körperliche Untersuchung, Urinuntersuchung, einschließlich Kultur, notwendig. In Abhängigkeit vom klinischen Befund können weitere Untersuchungen im Blut (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) erforderlich sein [106], [107]. Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) notwendig [4].

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 [108].

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.	
A		
Evidenzlevel	Quellen: [109], [12], [13]	

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
la		
Konsensstärke	88%	

Hintergrundinformationen zu 5.14

Die unnötige antibiotische Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie erhöht das Risiko unerwünschter klinischer Effekte und trägt zu einer Zunahme der Resistenzentwicklung bei [13]. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Gruppen identifiziert, in denen weder nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht, noch eine Behandlung empfohlen wird. Während in der britischen NICE-Guideline [110] und bei Nicolle [12], [109] allgemein empfohlen wird bei nicht schwangeren Frauen [3], Männern, Jugendlichen und Kindern nicht routinemäßig auf eine asymptomatische Bakteriurie zu untersuchen oder diese zu behandeln, wird die vorhandene Evidenz in der EAU Leitlinie [4] explizit für einzelne Gruppen dargestellt:

- Frauen ohne Risikofaktoren,
- Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus,
- postmenopausale Frauen,
- ältere stationäre Patienten,
- Patienten mit dysfunktionalen und/oder rekonstruierten unteren Harnwegen,
- Patienten mit Nierentransplantation,
- Patienten vor arthroplastischen Eingriffen,
- Patienten mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen [4].

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.15	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad	Bei nicht schwangeren Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	
B		
Evidenzlevel	Quellen: [111], [112], [113]	
lb		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.15

Bei Patientinnen mit persistierendem Nachweis von anderen Erregern als *Escherichia coli* sind weitere Untersuchungen wie eine Urethrozystoskopie sowie eine weitere Bildgebung sinnvoll [104], [114].

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 [111]. Bei atypischen Fällen, z. B. mit einer persistierenden Hämaturie oder persistierendem Nachweis von anderen Erregern als *Escherichia coli* sind häufig weitere Untersuchungen, wie eine Urethrozystoskopie sowie eine weitere Bildgebung erforderlich [4].

Rezidivierende Harnwegsinfektionen stellen ein häufiges Problem dar. In einer bevölkerungsweiten Befragung gaben 3% der Frauen an, daran zu leiden [16], in einer klinischen Studie fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 14% aller Frauen die einen akuten Harnwegsinfekt hatten [113].

Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist zwischen einem Rückfall und einer Neuinfektion zu unterscheiden. Rückfälle beruhen auf einer Persistenz der Erreger trotz initialem klinischen Therapieerfolgs. Sie treten innerhalb von 14 Tagen auf und werden, ggf. mit einem anderen Medikament der ersten Wahl, behandelt. Bei einem Rückfall ist eine Kultur anzulegen. In über 90% der Fälle handelt es sich bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen um Neuinfektionen. Darm- und Vaginalflora bilden hierfür das Erregerreservoir. Neuinfektionen treten nach mehr als 14 Tagen auf und werden wieder mit einer Kurzzeittherapie behandelt.

Bei Frauen mit häufig wiederkehrenden Episoden ist eine weitere Untersuchung sinnvoll. Anatomische Besonderheiten können die Ursache für rezidivierende Harnwegsinfektionen sein. Welche diagnostischen Methoden zur Abklärung eingesetzt werden, ist nicht standardisiert. Eine Zystoskopie ist bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen nicht indiziert, nach einem systematischen Review wurde in 1 von 656 Zystoskopien (0,15%) eine Karzinomerkrankung entdeckt [112].

Diagnostik bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt bezüglich der Anamnese genauso wie bei	

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
	nicht schwangeren Patientinnen. Allerdings soll in jedem Fall eine Urinuntersuchung (Urinkultur) erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch eine Urinkultur verifiziert werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.16

Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt nach entsprechender Anamnese (Vorhandensein von Risikofaktoren für komplizierte Harnwegsinfektionen, typische Symptome, vaginale Beschwerden; Fieber) genauso wie bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (siehe Empfehlung 5.15). 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 durchzuführen sind. 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 [115].

Hintergrundinformationen zu 5.17

Im Gegensatz zur vorhandenen Evidenz in Bezug auf das Screening einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren [13] konnte für Schwangere die bereits eine Harnwegsinfektion gehabt haben, keine neue Evidenz identifiziert werden. Vergleichbare Leitlinien wie NICE und die EAU empfehlen ein Screening und eine Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren aufgrund des etwas erhöhten Risikos für eine Pyelonephritis, diese Einschätzung wird nach einem aktuelleren Health Technology Assessment (HTA) durch das IQWiG nicht unterstützt. Die klinische Situation nach einer Harnwegsinfektion wurde durch die Leitliniengruppe etwas anders bewertet, zumal für diese klinische Situation keine Evidenz identifiziert wurde. Vor diesem Hintergrund entstand die Expertenempfehlung zur Durchführung einer Urinkontrolle nach Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft.

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	a.) Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte analog der Diagnostik bei nicht schwangeren Patientinnen erfolgen. b.) In jedem Fall soll eine körperliche Untersuchung, Blutuntersuchung (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) und eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Verdacht auf eine akute unkomplizierte Pyelonephritis soll zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnwege erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.18, 5.19 und 5.20

Eine Pyelonephritis in der Schwangerschaft geht mit einem höheren Risiko für Mutter und Fötus einher. Daher erscheint eine intensivere Diagnostik notwendig, insbesondere weil die frühzeitige Diagnose und Therapie Komplikationen reduzieren kann [116].

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sind zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) durchzuführen [117], [118].

Nach der Antibiotikatherapie einer unkomplizierten Pyelonephritis ist in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch eine Urinkultur zu verifizieren [20].

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

In Deutschland schreiben die Mutterschaftsrichtlinien vom 16. September 2021 im Rahmen der ersten Untersuchung nach Feststellung der Schwangerschaft und danach im Abstand von vier Wochen die Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß und Glukose vor. Eine bakteriologische Urinuntersuchung ist je nach Befundlage (z. B. bei auffälligen Symptomen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese, Z. n. Frühgeburt, erhöhtem Risiko für Infektionen der ableitenden Harnwege) durchzuführen [119].

5.21	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.
Evidenzlevel la	Quellen: [119]
Konsensstärke	100%

5.22	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Die Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie sollte bei schwangeren Patientinnen nicht alleine aufgrund eines Urinstreifentests erfolgen.
Evidenzlevel la	Quellen: [119]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 5.21 und 5.22

Aufgrund einer unzureichenden Evidenz konnte der Nutzen/Schaden eines systematischen Screenings auf eine asymptomatische Bakteriurie bislang nicht eingeschätzt werden [119].

Eine nach dem IQWiG Report erschienene Studie konnte zeigen, dass keine Hinweise für eine Schädigung des Kindes durch eine asymptomatische Bakteriurie der Schwangeren bestehen [119]. Jedoch ist die Rate an Pyelonephritiden bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Bakteriurie

gegenüber Schwangeren ohne asymptomatische Bakteriurie erhöht (0,6% bzw. 2,4%) [20].

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

Der Nachweis von Streptokokken der Gruppe B im Urin während jeder Schwangerschaft gilt als Zeichen einer hohen Erregerdichte im Anogenitalbereich und als Risikofaktor für eine Neugeborenen-Sepsis bei Geburt durch diese Erreger. In diesem Fall wird eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums empfohlen [120].

Wenn eine antibiotische Behandlung erfolgt, ist die Erregereradikation mit einer weiteren Urinkultur nach der Therapie zu verifizieren.

Die in der Praxis in der Regel durchgeführten Streifen-tests haben nur eine geringe Sensitivität von 14% bis 50% für eine asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft [121], [122], [123]. Da auch die Spezifität eines positiven Streifen-tests gering ist [124], ist der alleinige Einsatz von Streifen-tests zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie nicht ausreichend. Der alleinige Einsatz des Streifen-tests steht auch im Widerspruch zur Definition einer asymptomatischen Bakteriurie, die den 2-maligen, konsekutiven Nachweis eines Uropathogens in Erregerzahlen von $\geq 10^5$ cfu/ml erfordert. Als Konsequenz folgt, dass für die Suche nach einer asymptomatischen Bakteriurie, eine Urinkultur durchgeführt wird. Sofern eine nicht empfohlene Suche nach einer asymptomatischen Bakteriurie durchgeführt wird, ist diese mittels Urinkultur durchzuführen.

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 Empfehlung 5.15).

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.

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte nach entsprechender Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.24	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion in der Postmenopause oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine Anamnese erhoben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.23

Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erfolgt nach entsprechender Anamnese (Vorhandensein von Risikofaktoren für komplizierte Harnwegsinfektionen, typische Symptome, vaginale Beschwerden; Fieber) genauso wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause. Allerdings können sich die Symptome im höheren Lebensalter ändern. Nach einem systematischen Review sind eine Urininkontinenz (außer Stressinkontinenz) und der veränderte Geruch die stärksten Prädiktoren in dieser Altersgruppe. Ein verstärkter Harndrang, eine Algurie und eine Pollakisurie haben eine geringere diagnostische Aussagekraft [78].

Hintergrundinformationen zu 5.24

Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, wird bei Frauen in der Postmenopause eine Anamnese erhoben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchgeführt werden (siehe Untersuchungen zur telemedizinischen Behandlung in Empfehlungen 5.5 und 5.7) [94], [95]. In dem Patientenkollektiv der besagten Studien waren ebenfalls postmenopausale Frauen eingeschlossen. In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für relevante Begleiterkrankungen ansteigt, was, abhängig von der klinischen Situation die Notwendigkeit einer körperlichen Untersuchung beeinflussen wird.

Die Aussagekraft von Teststreifen nimmt mit zunehmendem Alter aufgrund der steigenden Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie ab [125].

Gleichzeitig nehmen im Alter atypische Präsentationen einer Harnwegsinfektion zu [78].

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. Inwieweit generell bei postmenopausalen Frauen zusätzliche diagnostische Maßnahmen, wie eine körperliche Untersuchung oder der Erregernachweis mittels Urinkultur erforderlich sind, ist durch aussagekräftige Studien bislang nicht belegt.

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.25	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Befund sollten weitere Untersuchungen im Blut (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) erfolgen.
Konsensstärke	100%

5.26	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Bei Verdacht auf Harntransportstörungen (z. B. vermehrter Restharn) sollte durch weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) der Ausschluss von komplizierenden Faktoren erfolgen.
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 5.25

Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2 Anamnese). Zusätzlich sind eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchzuführen. Eine Pyelonephritis führt insbesondere bei älteren Frauen und bestehenden Vorerkrankungen möglicherweise auch zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. In diesen Situationen sind auch

zusätzliche Laboruntersuchungen (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) notwendig [126].

Bei diesen Patientinnen sind die Beschwerden einer Harnwegsinfektion (Zystitis oder Pyelonephritis) jedoch oft untypisch.

Hintergrundinformationen zu 5.26

Bei Verdacht auf Harntransportstörungen (z. B. vermehrter Restharn) ist durch weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) der Ausschluss von komplizierenden Faktoren notwendig.

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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 [127].

5.27	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1a	Quellen: [32] Leitlinienadaptation: SIGN 160 [3]: S. 25	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.27

Ein Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ist nicht erforderlich, da sich daraus in der Regel keine therapeutischen Konsequenzen ergeben [32], [3] (vergleiche auch die Ausführungen zur Standardgruppe unter Empfehlung 4.1).

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 (siehe Empfehlung 5.15).

5.28	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen in der Postmenopause mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [104], [112]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.28

Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist es ratsam eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie durchzuführen. Eine weitere invasive Diagnostik ist nicht erforderlich [104], [4], [112].

Diagnostik bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 [45].

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf eine Urethritis soll bei jüngeren Männern eine leitliniengerechte Urethritisdiagnostik durchgeführt werden.	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [128], [129], [130]	
Konsensstärke	100%	

5.30	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	Neben der Anamnese soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.	

5.30	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Konsensstärke	100%	

5.31	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen durch eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur bestätigt werden.	
Konsensstärke	94%	

Hintergrundinformationen zu 5.29 und 5.30

Eine Urethritis infolge einer sexuell übertragbaren Infektion, z. B. Gonokokken oder Chlamydien, ist bei entsprechendem Verdacht zu überprüfen, da Schmerzen beim Wasserlassen sowohl bei der Urethritis als auch bei der Zystitis vorkommen können. Bei Verdacht auf eine Urethritis ist eine Urethritisdiagnostik durchzuführen [128], [129] [130], [131].

Neben der Anamnese ist bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Das Erregerspektrum einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ist bei Männern und Frauen in etwa gleich [132], d.h. *Escherichia coli* ist auch der häufigste Erreger bei Männern.

Hintergrundinformationen zu 5.31

Die Diagnose ist durch eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur zu bestätigen. Der Ausschluss einer Harnwegsinfektion mittels Teststreifen ist aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität nicht zu empfehlen [133].

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 [45].

Zusätzlich ist bei Männern nach prostatitischen Beschwerden zu fragen (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).

Wenn bei Männern mit einer Harnwegsinfektion eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, ist vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchzuführen.

Männern mit einer unteren Harnwegsinfektion ist eine sofortige Verschreibung von Antibiotika anzubieten (siehe Kapitel 9.4). Berücksichtigen Sie Folgendes:

- Frühere Urinkultur- und Empfindlichkeitsergebnisse
- Frühere Einnahme von Antibiotika, die zu resistenten Bakterien geführt haben können [134].

a. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.32	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.32

Eine explizite Evidenz für den Nutzen oder Schaden eines Screenings auf eine asymptomatische Bakteriurie bei Männern ohne relevante Begleiterkrankungen konnte in der Literatursuche nicht identifiziert werden (USPSTF) [13]. Die Empfehlung wurde auf Basis der vorhandenen Evidenz bei Männern mit definierten Begleiterkrankungen und der einheitlichen Empfehlungen aus anderen Leitlinien (EAU [4], NICE [134]) abgeleitet.

b. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.33	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei jüngeren Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollen weitere urologische Untersuchungen erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.33

Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sind weitere urologische Untersuchungen erforderlich [135].

Neben dem Ausschluss morphologischer und funktioneller Störungen des Harntrakts ist insbesondere eine Abklärung der Prostata als potenzieller Fokus häufiger Harnwegsinfektionsrezidive erforderlich [136], [137], [138], [139].

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 ist die Gefahr einer Blutzuckerentgleisung im Rahmen des akuten Infektgeschehens zu bedenken. In diesen Fällen sind zusätzliche Untersuchungen notwendig. Sie betreffen die Bestimmung des Blutzuckers und einer Einschätzung der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Gesamteiweißausscheidung/ g Kreatinin, Albumin/g Kreatinin).

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 ist bei entsprechendem Verdacht zu überprüfen bzw. weiter abzuklären. 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.

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.34	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Sind anhand der Anamnese eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich, sollte auch bei Frauen mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage eine unkomplizierte akute Zystitis angenommen werden.
Konsensstärke	100%

5.35	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Männern mit einem Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte wie unter „Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Männern“ verfahren werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.34

Wenn anhand der Anamnese (siehe oben) eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich sind, ist 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 anzunehmen [140].

Eine Urinuntersuchung ist bei einer eindeutigen Anamnese und Symptomatik nicht erforderlich. 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.

Hintergrundinformationen zu 5.35

Bei Männern mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sind neben der Anamnese immer auch eine körperliche sowie eine Urinuntersuchung mit Kultur erforderlich.

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.36	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung, eine Blutuntersuchung (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) und ein Erregernachweis mittels Urinkultur durchgeführt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.36

Bei der Diagnostik der akuten Pyelonephritis bei Frauen mit Diabetes ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2). Zusätzlich ist

eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung aus Mittelstrahlurin einschließlich Kultur durchzuführen [141].

Zum Ausschluss von komplizierenden Faktoren sind weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie und andere bildgebende Verfahren) notwendig [140]. Wegen der Gefahr eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist die Indikation zu diesen Untersuchungen mit potenziell nephrotoxischen Kontrastmitteln jedoch kritisch zu stellen.

Bei Männern mit Diabetes ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen wird wie unter „Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Männern“ verfahren [141].

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.37	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechselsituation sollte kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [32], [13] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12-13 [4]
Konsensstärke	94%

Hintergrundinformationen zu 5.37

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 haben eine höhere Prävalenz für eine asymptomatische Bakteriurie und auch eine höhere Inzidenz für Harnwegs- und andere Infektionen gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus. Allerdings geht dieses erhöhte Risiko nicht mit einem geänderten Keimspektrum oder geänderten Resistenzraten einher. Für die asymptomatische Bakteriurie sind in dieser Gruppe daher keine weiteren Maßnahmen erforderlich und ein Screening ist nicht erforderlich [4, 32], [13].

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 (siehe Empfehlung 5.15).

Frührezidive (innerhalb von 4 bis 6 Wochen) können durch persistierende Erreger ausgelöst werden. Bei Infektionen nach >4 bis 6 Wochen ist eine Infektion mit einem anderen Erreger (rekurrierende Harnwegsinfektion) denkbar. Eine mangelnde Adhärenz gegenüber den empfohlenen Therapiemaßnahmen, das Auftreten resistenter Erreger oder der Einfluss bisher nicht bekannter Risikofaktoren sind in Erwägung zu ziehen. In jedem Fall werden eine Urinkultur und eine Sensibilitätstestung empfohlen. Darüber hinaus sind bisher nicht bekannte Diabeteskomplikationen (Zystopathie infolge einer diabetischen Neuropathie, Harninkontinenz, Obstruktion) zu bedenken.

Diagnostik der Harnwegsinfektion bei geriatrischen Patienten

In 2018 wurde hierzu ein konsensbasiertes Entscheidungsinstrument in Form eines Algorithmus zur Diagnose von Harnwegsinfektionen in der geriatrischen Population auf Basis einer spezifischen Delphi Konsensusprozedur in mehreren Runden entwickelt [142] (siehe **Abbildung 2**). Ein Fokus bei der Zusammenstellung war die Einschätzung der Bedeutung einzelner Befunde und Symptome und deren Bedeutung in Bezug auf bereits vorliegende Befunde. Wichtig war u.a. die Einbeziehung unspezifischer Zeichen und Symptome, wie Mobilitätseinschränkungen, Vigilanz- oder Ernährungsveränderungen in den diagnostischen Prozess. Diese unspezifischen Symptome alleine sollen, wenn keinerlei andere Harnwegsinfektions-typischen Symptome und Befunde vorliegen, nach dem konzipierten Algorithmus keine Basis für eine Antibiotikatherapie darstellen.

Der nachfolgende, ins Deutsche übersetzte Algorithmus beruht auf diesem Expertenvorschlag.

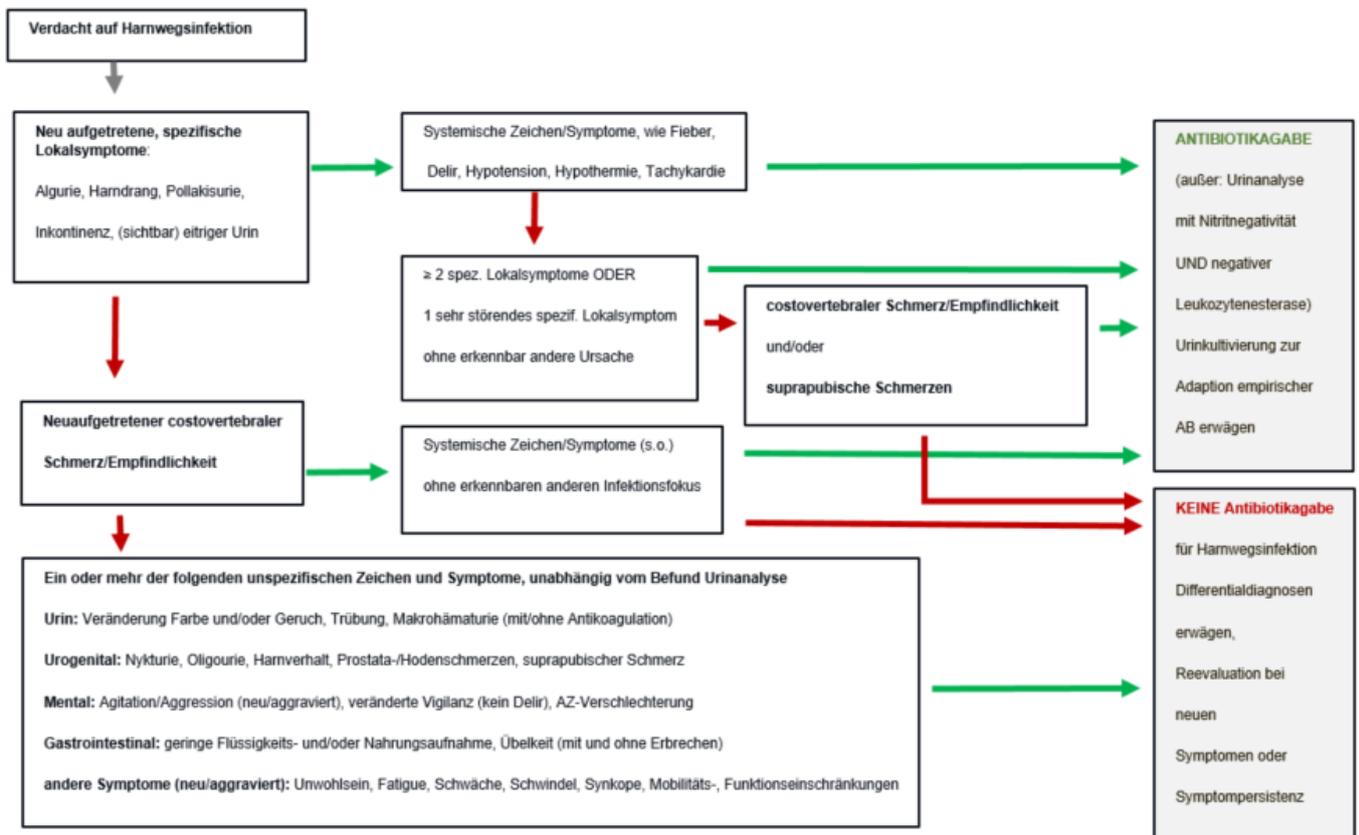


Abbildung 2: Übersetzung ins Deutsche Mandraka, Schmiemann, Helbig, Algorithmus aus Van Buul et al. [142].

In einer holländischen Leitlinie wird ein diagnostisches Vorgehen abhängig von Vorerkrankungen, klinischen Symptomen und den Ergebnissen einer Urinuntersuchung vorgeschlagen [143]. Abhängig davon, ob sich bestimmte Befunde feststellen lassen oder nicht, ist die Diagnose Harnwegsinfektion mit einer bestimmten Sicherheit anzunehmen und eine Behandlung einzuleiten. Erscheint die Diagnose unwahrscheinlich, werden spezifische weitere Maßnahmen empfohlen. Diese Empfehlungen sind in der nachfolgenden Tabelle 8 adaptiert.

Tabelle 8: Gestuftes Vorgehen bei Verdacht auf Harnwegsinfekt (HWI) bei geriatrischen Patienten (ohne Katheter) (in Anlehnung an [143]).

Krank ja/nein	(Un)Spezifische HWI-Symptome	Nitrit	Leukozyten im Urin	Vorgeschlagene Maßnahme Harnwegsinfektion= HWI Negativer prädiktiver Wert= NPV
nein	ja	ja	ja	Als HWI behandeln (ggf. Urinkultur)
			nein	Vermutlich HWI, andere Infektionen/alternative Diagnosen berücksichtigen

		nein	ja	Eventuell HWI, weitere Diagnostik (z. B. Kultur oder Dipslide); andere Infektionen/ alternative Diagnosen berücksichtigen
			nein	HWI unwahrscheinlich (NPV 88% andere Diagnose in Erwägung ziehen, ggf. Urinkultur
	nein	ja	ja	Asymptomatische Bakteriurie, keine Behandlung; in dieser Konstellation wird auf eine Urinkultur verzichtet werden
			nein	
		nein	ja	
			nein	
ja	ja	ja	ja oder nein	Als Harnwegsinfekt behandeln, Urinkultur anlegen
		nein	ja	Hohe Wahrscheinlichkeit für HWI, Urinkultur, Antibiotische Behandlung, mögliche Differenzialdiagnosen berücksichtigen
			nein	Andere Diagnose in Erwägung ziehen
	nein	ja	nein	Weitere Diagnostik (Urinkultur, Resistenzbestimmung) Behandeln wie HWI mit breit wirkendem Medikament mit hoher Gewebedurchdringung
		nein	ja	Weiter Diagnose in Erwägung ziehen, eventuell Einsatz einer Urinkultur
			nein	Andere Diagnose in Erwägung ziehen

Um eine nicht indizierte antibiotische Therapie bei geriatrischen Patienten zu vermeiden, ist der Tatsache der hohen Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie und der gelegentlich unspezifischen und atypischen Symptomatik Rechnung zu tragen. In der Zusammenschau dieser besonderen Gegebenheiten ist die Einbeziehung und Bewertung verschiedener klinischer Symptome und Befunde für die Erhöhung der Diagnosesicherheit und die Formulierung einer Therapieindikation sinnvoll. Das algorithmische bzw. gestufte Vorgehen ist speziell für diese Patientengruppe vorgesehen.

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei geriatrischen Patienten soll die Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht alleine auf der Basis eines positiven Teststreifens gestellt werden.	

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Evidenzlevel	Quellen: [144], [145]	
Ila-		
Konsensstärke	100%	

5.39	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Bei geriatrischen Patienten sollten für die Diagnose Harnwegsinfektion neben harnwegstypischer Symptomatik, mikrobiologischen und laborchemischen Befunden auch klinische Aspekte, wie eine untypische Beschwerdesymptomatik, die Veränderung der Vigilanz, der Flüssigkeit- und Nahrungsaufnahme mitberücksichtigt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.38

Die Unterscheidung zwischen asymptomatischer Bakteriurie und Harnwegsinfektion und damit die sichere Diagnosestellung kann in dieser Patientengruppe eine Herausforderung sein. Die sichere Diagnosestellung aber ist die Basis für die Therapieindikation.

Spezifische Informationen aus der Anamnese und klinische Befunde wurden als Risikofaktoren für die Entstehung einer Harnwegsinfektion bei geriatrischen Patienten identifiziert.

Als Risikofaktoren sind beschrieben (KI= Konfidenzintervall):

- Sexuelle Aktivität (OR 1,42; 95% KI,1,1-1,9) [146]
- Urininkontinenz (OR, 5,8; 95% KI, 2,1-16 [zitiert nach 146] [80]
- eine vorhandene Vaginitis ($p < 0,001$, OR= 20,3 [KI 8,9 - 46,0] [147, 148]
- kognitive Einschränkungen (MMSE <19) [80]
- Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens [80].

In einer Kohorte geriatrischer Patienten (Heimbewohner, keine Katheterträger) wurden die folgenden Prädiktoren für einen Harnwegsinfekt ermittelt [149].

- Algurie (relatives Risiko (RR) 1,49 (1,07–1,90))
- Änderung im Aussehen des Urins („change in character of urine“) (RR 1,46 (1,14–1,79))
- Entwicklung von psychiatrischen Symptomen („change in mental status“) 1,38 (1,03–1,74)

Bei Mody und Juthani-Mehta konnten bei geriatrischen Patientinnen für das Auftreten rezidivierender Harnwegsinfektionen als Risikofaktoren Diabetes

mellitus, funktionelle Behinderung, vorangegangener Geschlechtsverkehr, Operation im Bereich des Urogenitaltraktes, Harnverhalt und Urininkontinenz festgestellt werden [150].

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Harnwegsinfektes lag bei 63% (KI 0,44–0,79), wenn entweder eine Algurie allein oder eine bzw. zwei weitere oben genannte Prädiktoren vorlagen.

Aufgrund der hohen Prävalenz einer asymptomatischen Bakteriurie in dieser Gruppe sind weder ein positiver Streifentest [151] noch eine positive Urinkultur allein ausreichend, um eine Harnwegsinfektion zu diagnostizieren. Streifentests sind weder für die Diagnosestellung der Harnwegsinfektion noch zur Unterscheidung zwischen Harnwegsinfektion und asymptomatischer Bakteriurie ein reliables Mittel [144]. Diese abschließende Einschätzung aus dem systemischen Review von Eriksen basiert auf den Daten von über 1400 über 65 Jahre alten Patienten, die entweder ambulant oder stationär gepflegt wurden. Während für den gleichzeitigen Nachweis von Nitrit und Leukozyten auf den Teststreifen eine Sensitivität von 72%-100% festgestellt wurde, zeigte die Spezifität für die Kombinationen einen großen Range von 20% bis maximal 70%. Der positive prädiktive Wert schwankte stark zwischen 31% und 93%. Ein Screening asymptomatischer Patienten ist daher nicht sinnvoll. Sofern allerdings bei einer Teststreifenuntersuchung Nitrit und Leukozytenesterase negativ sind, liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Harnwegsinfektion [145], [152] und keine Bakteriurie vor (NPV 88%). Die Bestimmung von Interleukin 6 im Urin ist ebenfalls ungeeignet, um zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie und einer Harnwegsinfektion zu unterscheiden [153, 154].

Hintergrundinformationen zu 5.39

Um einen adäquaten Einsatz therapeutischer Maßnahmen v.a. bei Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten zu ermöglichen, wurden verschiedene klinische, laborchemische und mikrobiologische Prädiktoren und Risikofaktoren untersucht und bewertet. Es gibt Hinweise dafür, dass die klassischerweise mit einer Harnwegsinfektion assoziierten Symptome bei geriatrischen Patienten von eingeschränktem diagnostischen Wert sind [78].

5.4 Urinuntersuchung

5.40	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)
	Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist bei entsprechender Anamnese und typischen Beschwerden die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur und deren Beurteilung.
Evidenzlevel V	Quellen: [155], (in Überarbeitung [156])

5.40	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Konsensstärke	100%	

5.41	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad O	Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (Tabelle 9), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene.	
Evidenzlevel V	Quellen: [155], (in Überarbeitung [156])	
Konsensstärke	100%	

5.42	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Für Urinkulturen aus einmalig 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.	
Evidenzlevel V	Quellen: [157], [155] (in Überarbeitung [156])	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.40

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 [155], (in Überarbeitung [156]).

Das bislang übliche Kriterium zur mikrobiologischen Diagnose einer Harnwegsinfektion beinhaltet den Nachweis einer Erregerzahl von $>10^5$ KBE (koloniebildende Einheiten) /ml von typischen Uropathogenen. Die allgemein als Standard akzeptierte [158] 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 [159], [155] (in Überarbeitung [156], [160], [161], [162]). 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 [161].

Hintergrundinformationen zu 5.41 und 5.42

Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (**Tabelle 9**), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene [155] (in Überarbeitung [156]). Es handelt sich um Reinkulturen (d. h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene. Zu den typischen Uropathogenen gehören: Enterobacterales (u. a. *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Morganella sp.*, *Providencia sp.*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus* sowie Beta-hämolisierende Streptokokken der serologischen Gruppen A und B [163].

Daraus folgt, dass in medizinischen Laboren ab einer Erregerzahl von 10^3 KBE/ml eine Bestimmung der Erreger (und ggf. eine Resistenztestung) vorzunehmen ist. Dies ist in vielen Laboren in Deutschland noch nicht üblich [157], [164].

Für Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten gilt jede Erregerzahl mit Uropathogenen als klinisch signifikant. Deshalb sind Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten so anzulegen, dass bereits Erregerzahlen von 10^2 KBE/ml sicher abgelesen werden können [155] (in Überarbeitung [156]).

Tabelle 9: 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 (möglicherweise pathogener Erreger oder üblicher Kontaminanten) und Anzahl der verschiedenen Erreger (Rein- oder Mischkultur) sowie neben der Verdachtsdiagnose Geschlecht, Alter, zu Grunde liegende Erkrankungen und bestehende Therapien [159], [165], [155] in Überarbeitung [156], [160], [166].

Die Grenzwerte für die Erregerzahlen uropathogener Erreger (aus Mittelstrahlurin) können nach der EAU Leitlinie 2023 [4] wie in **Tabelle 10** dargestellt zusammengefasst werden.

Tabelle 10: Grenzwerte zur Diagnose unterschiedlicher Harnwegsinfektionen und der asymptomatischen Bakteriurie [4]

Diagnose	Bakterien-nachweis	Uringewinnung
Akute unkomplizierte Zystitis 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

Die in **Tabelle 10** genannten Grenzwerte (siehe *Urinuntersuchung*) sind ausschließlich auf Mittelstrahlurin anwendbar. Grenzwerte für andere Entnahmetechniken sind wegen des individuell unterschiedlichen Kontaminationsrisikos schwer zu ermitteln.

▪ **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.

Diese Ausführungen gelten nur für die Standardgruppe (siehe Kapitel 4.1). Bei allen anderen Gruppen sind gängige Empfehlungen (5.40 und folgende) mit dem Ziel der Reduktion von Kontaminationen zu berücksichtigen.

5.43	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Für Patienten, die nicht zur Standardgruppe (siehe Kapitel 4.1) 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 	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.43

Eine längere Blasenverweilzeit (>4h) erhöht die diagnostische Genauigkeit einer Urinprobe. Der Urin ist möglichst vor Beginn einer antibakteriellen Therapie zu gewinnen. 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 [167], [168], [169], [170]:

- a) das Spreizen der Labien [167], [169]
- b) die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau bzw. der Glans penis des Mannes mit Wasser [171], [172]
- c) die Gewinnung von Mittelstrahlurin- [173], [174], [171]

Zu (a): Ob bei jungen Frauen ein Spreizen der Labien zu einer verringerten Kontaminationsrate führt, ist zwar umstritten [167], [169] [170], aufgrund der einfachen Durchführung jedoch zu empfehlen.

Zu (b): Eine sorgfältige Reinigung um den Meatus urethrae steht mit einer deutlichen Reduktion der Häufigkeit falsch positiver Urinkulturen im Zusammenhang (um mindestens 20% bei Schwangeren [172], um mindestens 10% bei älteren Frauen [171]). Dieser Effekt konnte jedoch in anderen Studien - bei sofortiger Anlage der Urinkultur - nicht nachgewiesen werden [175], [176].

Zu (c): Unter Berücksichtigung der aktuellen Bewertungsmaßstäbe weitgehend unumstritten ist die Zweckmäßigkeit der Gewinnung von Mittelstrahlurin beim Mann [173], [174], [171].

Für eine orientierende Urinuntersuchung (z. B. mittels Teststreifen) ist bei entsprechender Fragestellung die Gewinnung von Mittelstrahlurin (zugunsten Spontanurin) sowie auf die Reinigung des Introitus vaginae bzw. der Glans penis nicht erforderlich [177], [170].

In zwei systematischen Reviews [177], [170] wurden die oben genannten Techniken zur Uringewinnung 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 [102] erfolgte ein direkter Vergleich von Mittelstrahlurin (nach Reinigung der Genitalien) mit Katheterurin. In Bezug auf *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 [177] zu einem Anstieg der Überdiagnosen zwischen 5% bis 10%, allerdings unter Vermeidung der Risiken einer invasiveren Uringewinnung.

Für weiterführende laborchemische und/oder mikrobiologische Untersuchungen ist die Kontaminationen durch Urethral- und/oder Umgebungsflora möglichst gering zu halten.

Bei entsprechender klinischer Indikation, z. B.

- Schwierigkeiten hinsichtlich einwandfreier Uringewinnung durch Mittelstrahlurintechnik
- nicht exakt klassifizierbarer mikrobiologischer Befund, insbesondere bei Mischkulturen
- unklarer Leukozyturie

ist die Gewinnung von Blasenpunktionsurin oder Katheterurin (Einmalkatheterisierung) in Betracht zu ziehen [163].

▪ **Urindiagnostische Verfahren**

Urinproben sind grundsätzlich unverzüglich zu verarbeiten [178]. 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.

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). Gemäß der EAU-Leitlinie 2023 [4] gehören zu den Ursachen für falsch positive oder falsch negative Ergebnisse die in **Tabelle 11** aufgeführten Aspekte.

Tabelle 11: Einschränkungen sowie Störfaktoren für falsch positive und falsch negative Ergebnisse beim Einsatz von Urinteststreifen in Anlehnung an die EAU-Leitlinie 2023 [4]

	Leukozyten-Esterase	Nitrit
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none"> • Kontamination mit Vaginalsekret • Antibiotika [179] <ul style="list-style-type: none"> ○ Meropenem 	<ul style="list-style-type: none"> • langes Stehenlassen des Urins • Farbstoff im Urin (z. B. Rote Beete)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Imipenem ○ Clavulansäure • Formaldehyd 	
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 (in Überarbeitung [156]).

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.

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 (siehe zugehöriger Leitlinienreport 2010 und 2017 - **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 dieser Leitlinie ist bzw. diese in einer eigenen Leitlinie (AWMF-Register-Nr. 115/001 [180]) abgehandelt wird, erfolgt keine weitere Darstellung .

Der Nachweis von Protein besitzt keine klinische Bedeutung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion [75].

Tabelle 12: Vorgehen bei verschiedenen Teststreifenergebnissen bei symptomatischen Patienten (geprüft 2023)

Teststreifenergebnis	Diagnosestellung
<ul style="list-style-type: none"> Nitrit positiv Leukozyten-Esterase positiv <i>oder</i> Nitrit positiv Leukozyten-Esterase negativ <i>oder</i> Leukozyten-Esterase positiv, Blut positiv	Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, weitere Diagnostik je nach Patientengruppe und klinischer Situation
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase positiv	Harnwegsinfektion wahrscheinlich
Nitrit negativ, Leukozyten-Esterase negativ	Harnwegsinfektion weniger wahrscheinlich

5.44	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad 0	Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit, kann ein negativer Test auf Nitrit/Leukozyten eine Harnwegsinfektion mit ausreichender Sicherheit ausschließen.
Evidenzlevel Ila	Quellen: [84], [181]
Konsensstärke	100%

5.45	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)
	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.
Evidenzlevel Ib	Quellen: [74], [79], [181]

5.45	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.44 und 5.45

Wenn nur einzelne Symptome (z. B. nur eine Pollakisurie) vorhanden sind, sinkt damit die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Harnwegsinfektion. In dieser Situation reduziert ein negativer Teststreifen (z. B. Leukozyten und Nitrit negativ) die niedrige Vortestwahrscheinlichkeit weiter (vgl. SIGN LL) [3]. Wenn die Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht so eindeutig ist (zum Beispiel: keine Schmerzen beim Wasserlassen, nur Pollakisurie) erhöht ein Teststreifen gegebenenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer Harnwegsinfektion [74], [79], [181] wenn:

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

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 [77], [83], [74], [3]. 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 reduziert werden [182].

Bei neu aufgetretenem Fluor vaginalis ist differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Infektion zu denken.

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 [75]. Der vollständige Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist daher auch durch eine Kombination von Klinik und negativem Teststreifenergebnis nicht möglich [77], [74], [75], [183], [105].

▪ Urinmikroskopie

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad 0	Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden.	

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Evidenzlevel	Quellen: [184]	
la		
Konsensstärke	100%	

5.47	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten im Urin geeignet.	
Evidenzlevel	Quellen: [177], [185]	
la		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.46

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 [186].

Empfohlen wird 12 ml Urin 5 min mit 400 g zu zentrifugieren. 11,5 ml werden abpipettiert und das Sediment durch manuelles Schütteln resuspendiert. Ein Tropfen wird auf einen Objektträger gebracht und mit einem Deckglas abgedeckt. Das Urinsediment wird mit 400facher Vergrößerung betrachtet. 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 [187].

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%) [184], [125]. Insbesondere zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion scheint der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten geeignet zu sein (NPV 94,7%) [184].

Bakterien

Verfahrensbedingt werden durch den mikroskopischen Bakteriennachweis erst Erregerzahlen $>10^5$ /ml erfasst [188] (**Tabelle 10**). Das Zentrifugieren des

Urins für den mikroskopischen Nachweis von Bakterien führt dabei nicht zu einer größeren Genauigkeit der Diagnose [184].

Ohne Gram-Färbung

In einer Untersuchung in dänischen Hausarztpraxen hatte die Urinmikroskopie eine hohe Wiederfindungsrate von 95% (KI 92-98%) [189].

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%) [190].

Für die Kombination (Zentrifugieren und Gram-Färbung) ergab eine systematische Übersichtsarbeit Sensitivitäten zwischen 52,4% (Spezifität 40%) und 100% (Spezifität 99,7%) [190]. Je höher die Bakteriendichte ist, desto eher ist auch die Gram-Färbung positiv [191].

Bei ausreichender Erfahrung und regelmäßiger Qualitätskontrolle ist die Mikroskopie eine Option zur Klärung der Frage, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt.

Hintergrundinformationen zu 5.47

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 [192], [193], [184, 185]. In einem systematischen Review zu Studien im hausärztlichen Setting lagen die Spezifität und die Sensitivität der Urinmikroskopie in den eingeschlossenen Studien zwischen 27%-100% bzw. 47%-97% [185]. Der Einsatz der Urinmikroskopie führte in einer dänischen Beobachtungsstudie nicht zu einer Verbesserung in der angemessenen Versorgung [194].

a. 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-Agarnährböden.

Bei nicht vortherapierten Patienten ist der Ausschluss einer Bakteriurie mit höheren Erregerzahlen ($\geq 10^3$ /ml) mit Eintauchnährböden möglich. Für die weitere mikrobiologische Untersuchung sind Eintauchnährböden einer Untersuchung des Nativurin unterlegen [186], [91].

Eintauchnährböden (dipslides) sind in erster Linie geeignet, um negative Befunde oder ein signifikantes Wachstum von *Escherichia coli* anzuzeigen [157], [128]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Erregerzahlen $\leq 10^4$ KBE/ml nicht sicher erfasst werden [163], [74]. 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 [186]. Ein systematischer Review [91] schlussfolgert, dass Eintauchnährböden geeignet sein können, um eine Bakteriurie auszuschließen.

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 [74].

Für die Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren wird eine Sensitivität von 98,0% und eine Spezifität von 99,6% berichtet [195].

Die Kombination eines Eintauchnährbodens mit einer Prüfung der Resistenz mit dem System Flexicult ist in einigen skandinavischen Ländern üblich. Eine kontrollierte Evaluationsstudie fand keinen Hinweis für eine Verbesserung der antibiotischen Verordnung oder patientenrelevanter Faktoren durch den Einsatz des Flexicult (Butler 2018). Auch für den Ausschluss einer Harnwegsinfektion besteht nur eine geringe Übereinstimmung zwischen Flexicult und der laborbasierten Testung [196].

b. Urinkultur

5.48	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik sind innerhalb von 2-4 Stunden zu verarbeiten. Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe, soll der Urin gekühlt bei 2° bis 8°C gelagert werden. Der Urin soll dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann.
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 5.48

Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik sind unverzüglich zu verarbeiten.

Eine Zeitspanne von der Gewinnung bis zur Verarbeitung des Urins darf bis zu 24 Stunden betragen, sofern eine durchgehende Kühlung des Urins (2°-8°C) gewährleistet ist. In dieser Zeit ist nicht mit einer relevanten Erregervermehrung in der gekühlten Urinprobe zu rechnen. Alternativ sind Stabilisatoren in den Probenröhrchen (z. B. Borat) geeignet, um den Urin ohne Kühlung für eine Zeitspanne von bis zu 24 Stunden von der Gewinnung bis zur Laborverarbeitung zu qualifizieren. Einschränkungen sind ggf. falsch-negative Leukozyten-Esterase-Nachweise. Hinweise zur optimalen Probenlagerung und Probentransport sind immer sinnvoll [155], in Überarbeitung [156], [163].

Indikationen für die Durchführung einer Urinkultur (Erregerzahlbestimmung, Differenzierung und Empfindlichkeitsprüfung) sind in **Tabelle 13** und im Entscheidungsbaum **Abbildung 3** zusammengefasst [163].

Tabelle 13: Mögliche Indikationen zur Urinkultur (vgl. [4], [3])

A. Asymptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Patienten mit spezifischen Risikofaktoren (evtl. Schwangere, vesikoureteraler Reflux) • nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen
B. Symptomatische Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen • bei Immunsuppression • bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

c. Automatisierte Urinanalytik (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, einschließlich einer Differenzierung in grampositive und gramnegative 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 [197].

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.

Die „automatisierte“ Urinanalytik liefert im Routinelabor (Niedergelassener Bereich, Klinikbereich) einen wichtigen Beitrag zur Qualitätsverbesserung der Harnanalytik insbesondere bei der Diagnostik einer Harnwegsinfektion. Ein primäres Screening eingesandter Urinproben durch die Flow Cytometry ist geeignet, die Anzahl benötigter Urinkulturen deutlich zu reduzieren [198], [199].

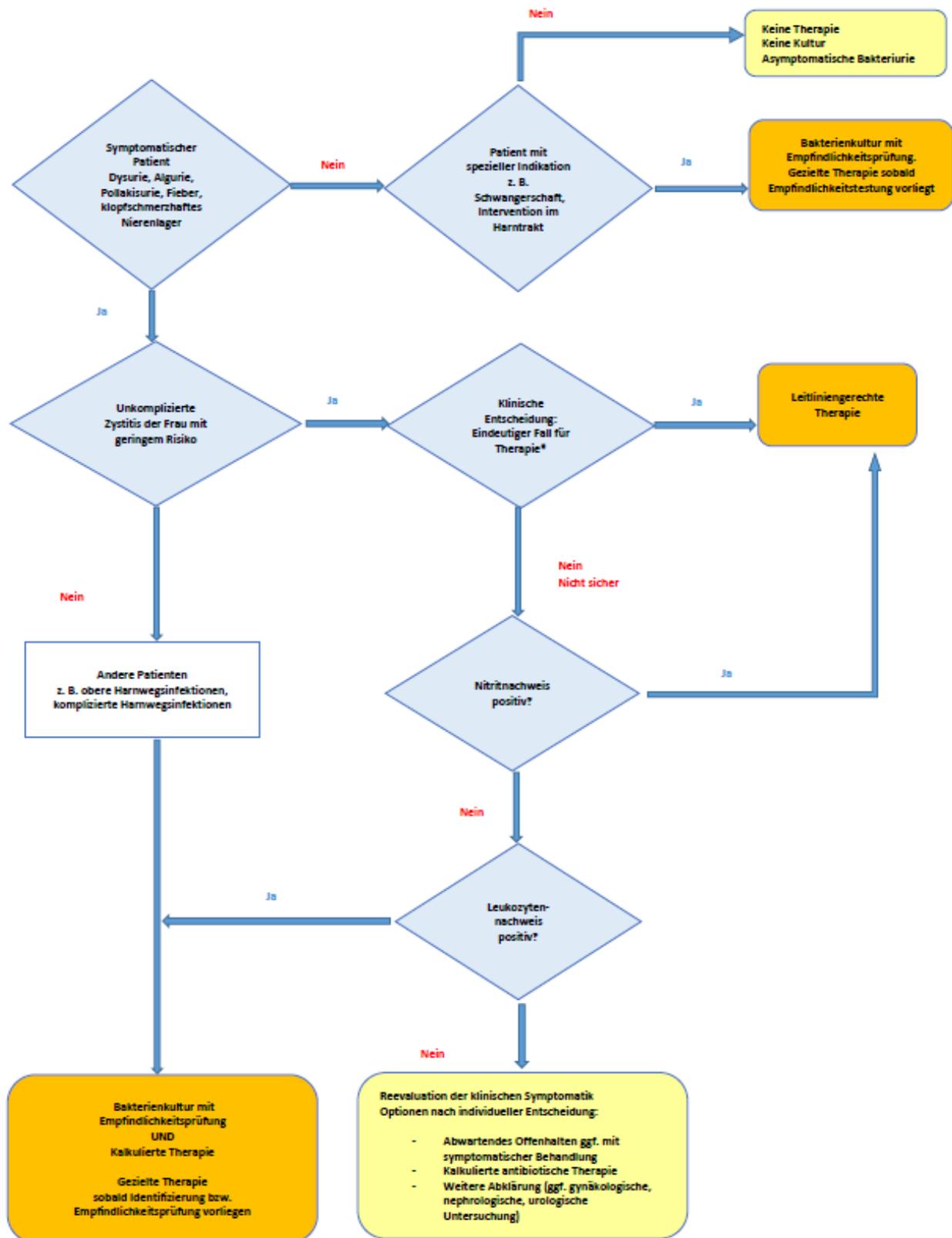


Abbildung 3: Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)

*Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, ist eine Anamnese zu erheben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchzuführen. Bei Ausnahmen (z. B. Schwangerschaft) Vorgehen wie unter Patienten mit spezieller Indikation.

5.49	Konsensbasiertes Statement (geprüft 2023)
EK	Die quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und -empfindlichkeitsprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine unentbehrliche Voraussetzung für eine gezielte und letztlich erfolgreiche Therapie.
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 5.49

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) [4], [3], [13].

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 [163].

▪ **Bildgebende Diagnostik und Endoskopie**

5.50	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Zur Abklärung komplizierender Faktoren soll die Sonographie der Nieren und Harnwege als primäre bildgebende Diagnostik erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.51	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte keine routinemäßige Zystoskopie erfolgen.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [200], [201], [112]	
Konsensstärke	85%	

Hintergrundinformationen zu 5.50 und 5.51

Zur Abklärung komplizierender Faktoren gilt die Sonographie der Nieren und Harnwege als primäre bildgebende Diagnostik. Die Sonographie ist bei Verdacht auf funktionelle (z. B. Restharn) oder anatomische Abnormitäten, bei Zustand nach Verletzungen (z. B. Geburtsverletzungen) oder Urolithiasis als primäre bildgebende Diagnostik einzusetzen. 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 sind weiterführende bildgebende Untersuchungen mit entsprechender Fragestellung gezielt einzusetzen [202], wenn sich aufgrund der sorgfältig durchgeführten Anamnese ein Verdacht auf komplizierende Faktoren ergibt. Eine Zystoskopie ist bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen nicht indiziert, nach einem systematischen Review wurde in 1 von 656 Zystoskopien (0,15%) eine Karzinomerkrankung entdeckt [112], [200], [201].

▪ **Differenzialdiagnosen**

Plazebo-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen gefährliche Verläufe nicht zu befürchten sind [203], [204]. In anderen Patientengruppen können jedoch abwendbar gefährliche Verläufe auftreten, wie z. B. bei Schwangeren, Kindern, Männern, geriatrischen Patienten.

Sexuell übertragbare Erkrankungen können sich mit ähnlichen Beschwerden wie eine Harnwegsinfektion äußern. Bei Frauen ist der wichtigste anamnestische Hinweis für das Vorliegen einer sexuell übertragbaren Erkrankung 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 [205].

5.52	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei nicht eindeutiger Klinik, untypischen Beschwerden, nicht schlüssiger Urinuntersuchung einschließlich negativer Urinkultur, sollen frühzeitig andere Diagnosen in Erwägung gezogen werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 5.52

Daneben können weitere abwendbar gefährliche Verläufe bei Vorliegen einiger Differenzialdiagnosen von Bedeutung sein. Bei nicht eindeutiger Klinik, untypischen Beschwerden und negativer Urinkultur sind daher frühzeitig andere Diagnosen (wie eine Chlamydien-Infektion] in Erwägung zu ziehen. (Vergleiche dazu auch die Leitlinie zur Diagnostik und Beratung bei sexuell übertragbaren Erkrankungen der AWMF (AWMF S2k-Leitlinie „Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie“, Registernummer 059-006) [130], [131], [3]).

▪ Diagnostische Strategien

In verschiedenen Untersuchungen ist versucht worden, die Genauigkeit der Diagnose durch die Entwicklung von Strategien zu verbessern (Tabelle 14 und Algorithmus der SIGN-Leitlinie (Abbildung 4)).

Tabelle 14: Verschiedene Strategien der Diagnostik bei der unkomplizierten Zystitis

Quelle	Erregerzahl KBE/ml	Prävalenz	Strategie	Sensitivität / Spezifität
McIsaac 2007 [206]	>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 [186]	$>10^5$	62%	Einsatz eines Eintauchnährbodens nach vorausgegangenem negativem Nitrit-Test, Ablesen nach 24h	Sens. 64,9% Spez. 94,8%
Little 2006 [75]	$>10^3$	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 [75]	$>10^3$	62,5%	Nachweis von Nitrit oder Blut und Leukozyten mit Teststreifen*	Sens. 77% Spez. 70%
McIsaac 2002 [86]	$>10^4$	53%	1. Beschwerden seit 1 Tag 2. Schmerzen beim Wasserlassen 3. Nachweis von Leukozyten oder Nitrit	Sens. 81,3% Spez. 64,5%
Knottnerus 2013 [74]	$>10^3$	61%	Basierend auf der Anamnese 1. Vermutet die Patientin eine Harnwegsinfektion 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 [79]	$\geq 10^3$	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.

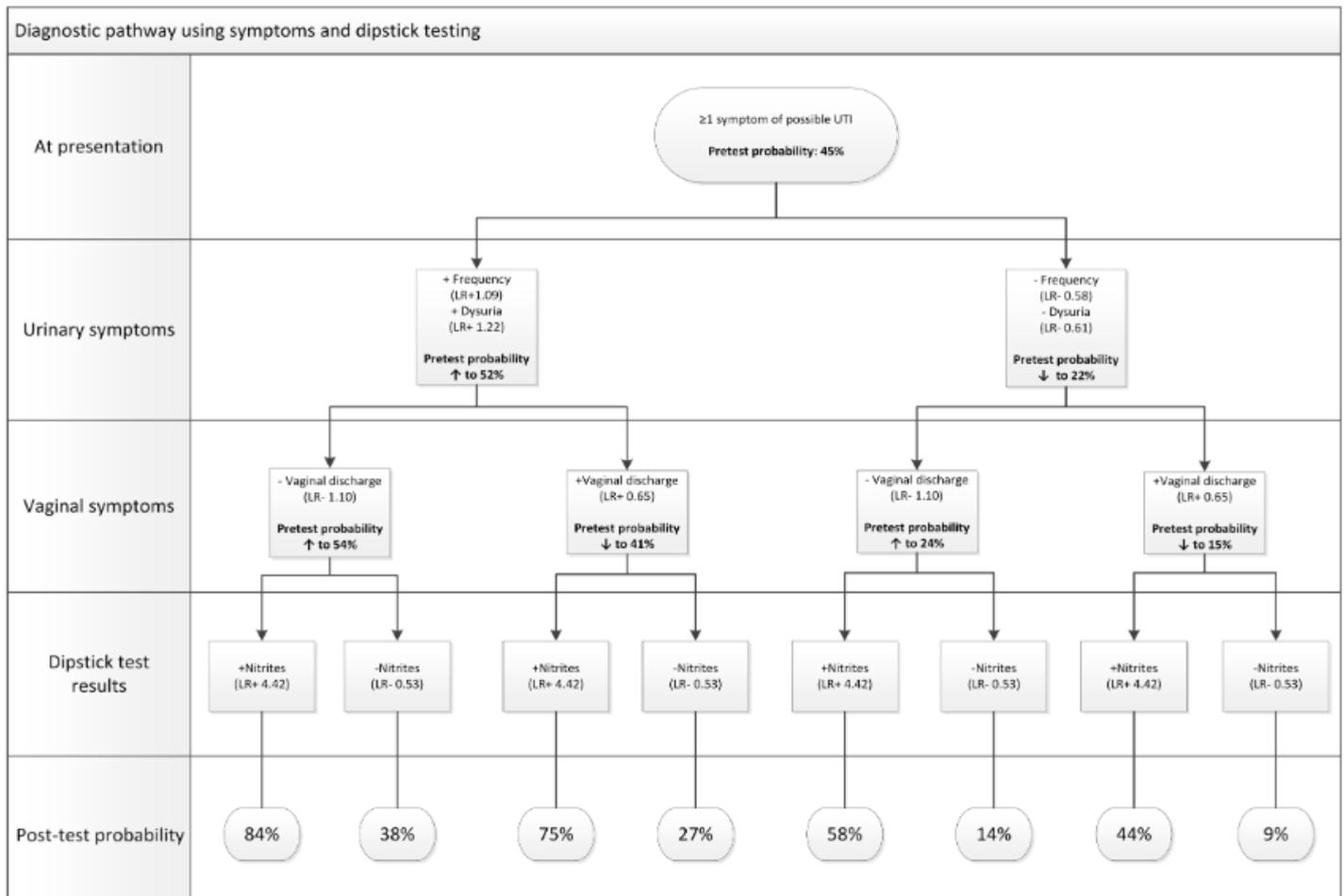


Abbildung 4: Decision tree for urinary symptoms and tests in women aged <65 years [3] (S. 52)

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 [206]. Von den Frauen, die sich mit Beschwerden beim Wasserlassen in hausärztliche Behandlung begeben, ist bei 50% bis 80% eine Harnwegsinfektion mittels Urinkultur nachweisbar [207], [208], [75], [209], [209], [186]. 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 [207], [75].

6. 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.

Auswertungen der Daten einer örtlichen gesetzlichen Krankenkasse (GKV) in Bremen von 102.715 Fällen von Harnwegsinfektion in den Jahren 2015-2019 zeigen eine Prävalenz von Harnwegsinfektionen von 5,8% (9,2% bei Frauen, 2,5% bei Männern) [210]. Von allen 102.715 Fällen von Harnwegsinfektionen betrafen 78,6 % Frauen und 21,4 % Männer, 6,0 % der Fälle waren jünger als 18 Jahre. Bei Frauen waren Hausärzte die häufigste diagnostische Fachrichtung (52,2 %), gefolgt von Urologen (20,0 %) und Gynäkologen (16,1 %) [211], [10].

6.1 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 Spezies der Enterobacterales sowie andere Gram-negative Erreger (z. B. Pseudomonaden) und 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 [113].

In der aktuellsten Untersuchung aus Deutschland wurden 1.435 positive Urinkulturen von Frauen zwischen 18 bis 98 Jahren (Median: 57 Jahre) eingeschlossen. *Escherichia coli* wurde mit 75,4% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (5,5%), *Enterococcus spp.*

(5,2%), *Proteus mirabilis* (4,6%) und Streptococcus Gruppe B/*S. agalactiae* (4,8%) [113]. Die Erreger entsprechen denen aus einer vergleichbaren Untersuchung in Deutschland, die in 2015 durchgeführt wurde (*Escherichia coli* 74,5%) [211].

Bei einer Studie (ARESC) in neun europäischen Ländern und in Brasilien wurden 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 [22]. 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 15** aufgeführt.

Häufigster, in der ARESC-Studie nachgewiesener 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 [22]. Ihre Pathogenität bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist unsicher. 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.

Tabelle 15: Erregerspektrum bei Harnwegsinfektionen

Erreger	ARESC Deutschland [212] (Frauen mit unkomplizierter Zystitis)		ARESC Gesamt [22]		Verteilung der Erreger bei Frauen mit unkomplizierten HWI [211]	
	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	243	76,7	2.315	76,7	1082	75,4
<i>Proteus mirabilis</i>	15	4,7	104	3,4	66	4,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	2,5	107	3,5	96	6,7
<i>Enterobacter</i> spp.	4	1,3	34	1,1		
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,6	29	1,0	32	2,2
Andere Enterobacterales	5	1,6	36	1,2		

Non Enterobacterales	0	0	6	0,2		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	2,8	108	3,5	35	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	2,2	32	1,1	17	1,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4	68	2,3		
<i>Enterococcus</i> spp.	8	2,5	123	4,1	75	5,2
<i>Streptococcus</i> spp.	2	0,6	56	1,9	69**	4,8**
Gesamt	317	100	3018	100	1435*	

*eingeschlossene Proben mit Pathogen-nachweis

** hämolysierende Streptokokken der Gruppen A und B

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden zwischen 2015 und 2020 insgesamt 102.736 routinemäßig gesammelte Mittelstrahlurinproben von erwachsenen, männlichen, ambulanten Patienten aus allen Regionen Deutschlands ausgewertet. Die drei in dieser Studie am häufigsten nachgewiesenen uropathogenen Bakterien waren *Escherichia coli* (38,4%), *Enterococcus faecalis* (16,5%) und *Proteus mirabilis* (9,3%) [213].

6.1	Konsensbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
EK	Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist <i>Escherichia coli</i> . Weniger häufig werden <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> und <i>Proteus mirabilis</i> nachgewiesen. Andere Erreger sind selten.
Konsensstärke	100%

6.2	Konsensbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
EK	Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden. Ihre Pathogenität ist bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen unsicher.
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 6.1 und 6.2

Die Beurteilung der Pathogenität von Enterokokken bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist unklar, meistens werden sie als Kontaminationen

betrachtet. Ihre Häufigkeit wird in der Arbeit von Stolditis-Claus et al. [214], in der sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen wurden, mit 6,9% angegeben. Jedoch sind hier alle eingesandten Urinkulturen unabhängig vom klinischen Beschwerdebild ausgewertet worden.

Die Studie von Salm et al. [213] beschreibt ausschließlich Urinproben von Männern und beobachtet eine Prävalenz von *Enterococcus faecalis* von 16,5%. Ältere Studien beschreiben deutlich geringere Häufigkeiten [215], [216], [217].

7. Erregerempfindlichkeit

7.1	Konsensbasiertes Statement	(neu 2023)
EK	Die Resistenzsituation uropathogener <i>Escherichia coli</i> als Hauptvertreter der bakteriellen Harnwegsinfektionserreger ist für die in der Leitlinie angegebenen Erstlinien-Antibiotika zur oralen kalkulierten Therapie weiterhin günstig.	
Konsensstärke	100%	

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Substanzen mit einer Resistenzrate von >20% sollten nicht für die empirische/kalkulierte Therapie von Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommen.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 7.1

Untersuchungen zur Antibiotika-Resistenz von *Escherichia coli*-Isolaten aus 2019/2020 von Kresken et al. aus Urinproben von Patientinnen mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen zeigen recht heterogene Resistenzverteilungen (siehe Tabelle 15) [218]. Für Antibiotika wie Nitrofurantoin (Resistenzrate = 1,1%) und Mecillinam (5,2%), aber auch Fosfomycin ist die Resistenzrate noch recht niedrig, so dass eine kalkulierte Therapie mit diesen Substanzen erfolgsversprechend ist. Auf der anderen Seite sind Substanzen wie Trimethoprim-Sulfamethoxazol (27%) und Amoxicillin (43,3%) zur kalkulierten Therapie eines Harnwegsinfektes nicht mehr zu empfehlen [218].

In der Studie von Stoltidis-Claus et al. wurden aus 162.000 Urinproben neben *Escherichia coli* auch andere Spezies der Enterobacterales berücksichtigt [214].

Tabelle 16: Resistenzraten bei Erregern von Harnwegsinfektionen
Resistenzraten aus routinemäßig eingesandten Urinproben

Antibiotikum	[218] nur <i>Escherichia coli</i> %-R	[214] nur <i>Escherichia coli</i> %-R	[214] alle Enterobacterales %-R
%-R—Prozentanteil der resistenten Erregerisolate			
Amoxicillin	43,3	42,7	53,7
Amoxicillin-Clavulansäure	18	16,9	20,5
Cefixim	10,7		

Cefpodoxim	11,1		
Cefuroxim (oral)	11,3	10,4	13,5
Ciprofloxacin	11,1		14,2
Fosfomycin	7,4	1,3	
Mecillinam	5,2	9,6	
Nitrofurantoin	1,1	1,3	
Nitroxolin		<0,1	
Trimethoprim		25,4	24,2
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	27	21,7	20,1

Hintergrundinformationen zu 7.2

Bereits in der Leitlinie der Infectious Disease Society of America (IDSA) von 2011 wurde festgelegt, dass eine kalkulierte Therapie einer Harnwegsinfektion mit einem Antibiotikum, das eine Resistenzrate von >20% in einer Region aufweist, nicht mehr empfohlen werden soll [219]. Diese „20%-Regel“ wurde auch in der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ aus dem Jahr 2017 aufgenommen [220]. Es erscheint sinnvoll diese Regel auch in der aktualisierten Leitlinie 2023 für die Empfehlung empirischer Therapie erneut aufzunehmen.

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 Grund werden hierfür neben den etwas älteren Daten der ARESC Studie [22], der REHIP Studie [221], der SARHA Studie [211], vor allem die neueren Studien von Kresken et al. [218], Stoltidis-Claus et al. [214] sowie der Redares Studie [113] berücksichtigt, die u. a. hinsichtlich der hohen eingeschlossenen Probenzahlen und der großen geografischen Abdeckung Deutschlands hervorstechen.

In der Redares Studie wurden 2020 aus fünf Regionen Deutschlands mit 148 teilnehmenden Praxen Urinkulturen bei mehr als 2500 Patientinnen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen ab 18 Jahren mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen, im Falle rezidivierender Infekte wurden die Resistenzdaten gesondert ausgewiesen. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte bei positiver Urinkultur (Keimzahl von $\geq 10^3$ koloniebildenden

Einheiten (KBE)/ml). Die Interpretation der Ergebnisse (siehe **Tabelle 17**) erfolgte gemäß den EUCAST-Standards [113].

Die Erhebung der ARESC-Daten wurde 2008 in urologischen und einigen gynäkologischen Praxen durchgeführt. Insgesamt wurden in der ARESC 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 [222]¹. In **Tabelle 17a** sind die S/R (I=100-S-R) prozentualen Anteile für *Escherichia coli* und für das gesamte Erregerspektrum aufgeführt [22].

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 17b**) [221]. 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 17c** 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. Des Weiteren 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 [211] (**Tabelle 17c**).

¹ Die Antibiotika-Resistenzbeurteilung nach dem CLSI-Standard in Deutschland (und Europa) hat seit ca. 10 Jahren und vor allem heute keine Bedeutung mehr. Es wird in mikrobiologischen Laboren nahezu ausschließlich nur noch nach dem europäischen EUCAST-Standard interpretiert, der teilweise zu relevanten Unterschieden im Vergleich zu US-amerikanischen CLSI-Standard führt.

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen wird keine mikrobiologische Diagnostik empfohlen, daher wird der Resistenzanteil aus Routedaten überschätzt. In der SARHA Studie des RKI wurde in Praxen, deren Proben in ARS eingehen, der Resistenzanteil von ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen untersucht [211].

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 17: Erregerempfindlichkeit und prozentualer Anteil resistenter Stämme von *Escherichia coli* sowie aller uropathogenen Erreger von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland [113]

HWI= Harnwegsinfektion		KI= Konfidenzintervall						
Resistenzanteile <i>Escherichia coli</i>				Resistenzanteile uropathogener Erreger				
		Antibiotikum	Gesamt			R Anteil	95%-KI	
			R Anteil	95%-KI			R Anteil	95%-KI
Nicht-rezid. HWI	1. Wahl	Pivmecillinam	5,9%	4,3	8,1	9,9%	7,9	12,4
		Fosfomycin	0,8%	0,3	1,8	7,3%	5,7	9,2
		Nitrofurantoin	0,1%	0,0	0,8	4,7%	3,4	6,3
		Nitroxolin	0,6%	0,2	1,8	7,6%	5,6	10,2
		Trimethoprim	14,1%	11,7	16,8	14,5%	12,3	17,0
	2. Wahl	Cefpodoxim	4,0%	2,6	6,1	6,1%	4,5	8,4
		Norfloxacin	8,2%	5,1	12,9	8,3%	5,4	12,6
		Ofloxacin	9,5%	5,3	16,6	13,8%	8,9	20,8
		Levofloxacin	7,3%	5,5	9,6	6,3%	4,8	8,2
		Ciprofloxacin	6,7%	5,1	8,8	7,9%	6,3	9,9
		Cotrimoxazol	11,5%	9,4	14,1	12,1%	10,2	14,4
Rezidivierende HWI	1. Wahl	Pivmecillinam	5,1%	3,2	8,1	10,5%	7,7	14,1
		Fosfomycin	0,6%	0,2	2,2	10,5%	7,9	13,8

2. Wahl	Nitrofurantoin	1,1%	0,4	2,8	5,7%	3,9	8,2
	Nitroxolin	0,9%	0,2	3,1	9,2%	6,2	13,3
	Trimethoprim	21,4%	17,5	26,0	22,0%	18,4	26,1
	Cefpodoxim	9,2%	6,2	13,4	10,4%	7,5	14,4
	Norfloxacin	9,5%	4,7	18,3	7,5%	3,7	14,7
	Ofloxacin	2,9%	0,5	14,9	8,7%	3,4	20,3
	Levofloxacin	11,5%	8,3	15,7	9,3%	6,8	12,6
	Ciprofloxacin	12,5%	9,5	16,4	12,6%	9,9	16,0
	Cotrimoxazol	19,3%	15,5	23,7	20,1%	16,8	23,9

Tabelle 17 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.org [222], ARESC Studie [22])

ARESC-Daten [22]								
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 17 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.org [223], REHIP Studie [221])

Antibiotikum	REHIP <i>Escherichia coli</i>			
	sensibel		resistent	
	n	%	n	%
Ampicillin				
Amoxicillin/Clavulansäure				
Piperacillin				
Cefotaxim				
Ceftazidim				
Cefpodoxim				
Meropenem				
Ciprofloxacin	126	91,3	12	8,7
Cotrimoxazol				
Trimethoprim	105	80,8	23	17,5
Fosfomycin	126	95,5	6	4,5
Nitrofurantoin	130	94,2	3	2,2

Tabelle 17 c: Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* für 8 Antibiotika in ambulant gewonnenen Urinkulturen (Grenzwerte nach EUCAST.org [223], RKI Daten [211])

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

8. Resistenzsituation

8.1 Resistenz gegenüber Beta-Lactam-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% [224]. 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% [22]. In den durch das RKI erhobenen ARS- 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% [211]. Neuere Daten zeigen Resistenzraten von *Escherichia coli* gegenüber Ampicillin zwischen 42,7% und 43,3%, bzw. gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure von 18,0% und 16,9% [214, 218]. Unter Einbeziehung aller Enterobacterales liegen die Resistenzraten für Amoxicillin/Clavulansäure bei 20,5% und für Ampicillin bei 53,7% [214]. Die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Cefuroxim wird von Kresken et al. mit 11,3% und in der Studie von Soltidis-Claus et al. mit 10,4%, bzw. für sämtliche Enterobacterales mit 13,5% angegeben [214]. In der Studie von Kresken et al. wurden bei insgesamt 460 untersuchten *Escherichia coli*-Isolaten 46 (10,0 %) gefunden, die eine Beta-Lactamase mit erweitertem Spektrum (ESBL) der CTX-M-Familie produzierten. 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)[218].

Gegenüber dem seit 2016 auch in Deutschland zugelassenen Pivmecillinam gab es für *Escherichia coli* in keinem europäischen Land Resistenzraten, die höher als 2,3% lagen [224]. *Staphylococcus saprophyticus* ist intrinsisch resistent gegenüber Mecillinam.

8.2 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 [225] [226] [227] [216]. Für Deutschland wurde in der ECO.SENS Studie aus 1999/2000 bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eine Resistenzrate von 2,2% gegenüber Ciprofloxacin angegeben [228], in einer anderen Studie aus 2000/2001, die nicht nur Patientinnen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen einschloss, von 8,9% [229]. 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% [224]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 4,6% [22].

Nach den Daten der REHIP Studie lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* bei 8,7%. In den letzten Jahren ist eine deutliche Erhöhung der Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Fluorchinolonen zu verzeichnen. In den vom RKI erhobenen ARS-Daten aus dem Jahr 2015 betrug die Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Ciprofloxacin 14,8% [211]. Neuere Daten deuten einen Rückgang der Resistenzrate bei *Escherichia coli* an mit 11,1% [218] bzw. 6,7% (Redares [113]). Für die Einbeziehung aller Enterobacterales wird eine Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin von 14,2% angegeben [214]. Auch in dieser Studie wird über den Beobachtungszeitraum von 2016 bis 2021 über einen Rückgang der Resistenzrate berichtet.

8.3 Resistenz gegenüber Fosfomycin

Resistenzen gegenüber Fosfomycin sind bei *Escherichia coli* extrem selten. Weder in einer spanischen Studie aus den Jahren 2002 und 2003 [225] noch in der ECO.SENS Studie [224] 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% [22]. In den vom RKI ARS aus dem Jahr 2015 erhobenen Daten lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Fosfomycin weiterhin niedrig bei 1,3% [211]. Nach den Daten der REHIP Studie lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* bei 4,5% [221]. Neuere Studien zeigen Resistenzraten gegenüber Fosfomycin von 7,4% [218], 1,3% bzw. 0,8% bei *Escherichia coli* [214], [113]. Gemäß der EUCAST liegen klinische Grenzwerte für oral appliziertes Fosfomycin nur für *Escherichia coli* vor. *Staphylococcus saprophyticus* ist intrinsisch resistent gegenüber Fosfomycin.

8.4 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 [225], [226], [230], [229], [228], [231]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 4,6% [22]. In den vom RKI erhobenen ARS-Daten aus dem Jahr 2015 lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* niedrig bei 1,3% [211]. Ähnlich niedrige Resistenzraten gegenüber *Escherichia coli* zeigten sich in der REHIP-Studie [221]. Neuere Studien zeigen Resistenzraten von *Escherichia coli* gegenüber Nitrofurantoin von 1,1% [218], 0,1% bzw. 1,3% [214], [113]. Gemäß der EUCAST liegen klinische Grenzwerte für Nitrofurantoin nur für *Escherichia coli* vor.

Nitrofurantoin-resistente Isolate von *Staphylococcus saprophyticus* wurden in der ECO.SENS Studie nicht gefunden [224]. *Proteus mirabilis* zeigt eine intrinsische Resistenz gegenüber Nitrofurantoin.

8.5 Resistenz gegenüber Nitroxolin

Neuere Untersuchungen [232] 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 ≤ 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 8 mg/l. Auch in einer neueren Studie war die Resistenzrate von *Escherichia coli* gegenüber Nitroxolin mit 0,6% bzw. $< 0,1\%$ sehr niedrig [214], [113].

8.6 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% [225] [226] [230] [216]. 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 [229]. 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 [228]. 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 [224]. In der ARESC-Studie lag die Resistenzrate von *Escherichia coli* (resistent und intermediär) bei 26% [22].

Die Daten aus einem Kollektiv hausärztlich rekrutierter Patientinnen ergaben eine Resistenzrate von 17,5% (Trimethoprim, REHIP [221]) bzw. 16% (Cotrimoxazol). In der Redares Studie [113] wurde eine Resistenz von 14,1% gegenüber TMP berichtet; bei rezidivierenden Infektionen lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* bei 21,4% bei Cotrimoxazol.

In den vom RKI erhobenen ARS-Daten aus dem Jahr 2015 lag die Resistenzrate von Cotrimoxazol gegenüber *Escherichia coli* bei vermutlich überwiegend komplizierten Infektionen bei 22,6% [211]. Neuere Daten aus der Studie von Kresken et al. [218] zeigt für *Escherichia coli* eine Resistenzrate gegenüber Cotrimoxazol von 27%. Daten von Stoltidis-Claus et al. [214] weisen für *Escherichia coli* eine Resistenzrate gegen Trimethoprim von 25,4%

und Cotrimoxazol von 21,7% aus. Die Resistenzraten bei Einbeziehung aller Enterobacterales, liegen für Trimethoprim bei 24,2% und Cotrimoxazol bei 20,1%.

9. Indikation zur Antibiotikatherapie

9.1 Indikation

Im Vergleich zur Leitlinienfassung 2017 hat sich im therapeutischen Bereich die Evidenz der damals bereits empfohlenen Strategien erhöht, sodass im Wesentlichen die Therapieempfehlungen beibehalten werden konnten.

Insgesamt wurden in der oben genannten Bremer Studie im ambulanten Bereich Fluorchinolone am häufigsten verschrieben (26,3%), gefolgt von Fosfomycin (16,1%) und der Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim (14,2%) [210]. Fluorchinolone wurden am häufigsten von Urologen und Allgemeinmedizinern verschrieben, während Gynäkologen Fosfomycin bevorzugten. Während des Studienzeitraums sank der Anteil von Fluorchinolonen von 29,4% auf 8,7% bei Frauen und von 45,9% auf 22,3% bei Männern [210].

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie soll kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien und Resistenzentwicklungen zu vermeiden.
Evidenzlevel la	Quellen: [233], [234]
Konsensstärke	100%

9.2	Evidenzbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
	Bleibt eine akute unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen.
Evidenzlevel la	Quellen: [39], [235]
Konsensstärke	100%

9.3	Evidenzbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
	Bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome binnen Tagen zum Abklingen zu bringen.

9.3	Evidenzbasiertes Statement	(aktualisiert 2023)
Evidenzlevel	Quellen: [234]	
la		
Konsensstärke	100%	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden.	
B	Bei nicht-geriatrischen Patienten sollte die alleinige nicht-antibiotische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.	
Evidenzlevel für: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin	Quellen:	
I	<u>antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 11.5 bis 11.8)</u>	
Fosfomycin-Trometamol, Ibuprofen, Diclofenac, Uva Ursi, BNO 1045	Fosfomycin-Trometamol [236], [235, 237-240], [113]*	
la	Nitrofurantoin [227], [241], [113]*	
Nitrofurantoin RT, Pivmecillinam	Nitrofurantoin RT [242-244], [113]*	
la-	Nitroxolin [245], [113]*	
Nitrofurantoin, Nitroxolin, Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol	Pivmecillinam [246], [247], [113]*	
Ib	Trimethoprim basierend auf [248]: nicht Mittel der ersten Wahl, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt	
Trimethoprim	Cefpodoxim-Proxetil [249]: nicht Mittel der ersten Wahl	
EK	Cotrimoxazol [250]: nicht Mittel der ersten Wahl	
	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin Leitlinienadaptation: [251] S. 48-49: nur zu verschreiben, wenn andere Antibiotika als ungeeignet angesehen werden.	
	* Schmiemann et al. 2023 ist außerhalb des Suchzeitraums und entspricht nicht dem in dieser Auflage verwendeten Studiendesigns; hier dennoch von zentraler Bedeutung.	
	<u>nicht antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 9.1):</u>	
	Ibuprofen [252], [18], [234]	
	Diclofenac [234]	
	Uva Ursi [234]	
	BNO 1045 [234]	
	<u>Partizipative Entscheidungsfindung:</u>	
	[252], [203], [253], [204] [254]	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Partizipative Entscheidungsfindung		
la-		
Konsensstärke	100%	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.	
A		
Evidenzlevel	Quellen: [255], [256]	
la		
Konsensstärke	100%	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad	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.	
A		
Evidenzlevel	Quellen: [32], [233] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 54-55 [4]	
la		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 9.1

Um unnötige Therapien und Resistenzentwicklungen zu vermeiden, ist die Indikation zur Antibiotikatherapie kritisch zu stellen [234], [233].

Eine Reihe systematischer Übersichtsarbeiten haben den Effekt einer primär symptomatischen Behandlung z. B. mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (Diclofenac, Ibuprofen) [257], D-Mannose [258] und Phytopräparaten (Uva Ursi, BNO 1045) [234] und einer sofortigen antibiotischen Behandlung verglichen.

Nicht antibiotische Therapien zeigten auch gute Heilungsergebnisse, die bei den meisten Studien allerdings bei Faktoren wie inkomplette Heilung, zusätzliche

Antibiotikatherapie oder Pyelonephritisentwicklung unter den Erfolgsraten der Antibiotikagabe lagen [234], [256], [258].

Im Detail konnte bei der Verwendung von nicht steroidalen antiinflammatorischen Substanzen, wie Ibuprofen in 67% [252], 65% [259], 53% [18] oder Diclofenac in 37% [260] bei der Verwendung von Phytopräparaten wie Uva Ursi in 64% [17] oder BNO 1045 in 84% [261] eine Antibiotikatherapie eingespart werden. Insgesamt konnte über alle Studien durch nicht antibiotische Akuttherapie eine Einsparung von Antibiotika von 63% erzielt werden [234] (siehe **Tabelle 18**). Vor diesem Hintergrund ist es vertretbar, Patienten mit einer akuten unkomplizierten Zystitis eine nicht-antibiotische Behandlung anzubieten.

Tabelle 18: Akuttherapie mit nicht steroidalen, antiinflammatorischen Substanzen oder Phytotherapeutika

Studienreferenz	Behandlung	Dosierung	Kontrolle	Dosierung	Patientenanzahl	Antibiotikaeinsparung (%)
[252], [18], [234]	Ibuprofen	3x400 mg/ 3 Tage	Ciprofloxacin	2x250 mg/ 3 Tage	77	67%
[259], [18], [234]	Ibuprofen	3x400 mg/ 3 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	494	65%
[18], [234]	Ibuprofen	3x600 mg/ 3 Tage	Pivmecillinam	3x200 mg/ 3 Tage	383	53%
[260], [234]	Diclofenac	2x75mg/ 3 Tage	Norfloxacin	2x400 mg/ 3 Tage	253	37%
[17], [234]	Uva Ursi	3x2 Tabletten (105mg Arbutin) / 5 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	398	64%
[261], [234]	BNO 1045	3x2 Tabletten (Centaurei herba 18mg, Levistici Radix 18mg, Rosmarini folium 18mg)/ 7 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmalgabe	657	84%

Bei der Entscheidung für eine Therapie sind die Präferenzen der Patienten angemessen zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die primär nicht-antibiotische Behandlung, die mit der Inkaufnahme einer höheren

Symptomlast und höheren Komplikationsraten einer Pyelonephritis einhergehen kann.

Hintergrundinformationen zu 9.2 und 9.3

Bleibt eine unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen [39], [235]. 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 [203, 234].

In 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 [203], [262].

Hintergrundinformationen zu 9.4 (zur Ergänzung siehe auch Hintergrundinformationen 9.1 und 11.5 bis 11.8)

Bei der akuten unkomplizierten Zystitis ist eine antibiotische Therapie sehr gut wirksam [263]. Bei nicht-geriatrischen Patienten ist eine nicht antibiotische Therapie (siehe Empfehlung 7.4) als Alternative zur antibiotischen Behandlung in Betracht zu ziehen [254]. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig [252], [203], [253], [204], [264], [254]. Für geriatrische Patienten gibt es bezüglich der symptomatischen Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika keine Evidenz, da sie nicht in die hier zitierten Studien rekrutiert wurden. Darüber hinaus werden nicht-steroidale Antiphlogistika im Kontext der Geriatrie als potentiell inadäquate Medikamente (PIM) mit assoziierten Risiken betrachtet (PRISCUS Liste 2.0) [265].

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* [263, 264]. Dies bedeutet, dass bereits bei einer Resistenzrate von 10% bis 20% allein aufgrund der Resistenzsituation mit einer 5% bzw. 10% 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.

Hintergrundinformationen zu 9.5

Bei einer körperlichen Untersuchung ist speziell zu überprüfen, ob eine akute unkomplizierte Zystitis vorliegt. Möglicherweise ist Letztere der klinische Vorläufer einer akuten Pyelonephritis, die durch eine rechtzeitige Antibiotikatherapie verhindert werden kann. So konnte in einigen Studien, in denen nicht antibiotische Therapien angewandt wurden, erhöhte

Pyelonephritisraten in den nicht Antibiotikaarmen beobachtet werden [234], [257], [256].

Es besteht Übereinkunft, dass bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis in jedem Fall eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommt, 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 [255], [256].

Hintergrundinformationen zu 9.6

Für Patienten, die sich einer erwartungsgemäß Schleimhauttraumatisierenden Intervention im Harntrakt unterziehen müssen, erhöhen asymptomatische Bakteriurien das Infektionsrisiko. Deshalb ist in diesen Fällen zu prüfen, ob eine asymptomatische Bakteriurie vorliegt, um diese gegebenenfalls zu behandeln [32]. 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 [233], [4].

9.2 Bevorzugte Therapieformen

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei sehr guter oder guter oraler Bioverfügbarkeit des Antibiotikums soll eine orale Antibiotikatherapie bevorzugt werden.
Evidenzlevel I	Leitlinienadaptation: ABS 2018: S. 39 [251]
Konsensstärke	100%

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine kurzzeitige Therapie mit einem dafür geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [239, 266], [267], [235], [243], [240]
Konsensstärke	100%

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Fluorchinolone und Cephalosporine sollen nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der akuten unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden.
Evidenzlevel I	Leitlinienadaptation: Fluorchinolone: EAU 2023: S. 14-15 [4] Cephalosporine und Fluorchinolone: ABS 2018: S. 48-49 [251]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 9.7

Nach Möglichkeit ist eine orale Verabreichung der Antibiotika durchzuführen [251]. Dies ist nur dann nicht in Erwägung zu ziehen, wenn z. B. bei einer akuten Pyelonephritis schwere Allgemeinsymptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Resorptionsstörungen 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 ist nach anfänglicher parenteraler Therapie möglichst eine orale Therapie zu verabreichen, sobald dies der klinische Zustand zulässt bzw. sobald das mikrobiologische Ergebnis der Urinkultur vorliegt und der Erreger auf ein geeignetes orales Antibiotikum empfindlich reagiert [4].

Hintergrundinformationen zu 9.8

Bei der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (nicht der Pyelonephritis) ist es ratsam eine Kurzzeittherapie (1 bis 3 Tage) durchzuführen, wenn diese Therapieform für die entsprechende Patientengruppe durch Studien belegt und das gewählte Antibiotikum dafür geeignet ist [266] [239], [267], [268], [269], [240]. Die Kurzzeittherapie wird heute vor allem deshalb der konventionellen Therapieform (7 bis 10 Tage) vorgezogen, da sie folgende Vorteile bietet [235], [239]):

- bessere Patientenadhärenz
- geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- geringerer Selektionsdruck auf das Mikrobiom
- gegebenenfalls Identifikation von Risikofaktoren.

Hintergrundinformationen zu 9.9

Solange therapeutische Alternativen mit vergleichbarer Effizienz und akzeptablem Nebenwirkungsspektrum bestehen, sind Fluorchinolone und Cephalosporine nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei Harnwegsinfektionen einzusetzen [251], [4]. In einem mehrstufigen Verfahren haben BfArM und EMA aufgrund des Risikos für das Auftreten von langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen die Anwendung

dieser Arzneimittelgruppe beschränkt und neue Anwendungsempfehlungen gegeben [4], [270].

Fluorchinolone sind weder im Rahmen der Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen noch zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben. Im Falle der akuten unkomplizierten Zystitis sind Fluorchinolone nur dann einzusetzen, wenn andere, für diese Indikation vorrangig empfohlene Antibiotika als ungeeignet erachtet werden [270, 271], [272].

Die kritische Überprüfung der Infektionsdiagnose und Therapieindikation ist insbesondere hinsichtlich der Korrelation des Antibiotikaverbrauchs mit der Entwicklung von Resistenzen zu fordern [273], [274]. Eine Minimierung der Resistenzentwicklung ist durch eine optimale Substanzwahl, Dosierung und Therapiedauer möglich [275], [274], [276], [277], [228], [278], [279], [251].

In diesem Zusammenhang ist auf die vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Reserveantibiotika eingestuften Antibiotika Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/ Avibactam, Cefiderocol, und Impipenem/ Relebactam einzugehen. Mit der Einstufung als Reserveantibiotikum gilt der Zusatznutzen als belegt. Als Reserveantibiotika werden Wirkstoffe definiert, die bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam sein müssen, welche durch multiresistente Bakterien verursacht werden und für die alternativen Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt zur Verfügung stehen. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen [280-284].

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden: - individuelles Risiko des Patienten - (kalkuliertes) Erregerspektrum und - (kalkulierte) Antibiotikaempfindlichkeit - Effektivität der antimikrobiellen Substanz - unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden/ Mikrobiom) - und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen)
Evidenzlevel Ia	Quellen: [285-287], [233]

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
„unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ I	Leitlinien-Adaptation: ABS 2023: S. 22 [251]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 9.10

Bei der Auswahl eines Antibiotikums sind die folgenden Kriterien zu berücksichtigen:

1. individuelles Risiko des Patienten,
2. (kalkuliertes) Erregerspektrum und (kalkulierte) Antibiotikaempfindlichkeit,
3. Effektivität der antimikrobiellen Substanz und
4. unerwünschte Arzneimittelwirkungen [285], [286], [251, 287]
5. Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden) und/oder
6. die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen) [285], [286], [287].

1. Individuelles Risiko des Patienten

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

2. (Kalkuliertes) Erregerspektrum und (kalkulierte) 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. Da sich Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit ändern können, ist es wichtig regelmäßig epidemiologische Studien durchzuführen. Eine aktuelle Studie ist die REDARES Studie [113].

3. Effektivität der antimikrobiellen Substanz

Die Effektivität antimikrobieller Substanzen muss durch klinische Studien (siehe zusätzlicher Leitlinienreport 2010-2017; **Anhang Tabelle 3 und 4**) belegt sein.

4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei der Auswahl 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 akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion liegen keine spezifischen relevanten UAW vor, die über das bekannte Maß der Berücksichtigung von Nebenwirkungen hinaus zu beachten wären [251].

5. Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (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 und andere Schäden 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 [273].

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 z. B. das Auftreten von ESBL (extended-spectrum beta-lactamases), MRSA/MRSE (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, methicillinresistenter *Staphylococcus epidermidis*) und VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken). Des Weiteren können praktisch alle Antibiotika mit unterschiedlicher Häufigkeit eine *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile* Infektionen reduzieren [288].

Die Grundprinzipien des Antibiotic Stewardship (ABS) sind dabei stets zu beachten [251], [233].

Clostridioides difficile Infektionen

Clostridioides difficile ist der führende Erreger Gesundheitswesen-assoziiierter Diarrhoen, wobei durch eine Störung der endogenen Darmflora das Wachstum von *C. difficile* und dessen Toxinbildung begünstigt wird [289]. Zunehmend werden auch ambulante *C. difficile* Infektionen registriert. Obgleich alle Antibiotikaklassen das Risiko für eine *C. difficile* Infektion erhöhen, gilt traditionell eine hohe Assoziation für den Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 2 und 3 und Fluorchinolonen, sowie in gewissem Maße auch von Beta-

Lactamen/Beta-Lactamase-Inhibitoren. Eine geringere Assoziation mit *C. difficile* besteht für den Einsatz von Nitrofurantoin, Fosfomycin, Pivmecillinam und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [290], [289], [291].

In einem systematischen Review mit Metaanalyse über Gesundheitswesen-assoziierte *C. 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 *C. difficile* Infektionsrisiko mit einer Odds Ratio von 1,66 geringer gegenüber dem durch Cephalosporine und vergleichbar mit dem Risiko einer *C. difficile* Infektion durch Cotrimoxazol (OR 1,78) [292].

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 *C. difficile* Risiko gefunden [291].

In einer randomisierten Studie an Patienten mit fieberhaften Harnwegsinfektionen wurde der Effekt auf die fäkale Flora von Temocillin versus Cefotaxim untersucht. Die Rate an Cephalosporin resistenten Enterobakterien und/oder Toxin produzierender *C. difficile* Bakterien in der Stuhlflora wurde als primärer Endpunkt gewählt. Temocillin erwies sich als weniger selektiv im Vergleich zu Cefotaxim Kollateralschäden des Mikrobioms in der Stuhlflora zu induzieren [293].

Eine restriktive Antibiotikaverschreibungspraxis mit dem Fokus auf eine Reduktion von Cephalosporinen der Gruppe 3 und Fluorchinolonen ermöglicht eine deutliche Reduktion von *C. difficile* Infektionsraten [294]. Eine kritische Antibiotikaverschreibungspraxis wird als bedeutende Intervention zur Senkung der Erkrankungsraten gewertet [295], [296], [279]. Antibiotic Stewardship (ABS) Maßnahmen zur Senkung von *C. difficile* Infektionsraten erhalten in der aktuellen ABS AWMF S3-Leitlinie eine starke Empfehlung [251].

6. Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen)

Ärzte, die sich mit der Therapie von Harnwegsinfektionen befassen, haben sich über das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in ihrer Region zu informieren. Quellen dafür sind nationale Studien, Auswertungen des betreuenden Labors und eigene Auswertungen [251].

10. Antibiotika

Im Folgenden werden nur jene der unter 9.10 gelisteten Kriterien zur Auswahl eines Antibiotikums thematisiert, zu denen Informationen vorliegen.

Die bei Harnwegsinfektionen üblicherweise verschriebenen Antibiotika werden im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge besprochen, stellen dabei aber keine Reihenfolge hinsichtlich der Empfehlung oder Bedeutung der einzelnen Wirkstoffe dar. Ebenfalls werden Kollateralschäden sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bis hin zu den jeweiligen Empfehlungen für die Antibiotikatherapie abgehandelt.

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

Angaben zu den Kollateralschäden wurden bereits in Kapitel 9.3 dargelegt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Angaben zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden bereits in Kapitel 9.3 aufgeführt.

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

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, Schädigung des Mikrobioms) und andere Erwägungen eine wichtige Rolle. Stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, ist bei Gleichwertigkeit das jeweils kostengünstigere Präparat auszuwählen. Um einen einseitigen Selektionsdruck zu vermeiden, sollten die verschiedenen Antibiotika wechselweise eingesetzt werden.

Insgesamt wurden die in den **Evidenztabelle 2023 zur Therapie (Schlüsselfrage 5 und 6)** aufgeführten Studien analysiert und für die Empfehlungen (Leitlinie) mit den aktuellen Empfindlichkeitsdaten [113] getesteter Antibiotika verknüpft, wobei die Empfindlichkeitsdaten von Cotrimoxazol auch für Trimethoprim, von Ciprofloxacin auch für andere Fluorchinolone, die für die Therapie der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen geeignet sind [297], von Ampicillin auch für Amoxicillin, von Amoxicillin/Clavulansäure auch für Ampicillin/Sulbactam (Sultamicillin), [113]) herangezogen bzw. extrapoliert werden können.

Bei der Studienausswahl für die akute unkomplizierte Pyelonephritis wurde in gleicher Weise wie oben vorgegangen (**Therapie-Evidenztabelle 2023 SF 6**). Im Wesentlichen beziehen sich die Studien nur auf Cotrimoxazol und die Fluorchinolone. Studien mit älteren Antibiotika (Aminoglykoside, Amino- und

Acylureidopenicilline in Kombination mit und ohne Beta-Lactamase-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. Die oben aufgeführten Studien zu den neuen Reserveantibiotika, die in der Indikation komplizierte Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis untersucht wurden, weisen hierbei eine höhere Evidenz auf, sind jedoch nur für den Reservefall zugelassen (siehe ebenfalls oben).

Da die orale Antibiotikatherapie der akuten 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, Erbrechen oder Resorptionsstörungen muss initial eine parenterale Antibiotikatherapie eingeleitet werden, wobei auch Antibiotika eingesetzt werden, die nur in dieser Darreichungsform verfügbar sind. Für die verschiedenen Antibiotika ergeben sich daraus die folgenden Perspektiven.

10.1 Aminoglykoside

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

Der Einsatz von Aminoglykosiden in der Therapie von Pneumonien, Septikämien und anderen lebensbedrohlichen Infektionen ist im Vergleich zu anderen Antibiotika sehr niedrig [298].

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 [299].

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 [300].

10.2 Aminopenicilline und Beta-Lactamase-Inhibitoren

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

In Fall-Kontroll-Studien wurden Aminopenicilline ohne Beta-Lactamase-Inhibitoren bisher nicht als herausragende Risikofaktoren für Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) identifiziert. Die Datenlage zu Aminopenicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren ist uneinheitlich. So zeigte

eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie einerseits einen protektiven Effekt von Aminopenicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren bezüglich ESBL [301], während in einer anderen Fall-Kontroll-Studie dieser protektive Effekt nicht bestand [302]. Des Weiteren liegt eine qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studie vor, die Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitoren als signifikanten Risikofaktor für ESBL identifizieren konnte [303].

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 Beta-Lactamase, welche durch die meisten Beta-Lactamase-Inhibitoren nicht inhibiert wird. Somit ließe sich eine Selektion solcher ESBL-Stämme durch Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitoren in der derzeitigen epidemiologischen Situation auch theoretisch gut erklären [304].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Die Empfindlichkeit von *Escherichia coli* und dem vollständigen Erregerspektrum gegenüber Ampicillin liegt unter 60%. Ampicillin oder die besser resorbierbaren Ampicillinester und Amoxicillin sind wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie zu empfehlen. Amoxicillin in der Kombination mit dem Beta-Lactamase-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 [113].

Amoxicillin/Clavulansäure ist aber für die Kurzzeittherapie nicht geeignet, da eine 3-Tagestherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure einer 3-Tagestherapie mit Ciprofloxacin unterlegen war [305]. Allerdings war Amoxicillin/Clavulansäure in dieser Studie niedrig dosiert (2x500 mg/125 mg), sodass unklar ist, ob Amoxicillin/Clavulansäure mit einer höheren Dosierung ebenfalls unterlegen ist.

Aminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitoren sind für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht die erste Wahl [238], [306]. Für die Therapie der Pyelonephritis wurde dies nicht ausreichend untersucht [307].

10.3 Carbapeneme

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

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 [308].

Während eine Resistenz bei Enterobacterales bis vor wenigen Jahren selten und dann meistens durch Überproduktion von Beta-Lactamasen bei erniedrigter Expression von Porinen bedingt war [308], 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-Metallobeta-Lactamase (VIM), die New-Delhi-Metallobeta-Lactamase (NDM) und OXA-48 [309]. Hohe Resistenzraten sind bereits in Asien, aber auch in Teilen Südeuropas zu verzeichnen. Die Resistenzlage bei Enterobacterales ist in Deutschland vergleichsweise noch sehr günstig: Nach Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Gram-negative Krankenhauserreger [310]) wurde OXA-48 bei 289 Isolaten, KPC bei 159 Isolaten, die Metallobeta-Lactamase VIM-1 bei 114 Isolaten und NDM-1 bei 88 Isolaten nachgewiesen. Metallobeta-Lactamasen (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 [311]; Carbapenem-Einsatz konnte als signifikanter Risikofaktor für Enterobacter Spezies mit KPC ermittelt werden [312].

In der Studie von Tacconelli [313] 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 [314].

10.4 Cephalosporine

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

Cephalosporine haben einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen in der Intensivmedizin. Cephalosporine haben keine Aktivität gegenüber Enterokokken (Enterokokkenlücke) [315].

Der mit Abstand wichtigste Resistenzmechanismus gegen Cephalosporine bei Enterobacterales besteht in der Bildung von Beta-Lactamasen. 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-Beta-Lactamasen bedingt sein. Bestimmte Enterobacterales (z. B.

Enterobacter cloacae, *Citrobacter freundii*), welche als Erreger der unkomplizierten Harnwegsinfektionen jedoch selten sind, tragen auf ihrem Chromosom Gene für AmpC-Beta-Lactamasen, die durch Mutationen in regulatorischen Bereichen überexprimiert werden können. Daneben sind auch plasmidkodierte AmpC-Beta-Lactamasen beschrieben, die in höherer Menge exprimiert werden. Cephalosporine der Gruppe 3 wurden in Studien als Risikofaktor für ESBL und *C. difficile* beschrieben [316], [317], [318], [293, 319], jedoch nicht in allen [320], [321]. In Studien fanden sich Hinweise, dass eine restriktive Verschreibung von Cephalosporinen ESBL-Resistenzen entgegenwirken kann [295], [322], [323], [324]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass unter einer Cephalosporin-Restriktion die Prävalenz von MRSA- und VRE-Infektionen sinkt [325], [326].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Cephalosporine + Beta-Lactamase-Inhibitoren

Die oralen Cephalosporine werden nach den Empfehlungen der PEG [327] 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 Beta-Lactamase-Festigkeit gegen *Escherichia coli* und anderen Enterobacteriales Spezies nimmt entsprechend den Gruppen zu und die Aktivität gegen Staphylokokken (und anderen Gram-positiven Kokken) nimmt ab. Cefuroxim weist 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 [328], [329].

Für die Cephalosporine gibt es nur wenige aussagefähige Studien. Daten liegen nur für Cefpodoxim-Proxetil vor. Orale Cephalosporine sind zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis allerdings nicht als Antibiotika der ersten Wahl einzusetzen.

Eine 3-Tagesherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2× täglich 100mg) ist einer 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol bei der akuten unkomplizierten Zystitis äquivalent [330] [306]. Wegen einer möglichen Selektion ESBL-produzierender Erreger (Kollateralschaden) gilt Cefpodoxim-Proxetil nur dann als Alternative in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.

Eine 10-Tagestherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2× täglich 200 mg) war einer 10-Tagestherapie mit Ciprofloxacin klinisch (nicht mikrobiologisch) bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis äquivalent [331]. Deshalb ist Cefpodoxim-Proxetil als Alternative in der Behandlung der akuten

unkomplizierten Pyelonephritis zu erwägen, 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 der Eradikation von Bakterien getestet, teilweise auch als intramuskuläre Applikation. Die Eradikationsraten lagen bei ca. 83% (Cefotaxim) [332], ca. 75% (Ceftriaxon) [333] und ca. 73% (Ceftazidim) [334] 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 neuere Cephalosporin/Beta-Lactamase-Inhibitor Kombinationen wurden Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam für den klinischen Gebrauch bei komplizierten Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis in Deutschland zugelassen und haben den Reservestatus erhalten [280-282, 335].

Ceftolozan ist ein neueres 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 3x täglich gegenüber Levofloxacin 750mg 1x täglich bei 1.083 eingeschlossenen Patienten untersucht [336]. Bezüglich des Food and Drug Administration (FDA) koprimären Endpunkts (kombinierte symptomatische Heilung und mikrobiologische Eradikation) war Ceftolozan/Tazobactam dem Levofloxacin überlegen. Bezogen auf den EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) 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 2,5 g 3x täglich gegenüber Doripenem 500 mg 3x täglich bei 1.033 randomisierten Patienten getestet [337]. Bezüglich des Food and Drug Administration 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 [336]. Die Rate an klinischer Heilung lag in beiden Armen bei 91%. Beide Cephalosporin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen zeigten in der Indikation komplizierte Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis eine gute Wirksamkeit und günstiges Nebenwirkungsprofil und sind deswegen in dieser Indikation als Reserveantibiotika einsetzbar. Aufgrund von Überlegungen des Antibiotic Stewardship ist diese Kombinationen mit Bedacht einzusetzen [251].

Cefiderocol wurde in der zulassungsrelevanten Phase 2 Studie bei 452 Patienten in einer Dosis von 2 g 3x tgl. gegenüber Imipenem bei der Indikation komplizierte Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis getestet [338]. Die intravenöse Infusion von Cefiderocol (2 g) dreimal täglich war im Vergleich zu Imipenem-Cilastatin (1 g 3x tgl.) zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, auch bei Patienten mit multiresistenten gramnegativen Infektionen nicht unterlegen.

10.5 Fluorchinolone

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

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, weshalb Fluorchinolone nur noch zur Behandlung schwerer Infektionen zugelassen sind [270, 271], [339].

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 [340].

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 [341].

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 [342]. 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 [342].

Weiterhin wurde das Gen *qepA*, welches für eine Effluxpumpe kodiert, und Ciprofloxacin-Resistenz vermittelt, identifiziert [343], [344]. Von Bedeutung ist, dass durch diese plasmidkodierte Mechanismen allein 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 [341]. 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 [278]. 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* [147]. Kahlmeter et al. [224] 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 [274, 345]. Willemsen et al [345] 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 möglicherweise auch das Risiko für MRSA [346], [278], [347] und ESBL [348], [320], [278], [349], [319] erhöht und damit eine häufige Anwendung dieser Fluorchinolone signifikante Kollateralschäden verursacht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Fluorchinolonen sind QT-Zeit-Verlängerungen, Neurotoxizität und Tendinopathien. Der Einsatz von Fluorchinolonen ist daher insbesondere bei kardialer Vorerkrankung, Epilepsie und Begleitmedikation, welche diese Effekte verstärken können, sehr kritisch zu evaluieren. Dabei scheint das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung für Moxifloxacin am höchsten zu sein, Ciprofloxacin hat ein geringeres Risiko im Vergleich zu Levofloxacin [350]. Die Häufigkeit der QT-Zeit-Verlängerung bei

Norfloxacin ist nicht gut studiert, es wird aber angenommen, dass diese im Bereich der anderen Fluorchinolone liegt.

Es bestehen Warnhinweise der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), der EMA und des BfArM 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 [339, 351]. Das BfArM hat in einem Rote Hand Brief empfohlen, dass Fluorchinolone nicht mehr zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zu verschreiben sind. Weiterhin sind Fluorchinolone nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verordnen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektion empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet [270, 271].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Ciprofloxacin ist als Stellvertretersubstanz auch für andere Fluorchinolone heranzuziehen, die in Deutschland im Verkehr und für die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen geeignet sind [297], wie Levofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin, da für die hier in Frage kommenden Erreger praktisch immer eine Parallelresistenz bzw. -empfindlichkeit vorliegt [270, 271].

Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind als 3-Tagestherapie in der Behandlung der akuten 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 [352]. Levofloxacin ist das wirksame Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

Das BfArM hat in einem Rote Hand Brief empfohlen, dass Fluorchinolone nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektion empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet [270, 271].

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 akuten unkomplizierten Pyelonephritis, falls die lokale *Escherichia coli* Resistenzrate noch <10% liegt [4].

10.6 Fosfomycin

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

Fosfomycin wird nicht nur zur Therapie von Harnwegsinfektionen, sondern systemisch 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 [225], [353], [228].

Bekannte Resistenzmechanismen gegen Fosfomycin bei *Escherichia coli* sind plasmidkodierte Fosfomycin-inaktivierende Enzyme [354], vor allem aber Mutationen in den Genen für die Transporter GlpT und UhpT sowie regulatorische Gene [355]. Die Mutationshäufigkeit in vitro ist hoch und wird mit 10^{-6} bis 10^{-8} angegeben [355]. Dass trotz des langjährigen Einsatzes von Fosfomycin die Resistenzrate bei *Escherichia coli* immer noch niedrig ist, wird mit einer geringeren Fitness der resistenten Isolate erklärt [353], [355].

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 [356]. Insgesamt betrachtet, scheint jedoch für Fosfomycin die Gefahr mikrobiologischer Kollateralschäden nach derzeitiger Datenlage eher gering zu sein. Orales Fosfomycin- Trometamol ist nach der Fachinformation derzeit nur bei Frauen und weiblichen Jugendlichen zugelassen [357].

In der REDARES Studie lag die Resistenzrate bei *E. coli* bei nicht rezidivierenden Harnwegsinfektionen gegenüber Fosfomycin bei 0,8% und bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei 0,7% [113].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Die niedrige Resistenzrate von Fosfomycin scheint nicht mit dem Verbrauch zu korrelieren [358]. Dies mag dadurch bedingt sein, dass Fosfomycin als Trometamolsalz ausschließlich für die Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten unteren Harnwegsinfektion (Zystitis) verwendet wird. Der hohe bakterizide Urinspiegel [359] 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 [360]. 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 [361].

Die Metaanalyse von 15 Vergleichsstudien [362] und zwei großen Vergleichsstudien mit Trimethoprim [363] und Nitrofurantoin [364] haben gezeigt, dass mit der oralen Einmalgabe von 3 g 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 [162] - eine Überlegenheit gegenüber Nitrofurantoin und Trimethoprim existiert nicht [363], [364]. In weiteren Metaanalysen wurden diese Daten erhärtet, sodass eine Einmalgabe Fosfomycin-Trometamol weiterhin geeignet ist eine akute unkomplizierte Zystitis zu therapieren [239], [235], [240].

Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden gilt die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Für die Therapie einer Pyelonephritis ist die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol aufgrund fehlender Studiendaten nicht indiziert [365], [239], [235], [240]. Für die Anwendung bei Männern ohne Begleitinfektion der Prostata gibt es keine Studiendaten.

Fosfomycin ist gemäß der deutschen Fachinformation ab einer glomerulären Filtrationsrate <10ml/min nicht zugelassen [366].

10.7 Nitrofurantoin

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

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 [225], [226], [230], [228], [231]. In den vom RKI ARS 2012-2013 erhobenen Daten lag die Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* niedrig bei 1,6% [211].

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.

Durch schnelle renale Elimination ergeben sich hohe Urin-Konzentrationen. Dies gilt jedoch nur bei normaler Nierenfunktion. Deswegen ist Nitrofurantoin bei einer GFR <45 ml/min. nicht wirksam [367]. Es gibt Nitrofurantoinmonohydrat, wobei es sich hierbei um eher kleinere Kristalle handelt [368]. Daneben gibt es zwei verschiedene Qualitäten von Nitrofurantoin wasserfrei – einmal „normal“ und einmal „makrokristallin“. Die „normale“ Größe wird in der Zulassungsdokumentation als mikrokristallin bezeichnet.

Für alle drei Partikelgrößen gibt es Zulassungen:

- Nitrofurantoinmonohydrat:
- Nitrofurantoin 100 mg
- Nitrofurantoin 50 mg plus B6
- Nifuretten 50 mg
- Nitrofurantoin wasserfrei – normal groß: Nifurantoin 50 mg
- Nitrofurantoin wasserfrei – makrokristallin: Uro-Tablinen
- Furandantin Retard: 100mg
- Furandantin RP: 50mg

Zusammenfassend beträgt die Tagesdosierung für Erwachsene 3-5 mg/kg, d. h. 200-300 mg/Tag für Uro-Tablinen (50 mg Tbl.) und 5 mg/kg, d. h. 300 (-400) mg/Tag für die anderen Präparate [367, 369]. Bei Männern ist der Einsatz Off-Label.

In der REDARES Studie lag die Resistenzrate bei E. coli bei nicht rezidivierenden Harnwegsinfektionen gegenüber Nitrofurantoin bei 0,1%, bei rezidivierenden HWI bei 0,9% [113].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Einsatz von Nitrofurantoin in der Behandlung von Infektionen ist als Lang- oder Kurzzeittherapie möglich. Im Falle der unkomplizierten Harnwegsinfektion wird eine Kurzzeittherapie durchgeführt [306]; [235], [244], [240].

In der aktuellen deutschen Fachinformation [367, 369] gibt es keine Einschränkungen für den Einsatz bei der akuten unkomplizierten Zystitis. Lungenreaktionen wurden bei Langzeitanwendung mit einer Häufigkeit von 1:10 bis 1:100 als unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. Subsummiert unter Lungenreaktionen sind u.a. allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis und Atemnot. In der 2015 von Huttner et al. publizierten Metaanalyse wurden unter Kurzzeittherapie mit Nitrofurantoin keine Fälle von Lungenfibrose berichtet [370].

Vor Verordnung von Nitrofurantoin sind Nieren- und Leberfunktionswerte zu überprüfen, 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 (British National Formulary (BNF), Österreich Codex Austria) nicht oder nur bei länger dauerndem Gebrauch (Arzneimittelkompendium der Schweiz) empfohlen [367] [371].

Die französische Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten, vormals AFSSAPS jetzt ANSM, wies 2012 und 2014 [372],[348] 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® ([373], [374]). Die Häufigkeit wird mit unter 1% Prozent angegeben.

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Die Empfindlichkeits-/Resistenzraten von Nitrofurantoin entsprechen im Wesentlichen früheren Untersuchungen [224], [358]. Nitrofurantoin wird wie Fosfomycin-Trometamol und Pivmecillinam praktisch nur für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis und zur Reinfektionsprävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen empfohlen [369].

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 [227], [242], [367, 369]. Makrokristallines Nitrofurantoin (Retardform 100mg 2 × täglich für 5 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis genauso effektiv wie eine 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol [375]. Inwieweit die, wenn auch sehr seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, z. B. Lungenfibrose [376], 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 [377], [378], [379], [380].

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 [367]. Eine amerikanische Datenbank gibt als Grenzwert <60 ml/min an [381].

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

In den letzten 3 Monaten einer Schwangerschaft ist Nitrofurantoin wegen der Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen nicht mehr einzusetzen [382], [4].

10.8 Nitroxolin

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

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 [383]. 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 [384], [245].

Bei einer GFR <30 ml/min ist keine ausreichende Urinexkretion mehr gegeben [383].

In der REDARES Studie lag die Resistenzrate bei *E. coli* bei nicht rezidivierenden Harnwegsinfektionen gegenüber Nitroxolin bei 0,6%, bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei 1,0% [113].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

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 [383]. Die Standarddosierung zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen beträgt 250mg 3x täglich. Nitroxolin besitzt ein breites Wirkspektrum, das zahlreiche Gram-negative und Gram-positive Bakterienspezies sowie *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Candida* spp. erfasst [385], [386], [387]. Als möglicher Wirkmechanismus, der vornehmlich in einer Urin- bakteriostatischen Aktivität resultiert [388], wird die Hemmung der RNA-Polymerase mittels Chelatierung zweiwertiger Kationen diskutiert [389]. In Gegenwart subinhibitorischer Konzentrationen hemmt Nitroxolin die bakterielle Adhäsion an Epithelzellen des Harntrakts sowie an die Oberfläche von Blasenkathetern [390], [391]. Nitroxolin wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach 1 bis 1,5 Stunden werden maximale Plasmaspiegel von 6 mg/l bis 8 mg/l erreicht [392]. 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), [392], [388], [263].

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 250 mg/Tag über 5 (sporadische Harnwegsinfektionen) oder 10 Tage (rezidivierende Harnwegsinfektionen) der Kontrollmedikation (Cotrimoxazol 2x 960 mg/Tag bzw. in drei Studien Norfloxacin 2x 400 mg/Tag in einer Studie) nicht unterlegen war (10% Nicht-Unterlegenheitsspanne; 95% Konfidenzintervall)

[245]. 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.

10.9 Pivmecillinam

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

Pivmecillinam ist ein 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 Beta-Lactamasen, 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 [245].

Pivmecillinam ist ein Prodrug des Mecillinams. 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 [393].

Die Resistenzsituation in Deutschland bei Harnwegsinfektionen ist derzeit günstig [263].

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Nach Fosfomycin verfügt Mecillinam über die höchsten/niedrigsten Empfindlichkeits-/Resistenzraten, die ebenfalls früheren Untersuchungen entsprechen [224], [358]. 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 akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen empfohlen. In zwei klinischen Studien wurde Pivmecillinam dafür entweder über 7 Tage in einer Dosierung von 200 mg 2× täglich oder über 3 Tage in einer Dosierung von 400 mg 2× täglich verwendet [246], [394]. Pivmecillinam (400 mg 2× täglich für 3 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen klinisch genauso effektiv wie eine 3-Tagestherapie mit Norfloxacin. Norfloxacin zeigte aber eine signifikant bessere Eliminationsrate.

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

Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden ist Pivmecillinam als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen einsetzbar. Die empfohlene Therapiedauer liegt je nach Dosierung (siehe **Tabelle 19**) zwischen 3 bis 7 Tagen [263], [247].

10.10 Temocillin

Temocillin ist ein Beta-Lactam Antibiotikum basierend auf einem Penem-Kern und ist ein Derivat von Ticarcillin. Die 6-Methoxygruppe und andere Seitenketten verleihen dem Molekül Stabilität und damit eine relative Resistenz gegenüber einer Reihe von Beta-Lactamasen [395]. Temocillin besitzt keine nennbare Aktivität gegenüber Gram-positiven Mikroorganismen, den meisten Non-Fermentern und den meisten anaeroben Pathogenen [396]. Es gibt Hinweise auf eine verminderte Beeinflussung des gastrointestinalen Mikrobioms [293].

10.11 Trimethoprim, Cotrimoxazol

Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden)

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 [397].

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 [398].

In einigen Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass der vorherige Einsatz von Trimethoprim [399], [277], [400], [401] oder Cotrimoxazol [402], [403] das Risiko für eine Resistenz gegenüber eben diesem Antibiotikum erhöhte.

In anderen Fall-Kontroll-Studien gelang dieser Nachweis nicht [404], [405]. 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 [406].

In einer Multilevelanalyse bei Kindern [399] war die Resistenz gegen Trimethoprim höher, je kürzer die Einnahme des Antibiotikums zurücklag. Zumindest in einer 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 [407].

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

In der REDARES Studie lag die Resistenzrate bei *E. coli* bei nicht rezidivierenden Harnwegsinfektionen gegenüber Trimethoprim oder Cotrimoxazol bei 14,1% und 11,5%, bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei 24,0% und 22,0% [113].

Trimethoprim- oder Sulfonamid-Resistenzgene sind häufig auf den gleichen Plasmiden lokalisiert wie ESBL-kodierende Gene [408]. 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 [317], nicht jedoch in einer anderen Fall- Kontroll-Studie [316].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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 zentralen Nervensystems (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 (Trimethoprim [409], Sulfamethoxazol [410]).

Reproduktionsstudien bei Tieren haben für Trimethoprim (hemmt Folsäuresynthese) und Sulfamethoxazol (verdrängt Bilirubin aus der Plasmabindung) bei Anwendung in der Schwangerschaft ein theoretisches kindliches Risiko mit einer seit Jahrzehnten unzureichenden Datenlage ergeben [411]. TMP/SMX ist von der FDA (2015) wegen potentieller Risiken nur im indizierten Einzelfall zugelassen [412, 413]

Empfehlung für die Antibiotikatherapie

Trimethoprim Mono oder in Kombination mit einem Sulfonamid

Die 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol (2× täglich 160 mg Trimethoprim/800 mg Sulfamethoxazol) galt für viele Jahre als Standardtherapie der akuten 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 [162]. Trimethoprim allein (2× täglich 100 mg bis 200 mg) 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%) [227]. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums ist der Monosubstanz Trimethoprim der Vorzug zu geben (s. Kapitel Kollateralschäden).

Trotz insgesamt gestiegener Resistenzraten liegen diese nach aktuellen [113] Studien im hausärztlichen Bereich (LORE, REHIP) unter 20%, welche die akzeptierte Grenze für die empirische Therapie darstellt. Daher ist bei diesen Resistenzraten Trimethoprim unter entsprechenden Voraussetzungen bei der akuten unkomplizierten Zystitis einsetzbar.

Zusammenfassende Bewertung

Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion prinzipiell geeigneten oralen Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen - Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-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 Clostridioides difficile assoziierte Colitis bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen am höchsten.

Die klinische Konsequenz einer vermehrten Resistenz gegen Fluorchinolone und/oder Cephalosporine ist im Hinblick auf die notwendige Verwendung dieser Substanzen auch bei anderen Indikationen zudem als gravierender einzustufen als die der anderen genannten Antibiotika [315], [414].

10.12 Dosierung bei Niereninsuffizienz

Liegt eine Niereninsuffizienz vor [415], so bestehen Einschränkungen beim Einsatz einzelner Substanzen. Die Angaben der einzelnen Hersteller sind zu beachten.

Tabelle 19: Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz

Substanz	GFR-Grenzwerte zur Dosisanpassung
Amikacin	<60 ml/min
Amoxicillin/Clavulansäure	<30 ml/min
Ampicillin/Sulbactam	<60 ml/min
Cefepim	<60 ml/min
Cefotaxim	<60 ml/min (Metabolit)
Cefpodoxim-Proxetil	<60 ml/min
Ceftazidim	<60 ml/min
Ceftazidim/Avibactam	<60 ml/min
Ceftolozan/Tazobactam	<60 ml/min
Ceftriaxon	keine Dosisanpassung nötig
Ciprofloxacin	<60 ml/min
Cotrimoxazol (TMP/SMZ)	<30 ml/min
Ertapenem	nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei <30 ml/min
Fosfomycin-Trometamol (Einzeldosis)	<30 ml/min (nicht empfohlen)
Gentamicin	<60 ml/min
Imipenem/Cilastatin	<60 ml/min
Levofloxacin	<60 ml/min
Meropenem	<60 ml/min

Nitrofurantoin	<45 ml/min
Nitroxolin	<30 ml/min (nicht empfohlen)
Norfloxacin	<60 ml/min
Ofloxacin	<60 ml/min
Piperacillin/Tazobactam	<60 ml/min
Pivmecillinam	keine Dosisanpassung nötig
Sultamicillin (Prodrug von Ampicillin/Sulbactam)	<60 ml/min
Temocillin	<60 ml/min
Trimethoprim	<25 ml/min

Quellen: [416], [417], [418], [368]

11. 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.

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

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Für diese Patientengruppe ist heutzutage die empirische Kurzzeittherapie zu bevorzugen (siehe **Tabelle 20**). 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 akuten 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, ist eine symptombezogene ärztliche Untersuchung mit Anamnese durchzuführen.

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Es sollen regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchgeführt werden, da die Erregerempfindlichkeit sowohl regional variieren, als sich auch über die Zeit ändern kann.	
Evidenzlevel I	Quellen: [113] Leitlinienadaptation: ABS-Leitlinie: S. 15 [251]	
Konsensstärke	100%	

11.2	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Eine Kontrolle des Therapieerfolges der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich.	
Konsensstärke	100%	

11.3	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten im Fall von Therapieversagen (keine Symptombefreiheit innerhalb von 2 Wochen) mangelnde Adhärenz (Compliance), resistente Erreger oder bisher nicht erkannte Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten vor dem nächsten Therapieversuch eine differenzierte Untersuchung und Unterweisung der Patientin, eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur und gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums vorgenommen werden.	
Konsensstärke	100%	

11.4	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Ein klinisches Rezidiv kann durch die gleichen oder anderen Erreger verursacht werden. Da häufig eine Änderung der Resistenzlage beobachtet wird, sollte bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine Urinuntersuchung mit Urinkultur veranlasst werden.	
Evidenzlevel Ila	Quellen: [277], [419]	
Konsensstärke	100%	

11.5	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	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 bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.	
EK	b.) Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, ascendierende Infektionen) und das individuelle Risiko in dieser Patientengruppe berücksichtigt werden.	
Konsensstärke	100%	

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit akuter unkomplizierter Zystitis soll bei Resistenzraten <20% vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim* (in alphabetischer Reihenfolge). * bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bestehen häufig Resistenzraten >20% (siehe Tabelle 20)
Evidenzlevel für Fosfomycin-Trometamol la Evidenzlevel für Pivmecillinam, Nitrofurantoin, Trimethoprim la- Evidenzlevel für Nitroxolin lb	Quellen: [113] <u>Fosfomycin-Trometamol</u> : [236], [238], [239], [240], [235] <u>Pivmecillinam</u> : [246, 247] <u>Nitrofurantoin (RT)</u> : [242], [227], [375], [244], [243] <u>Nitroxolin</u> : [245] <u>Trimethoprim</u> : [248], [243]
Konsensstärke	100%

11.7	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollen folgende Antibiotika bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden: Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol (in alphabetischer Reihenfolge).
Evidenzlevel für Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol lb	Quellen: Cefpodoxim-Proxetil: [249] Cotrimoxazol: [250]
Konsensstärke	100%

11.8	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollen Fluorchinolone nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet (siehe Tabelle 20).	
Evidenzlevel I	Leitlinienadaptation: Fluorchinolone: EAU 2023: S. 14-15 [4] Fluorchinolone: ABS-2018: S. 48-49 [251]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.1

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 wandelbar sind und damit auch die Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie. Andernfalls müssen zur Therapieoptimierung aus den vor der Therapie durchzuführenden Urinkulturen eigene epidemiologische Auswertungen erfolgen [251]. 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 akute unkomplizierte Zystitis ohne Risikofaktoren gehandelt hat [113].

Hintergrundinformationen zu 11.2

Eine Kontrolle des Therapieerfolges der Behandlung der akuten 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 [420].

Hintergrundinformationen zu 11.3

Bei Therapieversagen (innerhalb von 2 Wochen) sind mangelnde Adhärenz (Compliance), resistente Erreger oder bisher nicht erkannte Risikofaktoren in Erwägung zu ziehen. 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 [420]

Hintergrundinformationen zu 11.4

Ein klinisches Rezidiv ist durch die gleichen oder anderen Erreger möglich. Da häufig eine Änderung der Resistenzlage beobachtet wird, ist eine Urinuntersuchung mit Urinkultur zu empfehlen [277], [419], [421].

Hintergrundinformationen zu 11.5

Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sind Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu berücksichtigen (siehe **Tabelle 20**) [251]. Zusätzlich sind patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, aufsteigende Infektionen) und das individuelle Risiko zu beachten.

Hintergrundinformationen zu 11.6

Mittel der ersten Wahl bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit akuter unkomplizierter Zystitis sind bei Resistenzraten <20% vorzugsweise Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin [422], 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 akuten unkomplizierten Zystitis verwendet [113], [236], [227], [375], [248], [245], [246], [242], [238], [239], [240], [235], [247], [244], [243].

Hintergrundinformationen zu 11.7 und 11.8

Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sind folgende Antibiotika bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl einzusetzen: Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol (in alphabetischer Reihenfolge) [249], [250].

Fluorchinolone sind bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben, es sei denn die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet (s. **Tabelle 20**) [4], [251], [270, 271, 351], [423].

Tabelle 20: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen (aktualisiert 2023)

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika-Kurzzeittherapie sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis vorzugsweise einzusetzen:						
Fosfomycin-Trometamol [236], [235, 237-240], [113]	3000 mg 1x tgl.	1 Tag	++	+++	+	+++
Nitrofurantoin [227], [241], [113]	50 mg 4-6x tgl.	7 Tage	+++	+++	+	++
Nitrofurantoin RT [242-244], [113] <i>RT= Retardform (Makrokristalline Form)</i>	100 mg 2-3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	++
Nitroxolin [245], [113]	250 mg 3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	+++
Pivmecillinam [246], [247], [113]	400 mg 2-3x tgl.	3 Tage	+++	+++	+	+++
Trimethoprim ist nicht als Mittel der ersten Wahl einzusetzen, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt.						
Trimethoprim [248]*	200 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl einzusetzen:						
Cefpodoxim-Proxetil [249]	100 mg 2x tgl.	3 Tage	++	++	+++	+++
Cotrimoxazol [250]*	160/800 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Folgende Antibiotika sind nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben, es sei denn andere Antibiotika werden als ungeeignet erachtet:						
Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin [4, 251]						
*Bei Patientinnen mit rezidivierender Zystitis aufgrund erhöhter Resistenzsituation nicht geeignet [113]						

Zeichen- erklärung	Eradikation	Empfindlich- keit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Selektion multiresistenter Erreger, 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%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	nicht anwendbar

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

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.

11.9	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen 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.
Evidenzlevel la	Quellen: [424], [255]
Konsensstärke	100%

11.10	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer milden oder mittelschweren Pyelonephritis und klinisch unkomplizierten Verlauf sollte die antibiotische Therapie über 5 bis 10 Tage erfolgen.
Evidenzlevel la	Quellen: [425], [426], [427], [428], [429], [430], [431], [432], [433], [434], [306, 435]
Konsensstärke	100%

11.11	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	<p>Bei Frauen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen wird Folgendes empfohlen:</p> <p>a.) 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.</p> <p>b.) Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden.</p>

11.11	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Konsensstärke	100%	

11.12	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eines der folgenden oralen Antibiotika eingesetzt werden: Cefpodoxim, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).	
Evidenzlevel für Cefpodoxim Ib	Quellen: Cefpodoxim: [331]	
Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin Ia-	Levofloxacin: [426], [429, 434, 436], [307] Ciprofloxacin: [433], [436], [434], [307]	
Konsensstärke	94%	

11.13	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis und einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik und/oder erwarteter schwerer Verlaufsform soll bei der Notwendigkeit einer parenteralen Therapie als Mittel der ersten Wahl eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).	
Evidenzlevel für Cefotaxim und Ceftriaxon Ib	Quellen: Cefotaxim: [332] Ceftriaxon: [437], [438] Ciprofloxacin: [433], [436], [307, 434]	
Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin Ia-	Levofloxacin: [426, 436], [434], [307] Leitlinienadaptation: Allgemein - Fluorquinolone und Cephalosporine: EAU (2023): S. 21 [4]	
Konsensstärke	100%	

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad O	Als Mittel der zweiten Wahl können bei Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer schweren Verlaufsform der akuten unkomplizierten Pyelonephritis folgende Antibiotika eingesetzt werden: Amikacin, Cefepim, Ceftazidim, Ertapenem, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Temocillin (in alphabetischer Reihenfolge).
Evidenzlevel für Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin Ib Cefepim und Meropenem IV Temocillin EK	Quellen: Cefepim: [439] Piperacillin/Tazobactam: [440] Ertapenem: [437] Imipenem/Cilastatin: [440] Meropenem: [441] Temocillin: Expertenkonsens Leitlinienadaptation: EAU 2023: Cefepime, Piperacillin/Tazobactam, Gentamicin, Amikacin: S.21 [4] EAU: Imipenem/Cilastatin, Meropenem: S. 21 [4]
Konsensstärke	93%

11.15	Konsensbasierte Empfehlung (neu 2023)
EK	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollen die Reserveantibiotika Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Cefiderocol, Imipenem/ Relebactam nicht eingesetzt werden, es sei denn die ursächlichen Erreger sind gegen die empfohlenen Antibiotika resistent getestet und es sind keine anderen Alternativen möglich.
Konsensstärke	94%

Hintergrundinformationen zu 11.9

Milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sind bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit oralen Antibiotika zu behandeln. Nach einer holländischen Studie sind so 95% der Patienten erfolgreich zu therapieren [424].

Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität, ist der Therapiebeginn initial mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika zu empfehlen. Nach klinischer Besserung ist die Umstellung auf eine orale Therapie möglich. Solche

Patienten sind in der Regel initial auch stationär zu behandeln. Bei den schweren Infektionsverläufen ist es ebenfalls wichtig, dass möglichst rasch durch entsprechende bildgebende Verfahren, z. B. Sonographie oder Stein-CT, abgeklärt wird, ob es sich tatsächlich um eine akute 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 [255].

Nach erfolgreicher Therapie mit typischem Verlauf ohne Verdacht auf komplizierende Faktoren sind 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, ist die Urinkultur wiederholt und nach komplizierenden Faktoren zu untersuchen. Falls keine komplizierenden Faktoren vorliegen, handelt es sich möglicherweise um einen resistenten Erreger. Das Antibiotikum ist zu wechseln, sobald das Ergebnis der Urinkultur vorliegt und entsprechend testgerecht weiter behandelt werden kann. Eine Wiedervorstellung innerhalb von 24 bis 48 Stunden ist sicherzustellen.

Obwohl etwa 12% der hospitalisierten Patientinnen mit akut unkomplizierter Pyelonephritis eine positive Blutkultur aufweisen [442], 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).

Hintergrundinformationen zu 11.10

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 [430]. Mit Fluorchinolonen ist es möglich, die Therapie auf 7 bis 10 Tage [427], [429], [431], [432], [433] und bei höheren Dosen, z. B. Levofloxacin 750 mg einmal täglich, sogar auf 5 Tage zu verkürzen [426], [428], [434], [306]. In einigen Studien mit z. B. Aminoglykosiden oder Beta-Lactamantibiotika [435], 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 zu bestätigen ist [425], [435].

Bei schweren Verläufen richtet sich die Therapiedauer nach dem klinischen Verlauf und dem Verlauf entsprechender Entzündungsparameter.

Hintergrundinformationen zu 11.11

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 21**). Aufgrund der im Vergleich zur akuten unkomplizierten Zystitis niedrigeren Prävalenz, stellt der Faktor Kollateralschaden bei der Empfehlung der Antibiotikatherapie einen weniger wichtigen Faktor dar.

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

Hintergrundinformationen zu 11.12

Ampicillin war einer Behandlung mit Cotrimoxazol unterlegen [443]. Die Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis mit oralen Aminopenicillinen/Beta-Lactamase-Inhibitoren ist unzureichend untersucht. Mit Cefpodoxim-Proxetil (2× täglich 200 mg), einem oralen Cephalosporin der Gruppe 3 [327], konnten mit einer 10- Tagestherapie zumindest äquivalente klinische, wenn auch nicht mikrobiologische Ergebnisse im Vergleich mit Ciprofloxacin (500 mg 2× täglich) erreicht werden [331]. Cefpodoxim-Proxetil ist in Situationen in Erwägung zu ziehen, in denen Fluorchinolone nicht zu verabreichen sind, z. B. in der Schwangerschaft. Auch in einem systematischen Review aus 2018 [307] konnte keine höhere Evidenz für orale Cephalosporine und Fluorchinolone nachgewiesen werden.

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, wird empfohlen Cotrimoxazol nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis einzusetzen. Es ist jedoch möglich Cotrimoxazol als orale Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie in Erwägung zu ziehen, wenn die Erreger als Cotrimoxazol-empfindlich getestet wurden. Trimethoprim wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht [444]. Catrall hat in einem systematischen Review für TMP/SMX bei Pyelonephritis ein klinisches und mikrobiologisches Ansprechen von lediglich 33% zeigen können [307].

Zur oralen oder initialen parenteralen empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis werden in Deutschland noch die Fluorchinolone empfohlen, 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 zu dosieren sind, nämlich Ciprofloxacin 500 mg bis 750 mg 2 × täglich und Levofloxacin 500 mg bis 750 mg einmal täglich [297], [426], [429, 433], [436], [434], [307].

Hintergrundinformationen zu 11.13 bis 11.14

Die Mittel der ersten und zweiten Wahl unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Behandlungserfolges bei Patientinnen mit sensiblen Erregern. Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge)

gehören zu den Antibiotika der ersten Wahl [426], [332], [433], [436], [434], [307], [438].

Zu den Antibiotika der 2. Wahl gehören Amikacin, Cefepim, Ceftazidim, Ertapenem, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam und Temocillin (in alphabetischer Reihenfolge) [439, 440], [437] [4], [293, 441]. Antibiotika der zweiten Wahl sind aufgrund ihrer niedrigeren Resistenzrate im Vergleich zu Antibiotika der ersten Wahl bei Patientinnen mit nachgewiesener oder vermuteter höherer Antibiotikaresistenzlage durchaus einsetzbar [445].

Bei Vorliegen folgender Risikofaktoren für multiresistente Erreger sind die Antibiotika der zweiten Wahl jedoch einsetzbar:

- Stattgehabte Kontakte mit dem Gesundheitssystem innerhalb der letzten 90 Tage
- Häufige Antibiotikatherapie in der Vergangenheit
- Therapieversagen.

Hintergrundinformationen zu 11.15

Für die initiale parenterale Antibiotikatherapie kommen des Weiteren Aminopenicilline bei empfindlichen Gram-positiven Erregern z. B. *Enterococcus* spp. in Frage. Cephalosporine der Gruppe 3 werden vorrangig empfohlen. Acylureidopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor, Temocillin, Carbapeneme und Aminoglykoside kommen bei v.a. bei erhöhter Antibiotikaresistenz in Frage. Die Reserveantibiotika Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Cefiderocol und Imipenem/Relebactam kommen ausschließlich in Frage, wenn die ursächlichen Erreger gegen die empfohlenen Antibiotika resistent getestet sind [282], [283], [284]. 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.

Die Empfehlungen für die empirische initiale Antibiotikatherapie werden in der **Abbildung 5** als Algorithmus dargestellt.

Tabelle 21: Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen (aktualisiert 2023)

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin ¹ [433], [436], [434], [307]	500-750 mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+++	++
Levofloxacin ¹ [426], [429], [307], [434], [436]	500-750 mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+++	++
Cefpodoxim-Proxetil [331]	200 mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+++	+++
¹ Niedrige Dosierung untersucht/in Fachinformation empfohlen, 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 [433], [436], [434], [307], [4]	400 mg (2)-3 × tgl.		+++	++	+++	++
Levofloxacin [426], [436], [434], [307], [4]	750 mg 1 × tgl.		+++	++	+++	++
Ceftriaxon ^{1,4} [437], [4], [438]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++	+++	+++
Cefotaxim ² [332], [4]	2g 3 × tgl.		+++	++	+++	+++
Mittel der 2. Wahl						
Amikacin [4]	15 mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	+(+)
Gentamicin [4]	5 mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	+(+)
Cefepim ^{1,4} [439], [4]	(1)-2 g 2 × tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim ² [4]	(1)-2 g 3 × tgl.		+++	++	+++	+++
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4} [440], [4]	4,5 g 3 × tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem ^{4,5} [437], [4]	1 g 1 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Imipenem/Cilastatin ^{4,5,1} [440], [4]	1 g 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Meropenem ^{4,5,6} [441], [4]	1 g 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Temocillin (Expertenkonsens)	2 g 3 × tgl.		+++	+++	+	+++

Reserveantibiotika (Expertenkonsens basierend auf [281], [282], [283], [284])						
Ceftolozan/Tazobactam	1,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim/Avibactam	2,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Cefiderocol	2 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	0,5 g/0,5 g/0,25 g 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.

Zeichen- erklärung	Eradikation	Empfindlich- keit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Selektion multiresistenter Erreger, 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%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	nicht anwendbar

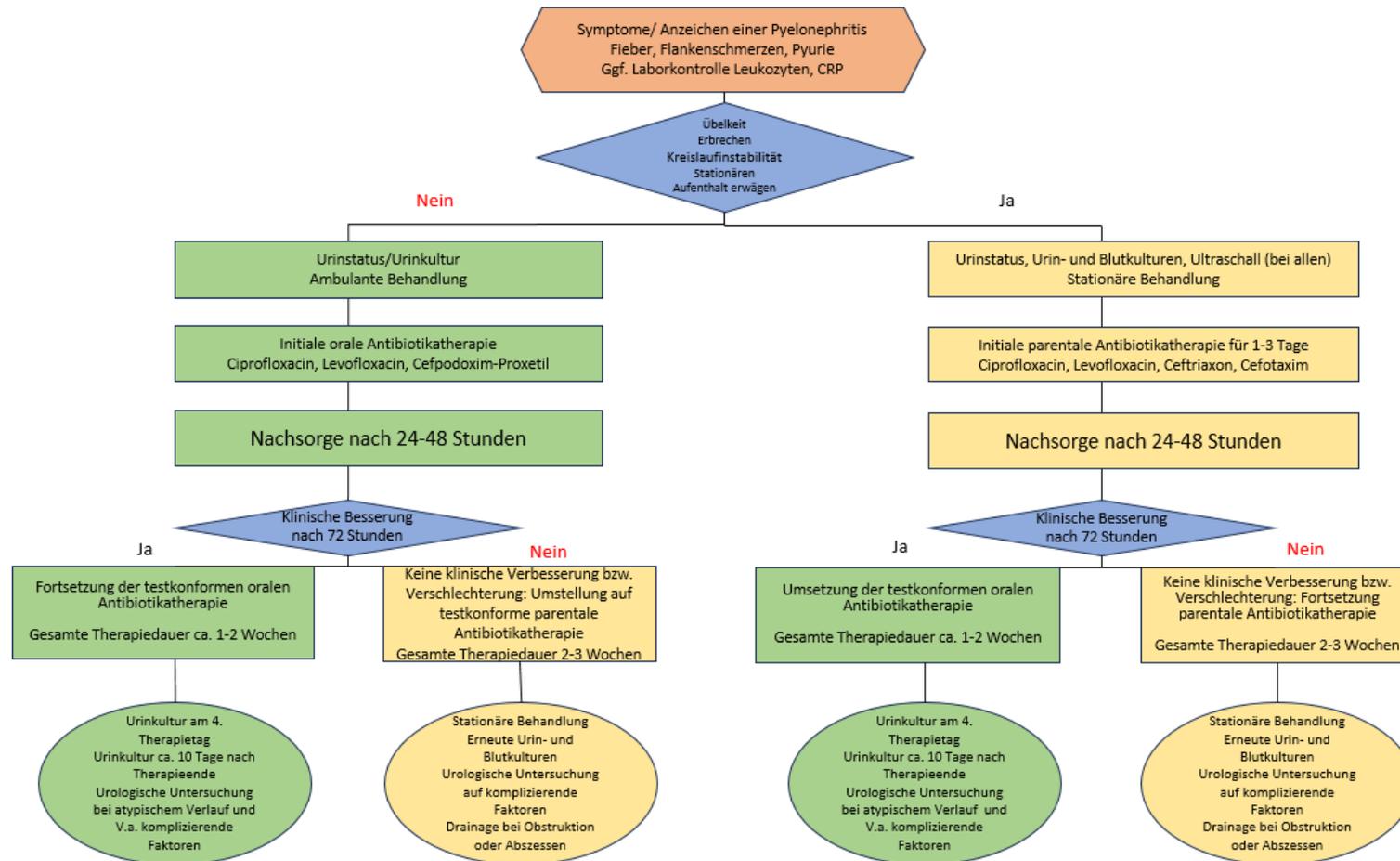


Abbildung 5: Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

11.16	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen und einer asymptomatischen Bakteriurie soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie derselben erfolgen.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [32], [233] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 21, 27 [3]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 11.16

Für Patientinnen in der Prämenopause ohne Risikofaktoren gibt es keine Belege für einen Nutzen einer Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie. Dies ist auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, Frauen nach der Menopause, ältere stationäre Patienten, Patienten mit Nierentransplantationen oder Patienten vor einem Gelenkersatz gezeigt. Die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen scheint sogar schädlich zu sein, da sie die Harnwegsinfektionsrate erhöhte [32, 233, 446]. Die Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie zeigte bei Patienten vor einer transurethralen Operation einen Benefit. Bei schwangeren Patientinnen ist eine Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie von Vorteil, allerdings gibt es hier eine widersprüchliche Evidenz [233].

11.2 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Da in der Geburtshilfe die studiengetragene wissenschaftliche Evidenz aus Gründen der Ethik vergleichsweise limitiert ist, muss im Zweifelsfalle oder bei unklarer Datenlage zwingend die Maxime „nil nocere“ gelten. Dabei gilt, dass trotz allen Benefits ein Risiko von Kollateralschäden durch die antimikrobiellen Maßnahmen, in diesem Falle bei Mutter und Kind, bestehen kann. Als Beispiel sei die nachhaltige Störung des Mikrobioms der Schwangeren oder des Neugeborenen genannt.

In der Schwangerschaft werden länger dauernde und höher dosierte Therapieregime empfohlen, für die Bevorzugung eines Therapieregimes fehlt aber die Evidenz [447]. 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.

11.17	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicilline, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. Zur Unterstützung wird auf die Datenbank www.Embryotox.de verwiesen.	
Konsensstärke	94%	

11.18	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor.	
Evidenzlevel la-	Quellen: [119], [20], [233] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12/13 [4]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.17 und 11.18

Asymptomatische Bakteriurien und symptomatische Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft sind antibiotisch mit dem Ziel zu behandeln, gravierende Folgeerscheinungen für Mutter und Kind zu vermeiden [20], [119], [233, 420], [4]. Schwangere befürchten häufig schädliche Wirkungen von Pharmaka für die Feten und nehmen daher die verschriebenen Substanzen nicht ein. Daher sind die Patientinnen 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 zu informieren. Bei der Auswahl der Pharmaka ist auf deren mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Embryo/Feten zu achten. Im Wesentlichen sind Penicillinderivate, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol in Erwägung zu ziehen. Folgende Substanzgruppen sind in der Schwangerschaft wegen möglicher teratogener Schäden nur einzusetzen, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen (nach [448]) (siehe auch <https://www.embryotox.de/> [413]):

- **Aminoglykoside:** Aminoglykoside sind nur bei vitalen Indikationen unter Kontrolle der Serumspiegel einzusetzen, 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 sind deshalb im letzten Trimenon zu vermeiden.
- **Tetrazykline:** 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 ist deshalb im ersten Trimenon zu vermeiden.

Nach der Therapie ist eine Urinkultur anzulegen, 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 einzuleiten ist.

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 [449]. Für die Therapie kommen im Wesentlichen Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie), Pivmecillinam oder orale Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 in Frage [450].

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren

11.19	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	In der Schwangerschaft soll die stationäre Behandlung einer Pyelonephritis erwogen werden.	
Konsensstärke	100%	

11.20	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Zur empirischen Therapie der Pyelonephritis bei Schwangeren sollten Cephalosporine der Gruppe 3 eingesetzt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.19 und 11.20

Wegen der früher beobachteten Gefahr von Frühgeburten und der oft schweren Verläufe in der Schwangerschaft ist die stationäre Behandlung einer Pyelonephritis in Erwägung zu ziehen. Die Antibiotikagabe ist möglichst initial parenteral zusammen mit einer ausreichenden Flüssigkeitsgabe zu verabreichen [34], [451], [452].

Zur empirischen Therapie werden im Wesentlichen Cephalosporine der Gruppe 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 [34].

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
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.	
Evidenzlevel la-	Quellen: [119], [20] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12 [4]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.21

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 ist die asymptomatische Bakteriurie daher nicht zu behandeln [119], [20]. Bei Risikopatienten (Zustand nach Frühgeburt oder später Fehlgeburt) ist ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie und deren Behandlung möglicherweise sinnvoll [4].

Der Nachweis von Streptokokken der Gruppe B im Urin während jeder Schwangerschaft gilt als Zeichen einer hohen Erregerdichte im Anogenitalbereich und als Risikofaktor für eine Neugeborenen-Sepsis durch diesen Erreger. In diesem Fall wird eine präventive Gabe eines Antibiotikums empfohlen [120].

Verglichen mit keiner oder einer Placebo-Behandlung 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%) [20].

Wenn eine antibiotische Behandlung bei einer asymptomatischen Bakteriurie erfolgt, ist die Therapie möglichst erst nach dem Vorliegen des Antibiotogramms resistenzgerecht einzuleiten.

Eine Cochrane Metaanalyse [453] 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 [454]. Die länger dauernde Therapie wies jedoch mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Eine weitere Metaanalyse in der unterschiedliche Antibiotika verglichen wurden [455], 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.

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

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

11.22	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Auswahl und Dosierung von Antibiotika bei akuter unkomplizierter Zystitis von Frauen in der Postmenopause sollte der Behandlung von Frauen in der Prämenopause entsprechen.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.22

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 [456]. Raz et al. berichteten über eine Studie bei Frauen in der Postmenopause (mittleres Alter 65 Jahre) mit akuter Zystitis, die mit Ofloxacin 200 mg zweimal täglich über 3 Tage im Vergleich zu Cefalexin 500 mg viermal täglich über 7 Tage behandelt wurden [456]. 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 [457], in die 183 Patientinnen in der Postmenopause (>65 Jahre) mit akuter Zystitis eingeschlossen und entweder 3 oder 7 Tage mit Ciprofloxacin 250 mg 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 [457] 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.

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

11.23	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Frauen in der Postmenopause mit milden und mittelschweren Verläufen einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollen mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleitscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Kreislaufinstabilität, soll die Therapie initial mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika begonnen werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.23

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.

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patientinnen in der Postmenopause

11.24	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzlevel 1a	Quellen: [32] Leitlinienadaptation: EAU 2022: S. 12 [4]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.24

Bei postmenopausalen Frauen ist die Inzidenz einer asymptomatische Bakteriurie (ABU) erhöht [150], [4]. In vier randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde die antibiotische Behandlung einer ABU mit Placebo oder keiner Behandlung bei postmenopausalen Frauen verglichen, wobei unterschiedliche Antibiotikadosen und -regime verwendet wurden [458], [459], [460], [461].

Bei den Frauen in diesen Studien handelte es sich meist um Bewohnerinnen von Pflegeheimen, was die Ergebnisse dieser Analyse verfälschen könnte. Drei RCTs berichteten über die Rate symptomatischer Harnwegsinfektionen (durchschnittliches relatives Risiko (RR) 0,71, 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,49 bis 1,05; 208 Frauen) und die Beseitigung einer Bakteriurie (durchschnittliches RR 1,28, 95 % KI 0,50 bis 3,24; 203 Frauen) [462], [463], wobei sich kein signifikanter Nutzen einer Antibiotikabehandlung ergab. Daher erfordert eine ABU bei postmenopausalen Frauen keine Behandlung und es ist wie bei prämenopausalen Frauen zu verfahren [32].

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

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern

11.25	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin eingesetzt werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.25

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 [464]. Nitrofurantoin ist bei Männern nicht zur Therapie einzusetzen, sofern eine Beteiligung der Prostata vorliegt. Zur Therapiedauer gibt es keine evidenzbasierten Daten [465], [466].

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

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern

11.26	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern können in erster Linie Fluorchinolone empfohlen werden, falls die lokale <i>Escherichia coli</i> Resistenzrate noch unter 10% liegt.	
Konsensstärke	100%	

11.27	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Die Therapiedauer der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern sollte 2 Wochen abhängig vom Antibiotikum und dem klinischen Verlauf betragen.	
B		
Evidenzlevel	Quellen: [467]	
Ila		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.26 und 11.27

Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern werden in erster Linie Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen Gewebegängigkeit empfohlen, falls die lokale *Escherichia coli* Resistenzrate noch unter 10% liegt [444]. Ansonsten kommen alternative Antibiotika (**Tabelle 21**) 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 [467] wurde kein signifikanter Unterschied zwischen einer zwei- und vierwöchigen Behandlung von Männern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin 500 mg zweimal täglich gefunden. Die Studie war aber nicht für Äquivalenz ausgelegt. Wegen des vorübergehenden PSA-Anstieg ist dieser nach einer (fieberhaften) akuten Harnwegsinfektion nicht während der Therapie oder bis zu 6 Monaten danach zu kontrollieren; für die Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist das zu berücksichtigen [467]. In einer aktuellen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie aus Frankreich mit 282 Männern war eine 7-tägige Behandlung mit Ofloxacin bei febrilen Harnwegsinfektionen einer 14-tägigen Behandlung unterlegen [468].

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern

11.28	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankung soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie derselben erfolgen.	
Evidenzlevel IIIb	Quellen: [32]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundtext zu 11.28

Auf ein Screening sowie auf eine antibiotische Therapie ist bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen zu verzichten [32].

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

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* [22].

11.29	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
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.	
Evidenzlevel V	Quellen: [57], [469]	
Konsensstärke	100%	

11.30	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)	
EK	Bei ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen sowie bei Neigung zu Stoffwechseldekompensation soll eine stationäre Behandlung des Patienten erwogen werden.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.29

Eine akute unkomplizierte Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer stabilen Stoffwechsellaage (HbA1c <7,0 % entsprechend <53 mmol/mol, keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) ist in gleicher Weise zu behandeln, wie entsprechende Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Diabetes mellitus [57], [469]. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einer stabilen Stoffwechselsituation und für Fälle mit einer kurzen Krankheitsanamnese und ohne Nachweis klinisch manifester diabetischer Spätfolgen (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 akuten unkomplizierten Zystitis bei Patientinnen mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselsituation ist eine antimikrobielle Kurzzeittherapie vertretbar.

Hintergrundinformationen zu 11.30

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 ist bei dieser Patientengruppe in Abhängigkeit der vorliegenden Kulturergebnisse und am Ergebnis der Sensibilitätsstestung auszurichten. 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 (Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)) und das Risiko für die Manifestation einer Pilzinfektion. Nach Abschluss der Therapiemaßnahmen ist eine Kontrolle des Urinstatus (Streifenfest, Sedimentbeurteilung) sinnvoll. Allerdings ist durch Studien nicht belegt, welche Konsequenzen sich daraus ableiten.

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

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 [22], [470]. Bei einer drohenden oder manifesten Stoffwechseldekompensation, bei Übelkeit, Erbrechen und einer beginnenden Sepsis ist die stationäre Betreuung des Patienten notwendig [32].

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 [56], [471]. Die Dauer der antimikrobiellen Therapie ist in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf der Infektion auszurichten.

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*.

Bei Einsatz der SGLT 2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin, Ertugliflozin) zur Stoffwechselstabilisierung ist zu beachten, dass die gewünschte vermehrte Glukoseausscheidung allerdings ein Infektionsrisiko darstellen kann. Für die Vermehrung von Pilzen und Bakterien stellt ein glukosehaltiges Medium ein gutes Wachstumsmilieu dar. Das Auftreten einer Harnwegsinfektion kann dadurch begünstigt werden [472], [473].

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

11.31	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei einer asymptomatischen Bakteriurie soll bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer stabilen Stoffwechsellage (keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) sowie bei Ausschluss obstruktiver anatomischer Veränderungen keine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzlevel Ib	Quellen: [474]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.31

Eine asymptomatische Bakteriurie führt weder bei Patienten mit Diabetes mellitus noch in Fällen ohne metabolische Störung zu einer Verschlechterung der Stoffwechsel- und Nierenfunktion [475], [476], [12].

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 [55]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus mit stabiler Stoffwechselsituation ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und bei Ausschluss obstruktiver anatomischer Veränderungen ist daher keine antibiotische Therapie notwendig [474].

Bei Patienten mit einer dekompensierten Stoffwechsellaage und Begleiterkrankungen (gynäkologische Erkrankungen, diabetische Folgeerkrankungen) muss die klinische Situation für eine Therapieentscheidung berücksichtigt werden; klinische Studien liegen dazu nicht vor.

d. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Harnwegskatheter

11.32	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit Harnwegskatheter sollte keine routinemäßige Urinkultur durchgeführt werden.
Evidenzlevel 1a	Quellen: [477], [478], [32] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S.25 [4]
Konsensstärke	100%

11.33	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Wenn bei Patienten mit einem Harnwegskatheter eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur aus einem frisch gewechselten Harnwegskatheter abgenommen werden.
Evidenzlevel 1a - 1b	Quellen: [477], [478], [32], [479] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 27 [4], NICE CA-UTI 2018: S. 5
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 11.32 und 11.33

Bei Urindauerkathetern bildet sich auf der Innenseite des Katheters ein aus Bakterien bestehender Mikrofilm. Eine Urinkultur sollte daher nach Möglichkeit bei DK-Trägern aus einem neu gelegten Urinkatheter gewonnen werden. Eine Abnahme aus dem liegenden DK kann zu falsch hoher Keimdichte oder zum Nachweis nicht in der Blase vorhandener Keime führen [480], [479].

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, ist sie nur für solche Personen zu empfehlen, die auch von einer Therapie profitieren. Dies gilt insbesondere für Patienten, die sich einer transurethralen Prostataresektion oder Patienten, die sich einer sonstigen traumatisierenden (Urothel durchtrennenden) Intervention im Harntrakt unterziehen müssen. In diesen Fällen ist eine antibiogrammgerechte antimikrobielle Therapie bereits vor dem Eingriff einzuleiten [32], [4, 477, 478]. Bei erwartungsgemäß nicht Schleimhauttraumatisierenden Interventionen im Harntrakt (z. B. Zystoskopie) ist der Verzicht auf eine präinterventionelle Urinkultur bei negativem Urinstatus und fehlenden Risikofaktoren (z. B. fehlende Anamnese für Harnwegsinfektion, Prostatitis, Katheter) in Betracht zu ziehen.

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 [474], [481].

11.6 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

11.34	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Eine akute unkomplizierte Zystitis kann bei geriatrischen Patienten in gleicher Weise (Auswahl des Antibiotikums und Therapiedauer) behandelt werden, wie Harnwegsinfektionen bei anderen Patientengruppen, wenn keine weiteren komplizierenden Aspekte hinzukommen.	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.34

Elisabeth Dawson-Hahn et al. publizierten 2017 in einem Review zur Therapie der Zystitis, dass die Durchführung einer antibiotischen Kurzzeittherapie (3-6 Tage) versus einer Langzeittherapie (7-14 Tage) keinen Unterschied im Behandlungserfolg zeigte [482]. Die Studie von Lutters et al. 2008 in diesem systematischen Review fokussiert auf geriatrischen Patientinnen und zeigt, dass auch in der Altersgruppe die Kurzzeittherapie vergleichbar effizient ist. Männer wurden in dieser Studie allerdings nicht betrachtet [266].

Aus der dieser Leitlinie zugrundeliegenden Literatur lassen sich für geriatrische Patienten hinsichtlich der zur Behandlung ausgewählten antibiotischen Wirkstoffe nur vereinzelt Empfehlungen extrahieren, die den Einsatz der für die unkomplizierte Zystitis für die anderen Patientengruppen ausgewählten Medikamente differenzial bewerten ließe.

Es gibt für Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam, Fluorchinolone und Cotrimoxazol (Trimethoprim) einen leichten aber keinen signifikanten altersassoziierten Resistenzeffekt, der es notwendig machen würde die Wirkstoffe anders als in den anderen Altersgruppen zu bewerten [214]. In der Publikation von Stolidis-Claus et al. 2023 wurden auch geriatrische Patienten im Alter von 71 bis 90 Jahren betrachtet [214], [113].

Es sind andere Aspekte, die bei der Auswahl der Medikamente für die geriatrische Patientengruppe beachtet werden sollten. Neben möglicher Polypharmazie und damit einhergehenden Interaktionsrisiken, sind altersbedingte Veränderungen in der Verstoffwechslung durch Leber und Niere von Medikamenten zu beachten.

Häufig verordnete, aber potentiell inadäquate Medikamente (PIM) wurden von Expertinnen und Experten in der Priscus 2.0 Liste zusammengefasst [265]. Fluorchinolone sind als potentiell inadäquates Medikament bei älteren Patienten aufgeführt. Die Wirkstoffe, die als First-Line-Präparate zur Behandlung der Zystitis empfohlen sind, sind in der Priscus 2.0 Liste nicht enthalten. Dabei ist zu beachten, dass es keine ausreichend validierten Studien gibt, die den Einsatz von Nitroxolin für eine unkomplizierte Zystitis bei geriatrischen Patienten untersucht hätten, so dass hier keine Aussage zu potentiellen Problemen in dieser Altersgruppe gemacht werden können [483].

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Die Krankheitsentität „unkomplizierte Pyelonephritis“ findet keine Anwendung bei geriatrischen Patienten. Eine Pyelonephritis bei geriatrischen Patienten wird in dieser Leitlinie nicht behandelt.

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

11.35	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei geriatrischen Patienten soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden.	
Evidenzlevel 1a	Quellen: [233] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12 [4] SIGN 160: S. 27 [3]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 11.35

Für ältere im Pflegeheim lebende Patienten konnte kein Vorteil für die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie (ABU) gezeigt werden [233]. Betrachtet wurden sowohl das Risiko für das Entstehen einer Harnwegsinfektion als auch das Verschwinden der asymptomatischen Bakteriurie (ABU). Unabhängig davon welche Patientengruppe in dem systematischen Review betrachtet wurde, konnte für keine der Gruppen ein Vorteil für die antibiotische Behandlung gezeigt werden. Das galt sowohl für die Patienten ohne spezifische Risikofaktoren als auch für Patienten mit Diabetes mellitus, für postmenopausale Frauen generell als auch für Menschen, die in Pflegeheimen untergebracht waren [4], [3]. Krzyzaniniak et al. 2022 konnten für sehr alte Patienten zwar ein „bacteriological cure“ zeigen, die Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie jedoch waren signifikant erhöht. Ausgewertet wurden die Daten von fast 1400 Patienten. Nebenwirkungen und Komplikationsrate wurden von den Autoren als so relevant eingeschätzt, dass eine Empfehlung zur Behandlung der ABU nicht formuliert werden konnte [484].

12. Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen

Im Folgenden werden zentrale Maßnahmen bei den unterschiedlichsten Patientengruppen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen vorgestellt:

- Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Alternative Therapieoptionen zur antibiotischen Langzeittherapie bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen

Sofern bei den Patientengruppen im Folgenden zu einzelnen Maßnahmen keine Angaben formuliert wurden, liegen keine Informationen dazu vor.

12.1 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Durch eine weiterführende diagnostische (i.e. urologische, gynäkologische) Abklärung ist der Ausschluss behandelbarer Ursachen rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause möglich. Diese meist anatomischen oder auch funktionellen Risikofaktoren spielen in der Prämenopause allerdings nur eine untergeordnete Rolle und sind insgesamt selten [4], [485], [486], [487], [488], [489], [490], [491].

12.1	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei rezidivierender Zystitis der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen soll vor jeder medikamentösen Langzeitprävention eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung von Risikoverhalten erfolgen.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [492], [493] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 29 [3]
Konsensstärke	100%

Hintergrundinformationen zu 12.1

Ein spezifisches Schulungsprogramm zu Ursachen und Verhaltensmaßnahmen ermöglicht gegenüber der alleinigen Ausgabe von Informationsmaterial, die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu senken [492], [3]. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei chinesischen Arbeiterinnen sank nach alleiniger Beratung von 9,8% auf 1,6% [493].

Wegen der niedrigen Evidenz der unterschiedlichen Verhaltensmaßnahmen, sind nur allgemeine Empfehlungen möglich bzw. bedarf es einer individuellen patientenorientierten Anpassung.

Trinkmenge, Ernährung und Stuhlgang

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und mit geringer Flüssigkeitszufuhr (<1,5 Liter pro Tag) soll eine zusätzliche Flüssigkeitszufuhr empfohlen werden, um das Risiko rezidivierender Harnwegsinfektionen zu reduzieren.	
Evidenzlevel la	Quellen: [494], [495] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 28 [3] EAU 2023: S. 19 [4]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 12.2

Eine randomisierte kontrollierte Studie deutet darauf hin, dass eine Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr um 1,5 Liter/Tag bei Personen mit geringem Trinkvolumen (durchschnittlich 1,1 Liter/Tag) mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen die Anzahl der Harnwegsinfektionen signifikant reduziert (durchschnittliche Reduktion um 1,5 über 12 Monate; $p < 0,001$), die Zeit zwischen den Episoden verlängert (durchschnittlich 58,4 Tage; $p < 0,001$) und den Einsatz von antimikrobiellen Substanzen reduziert (mittlere Reduktion 1,7, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,3 bis 2,1; $p < 0,001$) [494]. Ein systematischer Review inklusive Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zeigt, dass eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr die Zahl der Patienten mit Harnwegsinfektionen (signifikant nach ≤ 6 Monaten, nicht signifikant nach 12 Monaten) und die Gesamtrate der wiederkehrenden Harnwegsinfektionen verringert [495]. Angesichts des minimalen Schadenspotenzials ist Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten in der Vorgeschichte, eine Flüssigkeitszufuhr von etwa 2,5 Liter pro Tag zu empfehlen, wovon mindestens 1,5 Liter Wasser sind [3]. Um eine Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2,5 Litern pro Tag zu erreichen, ist es sinnvoll, die gesamte Flüssigkeitsaufnahme auf 6 bis 8 Becher (à 350 ml) pro Tag aufzuteilen [3]. Vorsicht ist bei denjenigen Frauen geboten, die aus medizinischen Gründen

eine Flüssigkeitsrestriktion haben (z. B. Frauen mit chronischer Herzinsuffizienz oder Nierendialyse) [3]. Zu einer ähnlichen Empfehlung gelangt die EAU-Leitlinie, die prämenopausalen Frauen eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr empfiehlt, da diese das Risiko rezidivierender Harnwegsinfektionen möglicherweise reduziert [4].

Der regelmäßige Verzehr von Fruchtsäften, insbesondere aus Beeren, sowie mit probiotischen Bakterien fermentierten Milchprodukten geht mit einer niedrigeren Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen einher [496].

Der Einfluss des Konsums von Nahrungsergänzungsmitteln, Früchten, Gemüse, Fett oder Fleisch auf die Rate an Harnwegsinfektionen wurde bisher nicht systematisch untersucht [496], [9], [488], [489], [490], [491].

Ob eine Hyperkalziurie beim Erwachsenen ähnlich wie bei Kindern eine Rolle bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen spielt, ist unklar [497]. In einer retrospektiven Vergleichsstudie mit Kontrollpersonen desselben Alters fand sich ein niedriger 25-(OH)-Vitamin-D-Spiegel in der Gruppe mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen [498].

Adipositas mit einem BMI >30 erhöht das Risiko für Harnwegsinfektionen um den Faktor 2,5 bis 5 [499], [498]. Verstopfung erhöht das Risiko von Harnwegsinfektionen (82,90% Harnwegsinfektionen vs. 46,63% bei den Kontrollen, $P < 0,001$) [500].

Bewegung

Bei einer sitzenden Tätigkeit von >2 Stunden pro Tag treten vermehrt Harnwegsinfektionen auf (41,97% vs. 26,42% bei den Kontrollen, $P < 0,001$) [500].

Miktionsverhalten

Eine habituelle Harneinhaltung begünstigt Harnwegsinfektionen (60,10% Harnwegsinfektionen vs. 18,13% bei Kontrollen, $P < 0,001$) [500].

Sexualität

Die Rate an Harnwegsinfektionen korreliert mit der Rate an Genitalkontakten mit einer Erhöhung bis um das 60-fache. Durch sexuelle Abstinenz ist eine Reduktion der Rate möglich [4], [501], [2], [9], [490], [491].

Der Gebrauch von Intravaginal-Ovula bzw. mit Spermiziden (Nonoxynol-9) beschichteten Diaphragmen oder Kondomen und Intrauterin-Spiralen ist mit einem 2 bis 14-fach erhöhten Harnwegsinfektionsrisiko korreliert [88], [4], [9], [488], [490], [491].

Orale Kontrazeptiva führten zu widersprüchlichen Resultaten [9], [488], [490]. Es gibt Hinweise, dass Analverkehr das Risiko für (rezidivierende) Harnwegsinfektionen erhöht [502], [503]. Ob eine Harnblasenentleerung nach dem Koitus die Rate an Harnwegsinfektionen senkt, ist widersprüchlich [504], [9], [488].

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 [505].

Hygieneverhalten

Übertriebene Intimhygiene schädigt das lokale protektive Milieu (Laktobazillen, antimikrobielle Peptide) [488].

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 [504], [4], [9], [500].

Bei Fall-Kontrollstudien waren Art der Menstruationshygiene, die Partnerhygiene, Strumpfhosen oder Fahrradfahren ohne Einfluss auf die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen [9], [488].

Funktionsstörungen/Miktionsverhalten

Harnblasenspeicherungs- und -entleerungsstörungen

Der Zusammenhang zwischen rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Harninkontinenz ist unklar [2], [9], [488]. Patienten mit Miktionsstörungen weisen eine hohe Rate an Harnwegsinfektionen auf [506].

In Studien bei Erwachsenen hatten die Miktionsfrequenz oder eine habituelle Unterdrückung der Miktion keinen Einfluss auf die Rate an Harnwegsinfektionen [9]. Eine ausreichend häufige, entspannte Miktion hat bei Kindern eine Reduktion von rezidivierenden Harnwegsinfektionen um bis zu 83% bewirkt [507].

Erhöhter Restharn steigert die Rate an rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Postmenopause [501], [9], [488].

Vesikoureterorenenaler Reflux

Nach erfolgreicher Refluxtherapie sinkt die Häufigkeit von Pyelonephritisrezidiven bei oft unveränderter Rate unterer Harnwegsinfektionen [508].

Sonstige

Folgende weitere potenzielle Risikofaktoren wurden in der Literatur widersprüchlich bewertet: Zyklusphase, Position beim Geschlechtsverkehr, Antikonzeption mit der "Pille" [88], [509], [492], [510]. Warmes Wetter führt zu einer höheren Harnwegsinfektionsrate (Anstieg um 20 – 30% bei Anstieg der Durchschnittstemperatur von 5 – 7,5 °C auf 25 bis 30 °C) [511].

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Nicht-antibiotische vaginale Präventionsmaßnahmen

Placebo-kontrollierte Studien zur Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen mittels vaginalen Einsatzes von Östrogen bei gesunden jüngeren Frauen fehlen. In einer unkontrollierten Serie fand sich nach 4-wöchiger vaginaler Östrogensubstitution über 11 Monate eine Rezidivfreiheitsrate von 80% (24 von 30 Frauen) [512].

Die tägliche intravaginale Applikation von 5g einer auf pH 3 eingestellten Puffercreme verringerte die Scheidenbesiedlung mit uropathogenen Bakterien nicht [513].

Zur lokalen Desinfektion der Perinealregion bzw. der Harnröhrenmündung mit PVP- Jodprodukten, um die Vorfeldbesiedlung mit Enterobacteriales zu verringern, fanden sich widersprüchliche Ergebnisse [463], [514].

Die zusätzliche lokale Desinfektion der Perinealregion mit Chlorhexidin unterstützte die Wirkung der antibiotischen Langzeitprävention nicht [515].

Nicht-antibiotische orale Präventionsmaßnahmen

Oral zugeführte Hormone haben keinen protektiven Effekt und werden eher als Risikofaktor für rezidivierende Harnwegsinfektionen angesehen [516].

Nicht-antibiotische intravaginale oder orale Präventionsmaßnahmen durch Laktobazillen

Heterogene Daten zum Stellenwert von Laktobazillen zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen beruhen auf der Analyse verschiedener *Lactobacillus*-Stämme, unterschiedlicher Verabreichungsschemata (oral oder vaginal), uneinheitlicher Behandlungsdauer und unterschiedlichen Patientenpopulationen. In einer Metaanalyse von 9 Studien (4x versus Placebo, 2x versus keine Therapie, 2x versus antibiotische Langzeitprävention) mit 735 Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und oraler oder vaginaler Zufuhr verschiedener *Lactobacillus*-Spezies fand sich keine signifikante Verringerung der Rezidivrate gegenüber Placebo (6 Studien, 352 Teilnehmer [517]). 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 [406].

Im Rahmen der Leitlinienaktualisierung von 2023 wurden zwei systematische Reviews inklusive einer Metaanalyse zu dieser Thematik identifiziert. Abdullatif et al. zeigten, dass Probiotika im Vergleich zu Placebo bei prämenopausalen Frauen keinen signifikanten Nutzen bei der Verringerung der Rezidivrate unkomplizierter Harnwegsinfektionen hatten [518]. Zu einem ähnlichen Resultat kamen New et al. in ihrem systematischen Review aus dem Jahr 2022

[519] mit neun eingeschlossenen Studien (7 RCTs, 2 Kohortenstudien). Zwei der inkludierten Studien kamen zu dem Schluss, dass Probiotika offenbar das Risiko von rezidivierenden Harnwegsinfektionen verringern; die übrigen Studien lieferten jedoch keine eindeutigen Ergebnisse. Bei begrenztem Nebenwirkungsprofil und guter Verträglichkeit gilt es bei zunehmenden antimikrobiellen Resistenzen, die Evidenz zu Probiotika mit methodologisch gut konzipierten randomisierten kontrollierten Studien zu kräftigen.

Immunoprophylaxe

Orale Immunstimulation: Bakterielle Zellwandbestandteile (OM 89)

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis sollte nicht-geriatrischen Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum OM-89 oral über 3 Monate angeboten werden.	
Evidenzlevel la	Quellen: [516, 520-522]	
Konsensstärke	94%	

Hintergrundinformationen zu 12.3

Vor dem Hintergrund global zunehmender antimikrobieller Resistenzen, die unter anderem auch durch den präventiven (Langzeit)Einsatz antimikrobieller Substanzen aggraviert werden, werden den nicht-antimikrobiellen Präventionsmaßnahmen im Sinne der Immunstimulation, bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine besondere Bedeutung beigemessen.

Mehrere systematische Reviews inklusive Metaanalysen belegen, dass die orale Immuntherapie mit OM-89 (6 mg lyophilisierte bakterielle Lysate von 18 *E. coli* Stämmen) eine wirksame und sichere Methode zur Vorbeugung von rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo bei kurzfristiger Nachbeobachtung (<6 Monate) darstellt ([516], [522], [520], [521], siehe auch Tabelle 22). OM-89 zeigte Harnwegsinfektions-freie Raten zwischen 52,6 % und 87,5% im Vergleich zu 50% in der Placebogruppe und 71,4-78,6% in der Gruppe mit präventiver Antibiotikatherapie. Nach 6 Monaten war bei 81,3-96,3% der Patienten unter OM-89 keine Bakteriurie festzustellen, im Vergleich zu 61,3-88,6% unter Placebo. Aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren nur geringfügig ausgeprägt. Der Präventionsbeginn ist bereits unter der Akuttherapie möglich und ist bei einer Durchbruchinfektion ununterbrochen weiterzuführen. Eine Boosterung ist bei Bedarf für die ersten 10 Tage der Monate 6-9 sinnvoll [521].

Sublinguale Immunostimulation: MV 140 (Uromune®)

MV140 stellt eine glyzerinierte Suspension von hitzeinaktivierten uropathogenen Bakterien (*Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus vulgaris*; und *Enterococcus faecalis*) dar [523]. Es wird als sublinguales Spray täglich angewandt, ist aber gegenwärtig in Deutschland nicht verfügbar. Mehrere europäische Studien untersuchten den Effekt von MV140 auf rezidivierende Harnwegsinfektionen in verschiedenen Patientengruppen. Ein systematisches Review von zwei retrospektiven und drei prospektiven Kohortenstudien kam zu dem Schluss, dass MV140 die Zahl der Episoden von rezidivierenden Harnwegsinfektionen verringern und/oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, dass Patienten frei von Harnwegsinfektionen bleiben [524].

Parenterale Immunstimulation: StroVac®

Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau ist vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention der Einsatz des Immunprophylaktikums StroVac® (vormals Solco-Urovac®) parenteral mit 3 Injektionen in wöchentlichen Abständen möglich [4] [525, 526].

Der Impfstoff StroVac® (vormals Solco-Urovac®) ist zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zugelassen. Er enthält 10^9 inaktivierte Erreger von insgesamt 10 uropathogenen Bakterienstämmen, darunter 6 *E. coli*-Stämme, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morganii* und *E. faecalis*. Der Patient erhält alle 1 bis 2 Wochen insgesamt 3 Injektionen in die Oberarmmuskulatur. Eine Auffrischungsimpfung ist nach 1 Jahr erneut möglich. 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 Placebo um 26% bis 93% bei einer Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 28% bis 47% (lokale Reizungen oder Immunreaktionen) [508], [489], [490].

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von StroVac® bei Patienten mit rezidivierenden, symptomatischen, unkomplizierten bakteriellen Harnwegsinfektionen zeigte StroVac® im Vergleich zum Placebo keine statistisch signifikante Reduktion rezidivierender Harnwegsinfektionen (StroVac-Gruppe (n = 188), Reduktion der Harnwegsinfektionsrate von 5,5 auf 1,2; Placebo-Gruppe (n = 188) 5,4 auf 1,3 (p = 0,63) [526].

Kutane Immunstimulation: Akupunktur

In einem systematischen Review inklusive Metanalyse analysierten Qin et al. im Jahr 2020 den Stellenwert der Akupunktur bei unkomplizierten rezidivierenden Harnwegsinfektionen der Frau [527]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien wurden inkludiert [528], [153]. Akupunktur war bei der Verhinderung eines Rezidivs mit einer Nachbeobachtung von 6 Monaten

wirksamer als keine Behandlung ([528] [153] n=135, RR 0,39, 95 % KI 0,26-0,58, P <0,00001; I² = 0 %; geringe Beweissicherheit) und Scheinakupunktur ([153], n=53, RR 0,45, 95 % KI 0,22-0,92, P = 0,03; moderate Beweissicherheit). Bei Aune et al. fanden sich nach Akupunktur 85% Patienten ohne Harnwegsinfektionen (56% Scheinakupunktur, 36% Kontrollen) [153]; bei Alraek et al. halbierte sich die Harnwegsinfektionsrate nach Akupunktur gegenüber der nicht behandelten Kontrollkohorte [528].

Vaginale Immunstimulation

Die intravaginale Applikation von 10 hitzeabgetöteten uropathogenen Bakterienstämmen zeigte eine signifikante Reduktion der Rezidivrate im Vergleich zu Placebo, insbesondere, wenn eine Boosterung stattfand (keine erneute Harnwegsinfektion bei 50 % gegenüber 14 % mit Placebo), ist jedoch zurzeit nicht erhältlich [529].

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 [530], wurden diese auch zur Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen eingesetzt [531], [532], [533], [534], [535].

Die GAG-Schicht verringert die bakterielle Adhäsion am Urothel und stimuliert das Immunsystem durch Aktivierung von Leukozyten in entzündetem Gewebe [536]. GAGs können auch Chemokine und Wachstumsfaktoren präsentieren, was möglicherweise die anhaltende Wirkung nach Beendigung der Instillationen erklärt [537], [538]. Es bleibt zu berücksichtigen, dass bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen kein GAG-Mangel nachgewiesen wurde [539]. Außerdem ist die bei jeder auch vorsichtig durchgeführten Instillation auftretende Störung der natürlichen Blasenwandschichtung [540] und das Infektionsrisiko durch Einmalkatheterismus zu beachten.

Für Heparin und Pentosanpolysulfat liegen keine Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor [531].

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 [533]. Die Kombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat ist in Deutschland nicht erhältlich.

In einem systematischen Review inklusive Metaanalyse aus dem Jahr 2018 reduzierte Hyaluronsäure mit oder ohne Chondroitinsulfat die Harnwegsinfektionsrate pro Patientenjahr und verlängerte die Zeit bis zum ersten Harnwegsinfektionsrezidiv [541].

Tabelle 22: Empfohlene empirische alternative, nicht-antimikrobielle Präventionsoptionen bei rezidivierender Zystitis für Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen

Substanz	Dosierung	Literatur
Cranberries/Moosbeeren	produktspezifisch	[516], [542], [543], [544], [545], [546], [547]
Topische Östrogenisierung (Estriol) (bei postmenopausalen Frauen)	0,5 mg 2-3x wöchentlich (vaginale Anwendung)	[548], [549], [516]
OM-89	Grundimmunisierung 1x tgl. per os für 3 Monate	[516, 520-522]
MV140 (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar)	sublinguales Spray	[524]
D-Mannose	2g 1x tgl. per os	[550], [551], [553]
GAG-Schicht Substituenten	produktspezifisch	[541]
Methenaminhippurat (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar)	1g 2x tgl. per os	Expertenkonsens [552]

3. Alternative Therapieoptionen zur antibiotischen Langzeittherapie bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad C	Um bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis den Einsatz von einer antibiotischen Langzeittherapie möglicherweise zu vermeiden, können Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen alternative Therapieoptionen gemäß Tabelle 22 angeboten werden.
Evidenzlevel für: Cranberries/ Moosbeeren la Topische Östrogenisierung , OM-89, D-Mannose la-	<p>Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]</p> <p>Quellen:</p> <p>Cranberries/Moosbeeren: [516], [542], [543], [544], [545], [546], [547]</p> <p>Topische Östrogenisierung (Estriol) (bei postmenopausalen Frauen): [548], [549], [516]</p> <p>OM-89: [516, 520-522]</p> <p>MV140: (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): [524]</p> <p>D-Mannose: [550], [551], [553] (Bezugnahme zu Kranjčec in Kap. 12.6 und 12.9),</p>

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
MV140, GAG-Schicht Substituenten Ila- Methenamin-hippurat EK	GAG-Schicht Substituenten: [541] Methenaminhippurat: (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): Expertenkonsens basierend auf [552]
Konsensstärke	100%

Hemmung der bakteriellen Adhäsion

Hintergrundinformationen zu 12.4

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) [508]. Bei geringer Fallzahl und unverblindetem Studiendesign ist eine Empfehlung nicht auszusprechen.

Cranberries/Moosbeeren

Im Health Technology Assessment „Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?“ [547] wurden für die Bewertung des Nutzens und Schadens pflanzlicher Präparate insgesamt 15 Studien, in welchen 9 unterschiedliche Pflanzenbestandteile untersucht wurden, eingeschlossen. 12 dieser inkludierten Studien untersuchen Präparate, die als wirksamen Bestandteil mindestens Cranberry enthalten, 8 dieser 12 Studien vergleichen Cranberry-Präparate mit Placebo, 2 mit Antibiotika, 1 Studie mit anderen pflanzliche Präparaten und 1 Studie untersucht Cranberry-Präparate in unterschiedlichen Dosierungen. Die 3 weiteren Studien untersuchen andere pflanzliche Präparate wie z. B. Bärentraubenblättern und Löwenzahn oder Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut, 2 davon im Vergleich zu Placebo und 1 als Ergänzung zur Antibiotikagabe (s. S. 174, Desinfizientien - Pflanzliche Harnwegsdesinfizientien).

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Cranberry im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung der Rezidivrate (IRR = 0,58; 95 %-KI = [0,38; 0,89]; n = 1151). Aus den Studien hat das Autorenteam des HTA darüber hinaus einen Anhaltspunkt für die Verlängerung des Zeitraums bis zum nächsten Rezidiv abgeleitet. Im Vergleich mit Antibiotika ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cranberry bei der Rezidivvermeidung im Vergleich mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

Insgesamt wurden 5 systematische Reviews inklusive 4 Metaanalysen im Rahmen der Leitlinienaktualisierung 2023 zum Einsatz von Cranberries zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen identifiziert [546], [545], [544], [542], [543]. Jepson et al. zeigten in ihrem Cochrane-Review im Jahr 2012, dass Cranberry-Produkte im Vergleich zu Placebo, Wasser oder keiner Behandlung das Auftreten symptomatischer Harnwegsinfektionen insgesamt oder bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen nicht signifikant verringerten [554]. Allerdings konnten mehrere systematische Reviews inklusive Metaanalysen belegen, dass der Verzehr von cranberryhaltigen Produkten bei bestimmten Patientengruppen vor rezidivierenden Harnwegsinfektionen teilweise eine protektive Wirkung besitzt [516], [542], [543], [544], [545], [546]. Mono- oder Kombinationsprodukte mit Cranberries hatten in einigen Studien einen positiven präventiven Effekt in Bezug auf die Rezidivrate [546]. Dieses Resultat konnte auch in einem aktuellen Cochrane Review von Williams et al. bestätigt werden [555]. Bei älteren, in Heimen untergebrachten Männern und Frauen (3 Studien, 1489 Teilnehmer: RR 0,93; 95 % KI 0,67 bis 1,30; $I^2 = 9\%$), bei schwangeren Frauen (3 Studien, 765 Teilnehmer: RR 1,06; 95 % KI 0,75 bis 1,50; $I^2 = 3\%$) oder bei Erwachsenen mit neurogener Blasenfunktionsstörung (3 Studien, 464 Teilnehmer: RR 0,97; 95 % KI 0,78 bis 1,19; $I^2 = 0\%$) ist der Nutzen möglicherweise gering oder nicht gegeben, wohingegen Cranberry-Produkte wahrscheinlich bei Frauen mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen (8 Studien, 1555 Teilnehmer: RR 0,74; 95% KI 0,55 bis 0,99; $I^2 = 54\%$), bei Kindern (5 Studien, 504 Teilnehmer: RR 0,46; 95% KI 0,32 bis 0,68; $I^2 = 21\%$) und bei Personen mit einer Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen aufgrund einer Intervention (6 Studien, 1434 Teilnehmer: RR 0,47; 95% KI 0,37 bis 0,61; $I^2 = 0\%$) das Harnwegsinfektionsrisiko verringerten. Die unterschiedlichen Studien-Resultate sind auf die klinische und methodologische Heterogenität der eingeschlossenen Studien zurückzuführen.

Aufgrund des günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses sind Cranberries nach entsprechender Aufklärung der Patienten über noch ausstehende eindeutige klinische Belege durchaus zu empfehlen. Hinsichtlich der Behandlungsdauer, Dosierung sowie Darreichungsform ist das Aussprechen einer Empfehlung gegenwärtig noch nicht möglich.

Mannose

Zwei systematische Reviews inklusive einer Metaanalyse untersuchten den Effekt von D-Mannose auf die Rate rezidivierender Harnwegsinfektionen. Lenger et al. analysierten die Daten von 390 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass D-Mannose bei der Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo wirksam ist und eine vergleichbare Wirksamkeit wie eine Prävention mit Antibiotika aufweist [550]. D-Mannose wurde gut vertragen, lediglich 8/103 (7,8%) Patienten beklagten

eine Diarrhoe. In einem weiteren systematischen Review mit 695 Patienten wurde gezeigt, dass D-Mannose die Lebensqualität verbessert, rezidivierende Harnwegsinfektionen sowohl bei Katheträgern als auch bei nicht katheterisierten Patienten signifikant reduziert, die Inzidenz von rezidivierenden Harnwegsinfektionen verringert und die rezidivfreie Zeit verlängert [551].

Ein systematisches Cochrane Review, in welchem insgesamt 719 Patienten-Daten analysiert wurden, konnte jedoch nicht feststellen, ob D-Mannose im Vergleich zu keiner Behandlung, anderen Nahrungsergänzungsmitteln oder Antibiotika die Zahl rezidivierender Harnwegsinfektionen signifikant reduziert [556].

Desinfizientien

Pflanzliche Harnwegsdesinfizientien

Gemäß des Health Technology Assessments [547] gibt es vereinzelte Studienergebnisse zu Präparaten, die folgende Pflanzen(teile) enthalten: ein Präparat mit Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Birke, ein Präparat mit Bärentraubenblättern und Löwenzahn und ein Präparat mit Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut. Hierbei gibt es Anhaltspunkte für einen Nutzen eines Präparats aus Bärentraubenblättern und Löwenzahn im Vergleich zu Placebo, eines Präparates aus Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut im Vergleich zu Placebo in der Per-Protokoll-Gruppe sowie für einen Zusatznutzen (in der Kombination mit Antibiotika) eines Präparats aus Liebstöckelwurzel, Rosmarinblättern und Tausendgüldenkraut im Vergleich zu der alleinigen Behandlung mit Antibiotika bei der Vermeidung von Rezidiven. Zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Entwicklung komplizierter Infekte, spezifische Symptome und Mortalität liegen nur sehr wenige Daten vor [547], [557].

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 [558], [559]. Für Sandelholz wurden Nierenschäden beschrieben [558].

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 [560]. 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 in der per Protokoll behandelten Gruppe (keine Harnwegsinfektion bei Studienbeginn) unter Verum auf 0,43 und unter Placebo auf 0,77 (p=0,035). Die Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschied sich zwischen Verum und Placebo nicht statistisch signifikant [557].

Zu den pflanzlichen Aquaretika wie Birkenblätter, Brennnesselkraut, 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 [561], [562], [558], [563], [564].

Chemische Harnwegsdesinfizientien

Zur Bewertung des Nutzens und Schadens von Methenaminhippurat bei der Prävention von Harnwegsinfektionen wurde im Jahr 2012 ein Cochrane Review veröffentlicht. Lee et al. zeigten, dass Methenaminhippurat zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen bei Patienten ohne Anomalien der ableitenden Nierenwege wirksam sein kann, insbesondere wenn es zur Kurzzeitprophylaxe eingesetzt wird [565]. Im Rahmen der Leitlinienaktualisierung konnte ein weiteres systematisches Review inkl. Metaanalyse aus dem Jahr 2021 mit insgesamt 557 Patienten aus 6 randomisiert kontrollierten Studien identifiziert werden [566]. In drei dieser randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde Methenaminhippurat mit Placebo oder einer Kontrollgruppe verglichen, in den anderen drei Studien erfolgte der Vergleich mit Antibiotika. In diesen Studien konnte zwar ein Trend zugunsten von Methenaminhippurat bei der Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen gezeigt werden, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Methenaminhippurat und der Kontrollgruppe.

Harding et al. zeigten in ihrer multizentrischen, offenen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie, dass nach 1:1 Randomisierung von 240 Frauen (1g Methenaminhippurat zweimal täglich vs. einmal täglich niedrig dosiertes Antibiotikum mit 50/100 mg Nitrofurantoin, 100 mg Trimethoprim oder 250 mg Cefalexin) die Häufigkeit der von den Patienten gemeldeten symptomatischen Harnwegsinfektionen in der Methenaminhippurat-Gruppe auf 1,38 Fälle pro Person und Jahr gegenüber 0,89 Fällen pro Person und Jahr in der Antibiotikagruppe zurückging. Der absolute Unterschied betrug 0,49, was bestätigt, dass Methenaminhippurat der Antibiotikaprophylaxe nicht unterlegen war [552]. Die Rate unerwünschter Ereignisse war in beiden Kohorten ähnlich.

Präventionsstudien mit der harnansäuernden Aminosäure L-Methionin (3x 0,5-1,0 g/Tag vor den Mahlzeiten) haben widersprüchliche Resultate ergeben [567], [508]. Auf Kontraindikationen wie insbesondere Niereninsuffizienz, Hyperurikämie, metabolische Azidose, Leberinsuffizienz, Harnsäure- oder Zystinsteine und Homozysteinurie ist dabei zu achten.

4. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.5	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen sollte nach Versagen von Verhaltensänderungen und nicht-antibiotischen Präventionsmaßnahmen sowie bei hohem Leidensdruck der Patientin eine kontinuierliche antibiotische Langzeitprävention über 3 bis 6 Monate angeboten werden.
Evidenzlevel 1a	Quellen: [568], [569] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]
Konsensstärke	100%

12.6	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr, sollte der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen als Alternative zur antibiotischen Langzeitprävention eine postkoitale Einmalprävention empfohlen werden.
Evidenzlevel 1a	Quellen: [570], [571], [569] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]
Konsensstärke	100%

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden und guter Adhärenz sollte eine selbstinitiierte leitliniengerechte Antibiotikatherapie angeboten werden.
Evidenzlevel	Quellen: [572], [419], [573], [569] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)	
1a		
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 12.5 und 12.6

Nach Versagen der allgemeinen vorbeugenden Maßnahmen und der nicht-antibiotischen Therapien ist bei hohem Leidensdruck der Patienten eine antibiotische Langzeitprävention angemessen [568].

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 [4], [508], [488], [490], [491], [569]. Als Alternative zur antibiotischen Langzeitprävention ist bei Frauen in der Prämenopause mit wiederkehrenden Zystitiden eine postkoitale Einmalprävention zu empfehlen [570], [571]. Misserfolge werden jeweils zur Hälfte durch mangelnde Adhärenz (Compliance) und Durchbruchinfektionen mit resistenten Erregern hervorgerufen. Die Wirkung der antibiotischen Prävention hält nur während der Medikamenteneinnahme an [569]. Circa 5% bis 10% beenden die Langzeitprävention wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen [508], [490].

Hintergrundinformationen zu 12.7

Frauen, die unter rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden leiden und eine gute Adhärenz aufweisen, ist eine selbstinitiierte leitliniengerechte Antibiotikatherapie anzubieten [572], [419], [573].

Eine Selbstbehandlung bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen führt gegenüber der kontinuierlichen Langzeitprävention zu vermehrten Rezidiven (2,2 Harnwegsinfektionen pro Jahr vs. 0,2 unter Prävention) [573]. Die Auswahl eines Antibiotikums zur Langzeitprävention ist in Abhängigkeit des zuvor beim Patienten isolierten Bakterienspezies und ihrer Empfindlichkeit, Allergien und potenziellen Kollateralschäden (i.e. vor allem der Resistenzentwicklung) vorzunehmen [4], [574], [569].

In einer Metaanalyse wurden verschiedene antibiotische Regime zur Prävention bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen verglichen [575]. In Bezug auf klinische oder mikrobiologische Endpunkte fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nitrofurantoin auf der einen Seite und dem Vergleich mit Norfloxacin, Trimethoprim, Sulfamethoxazol/Trimethoprim oder Cefaclor auf der anderen Seite [4], [485], [575].

Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen, Vaginalcandidosen und Allergien) 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 [568]. Schwere Nebenwirkungen traten unter Nitrofurantoin selten auf, mit zunehmender Häufigkeit bei längerer Einnahmedauer [575].

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.

Drei Gramm Fosfomycin in der oralen Form alle 10 Tage eignen sich ebenfalls für die Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen. In einer randomisierten kontrollierten Studie an 302 nicht Schwangeren mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen traten unter Fosfomycin-Trometamol Langzeitprävention statistisch signifikant seltener Harnwegsinfektionen auf als unter Placebo [576].

Zum theoretisch sinnvollen Einsatz von Nitroxolin zur Rezidivprävention liegen bisher keine Daten aus kontrollierten Studien vor [577].

Tabelle 23: Empfohlene antibiotische Langzeitprävention für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach [4]

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/ Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Kontinuierliche Langzeitprävention					
Folgende Antibiotika sind bei der Prävention rezidivierender unterer Harnwegsinfektionen vorzugsweise einzusetzen:					
Fosfomycin-Trometamol	3g alle 10 Tage	0,14	+++	+	+++
Nitrofurantoin	50mg 1x tgl.	0-0,6	+++	+	++
Nitrofurantoin	100mg 1x tgl. **	0-0,7	+++	+	++
Trimethoprim ****	100mg 1x tgl.*	0-1,5	+(+)	++	++(+)
Cotrimoxazol ****	40/200mg 1x tgl.	0-0,2	+(+)	++	++

Cotrimoxazol ****	40/200mg 3x/Woche	0,1	+(+)	++	++
Cefaclor	250mg 1x tgl. ***	0,0	keine Daten	+++	+++
Cefaclor	125mg 1x tgl.***	0,1	keine Daten	+++	+++

Postkoitale Einmalprävention

Folgende Antibiotika sind bei der postkoitalen Prävention rezidivierender unterer Harnwegsinfektionen vorzugsweise einzusetzen:

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	+++	+++

* 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 nicht eingesetzt werden können.

**** Hat erhöhte Resistenzraten bei der Akuttherapie rezidivierender Zystitiden (siehe Epidemiologie; Kapitel 7)

Zeichen- erklärung	Eradikation	Empfind- lichkeit	Kollateral- schaden	Sicherheit/ Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenz-entwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Hohe Sicherheit, geringe UAW
++	80-90%	80-90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, Resistenz-entwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	Schwere UAW möglich
+	<80%	<80%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger,	nicht anwendbar

wenig Resistenz-
entwicklung gegenüber der
eigenen Antibiotikaklasse

12.2 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankung

Generell sind bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen die Präventionsmaßnahmen für nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen zu übernehmen, sofern diese nicht fruchtschädigend sind.

1. Beratung und Verhaltensempfehlung bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Schwangere ohne sonstige Begleiterkrankungen

Ein systematischer Review aus dem Jahre 2018 belegt, dass das Sexual- und Genitalhygieneverhalten Schwangerer mit dem Auftreten von asymptomatischer Bakteriurie oder Harnwegsinfektionen zusammenhängt [578]. In der inkludierten Fall-Kontroll-Studie aus dem Iran fanden sich folgende Risikofaktoren für eine asymptomatische Bakteriurie oder Harnwegsinfektion während der Schwangerschaft: Geschlechtsverkehr >3 pro Woche (OR=5,62; 95% KI: 3,10-10,10), keine Blasenentleerung nach dem Geschlechtsverkehr (OR=8,62; 95% KI: 6,66-16,66), Abwischen nach dem Toilettengang von hinten nach vorne (OR=2,96; 95% KI: 1,66-5,28) [504]. In der Beobachtungskohortenstudie von Elzayat et al. konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der sexuellen Aktivität von >2 pro Woche ($p=0,01$) und der Abwischtechnik des Genitales von hinten nach vorne ($p=0,03$) und einer erhöhten asymptomatischen Bakteriurierate festgestellt werden (Elzayat 2017).

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Schwangere ohne sonstige Begleiterkrankungen

Ernährung/Trinkmenge

Ein kürzlich publiziertes systematisches Review untersuchte unter anderem den Einfluss der mediterranen Diät in der Schwangerschaft auf die Rate mütterlicher Harnwegsinfektionen [579]. Es wurde festgestellt, dass eine hohe Adhärenz zur mediterranen Diät das Risiko von Harnwegsinfektionen während der Schwangerschaft verringert ($p=0,001$). Diese Wirkung ist möglicherweise auf das Vorhandensein einiger Lebensmittelbestandteile, wie Phenolverbindungen und Ölsäure, zurückzuführen.

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Schwangere ohne sonstige Begleiterkrankungen

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% [571]. 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 [580].

12.3 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Generell ist die Übernahme von Präventionsmaßnahmen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen zu empfehlen (siehe Kapitel 12.1).

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Auch bei Frauen in der Postmenopause stellt Geschlechtsverkehr einen Risikofaktor für rezidivierende Harnwegsinfektionen dar [581].

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierender Zystitis für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.8	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine vaginale Rezidivprävention mit 0,5mg Estriol/Tag angeboten werden.	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [516], [549], [548] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S.18 [4], NICE (UTI-recurrent) 2018: S. 36 [582]	
Konsensstärke	100%	

Hintergrundinformationen zu 12.8

Eine ultraniedrig dosierte lokale Östrogen­therapie ist bei Patientinnen nach Mammakarzinomerkrankung nach Aufklärung über die unzureichende Datenlage bezüglich der onkologischen Sicherheit in Erwägung zu ziehen [583].

Vier Metaanalysen [548], [549], [584], [516] belegen einen Trend zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen durch die lokale Östrogenisierung mittels Ovula oder Salbe. Alle Studien zeigen, dass die

Anwendung im Vergleich zu Placebo überlegen, jedoch im Vergleich zu Antibiotika unterlegen ist. Die lokale Östrogen-Applikation verringert die vaginale Besiedelung mit Uropathogenen und den vaginalen pH-Wert [585]]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Sinne von lokalen Reizungen oder leichten Blutungen treten nur selten auf. Skandinavische Studien belegen weder ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko [586], [587] noch dessen Progression [587]. Bei Vorliegen gynäkologischer Tumoren ist dennoch Rücksprache mit dem behandelnden Gynäkologen erforderlich. Behandlungsdauer sowie der Vergleich oder die Kombination mit der antibiotischen Langzeitprävention [588] sind noch nicht ausreichend belegt. Eine orale Hormonsubstitution ist nicht wirksam [516], [588], [589], [590], [508], [489], [490], [591], [4], [582].

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

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Ahmed et al. [592] berichteten in einer Übersicht über eine Effektivität der antibiotischen Langzeitprävention auch bei Frauen in der Postmenopause. Das konkrete Vorgehen ist wie bei Frauen in der Prämenopause ausgerichtet (siehe Empfehlung 12.5).

12.4 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 [593].

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

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 [516].

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

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

Kontrollierte Studien zur antibiotischen Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen liegen bisher nicht vor.

12.5 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Generell ist die Übernahme von Präventionsmaßnahmen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen bei Menschen mit Diabetes mellitus in Betracht zu ziehen (siehe Empfehlungen 12.1 und 12.2).

Die therapeutische Strategie bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen von Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage hängt von den klinischen Symptomen und prädisponierenden Faktoren (Urogenitalinfektionen) ab. 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 [61], [71], [72]. 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.

12.6 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Die Empfehlungen der Prävention rezidivierender Zystitiden der geriatrischen Frau entsprechen im Wesentlichen denen der Frau in der Postmenopause (siehe **Kapitel 12.3**). Aufgrund fehlender Evidenz kann für die Prävention der rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Männern keine verlässliche Aussage getroffen werden. Dennoch empfiehlt sich bei dieser Personengruppe eine Therapie gemäß der komplizierten Harnwegsinfektionen vorzunehmen, um die Möglichkeit einer Prostatitis nicht außer Betracht gelassen zu haben.

1. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Eine vaginale Östrogentherapie zeigte gegenüber Placebo bei postmenopausalen Frauen einen protektiven Effekt in drei kleinen Studien. Eine vaginale Östrogentherapie erscheint vertretbar, sofern die Beschwerden eine Folge des Östrogenmangels sind [588], [594]. In einer randomisiert kontrollierten Studie war ein Östrogenpessar Nitrofurantoin unterlegen [589]. Nebenwirkungen in den

Östrogengruppen, wie Juckreiz und/oder Brennen waren insgesamt selten. Die Studien zeigten eine Heterogenität bezüglich der Art des Östrogens (Pessar, vaginale Creme), hatten eine niedrige statistische Power und eine kurze Nachbeobachtungszeit, so dass eine sichere Empfehlung nicht möglich ist.

Zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen durch Cranberry-Präparate liegen widersprüchliche Daten vor. In einer randomisiert kontrollierten Studie (n=928) unter Pflegeheimbewohnern mit hohem Harnwegsinfektionsrisiko (Vorliegen von Blasenverweilkatheter >1 Monat, Diabetes mellitus, ≥ 1 HWI im vergangenen Jahr) konnten Cranberrykapseln (2x 500 mg über 12 Monate) die Inzidenz gegenüber Placebo um 26 % (p=0,4) senken, jedoch nicht bei Bewohnern mit geringem Risiko für Harnwegsinfektionen und nicht bei Blasenverweilkatheterträgern [595] (siehe Kapitel 5.2 und Empfehlung 5.38).

In einer anderen, kleineren, randomisiert kontrollierten Studie (n=185) unter Pflegeheimbewohnerinnen mit Bakteriurie und Leukozyturie jedoch zeigten Cranberry Kapseln (72mg täglich) versus Placebo keinen Benefit in der Reduktion des Harnwegsinfektionsrisikos über 1 Jahr [596]. Kleine randomisierte Vergleichsstudien unter älteren Menschen ergaben Hinweise auf eine Effektivität von vaginalen Laktobazillus-Präparaten (randomisiert kontrolliert, doppelblind, noninferiority), D-Mannose (randomisiert) und Methenaminhippurat (hier auch Männer berücksichtigt). Diese nicht-antibiotischen Therapien zeigten ähnliche Raten unerwünschter Arzneimittelwirkungen [597], [406], [598], [566], [599], [553]. Die Studienlage ist insgesamt unzureichend für eine Empfehlung hinsichtlich nicht-antibiotischer Therapien. Impfungen sind Gegenstand aktueller Studien.

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage bei geriatrischen männlichen Patienten, kann aktuell keine Empfehlung für die Prävention der rezidivierenden Harnwegsinfektion gegeben werden.

Tendenziell ist bei dieser Patientengruppe jedoch die Einhaltung der allgemeinen Körper- und Intimhygiene ratsam und darüber hinaus ist durch wiederholte Überprüfung der klinischen Beschwerden darauf zu achten, dass eine Prostatitis, Epididymitis und Urethritis nicht übersehen werden.

2. Alternative Therapieoption zur antibiotischen Langzeittherapie bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Das veränderte vaginale hormonelle Milieu, Blasenentleerungsstörungen durch Beckenbodensenkung, Prostatahyperplasie, Tumore u. a. physiologische und anatomische Besonderheiten erhöhen das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen im Alter. Unter älteren Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen kann eine Langzeit-Antibiotikaprophylaxe über 6 bis 12 Monate effektiv das Risiko rezidivierender Harnwegsinfektionen senken [597].

Eine sehr kleine randomisierte Studie unter postmenopausalen Frauen deutet daraufhin, dass eine intermittierende Patienten-initiierte Antibiotika-Einmalgabe

(n=31) effektiver und gleichzeitig mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert ist, als eine kontinuierliche Langzeit-Antibiotikaprophylaxe (n=37) in niedriger Dosierung [600]. In der intermittierenden Einnahmegruppe erfolgte eine Antibiotika-Einmaleinnahme jeweils nach einem stattgehabten Risikoverhalten für die Entwicklung einer Harnwegsinfektion (z. B. Geschlechtsverkehr, Reise, langes Zurückhalten des Harns).

Es fehlen belastbare Daten hinsichtlich der Substanzwahl, Dosierung und Dauer der Prävention in der geriatrischen Population zur Langzeitantibiotikatherapie. Neben der möglichen Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, ist auch in Hinblick auf Polypharmazie und Multimorbidität ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika bei geriatrischen Patienten erforderlich [406], [549], [600], [592]. Eine Einschätzung auf Basis aktueller Publikationen zur Substanzwahl bei geriatrischen Patienten wird in dem folgenden Unterpunkt zusammengestellt.

Aufgrund fehlender Evidenz kann für die geriatrischen Männer in diesem Kontext keine verlässliche Aussage getroffen werden.

Es liegen keine belastbaren Daten vor, die eine Antibiotikaprophylaxe bei Blasendauerkatheterträgern unterstützen, diese ist daher nicht zu verordnen [598], [597].

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Eine antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten ist nach Versagen nicht-antibiotischer Alternativen unter besonderer Berücksichtigung der Compliance, möglicher Medikamenteninteraktionen und unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erwägen [597].

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung (neu 2023)
Empfehlungsgrad 0	Für eine antibiotische Langzeitprävention bei geriatrischen Frauen können Trimethoprim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin in niedriger Dosierung eingesetzt werden, unter Beachtung der Kontraindikationen (gemäß Priscus 2.0) und regelmäßiger Evaluation hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen.
Evidenzlevel Ia-	Quellen: [592], [599], [601], [597]
Konsensstärke	88%

Hintergrundinformationen zu 12.9

Es mangelt bei geriatrischen Patienten an Daten zu Vorteilen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Rezidivraten nach dem Ende einer Prophylaxe und der Auswirkung auf die Resistenzentwicklung [592]. Trimethoprim, Trimethoprim Sulfamethoxazol, Nitrofurantoin 100mg [602] und Nitrofurantoin in der 50 mg Dosierung [553] zeigten eine gute Verträglichkeit und keinen signifikanten Unterschied bzgl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu vaginalem Östrogen, vaginalen Laktobazilluspräparaten und Methenaminhippurate [592], [599].

Die aktuelle Evidenz deutet darauf hin, dass Nitrofurantoin-assoziierte pulmonale, hepatische und neurologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der älteren Population insgesamt selten auftreten, bei Auftreten jedoch eher schwerwiegend sind [601]. In der Priscusliste 2.0 wird Nitrofurantoin im Gegensatz zur Priscusliste 1.0 nicht mehr als potentiell inadäquate Medikation bei Älteren eingestuft, sondern als nicht eindeutig bewertet gelistet - analog Sulfamethoxazol und Trimethoprim. (Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0 [265]).

Nitrofurantoin sollte laut Fachinformation bei einer eGFR <45 ml/min nicht eingesetzt werden [367]. Die Langzeitprophylaxe mit Antibiotika erhöht das Risiko für Nebenwirkungen (u. a. pulmonale Fibrose), weshalb eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist [575].

Eine mögliche Resistenzentwicklung ist unter Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Therapie zu berücksichtigen, so kam es in einer Studie nach einem Monat zu einem Anstieg der Resistenzen fäkaler *E. coli* Isolate von 20-40% auf 80-95% [406].

Fluorchinolone sind insbesondere beim geriatrischen Patienten u.a. mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, einer Nephro- und Neurotoxizität sowie Resistenzentwicklung assoziiert und sind in der aktuellen Priscus 2.0 als inadäquate Medikation für Ältere gelistet (Priscus 2.0 [265]), [597]. Fluorchinolone sind daher bei Älteren möglichst zu vermeiden.

13. 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. Einige der Indikatoren sind aus Empfehlungen direkt oder indirekt ableitbar (s. u.):

Mögliche Qualitätsindikatoren der Leitlinie Harnwegsinfektionen Strukturindikatoren

- Die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien. Dieser Indikator ist aus der Empfehlung 11.1 direkt ableitbar und wurde inzwischen auch durch eine Studie erhoben [603].
- Verfügbarkeit der Leitlinie in den Praxen niedergelassener Ärzte, die Harnwegsinfektionen behandeln.
Durch die freie Verfügbarkeit der Leitlinie (open access) gegeben.

Prozessindikatoren

- Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird in der Akte des Patienten erfasst.
- Risikofaktoren/ Gründe für die Wahl eines Reserveantibiotikums sind dokumentiert (indirekt ableitbar aus Empfehlung 11.7, 11.8).
- 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 (indirekt ableitbar aus Empfehlung 5.41).
- Anteil der Labore, die bei der Resistenztestung die primär empfohlenen Antibiotika berücksichtigt (Indirekt ableitbar aus Empfehlung 11.7, 11.8).

Ergebnisindikatoren

- Anzahl der mit einem Antibiotikum der ersten Wahl behandelten Patienten bezogen auf die Anzahl der Diagnosen Harnwegsinfektion [604] (Indirekt ableitbar aus Empfehlung 11.7, 11.8).
- 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)) (Indirekt ableitbar aus Empfehlung 11.7, 11.8).

- 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 [605] (Indirekt ableitbar aus Empfehlung 11.19; 11.30).

14. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Nr.	Bezeichnung	Seite
1	Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/ Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen	41
2	Übersetzung ins Deutsche Mandraka, Schmiemann, Helbig, Algorithmus aus Van Buul et al.	64
3	Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)	81
4	Decision tree for urinary symptoms and tests in women aged <65 years	86
5	Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen	149
6	Diagnostic algorithm: uncomplicated UTI	193

Tabellen

Nr.	Bezeichnung	Seite
1	Koordination und Redaktion	9
2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
3	Externe Berater	11
4	Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	12
5	Abkürzungen	13
6	Hinweise auf komplizierende Faktoren von Harnwegsinfektionen	21
7	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)	42
8	Gestuftes Vorgehen bei Verdacht auf Harnwegsinfekt (HWI) bei geriatrischen Patienten (ohne Katheter)	64
9	Diagnostische Wertigkeit verschiedener Grenzwerte für eine signifikante „coliforme“ Bakteriurie bei Frauen mit akuter Symptomatik	69
10	Grenzwerte zur Diagnose unterschiedlicher Harnwegsinfektionen und der asymptomatischen Bakteriurie	70
11	Einschränkungen sowie Störfaktoren für falsch positive und falsch negative Ergebnisse beim Einsatz von Urinesteststreifen in Anlehnung an die EAU-Leitlinie 2023	72

12	Vorgehen bei verschiedenen Teststreifenergebnissen bei symptomatischen Patienten	74
13	Mögliche Indikationen zur Urinkultur	79
14	Verschiedene Strategien der Diagnostik bei der unkomplizierten Zystitis	84
15	Erregerspektrum bei Harnwegsinfektionen	89
16	Resistenzraten bei Erregern von Harnwegsinfektionen	92
17	Erregerempfindlichkeit und prozentualer Anteil resistenter Stämme von <i>Escherichia coli</i> sowie aller uropathogenen Erreger von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis aus Deutschland	95
17a	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	96
17b	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	97
17c	Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von <i>Escherichia coli</i> für 8 Antibiotika in ambulant gewonnenen Urinkulturen	98
18	Akuttherapie mit nicht steroidalen, antiinflammatorischen Substanzen oder Phytotherapeutika	106
19	Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz	132
20	Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen	139
21	Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen	147
22	Empfohlene empirische alternative, nicht-antimikrobielle Präventionsoptionen bei rezidivierender Zystitis für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen	173
23	Empfohlene antibiotische Langzeitprävention für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen	180

15. Anhänge

	Yes	No
Are you a woman aged 16-55 years?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you have –painful urination?	<i>mild</i> <input type="checkbox"/> <i>moderate</i> <input type="checkbox"/> <i>strong</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-increased frequency of urination?	<i>mild</i> <input type="checkbox"/> <i>moderate</i> <input type="checkbox"/> <i>strong</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-increased need to urinate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-visible hematuria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Are you pregnant or breastfeeding (infant under 1 month of age)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you have diabetes or kidney disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you have -fever?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-reduced general condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-back/flank/stomach pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you have -increased vaginal secretion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-itching/irritation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-STRONG lower abdominal pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you had pain for more than 7 days?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you in the past 4 weeks had a urinary tract infection or used a urinary tract catheter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Are you using antibiotics now?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Have you previously had an allergic reaction to penicillin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you have esophageal passage problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do you use the medication Probecid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperature (<38° C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Delegated treatment	Doctor's consultation
Treatment chosen by support staff:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 6: Diagnostic algorithm: uncomplicated UTI nach Bollestad 2015, S. 59 [85]

Tabelle 1a: Leitlinien der Literatursuche 2022

Thema	Herausgeber	Stand	Land	Link
S3- Leitlinie: Brennen beim Wasserlassen	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin in e.V. (DEGAM)	2018	D	https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-001l_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert_01.pdf * Für den Fall nicht ausreichender Leitlinienempfehlungen, wurde die DEGAM-Leitlinie zunächst mit ausgewählt und bewertet. Final wurde sie nicht weiter in der Leitlinie zitiert, da genügend andere Quellen vorhanden waren, wodurch die unerwünschte Eigenzitation vermieden werden konnte.
S3- Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus	Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	2018	D	https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf
Urological infections	EAU European Association of Urology	2023 *	EU	https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf *final wurde das letzte Update von 2023 verwendet.
Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 160	2020	GB	https://www.sign.ac.uk/media/1766/SIGN160-uti-0-1_web-version.pdf
Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing	National Institute for Health and Care Excellence - NICE	2018	GB	https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/resources/pyelonephritis-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-66141593379781
Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline	National Institute for Health and Care Excellence - NICE	2018	GB	https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533
Urinary tract infection (recurrent):	National Institute for Health and Care	2018	GB	https://www.nice.org.uk/guidance/ng112/resources/urinary-tract-infection-recurrent-antimicrobial-prescribing-pdf-66141595059397

antimicrobial prescribing	Excellence - NICE			
Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing	National Institute for Health and Care Excellence - NICE	2018	GB	https://www.nice.org.uk/guidance/ng113/resources/urinary-tract-infection-catheterassociated-antimicrobial-prescribing-pdf-66141596739013

16. Literatur

1. Johnson, J.R. and T.A. Russo, *Acute Pyelonephritis in Adults*. N Engl J Med, 2018. **378**(1): p. 48-59.
2. Scholes, D., et al., *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. Ann Intern Med, 2005. **142**(1): p. 20-7.
3. (SIGN), H.I.S., *SIGN 160 - Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. A national clinical guideline*. 2020.
4. (EAU), E.A.o.U., *EAU Guidelines on Urological Infections*. 2023.
5. Bilsen, M.P., et al., *Definitions of Urinary Tract Infection in Current Research: A Systematic Review*. Open Forum Infect Dis, 2023b. **10**(7): p. ofad332.
6. Foxman, B. and R.R. Frerichs, *Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse*. Am J Public Health, 1985. **75**(11): p. 1308-13.
7. Hooton, T.M., et al., *A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women*. N Engl J Med, 1996. **335**(7): p. 468-74.
8. Hooton, T.M., et al., *A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women*. N Engl J Med, 2000. **343**(14): p. 992-7.
9. Scholes, D., et al., *Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women*. J Infect Dis, 2000. **182**(4): p. 1177-82.
10. Schmiemann, G., et al., *Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data*. BMC Prim Care, 2022. **23**(1): p. 204.
11. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. e103-20.
12. Nicolle, L.E., *Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat*. Infect Dis Clin North Am, 2003. **17**(2): p. 367-94.
13. Henderson, J.T., E.M. Webber, and S.I. Bean, *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2019, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
14. Raz, R., et al., *Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel*. J Am Med Dir Assoc, 2001. **2**(6): p. 275-8.
15. Raz, R., *Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management*. Int J Antimicrob Agents, 2003b. **22 Suppl 2**: p. 45-7.
16. Butler, C.C., et al., *Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey*. Br J Gen Pract, 2015. **65**(639): p. e702-7.
17. Gágyor, I., et al., *Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(10): p. 1441-1447.
18. Vik, I., et al., *Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial*. PLoS Med, 2018. **15**(5): p. e1002569.

19. Flower, A., F.L. Bishop, and G. Lewith, *How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on a popular web forum*. BMC Fam Pract, 2014. **15**: p. 162.
20. Kazemier, B.M., et al., *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): p. 1324-33.
21. Nicolle, L.E., *Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women*. Lancet Infect Dis, 2015. **15**(11): p. 1252-4.
22. Naber, K.G., et al., *Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 1164-75.
23. Nyholm, J.L., B.C. Brost, and W.J. Watson, *Maternal hydration status affects renal pelvic-calyceal diameter in pregnancy*. Am J Perinatol, 2008. **25**(3): p. 157-9.
24. Brown, M.A., *Urinary tract dilatation in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **164**(2): p. 642-3.
25. Pastore, L.M., et al., *Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation*. J Perinatol, 1999. **19**(7): p. 488-93.
26. Conde-Agudelo, A., J. Villar, and M. Lindheimer, *Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 7-22.
27. Gratacós, E., et al., *Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis*. J Infect Dis, 1994. **169**(6): p. 1390-2.
28. Meis, P.J., et al., *Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(2): p. 590-6.
29. Romero, R., et al., *Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(4): p. 576-82.
30. M, S.O.N., et al., *Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods?* Paediatr Perinat Epidemiol, 2003. **17**(3): p. 226-33.
31. Kass, E.H., *Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy*. Arch Intern Med, 1960. **105**: p. 194-8.
32. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(5): p. 643-54.
33. Elder, H.A., et al., *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): p. 441-62.
34. Hill, J.B., et al., *Acute pyelonephritis in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(1): p. 18-23.
35. Wing, D.A., M.J. Fassett, and D. Getahun, *Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(3): p. 219.e1-6.
36. MacLean, A.B., *Urinary tract infection in pregnancy*. Br J Urol, 1997. **80 Suppl 1**: p. 10-3.
37. Pfau, A. and T. Sacks, *The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman*. J Urol, 1977. **118**(2): p. 292-5.

38. Boyko, E.J., et al., *Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(6): p. 557-64.
39. van der Linden M. W, et al., *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. 2004.
40. Dicheva, S., *Harnwegsinfekte bei Frauen*. In: Glaeske G, Schick Tanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport. 2015: p. 107-37.
41. Mobley, H.L. and C.J. Alteri, *Development of a Vaccine against Escherichia coli Urinary Tract Infections*. Pathogens, 2015. **5**(1).
42. Biggel, M., et al., *Asymptomatic bacteriuria in older adults: the most fragile women are prone to long-term colonization*. BMC Geriatr, 2019. **19**(1): p. 170.
43. Schneeberger, C., et al., *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. **31**(7): p. 1380-5.
44. Raz, R. and W.E. Stamm, *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections*. N Engl J Med, 1993. **329**(11): p. 753-6.
45. den Heijer, C.D., et al., *Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study*. Br J Gen Pract, 2012. **62**(604): p. e780-6.
46. Stamm, W., *Urinary tract infections in young men*. In: Bergan T, editor. *Urinary tract infections*. Basel: Karger. 1997: p. 46-7.
47. Yoon, B.I., et al., *Clinical courses following acute bacterial prostatitis*. Prostate Int, 2013. **1**(2): p. 89-93.
48. Ulleryd, P., *Febrile urinary tract infection in men*. Int J Antimicrob Agents, 2003. **22 Suppl 2**: p. 89-93.
49. Kunin, C. and R. Fünfstück, *Urinary tract infections. Detection, prevention and management. 5th edition ed*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1997.
50. Drekonja, D.M., et al., *Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(1): p. 62-8.
51. Hauner, H., *Deutscher Gesundheitsbericht*. 2007: p. 7-11.
52. Tamayo, T. and W. Rathmann, *Epidemiologie des Diabetes in Deutschland*. . Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes, 2016: p. 9-17.
53. Flores-Mireles, A.L., et al., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*. Nat Rev Microbiol, 2015. **13**(5): p. 269-84.
54. Geerlings, S.E., et al., *Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus*. Eur J Clin Invest, 2000. **30**(11): p. 995-1001.
55. Harding, G.K., et al., *Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1576-83.
56. Meiland, R., S.E. Geerlings, and A.I. Hoepelman, *Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus*. Drugs, 2002. **62**(13): p. 1859-68.
57. Boyko, E.J., et al., *Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1778-83.
58. Geerlings, S.E., et al., *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): p. 535-539.

59. Oelschlaeger, T. and R. Fünfstück, [Recurrent urinary tract infections in women. Virulence of pathogens and host reaction]. *Urologe A*, 2006. **45**(4): p. 412, 414-6, 418-20.
60. Zasloff, M., *Why are diabetics prone to kidney infections?* *J Clin Invest*, 2018. **128**(12): p. 5213-5215.
61. Bastien, A., et al., *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**: p. 233-4.
62. Johnsson, K.M., et al., *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin.* *J Diabetes Complications*, 2013. **27**(5): p. 473-8.
63. Gesellschaft, D.D., *Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie.* 2005.
64. Hammar, N., et al., *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): p. 1287-92.
65. Nephrology, I.S.o., *KDIGO - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. 2012. **2**(1).
66. Nicolle, L.E., et al., *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): p. 1051-6.
67. Fisher, J.F., et al., *Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for Candida urinary tract infections: further favorable experience.* *Clin Microbiol Infect*, 2003. **9**(10): p. 1024-7.
68. Geerlings, S.E., et al., *Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group.* *Diabetes Care*, 2000. **23**(6): p. 744-9.
69. Gorter, K.J., 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**(4): p. 379-85.
70. Fu, A.Z., et al., *Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes.* *J Diabetes Complications*, 2014. **28**(6): p. 805-10.
71. Kim, G., et al., *Empagliflozin (EMPA) increases genital infections but not urinary tract infections (UTIs) in pooled data from four pivotal phase III trials. Abstract 74-LB.* *Diabetes Care*, 2013. **62**.
72. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes.* *N Engl J Med*, 2016. **375**(4): p. 323-34.
73. Geriatrie, B., (e.V.): *Weißbuch Geriatrie. Zukunftssicherheit der Geriatrie - Konzept und Bedarfszahlen – Geriatrie Patientinnen und Patienten und ihre spezifischen Behandlungsbedarfe.* 4. Auflage. Hohlhammer Verlag. 2023.
74. Knottnerus, B.J., et al., *Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections.* *Ann Fam Med*, 2013. **11**(5): p. 442-51.
75. Little, P., et al., *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): p. 606-12.
76. Rothberg, M.B. and J.B. Wong, *All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms.* *J Gen Intern Med*, 2004. **19**(5 Pt 1): p. 433-43.
77. Bent, S., et al., *Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?* *Jama*, 2002. **287**(20): p. 2701-10.

78. Gbinigie, O.A., et al., *Diagnostic value of symptoms and signs for identifying urinary tract infection in older adult outpatients: Systematic review and meta-analysis*. J Infect, 2018. **77**(5): p. 379-390.
79. Little, P., et al., *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**(576): p. 495-500.
80. Caljouw, M.A., et al., *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**: p. 57.
81. Hu, K.K., et al., *Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women*. Arch Intern Med, 2004. **164**(9): p. 989-93.
82. Moore, E.E., et al., *Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(2 Pt 1): p. 317-23.
83. Giesen, L.G., et al., *Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs*. BMC Fam Pract, 2010. **11**: p. 78.
84. Medina-Bombardó, D. and A. Jover-Palmer, *Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis*. BMC Fam Pract, 2011. **12**: p. 111.
85. Bollestad, M., N. Grude, and M. Lindbaek, *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): p. 57-64.
86. McIsaac, W.J., et al., *The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use*. Arch Intern Med, 2002. **162**(5): p. 600-5.
87. Fihn, S.D., et al., *Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(5): p. 512-20.
88. Fihn, S.D., et al., *Association between diaphragm use and urinary tract infection*. Jama, 1985. **254**(2): p. 240-5.
89. Ziaei, S., M. Ninavaei, and S. Faghihzadeh, *Urinary tract infection in the users of depot-medroxyprogesterone acetate*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(10): p. 909-11.
90. Smith, H.S., et al., *Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(1): p. 63-8.
91. Bonkat, G., et al., *Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review*. Eur Urol Focus, 2017. **3**(6): p. 535-537.
92. Stein, J.C., et al., *A randomized trial of computer kiosk-expedited management of cystitis in the emergency department*. Academic Emergency Medicine, 2011. **18**(10): p. 1053-9.
93. Aagaard, E.M., et al., *An interactive computer kiosk module for the treatment of recurrent uncomplicated cystitis in women*. J Gen Intern Med, 2006. **21**(11): p. 1156-9.
94. Rastogi, R., et al., *Management of Urinary Tract Infections in Direct to Consumer Telemedicine*. J Gen Intern Med, 2020. **35**(3): p. 643-648.
95. Daumeyer, N.M., et al., *Real-world evidence: Telemedicine for complicated cases of urinary tract infection*. PLoS One, 2023. **18**(2): p. e0280386.

96. Bundesregierung, *Telefonische Krankschreibung soll wieder möglich werden.* <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/telefonische-krankschreibung-1800026>. 2023.
97. Alidjanov, J.F., et al., *New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score.* *Urol Int [Internet]*. 92, 2014. **2**: p. 230-6.
98. Alidjanov, J.F., et al., *[German validation of the Acute Cystitis Symptom Score]*. *Urologe A*, 2015. **54**(9): p. 1269-76.
99. Piontek, K., et al., *Patient-reported outcome measures for uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review.* *Qual Life Res*, 2023. **32**(8): p. 2137-2153.
100. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, et al., *Uncomplicated urinary infection in women: diagnosis.* *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2011. **57**(3): p. 255-8.
101. Michigan, U.o., *Faculty Group Practice. Quality Management Programm. Urinary tract infection.* <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti.html>. *Urologie Scan* 2/4, 2015: p. 265-76.
102. Hooton, T.M., et al., *Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women.* *N Engl J Med*, 2013. **369**(20): p. 1883-91.
103. Christiaens, T., et al., *Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw.* . *Huisarts nu: maandblad van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen.*, 2000. **29**: p. 282-8.
104. Epp, A., et al., *Recurrent urinary tract infection. SOGC Clinical Practice Guideline No. 250, November 2010. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(11):1082-1090.* *J Obstet Gynaecol Can*, 2011. **33**(1): p. 14.
105. McIsaac, W.J. and C.L. Hunchak, *Overestimation error and unnecessary antibiotic prescriptions for acute cystitis in adult women.* *Med Decis Making*, 2011. **31**(3): p. 405-11.
106. Park, J.H., et al., *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): p. 1092-7.
107. Xu, R.Y., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis.* *BMC Urol*, 2014. **14**: p. 45.
108. van Nieuwkoop, C., et al., *Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection.* *Clin Infect Dis*, 2010. **51**(11): p. 1266-72.
109. Nicolle, L.E., *Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines.* *Int J Antimicrob Agents*, 2006. **28 Suppl 1**: p. S42-8.
110. NICE, N.I.f.H.a.C.E.-. *GUIDELINE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline.* 2018d.
111. Parsons, S.R., et al., *Investigation of uncomplicated recurrent urinary tract infections in women.* . *J Clin Urol*, 2016.
112. Santoni, N., et al., *Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics?* *Urol Int*, 2018. **101**(4): p. 373-381.
113. Schmiemann, G., et al., *Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial.* *Bmj*, 2023. **383**: p. e076305.

114. van Pinxteren, B., et al., *De standaard en wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 2005(8):341-52)*. Huisarts Wet., 2013b. **56**: p. 270-80.
115. Spahn, M., et al., *Bladder carcinoma during pregnancy*. Urol Int, 2005. **74**(2): p. 153-9.
116. Grette, K., et al., *Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy*. J Obstet Gynaecol, 2020. **40**(6): p. 739-748.
117. McDermott, S., et al., *Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(1): p. 113-9.
118. McDermott, S., et al., *Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections*. J Fam Pract, 2001. **50**(5): p. 433-7.
119. IQWiG, *IQWiG-Berichte – Nr. 279. Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden. Abschlussbericht S13-02. Version 1.0. Stand 19.02.2015.* https://www.iqwig.de/download/s13-02_abschlussbericht_bakteriuriescreening-bei-schwangeren.pdf. 2015.
120. Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), et al., *S2k-Leitlinie 024-020 „Prophylaxe der Neugeborenen Sepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B (in Überarbeitung) AWMF-Register Nr. 024/020*. 2016.
121. Bachman, J.W., et al., *A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population*. Jama, 1993. **270**(16): p. 1971-4.
122. Lumbiganon, P., et al., *Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women*. J Med Assoc Thai, 2002. **85**(8): p. 922-7.
123. Tincello, D.G. and D.H. Richmond, *Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series*. Bmj, 1998. **316**(7129): p. 435-7.
124. O'Leary, B.D., et al., *The prevalence of positive urine dipstick testing and urine culture in the asymptomatic pregnant woman: A cross-sectional study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. **253**: p. 103-107.
125. Bilsen, M.P., et al., *Current Pyuria Cutoffs Promote Inappropriate Urinary Tract Infection Diagnosis in Older Women*. Clin Infect Dis, 2023a. **76**(12): p. 2070-2076.
126. Gravensen, H.V., et al., *Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study*. PLoS One, 2021. **16**(3): p. e0247687.
127. Rodhe, N., et al., *Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors*. Fam Pract, 2006. **23**(3): p. 303-7.
128. Medicine, E.C.o.L., *European urinalysis guidelines*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. **231**: p. 1-86.
129. Workowski, K.A. and S.M. Berman, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006*. MMWR Recomm Rep, 2006. **55**(Rr-11): p. 1-94.
130. (DSTIG), D.S.-G., et al., *AWMF S2k Leitlinie Registernummer 059 – 006: Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie* https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-006/S2k_Sexuell-uebertragbare-Infektionen-Beratung-Diagnostik-Therapie-STI_2019-09.pdf. 2019.

131. (DSTIG), D.S.-G.G.z.F.d.S.G., *Leitfaden STI-Therapie, -Diagnostik und -Prävention. 4. Auflage*
https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf. 2023/2024.
132. Krieger, J.N., S.O. Ross, and J.M. Simonsen, *Urinary tract infections in healthy university men*. J Urol, 1993. **149**(5): p. 1046-8.
133. Hummers-Pradier, E., et al., *Urinary tract infection in men*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004. **42**(7): p. 360-6.
134. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *NICE guideline: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>. 2018a.
135. MacKenzie, K.R. and J.J. Aning, *Managing lower urinary tract symptoms in men*. Practitioner, 2016. **260**(1792): p. 11-6, 2.
136. May, M., et al., *Post-void residual urine as a predictor of urinary tract infection- is there a cutoff value in asymptomatic men?* J Urol, 2009. **181**(6): p. 2540-4.
137. Nickel, J.C., et al., *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**(1): p. 119-24.
138. Nickel, J.C., *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*. 1992.
139. Weidner, W. and R.U. Anderson, *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**: p. S91-5.
140. Fünfstück, R., et al., *[Urinary tract infections: cystitis, pyelonephritis, urosepsis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(5): p. 198-201.
141. Johansen, T.E., et al., *Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system*. Int J Antimicrob Agents, 2011. **38 Suppl**: p. 64-70.
142. van Buul, L.W., et al., *The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure*. J Am Med Dir Assoc, 2018. **19**(9): p. 757-764.
143. Went, P.B., *Richtlijn urineweginfecties*. Utrecht: NVVA. 2006.
144. Eriksen, S.V., *Can we trust urine dipsticks?*
<https://sykepleien.no/en/forskning/2017/01/can-we-trust-urine-dipsticks>. 2016.
145. Gbinigie, O.A., et al., *Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review*. BMC Geriatr, 2019. **19**(1): p. 190.
146. Mody, L.M.D.M. and M.M.D. Juthani-Mehta, *Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review*. JAMA, 2014. **311**(8): p. 844-854.
147. Arslan, H., et al., *Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(5): p. 914-8.
148. Marques, L.P., et al., *Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2012. **16**(5): p. 436-41.

149. Juthani-Mehta, M., et al., *Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study*. Journal of the American Geriatrics Society, 2009. **57**(6): p. 963-70.
150. Mody, L. and M. Juthani-Mehta, *Urinary tract infections in older women: a clinical review*. Jama, 2014. **311**(8): p. 844-54.
151. Marques, L.P., et al., *Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women*. Braz J Infect Dis, 2012. **16**(5): p. 436-41.
152. Sundvall, P.D. and R.K. Gunnarsson, *Evaluation of dipstick analysis among elderly residents to detect bacteriuria: a cross-sectional study in 32 nursing homes*. BMC Geriatr, 2009. **9**: p. 32.
153. Aune, A., et al., *Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women*. Scand J Prim Health Care, 1998. **16**(1): p. 37-9.
154. Sundvall, P.D., et al., *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 Geriatr, 2014. **14**: p. 88.
155. Kouri, T., et al., *European urine analysis guidelines*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. **60**: p. 1-96.
156. Kouri, T., et al., *DRAFT - The EFLM European Urinalysis Guideline - Update 2023*
https://www.hdmbim.hr/images/vijesti/-2023/31-01/EFLM_European_Urinalysis_Guidelines_Draft.pdf. 2023
157. Aspevall, O., et al., *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): p. 173-8.
158. Pezzlo, M., *Urine culture procedure*. In: HDI, editor. *Microbiology procedures handbook*. 2 ed. Washington D.C: American Society of Microbiology. . 2004: p. 3-12.
159. Clarridge, J., J.A. Johnson, and M.T. Pezzlo, *Cumitech 2B. Laboratory diagnosis of urinary tract infections*. In: Weissfeld A, editor. Washington D.C.: American Society of Microbiology. 1998.
160. Naber, K.G., 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): p. 576-88.
161. Stamm, W.E., et al., *Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women*. N Engl J Med, 1982. **307**(8): p. 463-8.
162. Warren, J.W., et al., *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): p. 745-58.
163. Schubert, S., et al., *MIQ 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. 2020.
164. Schmiemann, G., J. Noll, and F. Hoffmann, *[Resistance testing for urinary tract infections. A barrier to guideline implementation]*. Urologe A, 2016. **55**(4): p. 514-9.
165. Eisenstadt, J. and J.A. Washington, *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: p. 29-66.

166. Pattaragarn, A. and U.S. Alon, *Urinary tract infection in childhood. Review of guidelines and recommendations*. *Minerva Pediatr*, 2002. **54**(5): p. 401-13.
167. Baerheim, A., A. Digranes, and S. Hunnskaar, *Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students*. *Br J Gen Pract*, 1992. **42**(359): p. 241-3.
168. Baerheim, A. and E. Laerum, *Home-voided urine specimens in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens*. *Scand J Prim Health Care*, 1990. **8**(4): p. 207-11.
169. Lifshitz, E. and L. Kramer, *Outpatient urine culture: does collection technique matter?* *Arch Intern Med*, 2000. **160**(16): p. 2537-40.
170. Llor, C., et al., *Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review*. *Fam Pract*, 2022. **40**(1): p. 176-182.
171. Naber, K.G., *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*.
172. Norden, C.W. and E.H. Kass, *Bacteriuria of pregnancy--a critical appraisal*. *Annu Rev Med*, 1968. **19**: p. 431-70.
173. Lipsky, B.A., et al., *Is the clean-catch midstream void procedure necessary for obtaining urine culture specimens from men?* *Am J Med*, 1984. **76**(2): p. 257-62.
174. Lipsky, B.A., et al., *Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation*. *J Infect Dis*, 1987. **155**(5): p. 847-54.
175. Bradbury, S.M., *Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean?* *J R Coll Gen Pract*, 1988. **38**(313): p. 363-5.
176. Morris, R.W., M.R. Watts, and D.S. Reeves, *Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual*. *Lancet*, 1979. **2**(8134): p. 158-9.
177. Holm, A. and R. Aabenhus, *Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review*. *BMC Fam Pract*, 2016. **17**: p. 72.
178. (DGKL), D.G.f.K.C.u.L., *Qualität diagnostischer Proben. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*. . 2003.
179. Beer, J.H., et al., *False positive results for leucocytes in urine dipstick test with common antibiotics*. *Bmj*, 1996. **313**(7048): p. 25.
180. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) and D.G.f.K.C.u.L.e.V. (DGKL), *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen*. AWMF-Register-Nr. 115/001
https://register.awmf.org/assets/guidelines/115-001l_S2k_Rationelle_Labordiagnostik_Abkl%C3%A4rung_Nierensch%C3%A4digungen_Nierenerkrankungen_2021-09_01.pdf. 2021.
181. Meister, L., et al., *History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection*. *Acad Emerg Med*, 2013. **20**(7): p. 631-45.
182. Huppert, J.S., et al., *Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI?* *J Adolesc Health*, 2007. **40**(5): p. 418-24.
183. Little, P., et al., *Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study*. *Health Technol Assess*, 2009. **13**(19): p. iii-iv, ix-xi, 1-73.

184. Whiting, P., et al., *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): p. 4.
185. Beyer, A.K., G.C.C. Currea, and A. Holm, *Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice - a systematic review*. Scand J Prim Health Care, 2019. **37**(3): p. 373-379.
186. Winkens, R., H. Nelissen-Arets, and E. Stobberingh, *Validity of the urine dipslide under daily practice conditions*. Fam Pract, 2003. **20**(4): p. 410-2.
187. Coulthard, M.G., et al., *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): p. 823-9.
188. Wilson, M.L. and L. Gaido, *Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(8): p. 1150-8.
189. Bjerrum, L., P. Grinsted, and P. Søgaaard, *[Can we rely on the results of urine microscopy and culture when tests are performed in general practice?]*. Ugeskr Laeger, 2002. **164**(14): p. 1927-30.
190. McNair, R.D., et al., *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): p. 1076-9.
191. Novak, R., K. Powell, and N. Christopher, *Optimal diagnostic testing for urinary tract infection in young children*. Pediatr Dev Pathol, 2004. **7**(3): p. 226-30.
192. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis*. Pediatrics, 1999. **104**(5): p. e54.
193. Leman, P., *Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department*. Eur J Emerg Med, 2002. **9**(2): p. 141-7.
194. Holm, A., et al., *Availability of point-of-care culture and microscopy in general practice - does it lead to more appropriate use of antibiotics in patients with suspected urinary tract infection?* Eur J Gen Pract, 2020. **26**(1): p. 175-181.
195. Mignini, L., et al., *Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(2 Pt 1): p. 346-52.
196. Hullege, S., et al., *Clinicians' interpretations of point of care urine culture versus laboratory culture results: analysis from the four-country POETIC trial of diagnosis of uncomplicated urinary tract infection in primary care*. Fam Pract, 2017. **34**(4): p. 392-399.
197. Zaman, Z., et al., *Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser*. Clin Chim Acta, 2010. **411**(3-4): p. 147-54.
198. Jolkkonen, S., et al., *Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(9): p. 3117-21.
199. Kadkhoda, K., et al., *UF-1000i flow cytometry is an effective screening method for urine specimens*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **69**(2): p. 130-6.
200. Lawrentschuk, N., et al., *Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection*. Int J Urol, 2006. **13**(4): p. 350-3.
201. van Haarst, E.P., et al., *Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections*. Urology, 2001. **57**(6): p. 1068-72.
202. Fowler, J.E., Jr. and E.T. Pulaski, *Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study*. N Engl J Med, 1981. **304**(8): p. 462-5.

203. Christiaens, T.C., et al., *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): p. 729-34.
204. Richards, D., et al., *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): p. 143.
205. Paavonen, J. and W. Eggert-Kruse, *Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction*. Hum Reprod Update, 1999. **5**(5): p. 433-47.
206. McIsaac, W.J., R. Moineddin, and S. Ross, *Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2201-6.
207. Bent, S. and S. Saint, *The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 20s-28s.
208. Hummers-Pradier, E., et al., *Management of urinary tract infections in female general practice patients*. Fam Pract, 2005. **22**(1): p. 71-7.
209. Nys, S., et al., *Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture*. J Antimicrob Chemother, 2006. **57**(5): p. 955-8.
210. Schmiemann, G., et al., *Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data*. BMC Primary Care, 2022. **23**(1).
211. Klingeberg, A., et al., *Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(29-30): p. 494-500.
212. Wagenlehner, F.M., et al., *[Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study]*. Urologe A, 2010. **49**(2): p. 253-61.
213. Salm, J., et al., *High antimicrobial resistance in urinary tract infections in male outpatients in routine laboratory data, Germany, 2015 to 2020*. Eurosurveillance, 2022. **27**(30).
214. Stoltidis-Claus, C., et al., *Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021*. Euro Surveill, 2023. **28**(19).
215. Goldstein, F.W., *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): p. 112-7.
216. Hryniewicz, K., et al., *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland*. J Antimicrob Chemother, 2001. **47**(6): p. 773-80.
217. Zhanel, G.G., 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): p. 1089-92.
218. Kresken, M., et al., *Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in Escherichia coli Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20*. Antibiotics-Basel, 2022. **11**(6).
219. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by*

- the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. **52**(5): p. e103-20.
220. Wagenlehner, F.M. and G. Schmiemann, *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*, D.G.f.U.e.V. (DGU), et al., Editors. 2017.
 221. Schmiemann, G., et al., *Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study*. *BMC Urol*, 2012. **12**: p. 33.
 222. (CLSI), C.L.S.I., *Global Laboratory Standards for a Healthier World* <https://clsi.org/>. 2023.
 223. (EUCAST), E.C.o.A.S.T., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* <https://www.eucast.org/>. 2023.
 224. Kahlmeter, G., *An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project*. *J Antimicrob Chemother*, 2003b. **51**(1): p. 69-76.
 225. Alós, J.I., et al., *Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data*. *Clin Microbiol Infect*, 2005. **11**(3): p. 199-203.
 226. Chulain, M.N., et al., *Antimicrobial resistance in E.coli associated with urinary tract infection in the west of Ireland*. *Ir J Med Sci*, 2005. **174**(4): p. 6-9.
 227. Goettsch, W.G., R. Janknegt, and R.M. Herings, *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): p. 184-9.
 228. Kahlmeter, G., P. Menday, and O. Cars, *Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection*. *J Antimicrob Chemother*, 2003. **52**(6): p. 1005-10.
 229. Hummers-Pradier, E., et al., *Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients*. *Scand J Infect Dis*, 2005. **37**(4): p. 256-61.
 230. Grude, N., et al., *Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment*. *Scand J Prim Health Care*, 2005. **23**(2): p. 115-9.
 231. Kern, M.B., et al., *Susceptibility of Danish Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphamide resistance*. *J Antimicrob Chemother*, 2002. **50**(4): p. 513-6.
 232. Kresken, M., B. Körber-Irrgang, and K.G. Naber, *In-vitro-Aktivität von Nitroxolin gegen Escherichia coli und andere uropathogene Erreger – klinischer Stellenwert*. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 2015. **44**: p. 1-6.
 233. Köves, B., et al., *Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel*. *Eur Urol*, 2017. **72**(6): p. 865-868.
 234. Kaußner, Y., et al., *Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis*. *Clin Microbiol Infect*, 2022. **28**(12): p. 1558-1566.
 235. Konwar, M., et al., *Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection*

- (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis. *J Chemother*, 2022. **34**(3): p. 139-148.
236. Falagas, M.E., et al., *Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Antimicrob Chemother*, 2010. **65**(9): p. 1862-77.
237. Iarikov, D., et al., *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**(4): p. 433-58.
238. Alfaresi M, Hassan K, and A. R.M.H., *Single-Dose Fosfomycin Trometamol Versus Other Antimicrobial Regimens For Treatment Of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection: A Systematic Review And Meta-Analysis*. *The Open Microbiology Journal*, 2019. **13**: p. 193-199.
239. Cai, T., et al., *Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis*. *J Urol*, 2020. **203**(3): p. 570-8.
240. Wang, T., et al., *Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. **56**(1): p. 106018.
241. Van Pienbroek, E., et al., *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): p. 257-62.
242. Spencer, R.C., D.J. Moseley, and M.J. Greensmith, *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**: p. 121-9.
243. Porreca, A., et al., *The Clinical Efficacy of Nitrofurantoin for Treating Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults: A Systematic Review of Randomized Control Trials*. *Urol Int*, 2021. **105**(7-8): p. 531-540.
244. Kim, D.K., et al., *Reappraisal of the treatment duration of antibiotic regimens for acute uncomplicated cystitis in adult women: a systematic review and network meta-analysis of 61 randomised clinical trials*. *Lancet Infect Dis*, 2020. **20**(9): p. 1080-1088.
245. Naber, K.G., et al., *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**: p. 628.
246. Nicolle, L.E., et al., *Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women*. *Scand J Infect Dis*, 2002. **34**(7): p. 487-92.
247. Pinart, M., et al., *Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Infect Dis*, 2017. **58**: p. 96-109.
248. Katchman, E.A., et al., *Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*, 2005. **118**(11): p. 1196-207.
249. Hooton, T.M., P.L. Roberts, and A.E. Stapleton, *Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial*. *Jama*, 2012. **307**(6): p. 583-9.

250. Hooton, T.M., et al., *Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991. **35**(7): p. 1479-83.
251. (DGI), D.G.f.I.e.V., *S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.
252. Bleidorn, J., et al., *Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial*. *BMC Med*, 2010. **8**: p. 30.
253. Falagas, M.E., et al., *Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Infect*, 2009. **58**(2): p. 91-102.
254. Lyu, J., et al., *Sanjin tablet combined with antibiotics for treating patients with acute lower urinary tract infections: A meta-analysis and GRADE evidence profile*. *Exp Ther Med*, 2020. **19**(1): p. 683-695.
255. Carey, M.R., et al., *Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review*. *J Gen Intern Med*, 2020. **35**(6): p. 1821-1829.
256. Ong Lopez, A.M.C., et al., *Symptomatic treatment (using NSAIDs) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials*. *BMC Infect Dis*, 2021. **21**(1): p. 619.
257. Carey, M.R., et al., *Is non-steroidal anti-inflammatory therapy non-inferior to antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infections: a systematic review*. *J Gen Intern Med*, 2020. **35**(6): p. 1821-9.
258. Parazzini, F., et al., *Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review)*. *Biomed Rep*, 2022. **17**(2): p. 69.
259. Gágyor, I., et al., *Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h6544.
260. Kronenberg, A., et al., *Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial*. *Bmj*, 2017. **359**: p. j4784.
261. Wagenlehner, F.M., et al., *Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial*. *Urol Int*, 2018. **101**(3): p. 327-336.
262. Naber, K.G., et al., *Korrelation zwischen Labordaten und der klinischen Wirksamkeit am Beispiel von s-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. . 1980.
263. Kresken, M., et al., *Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in Escherichia coli Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20*. *Antibiotics (Basel)*, 2022. **11**(6).
264. Raz, R., 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): p. 1165-9.
265. Mann, N.K., et al., *Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0. Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste* <https://www.aerzteblatt.de/archiv/229048/Potenziell-inadaequat-Medikation-fuer-aeltere-Menschen-PRISCUS-2-0>. Dtsch Arztebl Int, 2023. **120**: p. 3-10.
266. Lutters, M. and N.B. Vogt-Ferrier, *Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. Cd001535.
267. González-Garay, A., et al., *Efficacy and safety of quinolones for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a network meta-analysis*. Int Urogynecol J, 2021. **32**(1): p. 3-15.
268. Konwar, M., et al., *Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - a systematic review and meta-analysis*. J Chemother, 2022. **34**(3): p. 139-48.
269. Porreca, A., et al., *The clinical efficacy of nitrofurantoin for treating uncomplicated urinary tract infection in adults: a systematic review of randomized control trials*. Urol Int, 2021. **105**(7-8): p. 531-40.
270. BfArM, *Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. Wirkstoff: Fluorchinolone*. . 2019a.
271. BfArM, *Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Antibiotika: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. Wirkstoff: Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin*. . 2023.
272. Agency, E.M., *Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics* https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf. 2019.
273. Costelloe, C., et al., *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **340**: p. c2096.
274. Gyssens, I.C., *Antibiotic policy*. Int J Antimicrob Agents, 2011. **38 Suppl**: p. 11-20.
275. de With, K., *[Antibiotic stewardship: Measures for optimization of antibacterial therapy]*. Internist (Berl), 2015. **56**(11): p. 1264-70.
276. Hand, K., *Antibiotic stewardship*. Clin Med (Lond), 2013. **13**(5): p. 499-503.
277. Hillier, S., et al., *Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(1): p. 92-9.
278. Paterson, D.L., *"Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 4**: p. S341-5.
279. Rice, L.B., *The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(4): p. 491-6.
280. G-BA, *Pressemitteilung - Arzneimittel: Der G-BA stuft drei Arzneimittel als Reserveantibiotika ein*. 2022a.

281. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftolozan-Tazobactam_D-815_BAnz.pdf. 2022e.
282. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*. 2022d.
283. G-BA, *Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger)*
https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-753/2022-05-05_Geltende%20Fassung_Cefiderocol_D-741.pdf. 2022c.
284. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdfBeschluss. 2022b.
285. Gottesman, B.S., et al., *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): p. 869-75.
286. MacDougall, C. and R.E. Polk, *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 638-56.
287. Seppälä, H., et al., *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance*. N Engl J Med, 1997. **337**(7): p. 441-6.
288. Leverstein-van Hall, M.A., et al., *Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. **20**(11): p. 785-91.
289. Owens, R.C., Jr., et al., *Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 1**: p. S19-31.
290. Baines, S.D., et al., *Mecillinam: a low-risk antimicrobial agent for induction of Clostridium difficile infection in an in vitro human gut model*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(4): p. 838-9.
291. Pépin, J., 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): p. 1254-60.
292. Slimings, C. and T.V. Riley, *Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(4): p. 881-91.
293. Edlund, C., et al., *The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(3): p. 390-400.

294. Price, J., et al., *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**(8): p. 1297-302.
295. Dancer, S.J., et al., *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): p. 137-42.
296. Feazel, L.M., et al., *Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(7): p. 1748-54.
297. Vogel, F., et al., *Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone*. . Arzneimitteltherapie, 2005(23): p. 130-6.
298. (PEG), P.-E.-G.f.C.e.V. and B.f.V.u.L. (bvl), *GERMAP 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland* <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>. 2015.
299. Garneau-Tsodikova, S. and K.J. Labby, *Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives*. Medchemcomm, 2016. **7**(1): p. 11-27.
300. Gajamer, V.R., et al., *High prevalence of carbapenemase, AmpC β -lactamase and aminoglycoside resistance genes in extended-spectrum β -lactamase-positive uropathogens from Northern India*. J Glob Antimicrob Resist, 2020. **20**: p. 197-203.
301. Piroth, L., et al., *Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value?* Clin Infect Dis, 1998. **27**(1): p. 76-80.
302. Huang, Y., S. Zhuang, and M. Du, *Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China*. Infection, 2007. **35**(5): p. 339-45.
303. Wener, K.M., et al., *Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(5): p. 2010-6.
304. Espinal, P., et al., *Genomics of Klebsiella pneumoniae ST16 producing NDM-1, CTX-M-15, and OXA-232*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(3): p. 385.e1-385.e5.
305. Hooton, T.M., et al., *Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial*. Jama, 2005. **293**(8): p. 949-55.
306. Hanretty, A.M. and J.C. Gallagher, *Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. Pharmacotherapy, 2018. **38**(6): p. 674-687.
307. Cattrall, J.W.S., A.V. Robinson, and A. Kirby, *A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. **37**(12): p. 2285-2291.
308. Gupta, N., et al., *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(1): p. 60-7.
309. Kaase, M., *[Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres]*.

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11-12): p. 1401-4.
310. (RKI), R.K.I., *Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger*. Epidemiologisches Bulletin 2023. **27**.
311. 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 bacterial resistance, 2001 to 2008*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R113.
312. Torres-Gonzalez, P., et al., *Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0139883.
313. Tacconelli, E., *Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings*. Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(4): p. 352-8.
314. Kresken, M., et al., *Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie. 2. Kapitel der S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung*. <https://www.egms.de/static/pdf/journals/id/2020-8/id000062.pdf>. GMS Infectious Disease, 2020. **8**: p. 1-25.
315. Klare, I., et al., *[Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11-12): p. 1387-400.
316. Calbo, E., 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): p. 780-3.
317. Graffunder, E.M., et al., *Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(1): p. 139-45.
318. Martínez, J.A., 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): p. 1082-5.
319. Rodríguez-Baño, J., 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): p. 37-45.
320. Ena, J., et al., *Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Urology, 2006. **68**(6): p. 1169-74.
321. Wen, Z., et al., *Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria*. Microbes Infect, 2010. **12**(10): p. 710-5.
322. Lee, J., et al., *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): p. 629-37.

323. Rahal, J.J., et al., *Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella*. *Jama*, 1998. **280**(14): p. 1233-7.
324. Tängdén, T., et al., *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*, 2011. **66**(5): p. 1161-7.
325. Bassetti, M., et al., *Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the intensive care unit*. *J Chemother*, 2009. **21**(6): p. 633-8.
326. May, A.K., et al., *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): p. 259-64.
327. Scholz, H. and K.G. Naber, *[Classification of oral cephalosporins. Expert group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG)]*. *Med Monatsschr Pharm.*, 2000. **23**((1)): p. 2-5.
328. Naber, K.G. and E.M. Koch, *Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women*. *Infection*, 1993. **21**(1): p. 34-9.
329. (NAK), N.A.-S.-K., *Resistenztestung und Antibiotika-Dosierung*. 2021.
330. Kavatha, D., et al., *Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. **47**(3): p. 897-900.
331. Naber, K.G. and W. Hauke, *Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice*. *Chemother J.*, 2001. **10**: p. 29-34.
332. Madsen, P.O., *Treatment of urinary tract infections with cefotaxime: noncomparative and prospective comparative trials*. *Rev Infect Dis*, 1982. **4 Suppl**: p. S416-20.
333. Bernstein Hahn, L., et al., *Ceftriaxone, a new parenteral cephalosporin, in the treatment of urinary tract infections*. *Chemotherapy*, 1981. **27 Suppl 1**: p. 75-9.
334. Frimodt-Møller, P.C. and P.O. Madsen, *Ceftazidime, a new cephalosporin in the treatment of complicated urinary tract infections: a comparative study with tobramycin*. *J Urol*, 1983. **130**(4): p. 796-7.
335. IQWiG, *IQWiG-Berichte - Nr. 1399: Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V (11.8.2022)*. 2022.
336. Carmeli, Y., et al., *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): p. 661-673.
337. Wagenlehner, F.M., et al., *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): p. 754-762.
338. Portsmouth, S., et al., *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens:*

- a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2018. **18**(12): p. 1319-1328.
339. FDA, *Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. (Content current as of: 03/08/2018)*
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>. 2023.
340. Jacoby, G.A., *Mechanisms of resistance to quinolones*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41 Suppl 2**: p. S120-6.
341. Robicsek, A., G.A. Jacoby, and D.C. Hooper, *The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance*. *Lancet Infect Dis*, 2006. **6**(10): p. 629-40.
342. Robicsek, A., et al., *Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase*. *Nat Med*, 2006. **12**(1): p. 83-8.
343. Périchon, B., P. Courvalin, and M. Galimand, *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): p. 2464-9.
344. Yamane, K., et al., *New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. **51**(9): p. 3354-60.
345. Willemsen, I., et al., *Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. **54**(9): p. 3763-9.
346. MacDougall, C., et al., *Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in Staphylococcus aureus and Escherichia coli in 17 US hospitals*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(4): p. 435-40.
347. Weber, S.G., et al., *Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients*. *Emerg Infect Dis*, 2003. **9**(11): p. 1415-22.
348. ANSM., *Furadantine® 50 mg gélule (nitrofurantoïne): Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) - Lettre aux professionnels de santé (01/04/2014)*. 2014.
349. Rodríguez-Baño, J., et al., *Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*, 2008. **14**(2): p. 180-3.
350. Briasoulis, A., V. Agarwal, and W.J. Pierce, *QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications*. *Cardiology*, 2011. **120**(2): p. 103-10.
351. BfARM, *Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem*
Wirkstoffe: Fluorchinolone, Chinolone
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html. 2019b.
352. Richard GA, et al., *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**: p. 323-9.
353. (RKI), R.K.I., *ARS - Antibiotika-Resistenz-Sureveillance*
<https://ars.rki.de/>; www.

354. Arca, P., G. Reguera, and C. Hardisson, *Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey*. J Antimicrob Chemother, 1997. **40**(3): p. 393-9.
355. Nilsson, A.I., et al., *Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(9): p. 2850-8.
356. Oteo, J., et al., *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): p. 2459-63.
357. BfArM, *Fosfomycin: Empfehlungen zur Anwendungseinschränkung. Wirkstoff: Fosfomycin*. 2022.
358. Kahlmeter, G., *Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study*. Int J Antimicrob Agents, 2003a. **22 Suppl 2**: p. 49-52.
359. Bergan, T., *Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity*. Infection, 1990. **18 Suppl 2**: p. S65-9.
360. Marchese, A., et al., *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**: p. 53-9.
361. Cozzarelli, N.R., et al., *Growth stasis by accumulated L-alpha-glycerophosphate in Escherichia coli*. J Bacteriol, 1965. **90**(5): p. 1325-9.
362. Lecomte, F. and F.A. Allaert, *Le traitement monodose de la cystite par fosfomycin trometamol. Analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades*. Médecine et Maladies infectieuses, 1996. **26**: p. 338-43.
363. Minassian, M.A., et al., *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): p. 39-47.
364. Stein, G.E., *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): p. 1864-72.
365. Schulz, G.S., et al., *Single-dose antibiotic therapy for urinary infections during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. Int J Gynaecol Obstet, 2022. **159**(1): p. 56-64.
366. Fachinformation, *Fachinformation Monuril 3000 mg Granulat (Stand 09.2021)* <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/fosfomycinaristo.pdf>. 2021.
367. Fachinformation, *Nitrofurantoin ratiopharm - 100 mg Retardkapseln Stand August 2019* 2019a.
368. Pharmakoepidemiologie, U.H.-A.k.P.u., *DOSING - Informationen zur korrekten und sicheren Arzneimittel-Anwendung* <https://www.dosing.de/>. 1998 - 2023.
369. Fachinformation, *Nitrofurantoin. Stand 09.05.2019*. 2019b.
370. Huttner, A., et al., *Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(9): p. 2456-64.
371. DAZ.ONLINE, *Arzneimittel und Therapie. Diese Arzneimittel „gehen auf die Leber“. Bei welchen Wirkstoffen es sich lohnt, im Beratungsgespräch auf die Risiken hinzuweisen*. 2019.

372. 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. 2012.
373. FDA, *MACROBID - nitrofurantoin monohydrate and nitrofurantoin, macrocrystalline capsule Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.*
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020064s019lbl.pdf. 2009.
374. FDA.gov, *Produktionformation Macrobid ® (Nitrofurantoin Capsules, USP)(monohydrate/macrocrystals)*
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020064Orig1s029lbl.pdf. 2020/21.
375. Gupta, K., et al., *Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women*. Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2207-12.
376. Ärzteschaft, *Add. Mitteilungen "Aus der UAW-Datenbank": Lungenfibrose nach Nitrofurantoin*. Deutsches Ärzteblatt, 2007(104:A-2149, B-1902, C-838).
377. Bobbak, V., *Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity: A Brief Review*. The Internet Journal of Pulmonary Medicine, 2006. **6**(2).
378. Holmberg, L., et al., *Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports*. Am J Med, 1980. **69**(5): p. 733-8.
379. Holmberg, L. and G. Boman, *Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976*. Eur J Respir Dis, 1981. **62**(3): p. 180-9.
380. Linnebur, S.A. and B.L. Parnes, *Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment*. Ann Pharmacother, 2004. **38**(4): p. 612-6.
381. Micromedex, *Solutions - Truven health Analytics*. 2016.
382. Apotheke-adhoc, *Nitrofurantoin vs. Fosfomycin: Was ist effektiver?* . 2018.
383. Fachinformation, *Nitroxolin*. Stand 17.8.2020. 2020.
384. Franz, M., *Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung*. Z Allg Med. , 1992. **68**: p. 526-30.
385. Amgar, A., C. Bonissol, and B. Stoiljkovic, *Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas*. J Chemother, 1989. **1**(4 Suppl): p. 226-8.
386. Bourlioux, P. and A. Amgar, *Multicenter study of the resistance to seven antibiotics of pathogens recovered from urinary tract infections*. Sem Hôp Paris, 1988. **64**: p. 86-90.
387. Focht, J. and K. Noesner, *In-vitro Aktivität von Nitroxolin gegen Candida*. Extracta Urologica 1995. **18**: p. 26-27.
388. Wagenlehner, F.M., et al., *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**(2): p. 713-21.
389. Fraser, R.S. and J. Creanor, *Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline*. Eur J Biochem, 1974. **46**(1): p. 67-73.
390. Bourlioux, P., et al., *[Inhibition of bacterial adherence by nitroxoline on cellular adhesion and on urinary catheter surfaces]*. Pathol Biol (Paris), 1989. **37**(5): p. 451-4.

391. Karam, D., A. Amgar, and P. Bourlioux, [*Inhibition of bacterial adhesion of uropathogenic Escherichia coli strains by the urine of patients treated with nitroxoline*]. *Pathol Biol (Paris)*, 1988. **36**(5): p. 452-5.
392. Bergogne-Berezin, E., G. Berthelot, and C. Muller-Serieys, [*Present status of nitroxoline*]. *Pathol Biol (Paris)*, 1987. **35**(5 Pt 2): p. 873-8.
393. Dewar, S., L.C. Reed, and R.J. Koerner, *Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria*. *J Antimicrob Chemother*, 2014. **69**(2): p. 303-8.
394. Nicolle, L.E., *Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections*. *J Antimicrob Chemother*, 2000. **46 Suppl 1**: p. 35-9; discussion 63-5.
395. Plambeck, L., et al., *In vitro activity of mecillinam, temocillin and nitroxoline against MDR Enterobacterales*. *JAC Antimicrob Resist*, 2022. **4**(3): p. dlac059.
396. (EUCAST), E.C.o.A.S.T., *Breakpoints for temocillin - Addendum (April 2020) to EUCAST breakpoint tables v. 10.0. Breakpoints to be included in EUCAST breakpoint tables v 11.0, January 2021*. 2020.
397. Smilack, J.D., *Trimethoprim-sulfamethoxazole*. *Mayo Clin Proc*, 1999. **74**(7): p. 730-4.
398. Huovinen, P., *Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole*. *Clin Infect Dis*, 2001. **32**(11): p. 1608-14.
399. Duffy, M.A., et al., *Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis*. *Br J Gen Pract*, 2013. **63**(609): p. e238-43.
400. Steinke, D.T., et al., *Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples*. *J Antimicrob Chemother*, 1999. **43**(6): p. 841-3.
401. Steinke, D.T., et al., *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): p. 781-7.
402. Metlay, J.P., B.L. Strom, and D.A. Asch, *Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections*. *J Antimicrob Chemother*, 2003. **51**(4): p. 963-70.
403. Wright, S.W., K.D. Wrenn, and M.L. Haynes, *Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates*. *J Gen Intern Med*, 1999. **14**(10): p. 606-9.
404. Reves, R.R., et al., *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): p. 1429-34.
405. Sotto, A., et al., *Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study*. *J Clin Microbiol*, 2001. **39**(2): p. 438-44.
406. Beerepoot, M.A., 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): p. 704-12.
407. Sundqvist, M., et al., *Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use*. *J Antimicrob Chemother*, 2010. **65**(2): p. 350-60.
408. Gołębiewski, M., 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): p. 3789-95.
409. Fachinformation, *Trimethoprim*. *Stand 6.3.2023*. 2023a.
410. Fachinformation, *Sulfamethoxazol*. *Stand 7.2.2023*. 2023b.

411. Muanda, F.T., O. Sheehy, and A. Bérard, *Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study*. Br J Clin Pharmacol, 2018. **84**(6): p. 1198-1205.
412. FDA.GOV, *Pregnancy Registry Information for Health Professionals*. 2023.
413. Charité, D.d., *EMBRYOTOX*.
414. Gradl, G., et al., *Quality Appraisal of Ambulatory Oral Cephalosporin and Fluoroquinolone Use in the 16 German Federal States from 2014-2019*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(7).
415. Eckardt, K.U., et al., *[Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]*. Dtsch Med Wochenschr, 2022. **147**(21): p. 1398-1406.
416. Scherberich, J.E., R. Fünfstück, and K.G. Naber, *Urinary tract infections in patients with renal insufficiency and dialysis - epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment*. GMS Infect Dis, 2021. **9**: p. Doc07.
417. Czock, D., et al., *[Dose adjustment of anti-infective drugs in patients with renal failure and renal replacement therapy in intensive care medicine : Recommendations from the renal section of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018. **113**(5): p. 384-392.
418. GmbH, E.P., *Fachinformation: Temopen*
<https://data-storage.live/data/unsec/fi-temopen1q.pdf>. 2021.
419. Schaeffer, A.J. and B.A. Stuppy, *Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections*. J Urol, 1999. **161**(1): p. 207-11.
420. Köves, B., *Asymptomatic Bacteriuria: To Treat or Not To Treat. Pro Treatment*. Eur Urol Focus, 2019. **5**(1): p. 13-14.
421. Forde, B.M., et al., *Population dynamics of an Escherichia coli ST131 lineage during recurrent urinary tract infection*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 3643.
422. Wagenlehner, F., et al., *[Therapy of cystitis with nitroxoline-NitroxWin : Prospective, multicenter, non-interventional study and microbiological resistance surveillance]*. Urologie, 2023.
423. Bonkat, G., A. Pilatz, and F. Wagenlehner, *Time to Adapt Our Practice? The European Commission Has Restricted the Use of Fluoroquinolones since March 2019*. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 273-275.
424. van Nieuwkoop, C., et al., *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**: p. 131.
425. Bailey, R.R., *Duration of antimicrobial treatment and the use of drug combinations for the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis*. Infection, 1994. **22 Suppl 1**: p. S50-2.
426. Klausner, H.A., 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): p. 2637-45.
427. Naber, K.G., 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**: p. S41-53.
428. Peterson, J., et al., *A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily 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): p. 17-22.
429. Richard, G.A., et al., *Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis*. *Urology*, 1998. **52**(1): p. 51-5.
430. Stamm, W.E., M. McKeivitt, and G.W. Counts, *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): p. 341-5.
431. Talan, D.A., et al., *Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis*. *J Urol*, 2004b. **171**(2 Pt 1): p. 734-9.
432. Talan, D.A., et al., *Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections*. *Int J Antimicrob Agents*, 2004a. **23 Suppl 1**: p. S54-66.
433. Talan, D.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): p. 1583-90.
434. Chen, C.W., et al., *Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Infect Drug Resist*, 2019. **12**: p. 1353-1361.
435. Berti, F., et al., *Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: a systematic review and meta-analysis*. 2018. **12**: p. 39-50.
436. Cao, D., et al., *Levofloxacin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Urinary Tract Infections: Evidence-Based Analysis*. *Front Pharmacol*, 2021. **12**: p. 658095.
437. Wells, W.G., 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**: p. ii67-74.
438. Ten Doesschate, T., et al., *Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: A systematic review of randomized controlled trials*. *J Infect*, 2020. **81**(4): p. 499-509.
439. Giamarellou, H., *Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections*. *J Antimicrob Chemother.*, 1993. **32**: p. 123-32.
440. Naber, K.G., O. Savov, and H.C. Salmen, *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): p. 95-103.
441. Mouton, Y.J. and C. Beuscart, *Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group*. *J Antimicrob Chemother*, 1995. **36 Suppl A**: p. 145-56.
442. Finkelstein, R., et al., *Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint*. *J Hosp Infect*, 1998. **38**(3): p. 193-202.
443. Ode, B., et al., *Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis*. *Acta Med Scand*, 1980. **207**(4): p. 305-7.
444. KBV, *Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Orale Antibiotika*.

- https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Antibiotika-HWI.pdf. 2017.
445. Lai, C.C., et al., *The Efficacy and Safety of Doripenem in the Treatment of Acute Bacterial Infections-A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Clin Med, 2019. **8**(7).
 446. Cai, T., et al., *Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(11): p. 1655-61.
 447. Vazquez, J.C. and J. Villar, *Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. Cd002256.
 448. Spielmann, H. and R. Steinhoff, *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart, Jena, Ulm, Lübeck: Gustav Fischer. 1998.
 449. Bailey, R.R., *Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women*. Infection, 1994. **22 Suppl 1**: p. S47-8.
 450. Krcmery, S., J. Hromec, and D. Demesova, *Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(4): p. 279-82.
 451. Ovalle, A. and M. Levancini, *Urinary tract infections in pregnancy*. Curr Opin Urol, 2001. **11**(1): p. 55-9.
 452. Santos, J.F., et al., *Urinary tract infections in pregnant women*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. **13**(3): p. 204-9.
 453. Widmer, M., et al., *Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(11): p. Cd000491.
 454. Villar, J., et al., *Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd000491.
 455. Guinto, V.T., et al., *Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. Cd007855.
 456. Raz, R. and S. Rozenfeld, *3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women*. Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(9): p. 2200-1.
 457. Vogel, T., et al., *Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial*. Cmaj, 2004. **170**(4): p. 469-73.
 458. Boscia, J.A., et al., *Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women*. Jama, 1987. **257**(8): p. 1067-71.
 459. Abrutyn, E., et al., *Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women?* Ann Intern Med, 1994. **120**(10): p. 827-33.
 460. Abrutyn, E., et al., *Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection?* J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(3): p. 293-5.
 461. Nicolle, L.E., W.J. Mayhew, and L. Bryan, *Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women*. Am J Med, 1987. **83**(1): p. 27-33.
 462. Boerema, J.B. and F.T. Willems, *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**: p. S80-8.
 463. Brumfitt, W., et al., *Long-term prophylaxis of urinary infections in women: comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine*. J Urol, 1983. **130**(6): p. 1110-4.

464. Soudais, B., F. Ribeaucoup, and M. Schuers, *Guidelines for the management of male urinary tract infections in primary care: a lack of international consensus-a systematic review of the literature*. *Fam Pract*, 2023. **40**(1): p. 152-175.
465. Platteel, T.N., et al., *Nitrofurantoin failure in males with an uncomplicated urinary tract infection: a primary care observational cohort study*. *Br J Gen Pract*, 2023. **73**(728): p. e204-e210.
466. Tandan, M., et al., *Reconsultation and Antimicrobial Treatment of Urinary Tract Infection in Male and Female Patients in General Practice*. *Antibiotics (Basel)*, 2016. **5**(3).
467. Ulleryd, P. and T. Sandberg, *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): p. 34-9.
468. Lafaurie, M., et al., *Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial*. *Clin Infect Dis*, 2023. **76**(12): p. 2154-2162.
469. Ronald, A. and E. Ludwig, *Urinary tract infections in adults with diabetes*. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. **17**(4): p. 287-92.
470. Poretsky, L. and A.C. Moses, *Hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole therapy*. *Diabetes Care*, 1984. **7**(5): p. 508-9.
471. Stapleton, A., *Urinary tract infections in patients with diabetes*. *Am J Med*, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 80s-84s.
472. Li, C.X., et al., *Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. **14**: p. 1238399.
473. Bapir, R., et al., *Risk of urogenital infections in non-diabetic patients treated with sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Systematic review and meta-analysis*. *Arch Ital Urol Androl*, 2023. **95**(2): p. 11509.
474. Dalal, S., et al., *Long-term Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus*. *Clin Infect Dis*, 2009. **49**(4): p. 491-7.
475. Geerlings, S.E., *Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Urogenital Infections. ICUD/EAU Edition*. 2010: p. 216-224.
476. Meiland, R., et al., *Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(20): p. 2222-7.
477. AWMF, A.K.-P.d., *Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/007.09/2015 (in Überarbeitung)*. 2015.
478. Hooton, T.M., et al., *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): p. 625-63.
479. van Pinxteren, B., et al., *Urineweginfecties Huisarts Wet.*, 2013a. **56**: p. 270-80.
480. Bergqvist, D., et al., *The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters*. *Br J Urol*, 1980. **52**(2): p. 92-5.
481. Dull, R.B., et al., *Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults: a systematic review*. *Pharmacotherapy*, 2014. **34**(9): p. 941-60.

482. Dawson-Hahn, E.E., et al., *Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews*. *Fam Pract*, 2017. **34**(5): p. 511-519.
483. Forstner, C., et al., *Nitroxoline in geriatric patients with lower urinary tract infection fails to achieve microbiologic eradication: a noncomparative, prospective observational study*. *Clin Microbiol Infect*, 2018. **24**(4): p. 434-435.
484. Krzyzaniak, N., et al., *Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Gen Pract*, 2022. **72**(722): p. e649-58.
485. Hooton, T.M., *Recurrent urinary tract infection in women*. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. **17**(4): p. 259-68.
486. Ludwig, M., U. Hoyme, and W. Weidner, *[Recurrent urinary tract infection in women. Long-term antibiotic prophylaxis]*. *Urologe A*, 2006. **45**(4): p. 436-42.
487. Piechota, H., *Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau*. *Der Allgemeinarzt* 2013. **35/20**: p. 13-18.
488. Vahlensieck, W., et al., *Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 2007. **36/10**: p. 501-13.
489. Vahlensieck, W., et al., *Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. *Urologe*, 2014. **53/10**: p. 1468-75.
490. Vahlensieck, W. and H.-W. Bauer, *Vorbeugende Therapie chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. *Med Welt*, 2012. **63**: p. 185-190.
491. Wagenlehner, F.M.E., et al., *Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen*. *Urologe*, 2011. **50**: p. 1248-56.
492. Lumsden, L. and G.C. Hyner, *Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infections in selected female outpatients*. *Women Health*, 1985. **10**(1): p. 79-86.
493. Su, S.B., et al., *Reducing urinary tract infections among female clean room workers*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006. **15**(7): p. 870-6.
494. Hooton, T.M., et al., *Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Intern Med*, 2018. **178**(11): p. 1509-1515.
495. Scott, A.M., et al., *Increased fluid intake to prevent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis*. *Br J Gen Pract*, 2020. **70**(692): p. e200-e207.
496. Kontiokari, T., et al., *Dietary factors protecting women from urinary tract infection*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **77**(3): p. 600-4.
497. Vachvanichsanong, P., M. Malagon, and E.S. Moore, *Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria*. *Scand J Urol Nephrol*, 2001. **35**(2): p. 112-6.
498. Nseir, W., et al., *The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women*. *Int J Infect Dis*, 2013. **17**(12): p. e1121-4.
499. Barber, J., *Obesity is associated with urinary tract infection*. *Urology*, 2012. **79**: p. 266-269.
500. Zhu, M., et al., *Behavioral and dietary risk factors of recurrent urinary tract infection in Chinese postmenopausal women: a case-control study*. *J Int Med Res*, 2020. **48**(3): p. 300060519889448.

501. Minardi, D., et al., *Urinary tract infections in women: etiology and treatment options*. Int J Gen Med, 2011. **4**: p. 333-43.
502. Lema, V.M., *Urinary Tract Infection In Young Healthy Women Following Heterosexual Anal Intercourse: Case Reports*. Afr J Reprod Health, 2015. **19**(2): p. 134-9.
503. Mishra, B., et al., *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): p. 27-33.
504. Amiri, F.N., et al., *Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women*. East Mediterr Health J, 2009. **15**(1): p. 104-10.
505. Baerheim, A. and E. Laerum, *Symptomatic lower urinary tract infection induced by cooling of the feet. A controlled experimental trial*. Scand J Prim Health Care, 1992. **10**(2): p. 157-60.
506. Carlson, K.V., S. Rome, and V.W. Nitti, *Dysfunctional voiding in women*. J Urol, 2001. **165**(1): p. 143-7; discussion 147-8.
507. De Paepe, H., et al., *Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding*. Br J Urol, 1998. **81 Suppl 3**: p. 109-13.
508. Vahlensieck, W.j., *Prophylaxemaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen*. In: Hofstetter, A (Hrsg.) Urogenitale Infektionen. Springer Berlin Heidelberg New York, 1999: p. 215-39.
509. Laufer, B., *Infektanfälligkeit bei Frauen*. . Dtsch med Wochenschr. , 1993. **118**: p. 1782.
510. Nicolle, L.E., et al., *The association of urinary tract infection with sexual intercourse*. J Infect Dis, 1982. **146**(5): p. 579-83.
511. Simmering, J.E., et al., *Warmer Weather and the Risk of Urinary Tract Infections in Women*. J Urol, 2021. **205**(2): p. 500-506.
512. Pinggera, G.M., et al., *Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives*. Eur Urol, 2005. **47**(2): p. 243-9.
513. Moorman, C.N. and J.E. Fowler, Jr., *Impact of site release vaginal pH buffer cream on introital colonization by gram-negative bacilli*. J Urol, 1992. **147**(6): p. 1576-8.
514. Landes, R.R., I. Melnick, and A.A. Hoffman, *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: p. 149-51.
515. Cass, A.S. and G.W. Ireland, *Antibacterial perineal washing for prevention of recurrent urinary tract infections*. Urology, 1985. **25**(5): p. 492-4.
516. Beerepoot, M.A., et al., *Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 1981-9.
517. Schwenger, E.M., A.M. Tejani, and P.S. Loewen, *Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(12): p. Cd008772.
518. Abdullatif, V.A., et al., *Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cureus, 2021. **13**(10): p. e18843.

519. New, F.J., et al., *Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature*. Curr Urol Rep, 2022. **23**(2): p. 19-28.
520. Aziminia, N., et al., *Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review*. BJU Int, 2019. **123**(5): p. 753-768.
521. Prattley, S., et al., *Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(3): p. 593-604.
522. Taha Neto, K.A., L. Nogueira Castilho, and L.O. Reis, *Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis*. Actas Urol Esp, 2016. **40**(4): p. 203-8.
523. Lorenzo-Gómez, M.-F., S. Foley, and e. al., *Sublingual MV140 for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections*. NEJM Evid, 2022. **1**(4): p. 1-11.
524. Nickel, J.C., P. Saz-Leal, and R.C. Doiron, *Could sublingual vaccination be a viable option for the prevention of recurrent urinary tract infection in Canada? A systematic review of the current literature and plans for the future*. Can Urol Assoc J, 2020. **14**(8): p. 281-287.
525. Nestler, S., et al., *Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study*. Int Urol Nephrol, 2021. **53**(11): p. 2267-2272.
526. Nestler, S., et al., *Prospective multicentre randomized double-blind placebo-controlled parallel group study on the efficacy and tolerability of StroVac® in patients with recurrent symptomatic uncomplicated bacterial urinary tract infections*. Int Urol Nephrol, 2023. **55**(1): p. 9-16.
527. Qin, X., et al., *Acupuncture for recurrent urinary tract infection in women: a systematic review and meta-analysis*. Bjog, 2020. **127**(12): p. 1459-1468.
528. Alraek, T., et al., *Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women*. Am J Public Health, 2002. **92**(10): p. 1609-11.
529. Naber, K.G., et al., *Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2009. **33**(2): p. 111-9.
530. Bschiepfer, T., W. Vahlensieck, and R. Doggweiler, *Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom*. Urologie Scan, 2015. **02(04)**: p. 265-278.
531. Ablove, T., M. Patankar, and S. Seo, *Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study*. Ther Adv Urol, 2013. **5**(6): p. 303-9.
532. Constantinides, C., et al., *Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study*. BJU Int, 2004. **93**(9): p. 1262-6.
533. Damiano, R., et al., *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): p. 645-51.
534. Iavazzo, C., et al., *Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis?* Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1534-40; discussion 1540-1.
535. Lipovac, M., et al., *Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **96**(3): p. 192-5.
536. Gu, L., et al., *Heparin blocks the adhesion of E. coli O157:H7 to human colonic epithelial cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2008. **369**(4): p. 1061-4.

537. Gandhi, N.S. and R.L. Mancera, *The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins*. Chem Biol Drug Des, 2008. **72**(6): p. 455-82.
538. Ley, K., et al., *Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated*. Nat Rev Immunol, 2007. **7**(9): p. 678-89.
539. Baggio, B., et al., *Urinary excretion of glycosaminoglycans in urological disease*. Clin Biochem, 1987. **20**(6): p. 449-50.
540. Elliott, T.S., et al., *Bladder irrigation or irritation?* Br J Urol, 1989. **64**(4): p. 391-4.
541. Goddard, J.C. and D.A.W. Janssen, *Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis*. Int Urogynecol J, 2018. **29**(7): p. 933-942.
542. Fu, Z., et al., *Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Nutr, 2017. **147**(12): p. 2282-2288.
543. Luís, Â., F. Domingues, and L. Pereira, *Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials*. J Urol, 2017. **198**(3): p. 614-621.
544. Tambunan, M. and H. Rahardjo, *Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: a meta-analysis*. Medical Journal of Indonesia, 2019. **28**: p. 268-75.
545. Xia, J.Y., et al., *Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis*. PLoS One, 2021. **16**(9): p. e0256992.
546. Kranz, J., et al., *Original Article Phytotherapy in Adults With Recurrent Uncomplicated Cystitis*. Dtsch Arztebl Int, 2022. **119**(20): p. 353-360.
547. IQWiG, *Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung? Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG. HTA-Nummer: HT20-01, Version; 1.0, Stand: 24.02.2022. IQWiG-Berichte - Nr. 1300*
https://www.iqwig.de/download/ht20-01_pflanzliche-mittel-bei-blasenentzuendung_hta-bericht_v1-0.pdf. 2022b.
548. Chen, Y.Y., T.H. Su, and H.H. Lau, *Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Int Urogynecol J, 2021a. **32**(1): p. 17-25.
549. Dueñas-García, O.F., et al., *Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review*. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2016. **22**(2): p. 63-9.
550. Lenger, S.M., et al., *D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(2): p. 265.e1-265.e13.
551. Kyriakides, R., P. Jones, and B.K. Somani, *Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature*. Eur Urol Focus, 2021. **7**(5): p. 1166-1169.
552. Harding, C., et al., *Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: the ALTAR non-inferiority RCT*. Health Technol Assess, 2022. **26**(23): p. 1-172.
553. Kranjčec, B., D. Papeš, and S. Altarac, *D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial*. World J Urol, 2014. **32**(1): p. 79-84.

554. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd001321.
555. Williams, G., et al., *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2023. **4**(4): p. Cd001321.
556. Cooper, T.E., et al., *D-mannose for preventing and treating urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. **8**(8): p. Cd013608.
557. Albrecht, U., K.H. Goos, and B. Schneider, *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): p. 2415-22.
558. Schilcher, H. and W. Vahlensieck, *Phytotherapie in der Urologie*. Hippokrates Stuttgart, 2. Auflage, 2001.
559. (EMA), E.M.A., *European Union herbal monograph on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium - Final*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf. 2018.
560. Larsson B., A. Jonasson, and S. Fianu, *Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report*. Curr Ther Res. , 1993. **53**: p. 441-3.
561. Flower, A., et al., *Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. Cd010446.
562. Naber, K.G., *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 and Central Asia*. Res Rep Urol, 2013. **5**: p. 39-46.
563. (EMA), E.M.A., *Assessment report on Levisticum officinale Koch, radix*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPA_assessment_report/2013/02/WC500139223.pdf. 2012.
564. (EMA), E.M.A., *Centaury*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/02/WC500201745.pdf. 2016.
565. Lee, B.S., et al., *Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd003265.
566. Bakhit, M., et al., *Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis*. Br J Gen Pract, 2021. **71**(708): p. e528-e537.
567. Fünfstück, R., et al., *[Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection]*. Med Klin (Munich), 1997. **92**(10): p. 574-81.
568. Price, J.R., et al., *Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(5): p. 548-560.
569. Jent, P., et al., *Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-analysis*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(7): p. ofac327.

570. Melekos, M.D., et al., *Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 935-9.
571. Pfau, A. and T.G. Sacks, *Effective postcoital prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a review*. Int Urogynecol J. , 1991. **2**: p. 156-60.
572. Gupta, K., et al., *Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women*. Ann Intern Med, 2001. **135**(1): p. 9-16.
573. Wong, E.S., et al., *Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy*. Ann Intern Med, 1985. **102**(3): p. 302-7.
574. Nicolle, L.E., *Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women*. Infection, 1992. **20 Suppl 3**: p. S203-5; discussion S206-10.
575. Muller, A.E., et al., *Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 355-362.
576. Rudenko, N. and A. Dorofeyev, *Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study*. Arzneimittelforschung, 2005. **55**(7): p. 420-7.
577. Sachse, D., *Therapie chronisch-rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin*. Therapiewoche 1984. **34**: p. 228-30.
578. Ghouri, F., A. Hollywood, and K. Ryan, *A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy*. BMC Pregnancy Childbirth, 2018. **18**(1): p. 99.
579. Zaragoza-Martí, A., et al., *Adherence to the Mediterranean Diet in Pregnancy and Its Benefits on Maternal-Fetal Health: A Systematic Review of the Literature*. Front Nutr, 2022. **9**: p. 813942.
580. Schneeberger, C., et al., *Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(7): p. Cd009279.
581. Moore, E.E., et al., *Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women*. J Gen Intern Med, 2008. **23**(5): p. 595-9.
582. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing* www.nice.org.uk/guidance/ng112. 2018b.
583. (DGGG), D.G.f.G.u.G.e.V., *S2k-Leitlinie Harninkontinenz der Frau*. 2022.
584. Leckie, K.J., *What is the evidence for the role of oestrogen in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women? An evidence-based review*. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics, 2010. **1**(2): p. 31-35.
585. 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**: p. S31-3.
586. Fournier, A., F. Berrino, and F. Clavel-Chapelon, *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **107**(1): p. 103-11.

587. Lyytinen, H., E. Pukkala, and O. Ylikorkala, *Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy*. *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(6): p. 1354-60.
588. Perrotta, C., et al., *Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd005131.
589. Raz, R., et al., *Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women*. *Clin Infect Dis*, 2003a. **36**(11): p. 1362-8.
590. Robinson, D. and L. Cardozo, *Estrogens and the lower urinary tract*. *Neurourol Urodyn*, 2011. **30**(5): p. 754-7.
591. Wenderlein, M., *Lokale Östrialtherapie*. *Dtsch Arztebl*, 2010. **107/47:841**.
592. Ahmed, H., et al., *Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. *BMJ Open*, 2017. **7**(5): p. e015233.
593. David, L.M., et al., *Urinary symptoms, sexual intercourse and significant bacteriuria in male patients attending STD clinics*. *Genitourin Med*, 1996. **72**(4): p. 266-8.
594. Ferrante, K.L., et al., *Vaginal Estrogen for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial*. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2021. **27**(2): p. 112-117.
595. Caljouw, M.A., et al., *Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities*. *J Am Geriatr Soc*, 2014. **62**(1): p. 103-10.
596. Juthani-Mehta, M., et al., *Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2016. **316**(18): p. 1879-1887.
597. Zeng, G., et al., *Treatment of urinary tract infections in the old and fragile*. *World J Urol*, 2020. **38**(11): p. 2709-2720.
598. Chwa, A., et al., *Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence*. *Ther Adv Drug Saf*, 2019. **10**: p. 2042098619876749.
599. Botros, C., et al., *Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial*. *Int Urogynecol J*, 2022. **33**(3): p. 571-580.
600. Zhong, Y.H., 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): p. 2335-43.
601. Rego, L.L., C.S. Glazer, and P.E. Zimmern, *Risks of long-term use of nitrofurantoin for urinary tract prophylaxis in the older patient*. *Urological Science*, 2016. **24**: p. 193-198.
602. Raz, R., et al., *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**(11): p. 1362-8.
603. Klingeberg, A., et al., *Erfassung der Resistenzanteile bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Ergebnisse aus dem RedAres Projekt*

- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/238121/Erfassung-der-Resistenzanteile-bei-ambulant-erworbenen-unkomplizierten-Harnwegsinfektionen>. Dtsch Arztebl Int 2024. **121**: p. 175-81.
604. Kuehlein, T., et al., *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**(6): p. 522-6.
605. (AHRQ), A.f.H.R.a.Q., <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>.

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)

Aktualisierung 2024

Registernummer: 043-044

Langversion 3.0 - Stand April 2024

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Überprüfung	2023
Nächste geplante Überprüfung	2029

Kurzversion



Inhalt

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1	Herausgeber	6
1.2	Federführung	6
1.3	Finanzierung der Leitlinie.....	6
1.4	Kontakt	6
1.5	Zitierweise	6
1.6	Besonderer Hinweis	7
1.7	Ziele und Aufgaben der Leitlinie	7
1.8	Adressaten.....	7
1.9	Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren.....	9
1.10	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.10.1	Koordination und Redaktion	9
1.10.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
2.	Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (2024)	14
3.	Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen	15
4.	Patientengruppe	16
4.1	Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)	16
4.2	Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	17
4.3	Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen..	18
4.4	Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	19
4.5	Ansonsten gesunde Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.....	20
4.6	Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen.....	21
5.	Diagnostik der Harnwegsinfektionen	22
5.1	Einführung	22
5.2	Anamnese.....	22
5.3	Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen	24
5.4	Urinuntersuchung	35
6.	Epidemiologie von Harnwegsinfektionen	42
6.1	Erregerspektrum	42
7.	Erregerempfindlichkeit.....	43
8.	Resistenzsituation	44
8.1	Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika.....	44
8.2	Resistenz gegenüber Fluorchinolonen.....	44

8.3	Resistenz gegenüber Fosfomycin	44
8.4	Resistenz gegenüber Nitrofurantoin	44
8.5	Resistenz gegenüber Nitroroxolin	44
8.6	Resistenz gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol.....	44
9.	Indikation zur Antibiotikatherapie	45
9.1	Indikation	45
9.2	Bevorzugte Therapieformen	47
10.	Antibiotika	49
10.1	Aminoglykoside	49
10.2	Aminopenicilline und Beta-Lactamase-Inhibitoren.....	49
10.3	Carbapeneme.....	49
10.4	Cephalosporine.....	49
10.5	Fluorchinolone	49
10.6	Fosfomycin	49
10.7	Nitrofurantoin.....	49
10.8	Nitroxolin.....	49
10.9	Pivmecillinam	49
10.10	Trimethoprim, Cotrimoxazol.....	50
10.11	Trimethoprim, Cotrimoxazol.....	50
10.12	Dosierung bei Niereninsuffizienz	50
11.	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei speziellen Patientengruppen	52
11.1	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	52
11.2	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	61
11.3	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patientinnen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	63
11.4	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	64
11.5	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	65
11.6	Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen.....	67
12.	Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen	69

12.1	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen.....	69
12.2	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankung	72
12.3	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen.....	72
12.4	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen	72
12.5	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage.....	73
12.6	Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen	73
13.	Literatur	75

Gender-Disclaimer

Um eine bessere Lesbarkeit innerhalb dieser Leitlinienaktualisierung erzielen zu können, wird auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet.

Die hier verwendete männliche Form bezieht sich auf alle Geschlechter. Abgesehen von Einzelfällen in denen ausdrücklich die weibliche Personengruppe gemeint und entsprechend genannt wird, sind personenbezogene Bezeichnungen somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Herausgeber dieser S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU).

1.2 Federführung

Die Federführung und Erstellung der Leitlinie oblag der DGU.



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert. Alle ärztlichen Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend über die Drittmittelgelder des Innovationsfonds abgerechnet. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Team UroEvidence der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.4 Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.5 Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Registernummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> (Zugriff am: TT.MM.JJ).

1.6 Besonderer Hinweis

Diagnostische und therapeutische Verfahren, Resistenzentwicklungen sowie epidemiologische Daten unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Leitliniensekretariat mitgeteilt werden.

Die vorliegenden Empfehlungen entsprechen dem Wissensstand der Drucklegung. Für Angaben über Medikation, 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. Eine Leitlinie kann nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

Soweit möglich werden generische Bezeichnungen für Wirkstoffe und nur in Einzelfällen Handelsnamen verwendet.

1.7 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Die interdisziplinäre Leitlinie, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, ist die zweite evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinien-Aktualisierung. Ziel ist es evidenzbasierte und konsensbasierte Empfehlungen für die klinische Praxis zu den Bereichen 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 zu erstellen.

1.8 Adressaten

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, Fachärzte für Geriatrie, Laborärzte und Apotheker).

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe

Zu den Patientenzielgruppen zählen erwachsene Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Im Rahmen der dritten Aktualisierung wurde die geriatrische Patientenzielgruppe ergänzt, in dessen Abhandlung im Gegensatz zu den übrigen Patienten, ebenfalls katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen thematisiert wurden, da diese oftmals davon betroffen sind.

Implementierung und weitere Dokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

Neben der Langfassung gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabelle
- Leitlinienreporte 2010 und 2017

Zu dieser Leitlinie wird zudem eine Patientenleitlinie in laienverständlicher Sprache erstellt, die ab Ende Juli 2024 ebenfalls kostenfrei auf der AWMF-Seite zur Verfügung stehen wird.

Eine Vorstellung der Leitlinie wird auf dem Jahreskongress der DGU 2024 erfolgen.

Zur Unterstützung der Implementierung sind spezifische Indikatoren formuliert worden, die z.B auf Praxisebene oder in größeren Verbänden (MVZ, Praxisnetze) eingesetzt werden können.

Geplant sind fachübergreifende Fort- und Weiterbildungen (inkl. CME-Weiterbildungen, Lehrprüfungen) zur Implementierung der Leitlinie in der Versorgungslandschaft. Hinsichtlich der inhaltlichen Empfehlungen, die für Lehrprüfungen bzw. Studierendenprüfungen zentral sind, sind insbesondere Empfehlungen zur Diagnostik (Symptomanamnese, Urindiagnostik) und Therapie (nicht antibiotische Therapie der Zystitis, antibiotische Therapie der Zystitis und Pyelonephritis, keine regelhafte Therapie der asymptomatischen Bakteriurie), sowie die Strategien zur Rezidivprophylaxe zu benennen. Ebenfalls werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt sowie durch Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Publikationsorganen und Pressemitteilungen beworben.

Zu benennen sind im Weiteren z. B. folgende Forschungslücken bzw. -fragen:

- Welche weitergehenden Untersuchungen (z.B. Sonographie) sind bei Männern mit Harnwegsinfektionen erforderlich um, um Rezidive oder Komplikationen zu vermeiden?
- Was ist die optimale Therapiedauer einer Antibiotikabehandlung bei Männern mit Harnwegsinfektionen und gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen jüngeren und älteren Männern?
- Ist auch bei Männern eine symptomorientierte Behandlung (mit primärem Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika) möglich?

In diesem Kontext ist auf die Qualitätsindikatoren (Kapitel 13) in der ärztlichen Leitlinie zu verweisen, in denen u. a. die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch die Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien angesprochen werden. So konnte z. B. eine Studie zur Resistenzhebung 2024 publiziert werden [604].

1.9 Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2024 bis zur nächsten Aktualisierung 5 Jahren (2029) gültig, d. h. vom 09.04.2024 bis 08.04.2029. Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
 Leitliniensekretariat UroEvidence
 Martin-Buber-Str. 10
 14163 Berlin
 Email: uroevidence@dgu.de

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Koordinator (Vorsitzender)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner Federführung/ medizinische Koordination
Mitglieder der Steuergruppe	Prof. Dr. Florian Wagenlehner (DGU)

Koordination und Redaktion	Beteiligte
	PD Dr. Jennifer Kranz (DGU) PD Dr. Guido Schmiemann (DEGAM)
UroEvidence (DGU) – wissenschaftliche Mitarbeiterin	Gesa Kröger Projektleitung / Konsortialführung
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner	x	x	x
	PD Dr. Jennifer Kranz	x	x	x
	PD Dr. Laila Schneidewind (stellvertretende MT - DGU)	x	x	x
	PD Dr. Winfried Vahlensieck (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
	Prof. Dr. Naber (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	PD Dr. Guido Schmiemann	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	Prof. Dr. Udo Hoyme	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Urban Sester	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Dr. Klaus Friedrich Becher			x
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)	Prof. Dr. Sören Schubert			x
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)	Dr. Falitsa Mandraka		x	x
	Dr. Sina Helbig		x	x
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und	Prof. Dr. Walter Hofmann		x	x

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)				
Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF	Prof. Dr. Hansjürgen Piechota			x
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	Dr. Donald Ranft Dr. Dagmar Horn (stellvertretende MT - ADKA)			X X
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst (stellvertretender MT - DGNHK)			x
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)	Dr. Petra Klose (stellvertretende MT - GPT)			x
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)	Prof. Dr. Reinhard Fünfstück (stellvertretender MT - DGfN)	x	x	x
Patientenvertreterinnen	Mira Semmelroch Susann Walter			x x

Für die DGGG (Geriatric und Gerontologie) konnte aufgrund von Personalmangel kein Mandatsträger gestellt werden, wohl aber für die DGG (Deutsche Gesellschaft für Geriatric e. V.).

Patientenbeteiligung

An dieser Leitlinienaktualisierung haben die Selbsthilfegruppen ICA und MICA nicht mehr teilgenommen. Diese selbstorganisierten Zusammenschlüsse wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aufgrund ihrer Auflösung in 2021 bzw. 2020 keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Eine Patientenvertreterin ist bereits zu Beginn unbegründet wieder ausgetreten, allerdings wurde schnell Ersatz für sie gefunden. An der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie 2024 waren zwei Patientenvertreterinnen beteiligt, die keiner Selbsthilfegruppe zugehörig waren.

Tabelle 3: Externe Berater

Organisation	Beteiligte/r
AWMF	Dr. Monika Nothacker

Organisation	Beteiligte/r
AWMF	Simone Witzel
ÄZQ	Corinna Schaefer

Methodische Begleitung

Bei der Aktualisierung der Leitlinie erfolgte die Beratung durch drei externe, unabhängige Methodikerinnen, Frau Dr. Nothacker und Frau Witzel vom AWMF - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin sowie Frau Schaefer vom ÄZQ - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Leitung und Mitglieder
AG Epidemiologie	Prof. Dr. Sören Schubert (AG Leiter) Prof. Dr. Urban Sester
AG Diagnostik	Prof. Dr. Walter Hofmann PD Dr. Guido Schmiemann (AG Leiter) Prof. Dr. Sören Schubert
AG Therapie	Prof. Dr. Reinhard Fünfstück Prof. Dr. Udo Hoyme Dr. Petra Klose Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Donald Ranft Prof. Dr. Florian Wagenlehner (AG Leiter)
AG Prävention	Dr. Petra Klose PD Dr. Jennifer Kranz (AG Leiterin) Prof. Dr. Jost Langhorst Prof. Dr. Hansjürgen Piechota Dr. Donald Ranft PD Dr. Laila Schneidewind PD Dr. Winfried Vahlensieck
AG Geriatrie	Dr. Klaus Friedrich Becher Dr. Sina Helbig Dr. Falitsa Mandraka (AG Leiterin)

Arbeitsgruppe	Leitung und Mitglieder
	Prof. Dr. Hansjürgen Piechota Dr. Donald Ranft PD Dr. Guido Schmiemann
AG Patientenleitlinie	PD Dr. Guido Schmiemann PD Dr. Laila Schneidewind PD Dr. Jennifer Kranz Mira Semmelroch Susann Walter (AG Leiterin)

Unabhängigkeit des Mandates

Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

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

Alle angefragten Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung nach AWMF-Methodik zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben.

Interessenkonflikte wurden innerhalb der Leitliniengruppe offen diskutiert. Näheres zu den Interessenkonflikten, sowie die Interessenkonflikte selber können in dem zugehörigen Leitlinienreport eingesehen werden.

2. Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (2024)

Zu den Themen der Leitlinie 2010 und 2017 wurde auch in dieser Aktualisierung 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, die u.a. die Empfehlungen gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone) verstärken.
- Die Empfehlung zur nicht-antimikrobiellen 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 systematisch überarbeitet und abgebildet.
- Spezifika zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention von Harnwegsinfektionen und asymptomatischer Bakteriurie wurden für geriatrische Patienten auf Basis der aktuellen Evidenz zusammengestellt.
- Ebenfalls neu bei dieser Leitlinienversion ist das Kapitel über die geriatrischen Patienten mit und ohne Katheter.
- Kinder und Jugendliche wurden dieses Mal bei der Suchstrategie explizit ausgeschlossen.
- Im Zeitraum der Leitlinie sind zum Teil unter Mitwirkung der Autoren die organisatorischen, strukturellen, personellen und finanziellen Barrieren erfolgreich bearbeitet worden. Daten zur Versorgungs- und Verordnungssituation liegen nun vor. Ebenso wurden aktuelle Resistenzdaten in unterschiedlichen Regionen gewonnen. Diese Daten stellen die Basis für die Empfehlungen zur Antibiotikaverordnung dar. Aktuelle Literatur wurde aufgenommen, durch die neue Daten zur Resistenzsituation und zu den Verordnungsdaten im ambulanten Bereich ermittelt werden konnte. Diese wurden entsprechend aufgegriffen und in der Leitlinie adressiert. Es gibt also systematisch identifizierte und aufgearbeitete aktuelle Evidenz, die in der Leitlinie eingearbeitet wurde, um diesen Barrieren zu begegnen.

3. Definition unkomplizierter Harnwegsinfektionen

3.1	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	
3.2	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	
3.3	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	
3.4	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Eine klinisch symptomatische Harnwegsinfektion wird von einer asymptomatischen Bakteriurie unterschieden. Der Begriff „asymptomatische Harnwegsinfektion“ soll nicht verwendet werden.	
Konsensstärke	100%	
3.5	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	

4. Patientengruppe

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	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 • Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen (wie definiert in Kapitel 4.6) 	
Konsensstärke	100%	

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

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.2	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen erhöhen u. a. folgende Faktoren das Risiko für das Auftreten einer Harnwegsinfektion <ul style="list-style-type: none"> • zeitnahe Geschlechtsverkehr • Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden • Harnwegsinfektionen in der Anamnese • jugendliches Alter bei erster Harnwegsinfektion (<15 Jahre) • Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese 	
Evidenzlevel	IIb Quellen: [5], [6], [7], [8]	
Konsensstärke	85%	

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Asymptomatische Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
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.
Evidenzlevel la	Quellen: [10], [11], [12] Leitlinienadaptation: SIGN160 (2020): S. 21 [3]
Konsensstärke	100%

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.4	Konsensbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
EK	Bei ≥ 3 Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten und ≥ 2 Harnwegsinfektionen innerhalb von 6 Monaten spricht man bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen.
Konsensstärke	94%

4.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterscheinungen

4.5	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)
	Das Erregerspektrum und die Resistenzraten sind bei schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ähnlich wie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause.

4.5	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Evidenzlevel Ila	Quellen: [19]	
Konsensstärke	100%	

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterscheinungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

4.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleit-erkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Asymptomatische Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden.	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [11], [13], [12] Leitlinienadaptation: SIGN 160 (2020): S. 27 [3]	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Konsensstärke	100%	

4.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Akute unkomplizierte Zystitis bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [44]	
Konsensstärke	93%	

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte eine differenzierte Abklärung erfolgen.	
Konsensstärke	94%	

b. Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Eine asymptomatische Bakteriurie bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll nicht antibiotisch behandelt werden.	
Konsensstärke	100%	

d. Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

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

4.10	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Erkrankungen/komplizierende Faktoren können Harnwegsinfektionen bei stabiler Stoffwechsellage als unkompliziert angesehen werden.	
Evidenzlevel	Quellen: [37], [55]	
Ib		
Konsensstärke	100%	

4.11	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage sind unter Umständen problematisch, da sie möglicherweise die Insulinresistenz verstärken und zu einer instabilen Stoffwechselsituation beitragen oder diese verschlechtern können.	
Evidenzlevel	Quellen: [56], [57], [58]	
Ib		
Konsensstärke	93%	

4.12	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen als kompliziert zu werten.	
EK		
Konsensstärke	100%	

4.6 Geriatrische Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

5. Diagnostik der Harnwegsinfektionen

5.1 Einführung

Keine Empfehlungen/ Statements

5.2 Anamnese

5.1	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	In einzelnen Patientengruppen können sich Art und Häufigkeit von Komplikationen unterscheiden, weshalb gruppenspezifische diagnostische Strategien anzuwenden sind.	
Konsensstärke	100%	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie <ol style="list-style-type: none"> relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten vaginale Beschwerden haben. <p>Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei vaginalen Beschwerden sollen auch Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.</p>	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [82], [73], [83] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 14 [4], SIGN 160: S. 10 [3]	
Konsensstärke	80%	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollen Differentialdiagnosen bedacht werden.	

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Evidenzlevel	Quellen: [82]	
la	Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 13 [4], SIGN 160: S. 11 [3]	
Konsensstärke	100%	

5.4	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	<p>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.</p> <p>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.</p>	
Evidenzlevel	Quellen: [82]	
la		
Konsensstärke	100%	

5.5	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der Stellenwert eines nicht direkt persönlichen Arzt-Patienten Kontaktes (telemedizinische Behandlung von Harnwegsinfektionen) ist in Deutschland bislang nicht untersucht. Erfahrungen aus anderen Ländern sprechen für eine Machbarkeit.	
Evidenzlevel	Quellen: [84]	
lb		
Konsensstärke	100%	

5.3 Diagnostik in unterschiedlichen Patientengruppen

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

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen, 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 kein Fieber und kein Flankenschmerz haben, soll das Vorliegen einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden.
Evidenzlevel 1+ bis 1++	Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 7 [3], EAU LL 2023: S. 13 [4]
Konsensstärke	100%

5.7	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad EK	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollen eine Anamnese erhoben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.
Konsensstärke	100%

5.8	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der validierte Fragebogen ACSS (acute cystitis syndrome Score) ist aufgrund klinischer Kriterien geeignet, die Diagnose einer unkomplizierten Zystitis mit hoher Sicherheit zu bestätigen, den Schweregrad der Beschwerden einzuschätzen und den Verlauf zu beobachten.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [96], [97] [98]	
Konsensstärke	100%	

5.9	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der validierte Fragebogen ACSS (acute cystitis symptom score) ist geeignet den Verlauf einer Erkrankung und den Effekt einer Therapie messbar zu machen.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [96], [97], [98]	
Konsensstärke	100%	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis soll bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2b	Quellen: [99], [100] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 14 [4]	
Konsensstärke	94%	

5.11	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Bei symptomatischen nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen 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.	

5.11	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Evidenzlevel Ib	Quellen: [101]	
Konsensstärke	100%	

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2 Anamnese). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung (aus Mittelstrahlurin) einschließlich Kultur durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Befund können weitere Untersuchungen im Blut (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) erforderlich sein.	
Evidenzlevel 4	Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 20 [4]	
Konsensstärke	75%	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	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.	
Konsensstärke	100%	

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.	
Evidenzlevel	Quellen: [108], [11], [12]	

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
1a		
Konsensstärke	88%	

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.15	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei nicht schwangeren Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	
Evidenzlevel 1b	Quellen: [110], [111], [112]	
Konsensstärke	100%	

Diagnostik bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	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 Urinuntersuchung (Urinkultur) erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch eine Urinkultur verifiziert werden.	
Konsensstärke	100%	

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	a.) Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte analog der Diagnostik bei nicht schwangeren Patientinnen erfolgen. b.) In jedem Fall soll eine körperliche Untersuchung, Blutuntersuchung (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) und eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Verdacht auf eine akute unkomplizierte Pyelonephritis soll zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und Harnwege erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden.	
Konsensstärke	100%	

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.21	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [118]	
Konsensstärke	100%	

5.22	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Die Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie sollte bei schwangeren Patientinnen nicht alleine aufgrund eines Urinstreifentests erfolgen.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [118]
Konsensstärke	100%

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

Diagnostik bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.23	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Die Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte nach entsprechender Anamnese genauso wie bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause erfolgen.
Konsensstärke	100%

5.24	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion in der Postmenopause oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, sollte eine Anamnese erhoben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.
Konsensstärke	100%

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.25	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung und Urinuntersuchung einschließlich Kultur durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Befund sollten weitere Untersuchungen im Blut (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) erfolgen.
Konsensstärke	100%

5.26	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Bei Verdacht auf Harntransportstörungen (z. B. vermehrter Restharn) sollte durch weitergehende Untersuchungen (z. B. Sonographie) der Ausschluss von komplizierenden Faktoren erfolgen.
Konsensstärke	100%

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.27	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.
Evidenzlevel la	Quellen: [31] Leitlinienadaptation: SIGN 160 [3]: S. 25
Konsensstärke	100%

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.28	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen in der Postmenopause mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.

5.28	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Evidenzlevel IIb	Quellen: [103], [111]
Konsensstärke	100%

Diagnostik bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf eine Urethritis soll bei jüngeren Männern eine leitliniengerechte Urethritisdiagnostik durchgeführt werden.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [127], [128], [129]
Konsensstärke	100%

5.30	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Neben der Anamnese soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.
Konsensstärke	100%

5.31	Konsensbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
EK	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen durch eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur bestätigt werden.
Konsensstärke	94%

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern sonstige relevante Begleiterkrankungen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern sonstige relevante Begleiterkrankungen

5.32	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie soll bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen nicht durchgeführt werden.	
Konsensstärke	100%	

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.33	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei jüngeren Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollen weitere urologische Untersuchungen erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

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

a. Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.34	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Sind anhand der Anamnese eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich, sollte auch bei Frauen mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage eine unkomplizierte akute Zystitis angenommen werden.	
Konsensstärke	100%	

5.35	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Männern mit einem Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte wie unter „Diagnostik der akuten unkomplizierten Zystitis bei Männern“ verfahren werden.	
Konsensstärke	100%	

b. Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.36	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	Bei der Diagnostik der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechsellage folgt die Anamnese den allgemeinen Grundsätzen (siehe Kapitel 5.2). Zusätzlich soll eine körperliche Untersuchung, eine Blutuntersuchung (Blutbild, Kreatinin/eGFR, CRP) und ein Erregernachweis mittels Urinkultur durchgeführt werden.
Konsensstärke	100%

c. Diagnostik der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

5.37	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit stabiler Stoffwechselsituation sollte kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [31], [12] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12-13 [4]
Konsensstärke	94%

d. Diagnostik rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

Diagnostik der Harnwegsinfektion bei geriatrischen Patienten

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung (neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei geriatrischen Patienten soll die Diagnose einer Harnwegsinfektion nicht alleine auf der Basis eines positiven Teststreifens gestellt werden.
Evidenzlevel Ila-	Quellen: [143], [144]

5.38	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Konsensstärke	100%	

5.39	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Bei geriatrischen Patienten sollten für die Diagnose Harnwegsinfektion neben harnwegstypischer Symptomatik, mikrobiologischen und laborchemischen Befunden auch klinische Aspekte, wie eine untypische Beschwerdesymptomatik, die Veränderung der Vigilanz, der Flüssigkeit- und Nahrungsaufnahme mitberücksichtigt werden.	
Konsensstärke	100%	

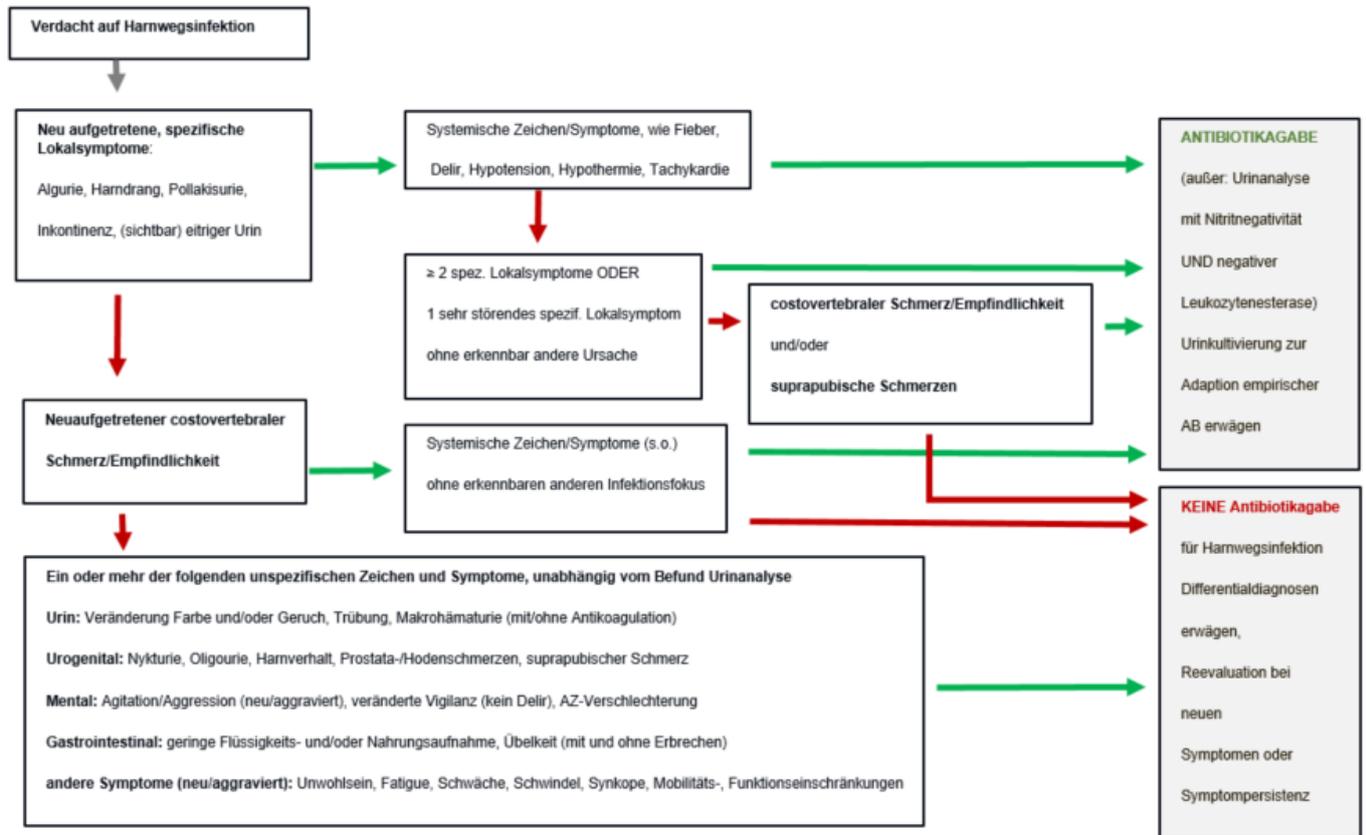


Abbildung 1: Übersetzung ins Deutsche Mandraka, Schmiemann, Helbig, Algorithmus aus Van Buul et al. [141].

5.4 Urinuntersuchung

5.40	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Der Goldstandard zur Diagnose einer Harnwegsinfektion ist bei entsprechender Anamnese und typischen Beschwerden die Urinuntersuchung einschließlich quantitativer Urinkultur und deren Beurteilung.	
Evidenzlevel V	Quellen: [154], (in Überarbeitung [155])	
Konsensstärke	100%	

5.41	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad O	Erregerzahlen von 103 bis 104 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (Tabelle 9), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene.
Evidenzlevel V	Quellen: [154], (in Überarbeitung [155])
Konsensstärke	100%

5.42	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Für Urinkulturen aus einmalig suprapubischen Harnblasenpunktaten gilt jede Erregerzahl mit Uropathogenen als klinisch signifikant. Deshalb sollten Urinkulturen aus suprapubischen Harnblasenpunktaten so angelegt werden, dass bereits Erregerzahlen von 102 KBE/ml sicher (mindestens 10 identische Kolonien) abgelesen werden können.
Evidenzlevel V	Quellen: [156], [154] (in Überarbeitung [155])
Konsensstärke	100%

▪ **Uringewinnung**

5.43	Konsensbasiertes Statement (geprüft 2023)
EK	Für Patienten, die nicht zur Standardgruppe (siehe Kapitel 4.1) 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
Konsensstärke	100%

a. Urinteststreifen

5.44	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad 0	Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit, kann ein negativer Test auf Nitrit/Leukozyten eine Harnwegsinfektion mit ausreichender Sicherheit ausschließen.	
Evidenzlevel Ila	Quellen: [83], [180]	
Konsensstärke	100%	

5.45	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	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.	
Evidenzlevel Ib	Quellen: [73], [78], [180]	
Konsensstärke	100%	

▪ Urinmikroskopie

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad 0	Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden.	
Evidenzlevel Ia	Quellen: [183]	
Konsensstärke	100%	

5.47	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
	Zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten im Urin geeignet.	

5.47	Evidenzbasiertes Statement	(geprüft 2023)
Evidenzlevel la	Quellen: [175], [184]	
Konsensstärke	100%	

b. Urinkultur

5.48	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	<p>Urinproben für die kulturelle mikrobiologische Diagnostik sind innerhalb von 2-4 Stunden zu verarbeiten. Bei einer Probengewinnung am Nachmittag oder in den Nachtstunden und bei fehlender Transport- bzw. sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit der Probe, soll der Urin gekühlt bei 2° bis 8°C gelagert werden. Der Urin soll dann am darauffolgenden Tag aufgearbeitet werden. Befunde von so gelagerten Urinproben erhalten den Hinweis, dass die Lagerung die Erregerzahl verändern kann.</p>	
Konsensstärke	100%	

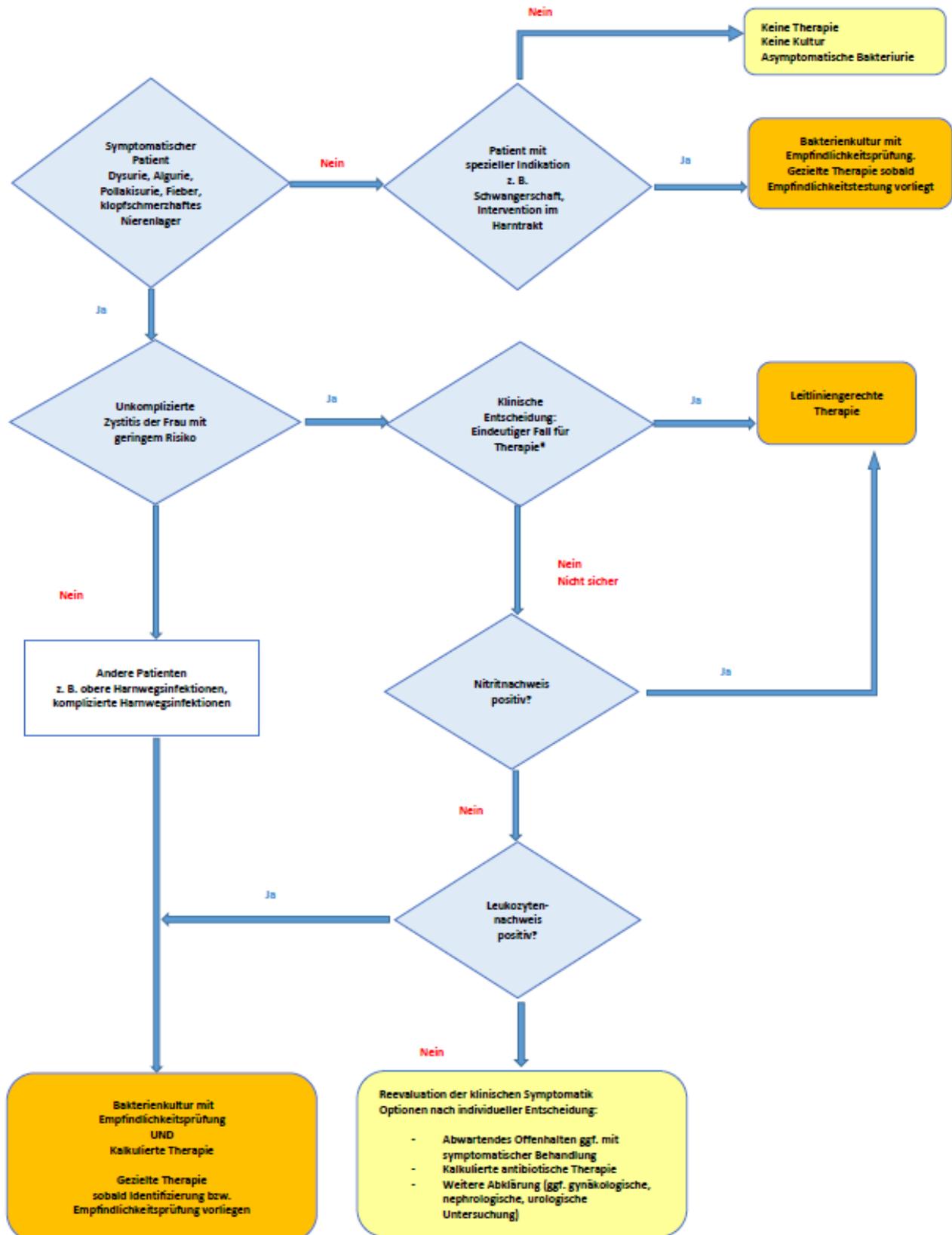


Abbildung 2: Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)

*Bei der Erstmanifestation einer akuten Harnwegsinfektion oder, falls die Patientin dem Arzt nicht bekannt ist, ist eine Anamnese zu erheben und ggf. eine symptombezogene ärztliche Untersuchung durchzuführen. Bei Ausnahmen (z. B. Schwangerschaft Vorgehen wie unter Patienten mit spezieller Indikation).

c. Automatisierte Urinanalytik (Flow Cytometry)

5.49	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Die quantitative Urinkultur mit Erregeridentifikation und -empfindlichkeitsprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine unentbehrliche Voraussetzung für eine gezielte und letztlich erfolgreiche Therapie.	
Konsensstärke	100%	

▪ Bildgebende Diagnostik und Endoskopie

5.50	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Zur Abklärung komplizierender Faktoren soll die Sonographie der Nieren und Harnwege als primäre bildgebende Diagnostik erfolgen.	
Konsensstärke	100%	

5.51	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte keine routinemäßige Zystoskopie erfolgen.	
Evidenzlevel IIb	Quellen: [199], [200], [111]	
Konsensstärke	85%	

▪ Differenzialdiagnosen

5.52	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei nicht eindeutiger Klinik, untypischen Beschwerden, nicht schlüssiger Urinuntersuchung einschließlich negativer Urinkultur, sollen frühzeitig andere Diagnosen in Erwägung gezogen werden.	
Konsensstärke	100%	

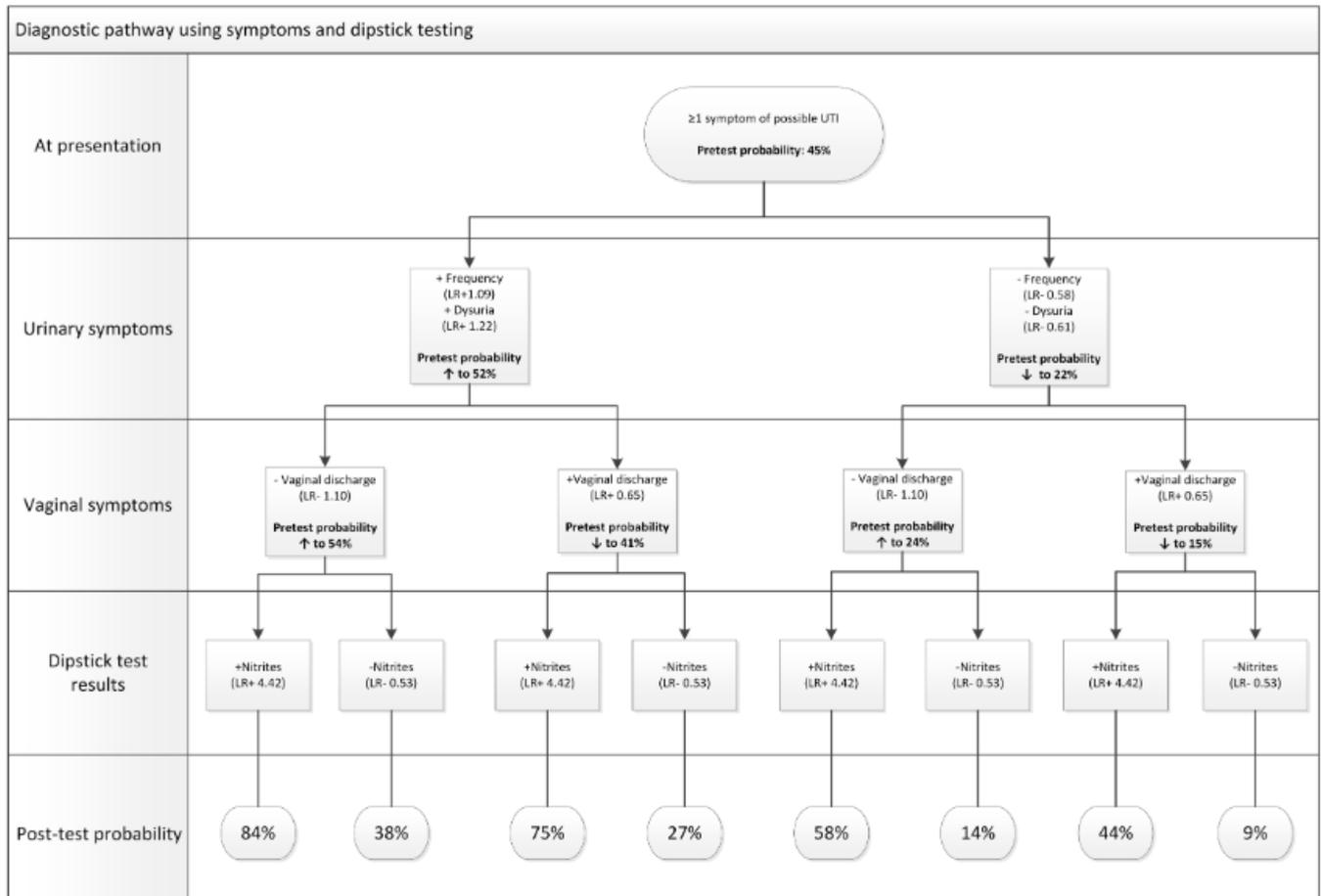


Abbildung 3: Decision tree for urinary symptoms and tests in women aged <65 years [3] (S. 52)

6. Epidemiologie von Harnwegsinfektionen

6.1 Erregerspektrum

6.1	Konsensbasiertes Statement	(aktualisiert 2023)
EK	<p>Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist Escherichia coli. Weniger häufig werden Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae und Proteus mirabilis nachgewiesen.</p> <p>Andere Erreger sind selten.</p>	
Konsensstärke	100%	

6.2	Konsensbasiertes Statement	(aktualisiert 2023)
EK	<p>Enterokokken werden am häufigsten bei Mischinfektionen gefunden. Ihre Pathogenität ist bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen unsicher.</p>	
Konsensstärke	100%	

7. Erregerempfindlichkeit

7.1	Konsensbasiertes Statement	(neu 2023)
EK	Die Resistenzsituation uropathogener Escherichia coli als Hauptvertreter der bakteriellen Harnwegsinfektionserreger ist für die in der Leitlinie angegebenen Erstlinien-Antibiotika zur oralen kalkulierten Therapie weiterhin günstig.	
Konsensstärke	100%	

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	(neu 2023)
EK	Substanzen mit einer Resistenzrate von >20% sollten nicht für die empirische/kalkulierte Therapie von Harnwegsinfektionen zum Einsatz kommen.	
Konsensstärke	100%	

8. Resistenzsituation

8.1 Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika

Keine Empfehlungen/ Statements

8.2 Resistenz gegenüber Fluorchinolonen

Keine Empfehlungen/ Statements

8.3 Resistenz gegenüber Fosfomycin

Keine Empfehlungen/ Statements

8.4 Resistenz gegenüber Nitrofurantoin

Keine Empfehlungen/ Statements

8.5 Resistenz gegenüber Nitroxolin

Keine Empfehlungen/ Statements

8.6 Resistenz gegenüber Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol

Keine Empfehlungen/ Statements

9. Indikation zur Antibiotikatherapie

9.1 Indikation

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie soll kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien und Resistenzentwicklungen zu vermeiden.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [232], [233]
Konsensstärke	100%

9.2	Evidenzbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
	Bleibt eine akute unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [38], [234]
Konsensstärke	100%

9.3	Evidenzbasiertes Statement (aktualisiert 2023)
	Bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome binnen Tagen zum Abklingen zu bringen.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [233]
Konsensstärke	100%

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden.

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
	Bei nicht-geriatrischen Patienten sollte die alleinige nicht-antibiotische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig.
Evidenzlevel für: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin I Fosfomycin- Trometamol, Ibuprofen, Diclofenac, Uva Ursi, BNO 1045 Ia Nitrofurantoin RT, Pivmecillinam Ia- Nitrofurantoin, Nitroxolin, Cefpodoxim- Proxetil, Cotrimoxazol Ib Trimethoprim EK Partizipative Entscheidungs- findung Ia-	Quellen: <u>antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 11.5 bis 11.8)</u> Fosfomycin-Trometamol [235], [234, 236-239], [112]* Nitrofurantoin [226], [240], [112]* Nitrofurantoin RT [241-243], [112]* Nitroxolin [244], [112]* Pivmecillinam [245], [246], [112]* Trimethoprim basierend auf [247]: nicht Mittel der ersten Wahl, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt Cefpodoxim-Proxetil [248]: nicht Mittel der ersten Wahl Cotrimoxazol [249]: nicht Mittel der ersten Wahl Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin Leitlinienadaptation: [250] S. 48-49: nur zu verschreiben, wenn andere Antibiotika als ungeeignet angesehen werden. * Schmiemann et al. 2023 ist außerhalb des Suchzeitraums und entspricht nicht dem in dieser Auflage verwendeten Studiendesigns; hier dennoch von zentraler Bedeutung. <u>nicht antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 9.1):</u> Ibuprofen [251], [17], [233] Diclofenac [233] Uva Ursi [233] BNO 1045 [233] <u>Partizipative Entscheidungsfindung:</u> [251], [202], [252], [203] [253]
Konsensstärke	100%

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
A		
Evidenzlevel la	Quellen: [254], [255]	
Konsensstärke	100%	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
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.	
Evidenzlevel la	Quellen: [31], [232] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 54-55 [4]	
Konsensstärke	100%	

9.2 Bevorzugte Therapieformen

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei sehr guter oder guter oraler Bioverfügbarkeit des Antibiotikums soll eine orale Antibiotikatherapie bevorzugt werden.	
Evidenzlevel I	Leitlinienadaptation: ABS 2018: S. 39 [250]	
Konsensstärke	100%	

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine kurzzeitige Therapie mit einem dafür geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden.	

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Evidenzlevel la	Quellen: [238, 265], [266], [234], [242], [239]	
Konsensstärke	100%	

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Fluorchinolone und Cephalosporine sollen nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der akuten unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden.	
Evidenzlevel I	Leitlinienadaptation: Fluorchinolone: EAU 2023: S. 14-15 [4] Cephalosporine und Fluorchinolone: ABS 2018: S. 48-49 [250]	
Konsensstärke	100%	

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> - individuelles Risiko des Patienten - (kalkuliertes) Erregerspektrum und - (kalkulierte) Antibiotikaempfindlichkeit - Effektivität der antimikrobiellen Substanz - unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden/ Mikrobiom) - und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen) 	
Evidenzlevel la	Quellen: [284-286], [232]	
„unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ I	Leitlinien-Adaptation: ABS 2023: S. 22 [250]	
Konsensstärke	100%	

10. Antibiotika

10.1 Aminoglykoside

Keine Empfehlungen/ Statements

10.2 Aminopenicilline und Beta-Lactamase-Inhibitoren

Keine Empfehlungen/ Statements

10.3 Carbapeneme

Keine Empfehlungen/ Statements

10.4 Cephalosporine

Keine Empfehlungen/ Statements

10.5 Fluorchinolone

Keine Empfehlungen/ Statements

10.6 Fosfomycin

Keine Empfehlungen/ Statements

10.7 Nitrofurantoin

Keine Empfehlungen/ Statements

10.8 Nitroxolin

Keine Empfehlungen/ Statements

10.9 Pivmecillinam

Keine Empfehlungen/ Statements

10.10 Trimethoprim, Cotrimoxazol

Keine Empfehlungen/ Statements

10.11 Trimethoprim, Cotrimoxazol

Keine Empfehlungen/ Statements

10.12 Dosierung bei Niereninsuffizienz

Keine Empfehlungen/ Statements

Tabelle 1: Einschränkungen ausgewählter Antibiotika bei Niereninsuffizienz

Substanz	GFR-Grenzwerte zur Dosisanpassung
Amikacin	<60 ml/min
Amoxicillin/Clavulansäure	<30 ml/min
Ampicillin/Sulbactam	<60 ml/min
Cefepim	<60 ml/min
Cefotaxim	<60 ml/min (Metabolit)
Cefpodoxim-Proxetil	<60 ml/min
Ceftazidim	<60 ml/min
Ceftazidim/Avibactam	<60 ml/min
Ceftolozan/Tazobactam	<60 ml/min
Ceftriaxon	keine Dosisanpassung nötig
Ciprofloxacin	<60 ml/min
Cotrimoxazol (TMP/SMZ)	<30 ml/min
Ertapenem	nicht empfohlen, da keine Erfahrungen bei <30 ml/min
Fosfomycin-Trometamol (Einzeldosis)	<30 ml/min (nicht empfohlen)
Gentamicin	<60 ml/min
Imipenem/Cilastatin	<60 ml/min
Levofloxacin	<60 ml/min

Meropenem	<60 ml/min
Nitrofurantoin	<45 ml/min
Nitroxolin	<30 ml/min (nicht empfohlen)
Norfloxacin	<60 ml/min
Ofloxacin	<60 ml/min
Piperacillin/Tazobactam	<60 ml/min
Pivmecillinam	keine Dosisanpassung nötig
Sultamicillin (Prodrug von Ampicillin/Sulbactam)	<60 ml/min
Temocillin	<60 ml/min
Trimethoprim	<25 ml/min

Quellen: [415], [416], [417], [367]

11. Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei speziellen Patientengruppen

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

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Es sollen regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchgeführt werden, da die Erregerempfindlichkeit sowohl regional variieren, als sich auch über die Zeit ändern kann.	
Evidenzlevel I	Quellen: [112] Leitlinienadaptation: ABS-Leitlinie: S. 15 [250]	
Konsensstärke	100%	

11.2	Konsensbasiertes Statement	(geprüft 2023)
EK	Eine Kontrolle des Therapieerfolges der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ist bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich.	
Konsensstärke	100%	

11.3	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten im Fall von Therapieversagen (keine Symptombefreiung innerhalb von 2 Wochen) mangelnde Adhärenz (Compliance), resistente Erreger oder bisher nicht erkannte Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten vor dem nächsten Therapieversuch eine differenzierte Untersuchung und Unterweisung der Patientin, eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur und gegebenenfalls ein Wechsel des Antibiotikums vorgenommen werden.	
Konsensstärke	100%	

11.4	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Ein klinisches Rezidiv kann durch die gleichen oder anderen Erreger verursacht werden. Da häufig eine Änderung der Resistenzlage beobachtet wird, sollte bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eine Urinuntersuchung mit Urinkultur veranlasst werden.	
Evidenzlevel Ila	Quellen: [276], [418]	
Konsensstärke	100%	

11.5	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	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 bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.	
EK	b.) Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, ascendierende Infektionen) und das individuelle Risiko in dieser Patientengruppe berücksichtigt werden.	
Konsensstärke	100%	

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit akuter unkomplizierter Zystitis soll bei Resistenzraten <20% vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim* (in alphabetischer Reihenfolge). * bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bestehen häufig Resistenzraten >20% (siehe Tabelle 20)	
Evidenzlevel für Fosfomycin-Trometamol Ia Evidenzlevel für Pivmecillinam,	Quellen: [112] <u>Fosfomycin-Trometamol</u> : [235], [237], [238], [239], [234] <u>Pivmecillinam</u> : [245, 246] <u>Nitrofurantoin (RT)</u> : [241], [226], [374], [243], [242] <u>Nitroxolin</u> : [244] <u>Trimethoprim</u> : [247], [242]	

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Nitrofurantoin, Trimethoprim		
la-		
Evidenzlevel für Nitroxolin		
lb		
Konsensstärke	100%	

11.7	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollen folgende Antibiotika bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden: Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol (in alphabetischer Reihenfolge).	
A		
Evidenzlevel für Cefpodoxim- Proxetil, Cotrimoxazol	Quellen: Cefpodoxim-Proxetil: [248] Cotrimoxazol: [249]	
lb		
Konsensstärke	100%	

11.8	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollen Fluorchinolone nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet (siehe Tabelle 20).	
A		
Evidenzlevel	Leitlinienadaptation: Fluorchinolone: EAU 2023: S. 14-15 [4] Fluorchinolone: ABS-2018: S. 48-49 [250]	
I		
Konsensstärke	100%	



Tabelle 2: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen (aktualisiert 2023)

Substanz	Tagese-dosierung	Dauer	Eradikations-rate bei sensiblen Erregern	Empfind-lichkeit	Kollateral-schaden	Sicherheit/ Geringe Nebenwir-kungen (UAW)
Folgende Antibiotika-Kurzzeittherapie sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis vorzugsweise einzusetzen:						
Fosfomycin-Trometamol [235], [234, 236-239], [112]	3000 mg 1x tgl.	1 Tag	++	+++	+	+++
Nitrofurantoin [226], [240], [112]	50 mg 4-6x tgl.	7 Tage	+++	+++	+	++
Nitrofurantoin RT [241-243], [112] <i>RT = Retardform (Makrokristalline Form)</i>	100 mg 2- 3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	++
Nitroloxin [244], [112]	250 mg 3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+	+++
Pivmecillinam [245], [246], [112]	400 mg 2- 3x tgl.	3 Tage	+++	+++	+	+++
Trimethoprim ist nicht als Mittel der ersten Wahl einzusetzen, wenn die lokale Resistenzsituation von <i>Escherichia coli</i> >20% liegt.						
Trimethoprim [247]*	200 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sind bei der Therapie der akuten unkomplizierter Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl einzusetzen:						
Cefpodoxim-Proxetil [248]	100 mg 2x tgl.	3 Tage	++	++	+++	+++
Cotrimoxazol [249]*	160/800 mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++

Folgende Antibiotika sind nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben, es sei denn andere Antibiotika werden als ungeeignet erachtet:

Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin [4, 250]

*Bei Patientinnen mit rezidivierender Zystitis aufgrund erhöhter Resistenzsituation nicht geeignet [112]

Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
+++	>90%	>90%	Selektion multiresistenter Erreger, 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%	wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse	nicht anwendbar

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

11.9	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen 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.
Evidenzlevel la	Quellen: [423], [254]
Konsensstärke	100%

11.10	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer milden oder mittelschweren Pyelonephritis und klinisch unkomplizierten Verlauf sollte die antibiotische Therapie über 5 bis 10 Tage erfolgen.
Evidenzlevel la	Quellen: [424], [425], [426], [427], [428], [429], [430], [431], [432], [433], [305, 434]
Konsensstärke	100%

11.11	Konsensbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
EK	<p>Bei Frauen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen wird Folgendes empfohlen:</p> <p>a.) 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.</p> <p>b.) Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden.</p>
Konsensstärke	100%

11.12	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eines der folgenden oralen Antibiotika eingesetzt werden: Cefpodoxim, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).
Evidenzlevel für Cefpodoxim Ib Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin Ia-	Quellen: Cefpodoxim: [330] Levofloxacin: [425], [428, 433, 435], [306] Ciprofloxacin: [432], [435], [433], [306]
Konsensstärke	94%

11.13	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis und einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik und/oder erwarteter schwerer Verlaufsform soll bei der Notwendigkeit einer parenteralen Therapie als Mittel der ersten Wahl eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge).
Evidenzlevel für Cefotaxim und Ceftriaxon Ib Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin Ia-	Quellen: Cefotaxim: [331] Ceftriaxon: [436], [437] Ciprofloxacin: [432], [435], [306, 433] Levofloxacin: [425, 435], [433], [306] Leitlinienadaptation: Allgemein - Fluorquinolone und Cephalosporine: EAU (2023): S. 21 [4]
Konsensstärke	100%

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
<p>Empfehlungsgrad</p> <p>O</p>	<p>Als Mittel der zweiten Wahl können bei Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer schweren Verlaufsform der akuten unkomplizierten Pyelonephritis folgende Antibiotika eingesetzt werden: Amikacin, Cefepim, Ceftazidim, Ertapenem, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Temocillin (in alphabetischer Reihenfolge).</p>
<p>Evidenzlevel für Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin</p> <p>Ib</p> <p>Cefepim und Meropenem</p> <p>IV</p> <p>Temocillin</p> <p>EK</p>	<p>Quellen:</p> <p>Cefepim: [438]</p> <p>Piperacillin/Tazobactam: [439]</p> <p>Ertapenem: [436]</p> <p>Imipenem/Cilastatin: [439]</p> <p>Meropenem: [440]</p> <p>Temocillin: Expertenkonsens</p> <p>Leitlinienadaptation:</p> <p>EAU 2023: Cefepime, Piperacillin/Tazobactam, Gentamicin, Amikacin: S.21 [4]</p> <p>EAU: Imipenem/Cilastatin, Meropenem: S. 21 [4]</p>
Konsensstärke	93%

11.15	Konsensbasierte Empfehlung (neu 2023)
EK	<p>Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollen die Reserveantibiotika Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Cefiderocol, Imipenem/ Relebactam nicht eingesetzt werden, es sei denn die ursächlichen Erreger sind gegen die empfohlenen Antibiotika resistent getestet und es sind keine anderen Alternativen möglich.</p>
Konsensstärke	94%

Tabelle 3: Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen (aktualisiert 2023) auf der folgenden Seite

(Zeichenerklärung siehe bitte Seite 54)

Substanz	Tagosedosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin ¹ [432], [435], [433], [306]	500-750 mg 2 × tgl.	7-10 Tage	+++	++	+++	++
Levofloxacin ¹ [425], [428], [306, 433, 435]	500-750 mg 1 × tgl.	5 Tage	+++	++	+++	++
Cefpodoxim-Proxetil [330]	200 mg 2 × tgl.	10 Tage	+++	++	+++	+++
¹ Niedrige Dosierung untersucht/in Fachinformation empfohlen, 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 [432], [435], [433], [306], [4]	400 mg (2)-3 × tgl.		+++	++	+++	++
Levofloxacin [425], [435], [433], [306], [4]	750 mg 1 × tgl.		+++	++	+++	++
Ceftriaxon ^{1,4} [436], [4], [437]	(1)-2g 1 × tgl.		+++	++	+++	+++
Cefotaxim ² [331], [4]	2g 3 × tgl.		+++	++	+++	+++
Mittel der 2. Wahl						
Amikacin [4]	15 mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	(+)
Gentamicin [4]	5 mg/kg 1 × tgl.		++	++	++	(+)
Cefepim ^{1,4} [438], [4]	(1)-2 g 2 × tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim ² [4]	(1)-2 g 3 × tgl.		+++	++	+++	+++
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4} [439], [4]	4,5 g 3 × tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem ^{4,5} [436], [4]	1 g 1 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Imipenem/Cilastatin ^{4,5,1} [439], [4]	1 g 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Meropenem ^{4,5,6} [440], [4]	1 r 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Temocillin (Expertenkonsens)	2 g 3 × tgl.		+++	+++	+	+++
Reserveantibiotika (Expertenkonsens basierend auf [280], [281], [282], [283])						
Ceftolozan/Tazobactam	1,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Ceftazidim/Avibactam	2,5 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Cefiderocol	2 g 3 x tgl.		+++	++	+++	+++
Imipenem/Cilastatin/ Relebactam	0,5 g/0,5 g/0,25 g 3 x tgl.		+++	+++	+++	+++

¹ Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen.

² Nicht bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis als Monosubstanz untersucht.

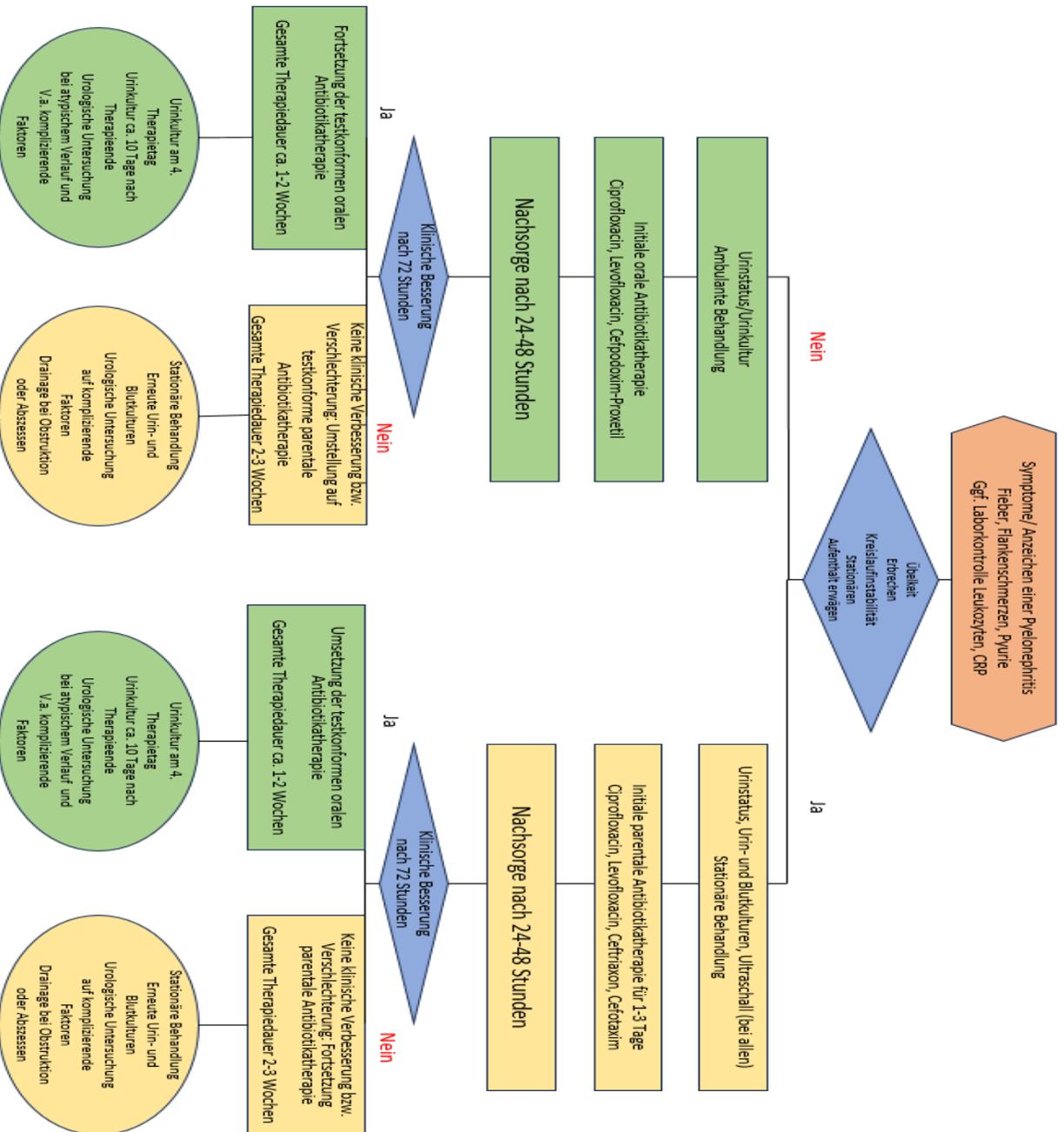
³ Hauptsächlich für Gram-positive Erreger.

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.

Abbildung 4: Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen



c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

11.16	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen und einer asymptomatischen Bakteriurie soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie derselben erfolgen.	
Evidenzlevel 1++	Quellen: [31], [232] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 21, 27 [3]	
Konsensstärke	100%	

11.2 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

11.17	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicilline, Cephalosporine oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. Zur Unterstützung wird auf die Datenbank www.Embryotox.de verwiesen.	
Konsensstärke	94%	

11.18	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Eine asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren erhöht das Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion. Hinweise für eine Schädigung des Kindes liegen nicht vor.	
Evidenzlevel 1a-	Quellen: [118], [19], [232] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12/13 [4]	
Konsensstärke	100%	

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Schwangeren

11.19	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	In der Schwangerschaft soll die stationäre Behandlung einer Pyelonephritis erwogen werden.	
Konsensstärke	100%	

11.20	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Zur empirischen Therapie der Pyelonephritis bei Schwangeren sollten Cephalosporine der Gruppe 3 eingesetzt werden.	
Konsensstärke	100%	

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
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.	
Evidenzlevel la-	Quellen: [118], [19] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12 [4]	
Konsensstärke	100%	

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

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

11.22	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Auswahl und Dosierung von Antibiotika bei akuter unkomplizierter Zystitis von Frauen in der Postmenopause sollte der Behandlung von Frauen in der Prämenopause entsprechen.	
Konsensstärke	100%	

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

11.23	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Frauen in der Postmenopause mit milden und mittelschweren Verläufen einer akuten unkomplizierten 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.	
Konsensstärke	100%	

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patientinnen in der Postmenopause

11.24	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzlevel 1a	Quellen: [31] Leitlinienadaptation: EAU 2022: S. 12 [4]	
Konsensstärke	100%	

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

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern

11.25	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin eingesetzt werden.	
Konsensstärke	100%	

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern

11.26	Konsensbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
EK	Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern können in erster Linie Fluorchinolone empfohlen werden, falls die lokale <i>Escherichia coli</i> Resistenzrate noch unter 10% liegt.	
Konsensstärke	100%	

11.27	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad	Die Therapiedauer der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern sollte 2 Wochen abhängig vom Antibiotikum und dem klinischen Verlauf betragen.	
B		
Evidenzlevel	Quellen: [466]	
Ila		
Konsensstärke	100%	

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei jüngeren Männern

11.28	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankung soll weder ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie noch eine antibiotische Therapie derselben erfolgen.	
Evidenzlevel IIIb	Quellen: [31]	
Konsensstärke	100%	

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

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

11.29	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
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.	
Evidenzlevel V	Quellen: [56], [468]	
Konsensstärke	100%	

11.30	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
EK	Bei ausgeprägter Insulinresistenz und drohenden Organkomplikationen sowie bei Neigung zu Stoffwechseldekompensation soll eine stationäre Behandlung des Patienten erwogen werden.	

11.30	Konsensbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Konsensstärke	100%	

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

Keine Empfehlungen/ Statements

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

11.31	Evidenzbasierte Empfehlung	(geprüft 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei einer asymptomatischen Bakteriurie soll bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer stabilen Stoffwechsellage (keine Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie, keine diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) sowie bei Ausschluss obstruktiver anatomischer Veränderungen keine antibiotische Therapie erfolgen.	
Evidenzlevel Ib	Quellen: [473]	
Konsensstärke	100%	

d. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit Harnwegskatheter

11.32	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit Harnwegskatheter sollte keine routinemäßige Urinkultur durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1a	Quellen: [476], [477], [31] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S.25 [4]	
Konsensstärke	100%	

11.33	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Wenn bei Patienten mit einem Harnwegskatheter eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur aus einem frisch gewechselten Harnwegskatheter abgenommen werden.
Evidenzlevel 1a - 1b	Quellen: [476], [477], [31], [478] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 27 [4], NICE CA-UTI 2018: S. 5
Konsensstärke	100%

11.6 Antibiotikatherapie akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

a. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

11.34	Konsensbasierte Empfehlung (neu 2023)
EK	Eine akute unkomplizierte Zystitis kann bei geriatrischen Patienten in gleicher Weise (Auswahl des Antibiotikums und Therapiedauer) behandelt werden, wie Harnwegsinfektionen bei anderen Patientengruppen, wenn keine weiteren komplizierenden Aspekte hinzukommen.
Konsensstärke	100%

b. Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

c. Antibiotikatherapie der asymptomatischen Bakteriurie bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

11.35	Evidenzbasierte Empfehlung (neu 2023)
Empfehlungsgrad	Bei geriatrischen Patienten soll eine asymptomatische Bakteriurie nicht behandelt werden.

11.35	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
A		
Evidenzlevel 1a	Quellen: [232] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 12 [4] SIGN 160: S. 27 [3]	
Konsensstärke	100%	

12. Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen

12.1 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.1	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei rezidivierender Zystitis der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen soll vor jeder medikamentösen Langzeitprävention eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung von Risikoverhalten erfolgen.
Evidenzlevel 1++	Quellen: [491], [492] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 29 [3]
Konsensstärke	100%

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung (neu 2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen und mit geringer Flüssigkeitszufuhr (<1,5 Liter pro Tag) soll eine zusätzliche Flüssigkeitszufuhr empfohlen werden, um das Risiko rezidivierender Harnwegsinfektionen zu reduzieren.
Evidenzlevel Ia	Quellen: [493], [494] Leitlinienadaptation: SIGN 160: S. 28 [3] EAU 2023: S. 19 [4]
Konsensstärke	100%

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei häufig rezidivierender Zystitis sollte nicht-geriatrischen Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum OM-89 oral über 3 Monate angeboten werden.
Evidenzlevel la	Quellen: [515, 519-521]
Konsensstärke	94%

3. Alternative Therapieoptionen zur antibiotischen Langzeittherapie bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad C	Um bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis den Einsatz von einer antibiotischen Langzeittherapie möglicherweise zu vermeiden, können Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen alternative Therapieoptionen gemäß Tabelle 22 angeboten werden.
Evidenzlevel für: Cranberries/ Moosbeeren la Topische Östrogenisierung , OM-89, D-Mannose la- MV140, GAG- Schicht Substituenten lla- Methenamin- hippurat EK	<p>Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]</p> <p>Quellen:</p> <p>Cranberries/Moosbeeren: [515], [541], [542], [543], [544], [545], [603]</p> <p>Topische Östrogenisierung (Estriol) (bei postmenopausalen Frauen): [546], [547], [515]</p> <p>OM-89: [515, 519-521]</p> <p>MV140: (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): [523]</p> <p>D-Mannose: [548], [549], [552] (Bezugnahme zu Kranjčec in Kap. 12.6 und 12.9)</p> <p>GAG-Schicht Substituenten: [540]</p> <p>Methenaminhippurat: (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): Expertenkonsens basierend auf [550]</p>
Konsensstärke	100%

4. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.5	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen sollte nach Versagen von Verhaltensänderungen und nicht-antibiotischen Präventionsmaßnahmen sowie bei hohem Leidensdruck der Patientin eine kontinuierliche antibiotische Langzeitprävention über 3 bis 6 Monate angeboten werden.	
Evidenzlevel la	Quellen: [566], [567] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]	
Konsensstärke	100%	

12.6	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr, sollte der Frau in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen als Alternative zur antibiotischen Langzeitprävention eine postkoitale Einmalprävention empfohlen werden.	
Evidenzlevel la	Quellen: [568], [569], [567] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]	
Konsensstärke	100%	

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung	(aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad B	Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden und guter Adhärenz sollte eine selbstinitiierte leitliniengerechte Antibiotikatherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel la	Quellen: [570], [418], [571], [567] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4]	
Konsensstärke	100%	

12.2 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankung

Keine Empfehlungen/ Statements

12.3 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierender Zystitis für Frauen in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

12.8	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine vaginale Rezidivprävention mit 0,5mg Estriol/Tag angeboten werden.
Evidenzlevel la	Quellen: [515], [547], [546] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S.18 [4], NICE (UTI-recurrent) 2018: S. 36 [580]
Konsensstärke	100%

12.4 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

1. Beratung und Verhaltensempfehlungen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

2. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen für jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

12.5 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage

Keine Empfehlungen/ Statements

12.6 Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

1. Nicht-antimikrobielle Präventionsmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

2. Alternative Therapieoption zur antibiotischen Langzeittherapie bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

Keine Empfehlungen/ Statements

3. Antibiotikaauswahl zur Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten mit mehr als zwei behandlungsbedürftigen Systemerkrankungen

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Empfehlungsgrad 0	Für eine antibiotische Langzeitprävention bei geriatrischen Frauen können Trimethoprim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin in niedriger Dosierung eingesetzt werden, unter Beachtung der Kontraindikationen (gemäß Priscus 2.0) und regelmäßiger Evaluation hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen.	

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	(neu 2023)
Evidenzlevel	Quellen: [590], [597], [599], [595]	
1a-		
Konsensstärke	88%	

13. Literatur

1. Johnson, J.R. and T.A. Russo, *Acute Pyelonephritis in Adults*. N Engl J Med, 2018. **378**(1): p. 48-59.
2. Scholes, D., et al., *Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women*. Ann Intern Med, 2005. **142**(1): p. 20-7.
3. (SIGN), H.I.S., *SIGN 160 - Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. A national clinical guideline*. 2020.
4. (EAU), E.A.o.U., *EAU Guidelines on Urological Infections*. 2023.
5. Foxman, B. and R.R. Frerichs, *Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse*. Am J Public Health, 1985. **75**(11): p. 1308-13.
6. Hooton, T.M., et al., *A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women*. N Engl J Med, 1996. **335**(7): p. 468-74.
7. Hooton, T.M., et al., *A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women*. N Engl J Med, 2000. **343**(14): p. 992-7.
8. Scholes, D., et al., *Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women*. J Infect Dis, 2000. **182**(4): p. 1177-82.
9. Schmiemann, G., et al., *Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data*. BMC Prim Care, 2022. **23**(1): p. 204.
10. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. e103-20.
11. Nicolle, L.E., *Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat*. Infect Dis Clin North Am, 2003. **17**(2): p. 367-94.
12. Henderson, J.T., E.M. Webber, and S.I. Bean, *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2019, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
13. Raz, R., et al., *Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel*. J Am Med Dir Assoc, 2001. **2**(6): p. 275-8.
14. Raz, R., *Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management*. Int J Antimicrob Agents, 2003b. **22 Suppl 2**: p. 45-7.
15. Butler, C.C., et al., *Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey*. Br J Gen Pract, 2015. **65**(639): p. e702-7.
16. Gágyor, I., et al., *Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(10): p. 1441-1447.
17. Vik, I., et al., *Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial*. PLoS Med, 2018. **15**(5): p. e1002569.
18. Flower, A., F.L. Bishop, and G. Lewith, *How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on a popular web forum*. BMC Fam Pract, 2014. **15**: p. 162.
19. Kazemier, B.M., et al., *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): p. 1324-33.
20. Nicolle, L.E., *Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women*. Lancet Infect Dis, 2015. **15**(11): p. 1252-4.
21. Naber, K.G., et al., *Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 1164-75.
22. Nyholm, J.L., B.C. Brost, and W.J. Watson, *Maternal hydration status affects renal pelvicalyceal diameter in pregnancy*. Am J Perinatol, 2008. **25**(3): p. 157-9.
23. Brown, M.A., *Urinary tract dilatation in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **164**(2): p. 642-3.
24. Pastore, L.M., et al., *Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation*. J Perinatol, 1999. **19**(7): p. 488-93.

25. Conde-Agudelo, A., J. Villar, and M. Lindheimer, *Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 7-22.
26. Gratacós, E., et al., *Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis*. J Infect Dis, 1994. **169**(6): p. 1390-2.
27. Meis, P.J., et al., *Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(2): p. 590-6.
28. Romero, R., et al., *Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(4): p. 576-82.
29. M, S.O.N., et al., *Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods?* Paediatr Perinat Epidemiol, 2003. **17**(3): p. 226-33.
30. Kass, E.H., *Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy*. Arch Intern Med, 1960. **105**: p. 194-8.
31. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(5): p. 643-54.
32. Elder, H.A., et al., *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): p. 441-62.
33. Hill, J.B., et al., *Acute pyelonephritis in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(1): p. 18-23.
34. Wing, D.A., M.J. Fassett, and D. Getahun, *Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(3): p. 219.e1-6.
35. MacLean, A.B., *Urinary tract infection in pregnancy*. Br J Urol, 1997. **80 Suppl 1**: p. 10-3.
36. Pfau, A. and T. Sacks, *The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman*. J Urol, 1977. **118**(2): p. 292-5.
37. Boyko, E.J., et al., *Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(6): p. 557-64.
38. van der Linden M. W, et al., *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. 2004.*
39. Dicheva, S., *Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport. 2015: p. 107-37.*
40. Mobley, H.L. and C.J. Alteri, *Development of a Vaccine against Escherichia coli Urinary Tract Infections*. Pathogens, 2015. **5**(1).
41. Biggel, M., et al., *Asymptomatic bacteriuria in older adults: the most fragile women are prone to long-term colonization*. BMC Geriatr, 2019. **19**(1): p. 170.
42. Schneeberger, C., et al., *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. **31**(7): p. 1380-5.
43. Raz, R. and W.E. Stamm, *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections*. N Engl J Med, 1993. **329**(11): p. 753-6.
44. den Heijer, C.D., et al., *Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study*. Br J Gen Pract, 2012. **62**(604): p. e780-6.
45. Stamm, W., *Urinary tract infections in young men. In: Bergan T, editor. Urinary tract infections. Basel: Karger. 1997: p. 46-7.*
46. Yoon, B.I., et al., *Clinical courses following acute bacterial prostatitis*. Prostate Int, 2013. **1**(2): p. 89-93.
47. Ulleryd, P., *Febrile urinary tract infection in men*. Int J Antimicrob Agents, 2003. **22 Suppl 2**: p. 89-93.
48. Kunin, C. and R. Fünfstück, *Urinary tract infections. Detection, prevention and management. 5th edition ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1997.*
49. Drekonja, D.M., et al., *Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(1): p. 62-8.
50. Hauner, H., *Deutscher Gesundheitsbericht. 2007: p. 7-11.*
51. Tamayo, T. and W. Rathmann, *Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. . Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes, 2016: p. 9-17.*
52. Flores-Mireles, A.L., et al., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*. Nat Rev Microbiol, 2015. **13**(5): p. 269-84.
53. Geerlings, S.E., et al., *Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus*. Eur J Clin Invest, 2000. **30**(11): p. 995-1001.
54. Harding, G.K., et al., *Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1576-83.

55. Meiland, R., S.E. Geerlings, and A.I. Hoepelman, *Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus*. *Drugs*, 2002. **62**(13): p. 1859-68.
56. Boyko, E.J., et al., *Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(10): p. 1778-83.
57. Geerlings, S.E., et al., *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): p. 535-539.
58. Oelschlaeger, T. and R. Fünfstück, [*Recurrent urinary tract infections in women. Virulence of pathogens and host reaction*]. *Urologe A*, 2006. **45**(4): p. 412, 414-6, 418-20.
59. Zasloff, M., *Why are diabetics prone to kidney infections?* *J Clin Invest*, 2018. **128**(12): p. 5213-5215.
60. Bastien, A., et al., *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**: p. 233-4.
61. Johnsson, K.M., et al., *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. *J Diabetes Complications*, 2013. **27**(5): p. 473-8.
62. Gesellschaft, D.D., *Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie*. 2005.
63. Hammar, N., et al., *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): p. 1287-92.
64. Nephrology, I.S.o., *KDIGO - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. 2012. **2**(1).
65. Nicolle, L.E., et al., *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): p. 1051-6.
66. Fisher, J.F., et al., *Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for Candida urinary tract infections: further favorable experience*. *Clin Microbiol Infect*, 2003. **9**(10): p. 1024-7.
67. Geerlings, S.E., et al., *Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(6): p. 744-9.
68. Gorter, K.J., 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**(4): p. 379-85.
69. Fu, A.Z., et al., *Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes*. *J Diabetes Complications*, 2014. **28**(6): p. 805-10.
70. Kim, G., et al., *Empagliflozin (EMPA) increases genital infections but not urinary tract infections (UTIs) in pooled data from four pivotal phase III trials. Abstract 74-LB*. *Diabetes Care*, 2013. **62**.
71. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(4): p. 323-34.
72. Geriatrie, B., (e.V.): *Weißbuch Geriatrie. Zukunftssicherheit der Geriatrie - Konzept und Bedarfszahlen - Geriatrie Patientinnen und Patienten und ihre spezieifischen Behandlungsbedarfe*. 4. Auflage. Hohlhammer Verlag. 2023.
73. Knottnerus, B.J., et al., *Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections*. *Ann Fam Med*, 2013. **11**(5): p. 442-51.
74. Little, P., et al., *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): p. 606-12.
75. Rothberg, M.B. and J.B. Wong, *All dysuria is local. A cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms*. *J Gen Intern Med*, 2004. **19**(5 Pt 1): p. 433-43.
76. Bent, S., et al., *Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?* *Jama*, 2002. **287**(20): p. 2701-10.
77. Gbinigie, O.A., et al., *Diagnostic value of symptoms and signs for identifying urinary tract infection in older adult outpatients: Systematic review and meta-analysis*. *J Infect*, 2018. **77**(5): p. 379-390.
78. Little, P., et al., *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**(576): p. 495-500.

79. Caljouw, M.A., et al., *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**: p. 57.
80. Hu, K.K., et al., *Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women.* Arch Intern Med, 2004. **164**(9): p. 989-93.
81. Moore, E.E., et al., *Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women.* Obstet Gynecol, 2008. **111**(2 Pt 1): p. 317-23.
82. Giesen, L.G., et al., *Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs.* BMC Fam Pract, 2010. **11**: p. 78.
83. Medina-Bombardó, D. and A. Jover-Palmer, *Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis.* BMC Fam Pract, 2011. **12**: p. 111.
84. Bollestad, M., N. Grude, and M. Lindbaek, *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): p. 57-64.
85. McIsaac, W.J., et al., *The impact of empirical management of acute cystitis on unnecessary antibiotic use.* Arch Intern Med, 2002. **162**(5): p. 600-5.
86. Fihn, S.D., et al., *Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women.* Am J Epidemiol, 1996. **144**(5): p. 512-20.
87. Fihn, S.D., et al., *Association between diaphragm use and urinary tract infection.* Jama, 1985. **254**(2): p. 240-5.
88. Ziaei, S., M. Ninavaei, and S. Faghihzadeh, *Urinary tract infection in the users of depot-medroxyprogesterone acetate.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(10): p. 909-11.
89. Smith, H.S., et al., *Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women.* Clin Infect Dis, 1997. **25**(1): p. 63-8.
90. Bonkat, G., et al., *Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review.* Eur Urol Focus, 2017. **3**(6): p. 535-537.
91. Stein, J.C., et al., *A randomized trial of computer kiosk-expedited management of cystitis in the emergency department.* Academic Emergency Medicine, 2011. **18**(10): p. 1053-9.
92. Aagaard, E.M., et al., *An interactive computer kiosk module for the treatment of recurrent uncomplicated cystitis in women.* J Gen Intern Med, 2006. **21**(11): p. 1156-9.
93. Rastogi, R., et al., *Management of Urinary Tract Infections in Direct to Consumer Telemedicine.* J Gen Intern Med, 2020. **35**(3): p. 643-648.
94. Daumeyer, N.M., et al., *Real-world evidence: Telemedicine for complicated cases of urinary tract infection.* PLoS One, 2023. **18**(2): p. e0280386.
95. Bundesregierung, *Telefonische Krankschreibung soll wieder möglich werden.* <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/telefonische-krankschreibung-1800026>. 2023.
96. Alidjanov, J.F., et al., *New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score.* Urol Int [Internet]. 92, 2014. **2**: p. 230-6.
97. Alidjanov, J.F., et al., *[German validation of the Acute Cystitis Symptom Score].* Urologe A, 2015. **54**(9): p. 1269-76.
98. Piontek, K., et al., *Patient-reported outcome measures for uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review.* Qual Life Res, 2023. **32**(8): p. 2137-2153.
99. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, et al., *Uncomplicated urinary infection in women: diagnosis.* Rev Assoc Med Bras (1992), 2011. **57**(3): p. 255-8.
100. Michigan, U.o., *Faculty Group Practice. Quality Management Programm. Urinary tract infection.* <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti.html>. Urologie Scan 2/4, 2015: p. 265-76.
101. Hooton, T.M., et al., *Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women.* N Engl J Med, 2013. **369**(20): p. 1883-91.
102. Christiaens, T., et al., *Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw.* . Huisarts nu: maandblad van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen., 2000. **29**: p. 282-8.
103. Epp, A., et al., *Recurrent urinary tract infection. SOGC Clinical Practice Guideline No. 250, November 2010. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(11):1082-1090.* J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(1): p. 14.

104. McIsaac, W.J. and C.L. Hunchak, *Overestimation error and unnecessary antibiotic prescriptions for acute cystitis in adult women*. Med Decis Making, 2011. **31**(3): p. 405-11.
105. Park, J.H., et al., *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): p. 1092-7.
106. Xu, R.Y., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis*. BMC Urol, 2014. **14**: p. 45.
107. van Nieuwkoop, C., et al., *Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection*. Clin Infect Dis, 2010. **51**(11): p. 1266-72.
108. Nicolle, L.E., *Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **28 Suppl 1**: p. S42-8.
109. NICE, N.I.f.H.a.C.E.-. *GUIDELINE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline*. 2018d.
110. Parsons, S.R., et al., *Investigation of uncomplicated recurrent urinary tract infections in women*. J Clin Urol, 2016.
111. Santoni, N., et al., *Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics?* Urol Int, 2018. **101**(4): p. 373-381.
112. Schmiemann, G., et al., *Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial*. Bmj, 2023. **383**: p. e076305.
113. van Pinxteren, B., et al., *De standaard en wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 2005(8):341-52)*. Huisarts Wet., 2013b. **56**: p. 270-80.
114. Spahn, M., et al., *Bladder carcinoma during pregnancy*. Urol Int, 2005. **74**(2): p. 153-9.
115. Grette, K., et al., *Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy*. J Obstet Gynaecol, 2020. **40**(6): p. 739-748.
116. McDermott, S., et al., *Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(1): p. 113-9.
117. McDermott, S., et al., *Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections*. J Fam Pract, 2001. **50**(5): p. 433-7.
118. IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 279. *Screening auf asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden. Abschlussbericht S13-02. Version 1.0. Stand 19.02.2015.*
https://www.iqwig.de/download/s13-02_abschlussbericht_bakteriuriescreening-bei-schwangeren.pdf. 2015.
119. Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), et al., *S2k-Leitlinie 024-020 „Prophylaxe der Neugeborenenensepsis – frühe Form – druch Streptokokken der Gruppe B (in Überarbeitung) AWMF-Register Nr. 024/020*. 2016.
120. Bachman, J.W., et al., *A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population*. Jama, 1993. **270**(16): p. 1971-4.
121. Lumbiganon, P., et al., *Reagent strip testing is not sensitive for the screening of asymptomatic bacteriuria in pregnant women*. J Med Assoc Thai, 2002. **85**(8): p. 922-7.
122. Tincello, D.G. and D.H. Richmond, *Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series*. Bmj, 1998. **316**(7129): p. 435-7.
123. O'Leary, B.D., et al., *The prevalence of positive urine dipstick testing and urine culture in the asymptomatic pregnant woman: A cross-sectional study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020. **253**: p. 103-107.
124. Bilsen, M.P., et al., *Current Pyuria Cutoffs Promote Inappropriate Urinary Tract Infection Diagnosis in Older Women*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(12): p. 2070-2076.
125. Graversen, H.V., et al., *Preadmission kidney function and risk of acute kidney injury in patients hospitalized with acute pyelonephritis: A Danish population-based cohort study*. PLoS One, 2021. **16**(3): p. e0247687.
126. Rodhe, N., et al., *Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors*. Fam Pract, 2006. **23**(3): p. 303-7.
127. Medicine, E.C.o.L., *European urinalysis guidelines*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. **231**: p. 1-86.
128. Workowski, K.A. and S.M. Berman, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006*. MMWR Recomm Rep, 2006. **55**(Rr-11): p. 1-94.

129. (DSTIG), D.S.-G., et al., *AWMF S2k Leitlinie Registernummer 059 – 006: Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie* https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-006l_S2k_Sexuell-uebertragbare-Infektionen-Beratung-Diagnostik-Therapie-STI_2019-09.pdf. 2019.
130. (DSTIG), D.S.-G.G.z.F.d.S.G., *Leitfaden STI-Therapie, -Diagnostik und -Prävention. 4. Auflage* https://www.dstig.de/DSTIG-Leitfaden_Auflage_04_2023-2024.pdf. 2023/2024.
131. Krieger, J.N., S.O. Ross, and J.M. Simonsen, *Urinary tract infections in healthy university men*. *J Urol*, 1993. **149**(5): p. 1046-8.
132. Hummers-Pradier, E., et al., *Urinary tract infection in men*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004. **42**(7): p. 360-6.
133. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *NICE guideline: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing* <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>. 2018a.
134. MacKenzie, K.R. and J.J. Aning, *Managing lower urinary tract symptoms in men*. *Practitioner*, 2016. **260**(1792): p. 11-6, 2.
135. May, M., et al., *Post-void residual urine as a predictor of urinary tract infection--is there a cutoff value in asymptomatic men?* *J Urol*, 2009. **181**(6): p. 2540-4.
136. Nickel, J.C., et al., *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**(1): p. 119-24.
137. Nickel, J.C., *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. 1992.
138. Weidner, W. and R.U. Anderson, *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**: p. S91-5.
139. Fünfstück, R., et al., *[Urinary tract infections: cystitis, pyelonephritis, urosepsis]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. **137**(5): p. 198-201.
140. Johansen, T.E., et al., *Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system*. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. **38 Suppl**: p. 64-70.
141. van Buul, L.W., et al., *The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure*. *J Am Med Dir Assoc*, 2018. **19**(9): p. 757-764.
142. Went, P.B., *Richtlijn urineweginfecties*. Utrecht: NVVA. 2006.
143. Eriksen, S.V., *Can we trust urine dipsticks?* <https://sykepleien.no/en/forskning/2017/01/can-we-trust-urine-dipsticks>. 2016.
144. Gbinigie, O.A., et al., *Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review*. *BMC Geriatr*, 2019. **19**(1): p. 190.
145. Mody, L.M.D.M. and M.M.D. Juthani-Mehta, *Urinary Tract Infections in Older Women: A Clinical Review*. *JAMA*, 2014. **311**(8): p. 844-854.
146. Arslan, H., et al., *Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey*. *J Antimicrob Chemother*, 2005. **56**(5): p. 914-8.
147. Marques, L.P., et al., *Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women*. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2012. **16**(5): p. 436-41.
148. Juthani-Mehta, M., et al., *Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009. **57**(6): p. 963-70.
149. Mody, L. and M. Juthani-Mehta, *Urinary tract infections in older women: a clinical review*. *Jama*, 2014. **311**(8): p. 844-54.
150. Marques, L.P., et al., *Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women*. *Braz J Infect Dis*, 2012. **16**(5): p. 436-41.
151. Sundvall, P.D. and R.K. Gunnarsson, *Evaluation of dipstick analysis among elderly residents to detect bacteriuria: a cross-sectional study in 32 nursing homes*. *BMC Geriatr*, 2009. **9**: p. 32.
152. Aune, A., et al., *Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women*. *Scand J Prim Health Care*, 1998. **16**(1): p. 37-9.

153. Sundvall, P.D., et al., *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 Geriatr, 2014. **14**: p. 88.
154. Kouri, T., et al., *European urine analysis guidelines*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. **60**: p. 1-96.
155. Kouri, T., et al., *DRAFT - The EFLM European Urinalysis Guideline - Update 2023* https://www.hdmbim.hr/images/vijesti/-2023/31-01/EFLM_European_Urinalysis_Guidelines_Draft.pdf. 2023
156. Aspevall, O., et al., *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): p. 173-8.
157. Pezzlo, M., *Urine culture procedure*. In: HDI, editor. *Microbiology procedures handbook*. 2 ed. Washington D.C.: American Society of Microbiology. . 2004: p. 3-12.
158. Clarridge, J., J.A. Johnson, and M.T. Pezzlo, *Cumitech 2B. Laboratory diagnosis of urinary tract infections*. In: Weissfeld A, editor. Washington D.C.: American Society of Microbiology. 1998.
159. Naber, K.G., 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): p. 576-88.
160. Stamm, W.E., et al., *Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women*. N Engl J Med, 1982. **307**(8): p. 463-8.
161. Warren, J.W., et al., *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): p. 745-58.
162. Schmiemann, G., J. Noll, and F. Hoffmann, *[Resistance testing for urinary tract infections. A barrier to guideline implementation]*. Urologe A, 2016. **55**(4): p. 514-9.
163. Eisenstadt, J. and J.A. Washington, *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: p. 29-66.
164. Pattaragarn, A. and U.S. Alon, *Urinary tract infection in childhood. Review of guidelines and recommendations*. Minerva Pediatr, 2002. **54**(5): p. 401-13.
165. Baerheim, A., A. Digranes, and S. Hunskaar, *Evaluation of urine sampling technique: bacterial contamination of samples from women students*. Br J Gen Pract, 1992. **42**(359): p. 241-3.
166. Baerheim, A. and E. Laerum, *Home-voided urine specimens in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens*. Scand J Prim Health Care, 1990. **8**(4): p. 207-11.
167. Lifshitz, E. and L. Kramer, *Outpatient urine culture: does collection technique matter?* Arch Intern Med, 2000. **160**(16): p. 2537-40.
168. Llor, C., et al., *Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review*. Fam Pract, 2022. **40**(1): p. 176-182.
169. Naber, K.G., *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*.
170. Norden, C.W. and E.H. Kass, *Bacteriuria of pregnancy--a critical appraisal*. Annu Rev Med, 1968. **19**: p. 431-70.
171. Lipsky, B.A., et al., *Is the clean-catch midstream void procedure necessary for obtaining urine culture specimens from men?* Am J Med, 1984. **76**(2): p. 257-62.
172. Lipsky, B.A., et al., *Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation*. J Infect Dis, 1987. **155**(5): p. 847-54.
173. Bradbury, S.M., *Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean?* J R Coll Gen Pract, 1988. **38**(313): p. 363-5.
174. Morris, R.W., M.R. Watts, and D.S. Reeves, *Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual*. Lancet, 1979. **2**(8134): p. 158-9.
175. Holm, A. and R. Aabenhus, *Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review*. BMC Fam Pract, 2016. **17**: p. 72.
176. Schubert, S., et al., *MIQ 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. 2020.

177. (DGKL), D.G.f.K.C.u.L., *Qualität diagnostischer Proben. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.* . 2003.
178. Beer, J.H., et al., *False positive results for leucocytes in urine dipstick test with common antibiotics.* *Bmj*, 1996. **313**(7048): p. 25.
179. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) and D.G.f.K.C.u.L.e.V. (DGKL), *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen.* AWMF-Register-Nr. 115/001 https://register.awmf.org/assets/guidelines/115-001/S2k_Rationelle_Labordiagnostik_Abkl%C3%A4rung_Nierensch%C3%A4digungen_Nierenerkrankungen_2021-09_01.pdf. 2021.
180. Meister, L., et al., *History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection.* *Acad Emerg Med*, 2013. **20**(7): p. 631-45.
181. Huppert, J.S., et al., *Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI?* *J Adolesc Health*, 2007. **40**(5): p. 418-24.
182. Little, P., et al., *Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study.* *Health Technol Assess*, 2009. **13**(19): p. iii-iv, ix-xi, 1-73.
183. Whiting, P., et al., *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): p. 4.
184. Beyer, A.K., G.C.C. Currea, and A. Holm, *Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice - a systematic review.* *Scand J Prim Health Care*, 2019. **37**(3): p. 373-379.
185. Winkens, R., H. Nelissen-Arets, and E. Stobberingh, *Validity of the urine dipstick under daily practice conditions.* *Fam Pract*, 2003. **20**(4): p. 410-2.
186. Coulthard, M.G., et al., *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): p. 823-9.
187. Wilson, M.L. and L. Gaido, *Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients.* *Clin Infect Dis*, 2004. **38**(8): p. 1150-8.
188. Bjerrum, L., P. Grinsted, and P. Søgaard, *[Can we rely on the results of urine microscopy and culture when tests are performed in general practice?].* *Ugeskr Laeger*, 2002. **164**(14): p. 1927-30.
189. McNair, R.D., et al., *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): p. 1076-9.
190. Novak, R., K. Powell, and N. Christopher, *Optimal diagnostic testing for urinary tract infection in young children.* *Pediatr Dev Pathol*, 2004. **7**(3): p. 226-30.
191. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis.* *Pediatrics*, 1999. **104**(5): p. e54.
192. Leman, P., *Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department.* *Eur J Emerg Med*, 2002. **9**(2): p. 141-7.
193. Holm, A., et al., *Availability of point-of-care culture and microscopy in general practice - does it lead to more appropriate use of antibiotics in patients with suspected urinary tract infection?* *Eur J Gen Pract*, 2020. **26**(1): p. 175-181.
194. Mignini, L., et al., *Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy.* *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(2 Pt 1): p. 346-52.
195. Hullegie, S., et al., *Clinicians' interpretations of point of care urine culture versus laboratory culture results: analysis from the four-country POETIC trial of diagnosis of uncomplicated urinary tract infection in primary care.* *Fam Pract*, 2017. **34**(4): p. 392-399.
196. Zaman, Z., et al., *Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser.* *Clin Chim Acta*, 2010. **411**(3-4): p. 147-54.
197. Jolkkonen, S., et al., *Screening of urine samples by flow cytometry reduces the need for culture.* *J Clin Microbiol*, 2010. **48**(9): p. 3117-21.
198. Kadkhoda, K., et al., *UF-1000i flow cytometry is an effective screening method for urine specimens.* *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011. **69**(2): p. 130-6.
199. Lawrentschuk, N., et al., *Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection.* *Int J Urol*, 2006. **13**(4): p. 350-3.

200. van Haarst, E.P., et al., *Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections*. *Urology*, 2001. **57**(6): p. 1068-72.
201. Fowler, J.E., Jr. and E.T. Pulaski, *Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(8): p. 462-5.
202. Christiaens, T.C., et al., *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): p. 729-34.
203. Richards, D., et al., *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): p. 143.
204. Paavonen, J. and W. Eggert-Kruse, *Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction*. *Hum Reprod Update*, 1999. **5**(5): p. 433-47.
205. McIsaac, W.J., R. Moineddin, and S. Ross, *Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(20): p. 2201-6.
206. Bent, S. and S. Saint, *The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis*. *Am J Med*, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 20s-28s.
207. Hummers-Pradier, E., et al., *Management of urinary tract infections in female general practice patients*. *Fam Pract*, 2005. **22**(1): p. 71-7.
208. Nys, S., et al., *Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture*. *J Antimicrob Chemother*, 2006. **57**(5): p. 955-8.
209. Schmiemann, G., et al., *Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data*. *Bmc Primary Care*, 2022. **23**(1).
210. Klingeberg, A., et al., *Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection*. *Dtsch Arztebl Int*, 2018. **115**(29-30): p. 494-500.
211. Wagenlehner, F.M., et al., *[Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study]*. *Urologe A*, 2010. **49**(2): p. 253-61.
212. Salm, J., et al., *High antimicrobial resistance in urinary tract infections in male outpatients in routine laboratory data, Germany, 2015 to 2020*. *Eurosurveillance*, 2022. **27**(30).
213. Stoltidis-Claus, C., et al., *Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021*. *Euro Surveill*, 2023. **28**(19).
214. Goldstein, F.W., *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): p. 112-7.
215. Hryniewicz, K., et al., *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland*. *J Antimicrob Chemother*, 2001. **47**(6): p. 773-80.
216. Zhanel, G.G., 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): p. 1089-92.
217. Kresken, M., et al., *Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in Escherichia coli Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20*. *Antibiotics-Basel*, 2022. **11**(6).
218. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. *Clin Infect Dis*, 2011. **52**(5): p. e103-20.
219. Wagenlehner, F.M. and G. Schmiemann, *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*, D.G.f.U.e.V. (DGU), et al., Editors. 2017.
220. Schmiemann, G., et al., *Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study*. *BMC Urol*, 2012. **12**: p. 33.
221. (CLSI), C.L.S.I., *Global Laboratory Standards for a Healthier World* <https://clsi.org/>. 2023.
222. (EUCAST), E.C.o.A.S.T., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* <https://www.eucast.org/>. 2023.
223. Kahlmeter, G., *An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project*. *J Antimicrob Chemother*, 2003b. **51**(1): p. 69-76.

224. Alós, J.I., et al., *Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(3): p. 199-203.
225. Chulain, M.N., et al., *Antimicrobial resistance in E.coli associated with urinary tract infection in the west of Ireland*. Ir J Med Sci, 2005. **174**(4): p. 6-9.
226. Goettsch, W.G., R. Janknegt, and R.M. Herings, *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): p. 184-9.
227. Kahlmeter, G., P. Menday, and O. Cars, *Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection*. J Antimicrob Chemother, 2003. **52**(6): p. 1005-10.
228. Hummers-Pradier, E., et al., *Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients*. Scand J Infect Dis, 2005. **37**(4): p. 256-61.
229. Grude, N., et al., *Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment*. Scand J Prim Health Care, 2005. **23**(2): p. 115-9.
230. Kerrn, M.B., et al., *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): p. 513-6.
231. Kresken, M., B. Körber-Irrgang, and K.G. Naber, *In-vitro-Aktivität von Nitroxolin gegen Escherichia coli und andere uropathogene Erreger – klinischer Stellenwert*. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 2015. **44**: p. 1-6.
232. Köves, B., et al., *Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel*. Eur Urol, 2017. **72**(6): p. 865-868.
233. Kaußner, Y., et al., *Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis*. Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(12): p. 1558-1566.
234. Konwar, M., et al., *Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis*. J Chemother, 2022. **34**(3): p. 139-148.
235. Falagas, M.E., et al., *Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(9): p. 1862-77.
236. Iarikov, D., et al., *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**(4): p. 433-58.
237. Alfaresi M, Hassan K, and A. R.M.H., *Single-Dose Fosfomycin Trometamol Versus Other Antimicrobial Regimens For Treatment Of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection: A Systematic Review And Meta-Analysis*. The Open Microbiology Journal, 2019. **13**: p. 193-199.
238. Cai, T., et al., *Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis*. J Urol, 2020. **203**(3): p. 570-8.
239. Wang, T., et al., *Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **56**(1): p. 106018.
240. Van Pienbroek, E., et al., *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): p. 257-62.
241. Spencer, R.C., D.J. Moseley, and M.J. Greensmith, *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**: p. 121-9.
242. Porreca, A., et al., *The Clinical Efficacy of Nitrofurantoin for Treating Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults: A Systematic Review of Randomized Control Trials*. Urol Int, 2021. **105**(7-8): p. 531-540.
243. Kim, D.K., et al., *Reappraisal of the treatment duration of antibiotic regimens for acute uncomplicated cystitis in adult women: a systematic review and network meta-analysis of 61 randomised clinical trials*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(9): p. 1080-1088.

244. Naber, K.G., et al., *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**: p. 628.
245. Nicolle, L.E., et al., *Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women*. Scand J Infect Dis, 2002. **34**(7): p. 487-92.
246. Pinart, M., et al., *Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis*. Int J Infect Dis, 2017. **58**: p. 96-109.
247. Katchman, E.A., et al., *Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis*. Am J Med, 2005. **118**(11): p. 1196-207.
248. Hooton, T.M., P.L. Roberts, and A.E. Stapleton, *Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial*. Jama, 2012. **307**(6): p. 583-9.
249. Hooton, T.M., et al., *Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women*. Antimicrob Agents Chemother, 1991. **35**(7): p. 1479-83.
250. (DGI), D.G.f.I.e.V., *S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. 2018.
251. Bleidorn, J., et al., *Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial*. BMC Med, 2010. **8**: p. 30.
252. Falagas, M.E., et al., *Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Infect, 2009. **58**(2): p. 91-102.
253. Lyu, J., et al., *Sanjin tablet combined with antibiotics for treating patients with acute lower urinary tract infections: A meta-analysis and GRADE evidence profile*. Exp Ther Med, 2020. **19**(1): p. 683-695.
254. Carey, M.R., et al., *Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review*. J Gen Intern Med, 2020. **35**(6): p. 1821-1829.
255. Ong Lopez, A.M.C., et al., *Symptomatic treatment (using NSAIDs) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 619.
256. Carey, M.R., et al., *Is non-steroidal anti-inflammatory therapy non-inferior to antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infections: a systematic review*. J Gen Intern Med, 2020. **35**(6): p. 1821-9.
257. Parazzini, F., et al., *Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review)*. Biomed Rep, 2022. **17**(2): p. 69.
258. Gágyor, I., et al., *Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial*. Bmj, 2015. **351**: p. h6544.
259. Kronenberg, A., et al., *Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial*. Bmj, 2017. **359**: p. j4784.
260. Wagenlehner, F.M., et al., *Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial*. Urol Int, 2018. **101**(3): p. 327-336.
261. Naber, K.G., et al., *Korrelation zwischen Laboraten und der klinischen Wirksamkeit am Beispiel von s-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. 1980.
262. Kresken, M., et al., *Resistance to Mecillinam and Nine Other Antibiotics for Oral Use in Escherichia coli Isolated from Urine Specimens of Primary Care Patients in Germany, 2019/20*. Antibiotics (Basel), 2022. **11**(6).
263. Raz, R., 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): p. 1165-9.
264. Mann, N.K., et al., *Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0. Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste*

- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/229048/Potenziell-inadaequante-Medikation-fuer-aeltere-Menschen-PRISCUS-2-0>. Dtsch Arztebl Int, 2023. **120**: p. 3-10.
265. Lutters, M. and N.B. Vogt-Ferrier, *Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. Cd001535.
266. Gonzalez-Garay, A., et al., *Efficacy and safety of quinolones for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a network meta-analysis*. Int Urogynecol J, 2021. **32**(1): p. 3-15.
267. Konwar, M., et al., *Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - a systematic review and meta-analysis*. J Chemother, 2022. **34**(3): p. 139-48.
268. Porreca, A., et al., *The clinical efficacy of nitrofurantoin for treating uncomplicated urinary tract infection in adults: a systematic review of randomized control trials*. Urol Int, 2021. **105**(7-8): p. 531-40.
269. BfArM, *Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. Wirkstoff: Fluorchinolone*. . 2019a.
270. BfArM, *Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Antibiotika: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. Wirkstoff: Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin*. . 2023.
271. Agency, E.M., *Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf. 2019.
272. Costelloe, C., et al., *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **340**: p. c2096.
273. Gyssens, I.C., *Antibiotic policy*. Int J Antimicrob Agents, 2011. **38 Suppl**: p. 11-20.
274. de With, K., *[Antibiotic stewardship: Measures for optimization of antibacterial therapy]*. Internist (Berl), 2015. **56**(11): p. 1264-70.
275. Hand, K., *Antibiotic stewardship*. Clin Med (Lond), 2013. **13**(5): p. 499-503.
276. Hillier, S., et al., *Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(1): p. 92-9.
277. Paterson, D.L., *"Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 4**: p. S341-5.
278. Rice, L.B., *The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(4): p. 491-6.
279. G-BA, *Pressemitteilung - Arzneimittel: Der G-BA stuft drei Arzneimittel als Reserveantibiotika ein*. 2022a.
280. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5701/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftolozan-Tazobactam_D-815_BAnz.pdf. 2022e.
281. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*. 2022d.
282. G-BA, *Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger)*
https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-753/2022-05-05_Geltende%20Fassung_Cefiderocol_D-741.pdf. 2022c.
283. G-BA, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)*
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5699/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_BAnz.pdfBeschluss. 2022b.

284. Gottesman, B.S., et al., *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): p. 869-75.
285. MacDougall, C. and R.E. Polk, *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 638-56.
286. Seppälä, H., et al., *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland*. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med, 1997. **337**(7): p. 441-6.
287. Leverstein-van Hall, M.A., et al., *Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. **20**(11): p. 785-91.
288. Owens, R.C., Jr., et al., *Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 1**: p. S19-31.
289. Baines, S.D., et al., *Mecillinam: a low-risk antimicrobial agent for induction of Clostridium difficile infection in an in vitro human gut model*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(4): p. 838-9.
290. Pépin, J., 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): p. 1254-60.
291. Slimings, C. and T.V. Riley, *Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(4): p. 881-91.
292. Edlund, C., et al., *The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(3): p. 390-400.
293. Price, J., et al., *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**(8): p. 1297-302.
294. Dancer, S.J., et al., *Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 137-42.
295. Feazel, L.M., et al., *Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(7): p. 1748-54.
296. Vogel, F., et al., *Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone*. . Arzneimitteltherapie. , 2005(23): p. 130-6.
297. (PEG), P.-E.-G.f.C.e.V. and B.f.V.u.L. (bvl), *GERMAP 2015: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland* <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf>. 2015.
298. Garneau-Tsodikova, S. and K.J. Labby, *Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives*. Medchemcomm, 2016. **7**(1): p. 11-27.
299. Gajamer, V.R., et al., *High prevalence of carbapenemase, AmpC β -lactamase and aminoglycoside resistance genes in extended-spectrum β -lactamase-positive uropathogens from Northern India*. J Glob Antimicrob Resist, 2020. **20**: p. 197-203.
300. Piroth, L., et al., *Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value?* Clin Infect Dis, 1998. **27**(1): p. 76-80.
301. Huang, Y., S. Zhuang, and M. Du, *Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China*. Infection, 2007. **35**(5): p. 339-45.
302. Wener, K.M., et al., *Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(5): p. 2010-6.
303. Espinal, P., et al., *Genomics of Klebsiella pneumoniae ST16 producing NDM-1, CTX-M-15, and OXA-232*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(3): p. 385.e1-385.e5.
304. Hooton, T.M., et al., *Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial*. Jama, 2005. **293**(8): p. 949-55.

305. Hanretty, A.M. and J.C. Gallagher, *Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. *Pharmacotherapy*, 2018. **38**(6): p. 674-687.
306. Cattrall, J.W.S., A.V. Robinson, and A. Kirby, *A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018. **37**(12): p. 2285-2291.
307. Gupta, N., et al., *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention*. *Clin Infect Dis*, 2011. **53**(1): p. 60-7.
308. Kaase, M., [Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. **55**(11-12): p. 1401-4.
309. (RKI), R.K.I., *Epidemiologisches Bulletin - Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger*. *Epidemiologisches Bulletin* 2023. **27**.
310. 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 bacterial resistance, 2001 to 2008*. *Crit Care*, 2010. **14**(3): p. R113.
311. Torres-Gonzalez, P., et al., *Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0139883.
312. Tacconelli, E., *Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings*. *Curr Opin Infect Dis*, 2009. **22**(4): p. 352-8.
313. Kresken, M., et al., *Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie. 2. Kapitel der S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung*. <https://www.egms.de/static/pdf/journals/id/2020-8/id000062.pdf>. *GMS Infectious Disease*, 2020. **8**: p. 1-25.
314. Klare, I., et al., [Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. **55**(11-12): p. 1387-400.
315. Calbo, E., 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): p. 780-3.
316. Graffunder, E.M., et al., *Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital*. *J Antimicrob Chemother*, 2005. **56**(1): p. 139-45.
317. Martínez, J.A., 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): p. 1082-5.
318. Rodríguez-Baño, J., 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): p. 37-45.
319. Ena, J., et al., *Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. *Urology*, 2006. **68**(6): p. 1169-74.
320. Wen, Z., et al., *Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria*. *Microbes Infect*, 2010. **12**(10): p. 710-5.
321. Lee, J., et al., *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): p. 629-37.
322. Rahal, J.J., et al., *Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella*. *Jama*, 1998. **280**(14): p. 1233-7.
323. Tängdén, T., et al., *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*, 2011. **66**(5): p. 1161-7.
324. Bassetti, M., et al., *Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the intensive care unit*. *J Chemother*, 2009. **21**(6): p. 633-8.
325. May, A.K., et al., *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): p. 259-64.

326. Scholz, H. and K.G. Naber, [Classification of oral cephalosporins. Expert group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG)]. *Med Monatsschr Pharm.*, 2000. **23**((1)): p. 2-5.
327. Naber, K.G. and E.M. Koch, *Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women*. *Infection*, 1993. **21**(1): p. 34-9.
328. (NAK), N.A.-S.-K., *Resistenztestung und Antibiotika-Dosierung*. 2021.
329. Kavatha, D., et al., *Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. **47**(3): p. 897-900.
330. Naber, K.G. and W. Hauke, *Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.* . *Chemother J.*, 2001. **10**: p. 29-34.
331. Madsen, P.O., *Treatment of urinary tract infections with cefotaxime: noncomparative and prospective comparative trials*. *Rev Infect Dis*, 1982. **4 Suppl**: p. S416-20.
332. Bernstein Hahn, L., et al., *Ceftriaxone, a new parenteral cephalosporin, in the treatment of urinary tract infections*. *Chemotherapy*, 1981. **27 Suppl 1**: p. 75-9.
333. Frimodt-Møller, P.C. and P.O. Madsen, *Ceftazidime, a new cephalosporin in the treatment of complicated urinary tract infections: a comparative study with tobramycin*. *J Urol*, 1983. **130**(4): p. 796-7.
334. IQWIG, *IQWIG-Berichte - Nr. 1399: Ceftazidim/Avibactam (bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1c SGB V (11.8.2022)*. 2022.
335. Carmeli, Y., et al., *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): p. 661-673.
336. Wagenlehner, F.M., et al., *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): p. 754-762.
337. Portsmouth, S., et al., *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. *Lancet Infect Dis*, 2018. **18**(12): p. 1319-1328.
338. FDA, *Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. (Content current as of: 03/08/2018)* <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>. 2023.
339. Jacoby, G.A., *Mechanisms of resistance to quinolones*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41 Suppl 2**: p. S120-6.
340. Robicsek, A., G.A. Jacoby, and D.C. Hooper, *The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance*. *Lancet Infect Dis*, 2006. **6**(10): p. 629-40.
341. Robicsek, A., et al., *Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase*. *Nat Med*, 2006. **12**(1): p. 83-8.
342. Périchon, B., P. Courvalin, and M. Galimand, *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): p. 2464-9.
343. Yamane, K., et al., *New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical isolate*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. **51**(9): p. 3354-60.
344. Willemsen, I., et al., *Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. **54**(9): p. 3763-9.
345. MacDougall, C., et al., *Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in Staphylococcus aureus and Escherichia coli in 17 US hospitals*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(4): p. 435-40.
346. Weber, S.G., et al., *Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients*. *Emerg Infect Dis*, 2003. **9**(11): p. 1415-22.
347. ANSM., *Furadantine® 50 mg gélule (nitrofurantoiné): Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) - Lettre aux professionnels de santé (01/04/2014)*. 2014.
348. Rodríguez-Baño, J., et al., *Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*, 2008. **14**(2): p. 180-3.

349. Briasoulis, A., V. Agarwal, and W.J. Pierce, *QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications*. *Cardiology*, 2011. **120**(2): p. 103-10.
350. BfARM, *Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem Wirkstoffe: Fluorchinolone, Chinolone* https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html. 2019b.
351. Richard GA, et al., *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**: p. 323-9.
352. (RKI), R.K.I., *ARS - Antibiotika-Resistenz-Sureveillance* <https://ars.rki.de>: www.
353. Arca, P., G. Reguera, and C. Hardisson, *Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey*. *J Antimicrob Chemother*, 1997. **40**(3): p. 393-9.
354. Nilsson, A.I., et al., *Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. **47**(9): p. 2850-8.
355. Oteo, J., et al., *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): p. 2459-63.
356. BfArM, *Fosfomycin: Empfehlungen zur Anwendungseinschränkung. Wirkstoff: Fosfomycin*. 2022.
357. Kahlmeter, G., *Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study*. *Int J Antimicrob Agents*, 2003a. **22 Suppl 2**: p. 49-52.
358. Bergan, T., *Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomycin trometamol and duration of urinary antibacterial activity*. *Infection*, 1990. **18 Suppl 2**: p. S65-9.
359. Marchese, A., et al., *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**: p. 53-9.
360. Cozzarelli, N.R., et al., *Growth stasis by accumulated L-alpha-glycerophosphate in Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 1965. **90**(5): p. 1325-9.
361. Lecomte, F. and F.A. Allaert, *Le traitement monodose de la cystite par fosfomycin trometamol. Analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades*. *Médecine et Maladies infectieuses*, 1996. **26**: p. 338-43.
362. Minassian, M.A., et al., *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): p. 39-47.
363. Stein, G.E., *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): p. 1864-72.
364. Schulz, G.S., et al., *Single-dose antibiotic therapy for urinary infections during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022. **159**(1): p. 56-64.
365. Fachinformation, *Fachinformation Monuril 3000 mg Granulat (Stand 09.2021)* <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/fosfomycinaristo.pdf>. 2021.
366. Fachinformation, *Nitrofurantoin ratiopharm - 100 mg Retardkapseln Stand August 2019*. 2019a.
367. Pharmakoepidemiologie, U.H.-A.k.P.u., *DOSING - Informationen zur korrekten und sicheren Arzneimittel-Anwendung* <https://www.dosing.de/>. 1998 - 2023.
368. Fachinformation, *Nitrofurantoin. Stand 09.05.2019*. 2019b.
369. Huttner, A., et al., *Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. *J Antimicrob Chemother*, 2015. **70**(9): p. 2456-64.
370. DAZ.ONLINE, *Arzneimittel und Therapie. Diese Arzneimittel „gehen auf die Leber“. Bei welchen Wirkstoffen es sich lohnt, im Beratungsgespräch auf die Risiken hinzuweisen*. 2019.
371. 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. 2012.
372. FDA, *MACROBID - nitrofurantoin monohydrate and nitrofurantoin, macrocrystalline capsule Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020064s019lbl.pdf. 2009.

373. FDA.gov, *Produktioninformation Macrobid® (Nitrofurantoin Capsules, USP)(monohydrate/macrocystals)*
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020064Orig1s029lbl.pdf.
2020/21.
374. Gupta, K., et al., *Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women*. Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2207-12.
375. Ärzteschaft, *Add. Mitteilungen "Aus der UAW-Datenbank": Lungenfibrose nach Nitrofurantoin*. Deutsches Ärzteblatt, 2007(104:A-2149, B-1902, C-838).
376. Bobbak, V., *Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity: A Brief Review*. The Internet Journal of Pulmonary Medicine, 2006. **6**(2).
377. Holmberg, L., et al., *Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports*. Am J Med, 1980. **69**(5): p. 733-8.
378. Holmberg, L. and G. Boman, *Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976*. Eur J Respir Dis, 1981. **62**(3): p. 180-9.
379. Linnebur, S.A. and B.L. Parnes, *Pulmonary and hepatic toxicity due to nitrofurantoin and fluconazole treatment*. Ann Pharmacother, 2004. **38**(4): p. 612-6.
380. Micromedex, *Solutions - Truven health Analytics*. 2016.
381. Apotheke-adhoc, *Nitrofurantoin vs. Fosfomycin: Was ist effektiver?*. 2018.
382. Fachinformation, *Nitroxolin*. Stand 17.8.2020. 2020.
383. Franz, M., *Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung*. Z Allg Med., 1992. **68**: p. 526-30.
384. Amgar, A., C. Bonissol, and B. Stoiljkovic, *Activity in vitro of urine samples from patients treated by nitroxoline against mycoplasmas*. J Chemother, 1989. **1**(4 Suppl): p. 226-8.
385. Bourlioux, P. and A. Amgar, *Multicenter study of the resistance to seven antibiotics of pathogens recovered from urinary tract infections*. Sem Hôp Paris, 1988. **64**: p. 86-90.
386. Focht, J. and K. Noesner, *In-vitro Aktivität von Nitroxolin gegen Candida*. Extracta Urologica 1995. **18**: p. 26-27.
387. Wagenlehner, F.M., et al., *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**(2): p. 713-21.
388. Fraser, R.S. and J. Creanor, *Rapid and selective inhibition of RNA synthesis in yeast by 8-hydroxyquinoline*. Eur J Biochem, 1974. **46**(1): p. 67-73.
389. Bourlioux, P., et al., *[Inhibition of bacterial adherence by nitroxoline on cellular adhesion and on urinary catheter surfaces]*. Pathol Biol (Paris), 1989. **37**(5): p. 451-4.
390. Karam, D., A. Amgar, and P. Bourlioux, *[Inhibition of bacterial adherence of uropathogenic Escherichia coli strains by the urine of patients treated with nitroxoline]*. Pathol Biol (Paris), 1988. **36**(5): p. 452-5.
391. Bergogne-Berezin, E., G. Berthelot, and C. Muller-Serieys, *[Present status of nitroxoline]*. Pathol Biol (Paris), 1987. **35**(5 Pt 2): p. 873-8.
392. Dewar, S., L.C. Reed, and R.J. Koerner, *Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(2): p. 303-8.
393. Nicolle, L.E., *Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46 Suppl 1**: p. 35-9; discussion 63-5.
394. Plambeck, L., et al., *In vitro activity of mecillinam, temocillin and nitroxoline against MDR Enterobacterales*. JAC Antimicrob Resist, 2022. **4**(3): p. dlac059.
395. (EUCAST), E.C.o.A.S.T., *Breakpoints for temocillin - Addendum (April 2020) to EUCAST breakpoint tables v. 10.0. Breakpoints to be included in EUCAST breakpoint tables v 11.0, January 2021*. 2020.
396. Smilack, J.D., *Trimethoprim-sulfamethoxazole*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(7): p. 730-4.
397. Huovinen, P., *Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(11): p. 1608-14.
398. Duffy, M.A., et al., *Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis*. Br J Gen Pract, 2013. **63**(609): p. e238-43.
399. Steinke, D.T., et al., *Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples*. J Antimicrob Chemother, 1999. **43**(6): p. 841-3.
400. Steinke, D.T., et al., *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): p. 781-7.

401. Metlay, J.P., B.L. Strom, and D.A. Asch, *Prior antimicrobial drug exposure: a risk factor for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant urinary tract infections*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(4): p. 963-70.
402. Wright, S.W., K.D. Wrenn, and M.L. Haynes, *Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates*. J Gen Intern Med, 1999. **14**(10): p. 606-9.
403. Reves, R.R., et al., *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): p. 1429-34.
404. Sotto, A., et al., *Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(2): p. 438-44.
405. Beerepoot, M.A., 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): p. 704-12.
406. Sundqvist, M., et al., *Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(2): p. 350-60.
407. Gołębiewski, M., 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): p. 3789-95.
408. Fachinformation, *Trimethoprim*. Stand 6.3.2023. 2023a.
409. Fachinformation, *Sulfamethoxazol*. Stand 7.2.2023. 2023b.
410. Muanda, F.T., O. Sheehy, and A. Bérard, *Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study*. Br J Clin Pharmacol, 2018. **84**(6): p. 1198-1205.
411. FDA.GOV, *Pregnancy Registry Information for Health Professionals*. 2023.
412. Charité, D.d., *EMBRYOTOX*.
413. Gradl, G., et al., *Quality Appraisal of Ambulatory Oral Cephalosporin and Fluoroquinolone Use in the 16 German Federal States from 2014-2019*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(7).
414. Eckardt, K.U., et al., *[Nomenclature for kidney function and kidney diseases - Improving assessment and prognosis through precision and comprehensibility]*. Dtsch Med Wochenschr, 2022. **147**(21): p. 1398-1406.
415. Scherberich, J.E., R. Fünfstück, and K.G. Naber, *Urinary tract infections in patients with renal insufficiency and dialysis - epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment*. GMS Infect Dis, 2021. **9**: p. Doc07.
416. Czock, D., et al., *[Dose adjustment of anti-infective drugs in patients with renal failure and renal replacement therapy in intensive care medicine : Recommendations from the renal section of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018. **113**(5): p. 384-392.
417. GmbH, E.P., *Fachinformation: Temopen*
<https://data-storage.live/data/unsec/fi-temopen1g.pdf>. 2021.
418. Schaeffer, A.J. and B.A. Stuppy, *Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections*. J Urol, 1999. **161**(1): p. 207-11.
419. Köves, B., *Asymptomatic Bacteriuria: To Treat or Not To Treat. Pro Treatment*. Eur Urol Focus, 2019. **5**(1): p. 13-14.
420. Forde, B.M., et al., *Population dynamics of an Escherichia coli ST131 lineage during recurrent urinary tract infection*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 3643.
421. Wagenlehner, F., et al., *[Therapy of cystitis with nitroxoline-NitroxWin : Prospective, multicenter, non-interventional study and microbiological resistance surveillance]*. Urologie, 2023.
422. Bonkat, G., A. Pilatz, and F. Wagenlehner, *Time to Adapt Our Practice? The European Commission Has Restricted the Use of Fluoroquinolones since March 2019*. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 273-275.
423. van Nieuwkoop, C., et al., *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**: p. 131.
424. Bailey, R.R., *Duration of antimicrobial treatment and the use of drug combinations for the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis*. Infection, 1994. **22 Suppl 1**: p. S50-2.
425. Klausner, H.A., 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): p. 2637-45.

426. Naber, K.G., 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**: p. S41-53.
427. Peterson, J., et al., *A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily 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): p. 17-22.
428. Richard, G.A., et al., *Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis*. Urology, 1998. **52**(1): p. 51-5.
429. Stamm, W.E., M. McKeivitt, and G.W. Counts, *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): p. 341-5.
430. Talan, D.A., et al., *Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis*. J Urol, 2004b. **171**(2 Pt 1): p. 734-9.
431. Talan, D.A., et al., *Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents, 2004a. **23 Suppl 1**: p. S54-66.
432. Talan, D.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): p. 1583-90.
433. Chen, C.W., et al., *Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials*. Infect Drug Resist, 2019. **12**: p. 1353-1361.
434. Berti, F., et al., *Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: a systematic review and meta-analysis*. 2018. **12**: p. 39-50.
435. Cao, D., et al., *Levofloxacin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Urinary Tract Infections: Evidence-Based Analysis*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 658095.
436. Wells, W.G., 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**: p. ii67-74.
437. Ten Doesschate, T., et al., *Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: A systematic review of randomized controlled trials*. J Infect, 2020. **81**(4): p. 499-509.
438. Giamarellou, H., *Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections*. J Antimicrob Chemother., 1993. **32**: p. 123-32.
439. Naber, K.G., O. Savov, and H.C. Salmen, *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): p. 95-103.
440. Mouton, Y.J. and C. Beuscart, *Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group*. J Antimicrob Chemother, 1995. **36 Suppl A**: p. 145-56.
441. Finkelstein, R., et al., *Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint*. J Hosp Infect, 1998. **38**(3): p. 193-202.
442. Ode, B., et al., *Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis*. Acta Med Scand, 1980. **207**(4): p. 305-7.
443. KBV, *Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen*. Orale Antibiotika. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Antibiotika-HWI.pdf. 2017.
444. Lai, C.C., et al., *The Efficacy and Safety of Doripenem in the Treatment of Acute Bacterial Infections-A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Clin Med, 2019. **8**(7).
445. Cai, T., et al., *Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(11): p. 1655-61.
446. Vazquez, J.C. and J. Villar, *Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. Cd002256.
447. Spielmann, H. and R. Steinhoff, *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart, Jena, Ulm, Lübeck: Gustav Fischer. 1998.
448. Bailey, R.R., *Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women*. Infection, 1994. **22 Suppl 1**: p. S47-8.

449. Krcmery, S., J. Hromec, and D. Demesova, *Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(4): p. 279-82.
450. Ovalle, A. and M. Levancini, *Urinary tract infections in pregnancy*. Curr Opin Urol, 2001. **11**(1): p. 55-9.
451. Santos, J.F., et al., *Urinary tract infections in pregnant women*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. **13**(3): p. 204-9.
452. Widmer, M., et al., *Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(11): p. Cd000491.
453. Villar, J., et al., *Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd000491.
454. Guinto, V.T., et al., *Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. Cd007855.
455. Raz, R. and S. Rozenfeld, *3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women*. Antimicrob Agents Chemother, 1996. **40**(9): p. 2200-1.
456. Vogel, T., et al., *Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial*. Cmaj, 2004. **170**(4): p. 469-73.
457. Boscia, J.A., et al., *Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women*. Jama, 1987. **257**(8): p. 1067-71.
458. Abrutyn, E., et al., *Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women?* Ann Intern Med, 1994. **120**(10): p. 827-33.
459. Abrutyn, E., et al., *Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection?* J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(3): p. 293-5.
460. Nicolle, L.E., W.J. Mayhew, and L. Bryan, *Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women*. Am J Med, 1987. **83**(1): p. 27-33.
461. Boerema, J.B. and F.T. Willems, *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**: p. S80-8.
462. Brumfitt, W., et al., *Long-term prophylaxis of urinary infections in women: comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine*. J Urol, 1983. **130**(6): p. 1110-4.
463. Soudais, B., F. Ribeaucoup, and M. Schuers, *Guidelines for the management of male urinary tract infections in primary care: a lack of international consensus-a systematic review of the literature*. Fam Pract, 2023. **40**(1): p. 152-175.
464. Platteel, T.N., et al., *Nitrofurantoin failure in males with an uncomplicated urinary tract infection: a primary care observational cohort study*. Br J Gen Pract, 2023. **73**(728): p. e204-e210.
465. Tandan, M., et al., *Reconsultation and Antimicrobial Treatment of Urinary Tract Infection in Male and Female Patients in General Practice*. Antibiotics (Basel), 2016. **5**(3).
466. Ulleryd, P. and T. Sandberg, *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): p. 34-9.
467. Lafaurie, M., et al., *Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(12): p. 2154-2162.
468. Ronald, A. and E. Ludwig, *Urinary tract infections in adults with diabetes*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(4): p. 287-92.
469. Poretzky, L. and A.C. Moses, *Hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole therapy*. Diabetes Care, 1984. **7**(5): p. 508-9.
470. Stapleton, A., *Urinary tract infections in patients with diabetes*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 80s-84s.
471. Li, C.X., et al., *Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1238399.
472. Bapir, R., et al., *Risk of urogenital infections in non-diabetic patients treated with sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Systematic review and meta-analysis*. Arch Ital Urol Androl, 2023. **95**(2): p. 11509.

473. Dalal, S., et al., *Long-term Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(4): p. 491-7.
474. Geerlings, S.E., *Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus*. Urogenital Infections. ICUD/EAU Edition. 2010: p. 216-224.
475. Meiland, R., et al., *Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up*. Arch Intern Med, 2006. **166**(20): p. 2222-7.
476. AWMF, A.K.-P.d., *Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/007.09/2015 (in Überarbeitung)*. 2015.
477. Hooton, T.M., et al., *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): p. 625-63.
478. van Pinxteren, B., et al., *Urineweginfekties Huisarts Wet.*, 2013a. **56**: p. 270-80.
479. Bergqvist, D., et al., *The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters*. Br J Urol, 1980. **52**(2): p. 92-5.
480. Dull, R.B., et al., *Antimicrobial treatment of asymptomatic bacteriuria in noncatheterized adults: a systematic review*. Pharmacotherapy, 2014. **34**(9): p. 941-60.
481. Dawson-Hahn, E.E., et al., *Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews*. Fam Pract, 2017. **34**(5): p. 511-519.
482. Forstner, C., et al., *Nitroxoline in geriatric patients with lower urinary tract infection fails to achieve microbiologic eradication: a noncomparative, prospective observational study*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24**(4): p. 434-435.
483. Krzyzaniak, N., et al., *Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis*. Br J Gen Pract, 2022. **72**(722): p. e649-58.
484. Hooton, T.M., *Recurrent urinary tract infection in women*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(4): p. 259-68.
485. Ludwig, M., U. Hoyme, and W. Weidner, *[Recurrent urinary tract infection in women. Long-term antibiotic prophylaxis]*. Urologe A, 2006. **45**(4): p. 436-42.
486. Piechota, H., *Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau*. . Der Allgemeinarzt 2013. **35/20**: p. 13-18.
487. Vahlensieck, W., et al., *Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 2007. **36/10**: p. 501-13.
488. Vahlensieck, W., et al., *Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. . Urologe. , 2014. **53/10**:: p. 1468-75.
489. Vahlensieck, W. and H.-W. Bauer, *Vorbeugende Therapie chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI)*. . Med Welt., 2012. **63**: p. 185-190.
490. Wagenlehner, F.M.E., et al., *Primär- und Sekundärprävention von Harnwegsinfektionen*. . Urologe. , 2011. **50**: p. 1248-56.
491. Lumsden, L. and G.C. Hyner, *Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infections in selected female outpatients*. Women Health, 1985. **10**(1): p. 79-86.
492. Su, S.B., et al., *Reducing urinary tract infections among female clean room workers*. J Womens Health (Larchmt), 2006. **15**(7): p. 870-6.
493. Hooton, T.M., et al., *Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2018. **178**(11): p. 1509-1515.
494. Scott, A.M., et al., *Increased fluid intake to prevent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis*. Br J Gen Pract, 2020. **70**(692): p. e200-e207.
495. Kontiokari, T., et al., *Dietary factors protecting women from urinary tract infection*. Am J Clin Nutr, 2003. **77**(3): p. 600-4.
496. Vachvanichsanong, P., M. Malagon, and E.S. Moore, *Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria*. Scand J Urol Nephrol, 2001. **35**(2): p. 112-6.
497. Nseir, W., et al., *The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women*. Int J Infect Dis, 2013. **17**(12): p. e1121-4.
498. Barber, J., *Obesity is associated with urinary tract infection*. Urology, 2012. **79**: p. 266-269.
499. Zhu, M., et al., *Behavioral and dietary risk factors of recurrent urinary tract infection in Chinese postmenopausal women: a case-control study*. J Int Med Res, 2020. **48**(3): p. 300060519889448.
500. Minardi, D., et al., *Urinary tract infections in women: etiology and treatment options*. Int J Gen Med, 2011. **4**: p. 333-43.

501. Lema, V.M., *Urinary Tract Infection In Young Healthy Women Following Heterosexual Anal Intercourse: Case Reports*. Afr J Reprod Health, 2015. **19**(2): p. 134-9.
502. Mishra, B., et al., *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): p. 27-33.
503. Amiri, F.N., et al., *Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women*. East Mediterr Health J, 2009. **15**(1): p. 104-10.
504. Baerheim, A. and E. Laerum, *Symptomatic lower urinary tract infection induced by cooling of the feet. A controlled experimental trial*. Scand J Prim Health Care, 1992. **10**(2): p. 157-60.
505. Carlson, K.V., S. Rome, and V.W. Nitti, *Dysfunctional voiding in women*. J Urol, 2001. **165**(1): p. 143-7; discussion 147-8.
506. De Paepe, H., et al., *Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding*. Br J Urol, 1998. **81 Suppl 3**: p. 109-13.
507. Vahlensieck, W.j., *Prophylaxemaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen*. In: Hofstetter, A (Hrsg.) Urogenitale Infektionen. Springer Berlin Heidelberg New York, 1999: p. 215-39.
508. Laufer, B., *Infektanfälligkeit bei Frauen*. . Dtsch med Wochenschr. , 1993. **118**: p. 1782.
509. Nicolle, L.E., et al., *The association of urinary tract infection with sexual intercourse*. J Infect Dis, 1982. **146**(5): p. 579-83.
510. Simmering, J.E., et al., *Warmer Weather and the Risk of Urinary Tract Infections in Women*. J Urol, 2021. **205**(2): p. 500-506.
511. Pinggera, G.M., et al., *Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives*. Eur Urol, 2005. **47**(2): p. 243-9.
512. Moorman, C.N. and J.E. Fowler, Jr., *Impact of site release vaginal pH buffer cream on introital colonization by gram-negative bacilli*. J Urol, 1992. **147**(6): p. 1576-8.
513. Landes, R.R., I. Melnick, and A.A. Hoffman, *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: p. 149-51.
514. Cass, A.S. and G.W. Ireland, *Antibacterial perineal washing for prevention of recurrent urinary tract infections*. Urology, 1985. **25**(5): p. 492-4.
515. Beerepoot, M.A., et al., *Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 1981-9.
516. Schwenger, E.M., A.M. Tejani, and P.S. Loewen, *Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(12): p. Cd008772.
517. Abdullatif, V.A., et al., *Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cureus, 2021. **13**(10): p. e18843.
518. New, F.J., et al., *Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature*. Curr Urol Rep, 2022. **23**(2): p. 19-28.
519. Aziminia, N., et al., *Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review*. BJU Int, 2019. **123**(5): p. 753-768.
520. Prattley, S., et al., *Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(3): p. 593-604.
521. Taha Neto, K.A., L. Nogueira Castilho, and L.O. Reis, *Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis*. Actas Urol Esp, 2016. **40**(4): p. 203-8.
522. Lorenzo-Gómez, M.-F., S. Foley, and e. al., *Sublingual MV140 for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections*. NEJM Evid, 2022. **1**(4): p. 1-11.
523. Nickel, J.C., P. Saz-Leal, and R.C. Doiron, *Could sublingual vaccination be a viable option for the prevention of recurrent urinary tract infection in Canada? A systematic review of the current literature and plans for the future*. Can Urol Assoc J, 2020. **14**(8): p. 281-287.
524. Nestler, S., et al., *Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study*. Int Urol Nephrol, 2021. **53**(11): p. 2267-2272.
525. Nestler, S., et al., *Prospective multicentre randomized double-blind placebo-controlled parallel group study on the efficacy and tolerability of StroVac® in patients with recurrent*

- symptomatic uncomplicated bacterial urinary tract infections.* Int Urol Nephrol, 2023. **55**(1): p. 9-16.
526. Qin, X., et al., *Acupuncture for recurrent urinary tract infection in women: a systematic review and meta-analysis.* Bjog, 2020. **127**(12): p. 1459-1468.
527. Alraek, T., et al., *Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women.* Am J Public Health, 2002. **92**(10): p. 1609-11.
528. Naber, K.G., et al., *Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis.* Int J Antimicrob Agents, 2009. **33**(2): p. 111-9.
529. Bschiepfer, T., W. Vahlensieck, and R. Doggweiler, *Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom.* Urologie Scan, 2015. **02**(04): p. 265-278.
530. Ablove, T., M. Patankar, and S. Seo, *Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study.* Ther Adv Urol, 2013. **5**(6): p. 303-9.
531. Constantinides, C., et al., *Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study.* BJU Int, 2004. **93**(9): p. 1262-6.
532. Damiano, R., et al., *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): p. 645-51.
533. Iavazzo, C., et al., *Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis?* Eur Urol, 2007. **51**(6): p. 1534-40; discussion 1540-1.
534. Lipovac, M., et al., *Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid.* Int J Gynaecol Obstet, 2007. **96**(3): p. 192-5.
535. Gu, L., et al., *Heparin blocks the adhesion of E. coli O157:H7 to human colonic epithelial cells.* Biochem Biophys Res Commun, 2008. **369**(4): p. 1061-4.
536. Gandhi, N.S. and R.L. Mancera, *The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins.* Chem Biol Drug Des, 2008. **72**(6): p. 455-82.
537. Ley, K., et al., *Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated.* Nat Rev Immunol, 2007. **7**(9): p. 678-89.
538. Baggio, B., et al., *Urinary excretion of glycosaminoglycans in urological disease.* Clin Biochem, 1987. **20**(6): p. 449-50.
539. Elliott, T.S., et al., *Bladder irrigation or irritation?* Br J Urol, 1989. **64**(4): p. 391-4.
540. Goddard, J.C. and D.A.W. Janssen, *Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis.* Int Urogynecol J, 2018. **29**(7): p. 933-942.
541. Fu, Z., et al., *Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Nutr, 2017. **147**(12): p. 2282-2288.
542. Luís, Â., F. Domingues, and L. Pereira, *Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials.* J Urol, 2017. **198**(3): p. 614-621.
543. Tambunan, M. and H. Rahardjo, *Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: a meta-analysis.* Medical Journal of Indonesia, 2019. **28**: p. 268-75.
544. Xia, J.Y., et al., *Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.* PLoS One, 2021. **16**(9): p. e0256992.
545. Kranz, J., et al., *Original Article Phytotherapy in Adults With Recurrent Uncomplicated Cystitis.* Dtsch Arztebl Int, 2022. **119**(20): p. 353-360.
546. Chen, Y.Y., T.H. Su, and H.H. Lau, *Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int Urogynecol J, 2021a. **32**(1): p. 17-25.
547. Dueñas-García, O.F., et al., *Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review.* Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2016. **22**(2): p. 63-9.
548. Lenger, S.M., et al., *D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(2): p. 265.e1-265.e13.
549. Kyriakides, R., P. Jones, and B.K. Somani, *Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature.* Eur Urol Focus, 2021. **7**(5): p. 1166-1169.

550. Harding, C., et al., *Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: the ALTAR non-inferiority RCT*. Health Technol Assess, 2022. **26**(23): p. 1-172.
551. Albrecht, U., K.H. Goos, and B. Schneider, *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): p. 2415-22.
552. Kranjčec, B., D. Papeš, and S. Altarac, *D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial*. World J Urol, 2014. **32**(1): p. 79-84.
553. Larsson B., A. Jonasson, and S. Fianu, *Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report*. Curr Ther Res., 1993. **53**: p. 441-3.
554. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd001321.
555. Williams, G., et al., *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2023. **4**(4): p. Cd001321.
556. Cooper, T.E., et al., *D-mannose for preventing and treating urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. **8**(8): p. Cd013608.
557. Schilcher, H. and W. Vahlensieck, *Phytotherapie in der Urologie*. Hippokrates Stuttgart, 2. Auflage, 2001.
558. (EMA), E.M.A., *European Union herbal monograph on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium - Final*
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf. 2018.
559. Flower, A., et al., *Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. Cd010446.
560. Naber, K.G., *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 and Central Asia*. Res Rep Urol, 2013. **5**: p. 39-46.
561. (EMA), E.M.A., *Assessment report on Levisticum officinale Koch, radix*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPc_assessment_report/2013/02/WC500139223.pdf. 2012.
562. (EMA), E.M.A., *Centaury*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/02/WC500201745.pdf. 2016.
563. Lee, B.S., et al., *Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd003265.
564. Bakhit, M., et al., *Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis*. Br J Gen Pract, 2021. **71**(708): p. e528-e537.
565. Fünfstück, R., et al., *[Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection]*. Med Klin (Munich), 1997. **92**(10): p. 574-81.
566. Price, J.R., et al., *Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(5): p. 548-560.
567. Jent, P., et al., *Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-analysis*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(7): p. ofac327.
568. Melekos, M.D., et al., *Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 935-9.
569. Pfau, A. and T.G. Sacks, *Effective postcoital prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a review*. Int Urogynecol J., 1991. **2**: p. 156-60.
570. Gupta, K., et al., *Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women*. Ann Intern Med, 2001. **135**(1): p. 9-16.
571. Wong, E.S., et al., *Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy*. Ann Intern Med, 1985. **102**(3): p. 302-7.
572. Nicolle, L.E., *Prophylaxis: recurrent urinary tract infection in women*. Infection, 1992. **20 Suppl 3**: p. S203-5; discussion S206-10.
573. Muller, A.E., et al., *Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 355-362.

574. Rudenko, N. and A. Dorofeyev, *Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study.* *Arzneimittelforschung*, 2005. **55**(7): p. 420-7.
575. Sachse, D., *Therapie chronisch-rezidivierender Harnwegsinfektionen mit Nitroxolin.* *Therapiewoche* 1984. **34**: p. 228-30.
576. Ghouri, F., A. Hollywood, and K. Ryan, *A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy.* *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018. **18**(1): p. 99.
577. Zaragoza-Martí, A., et al., *Adherence to the Mediterranean Diet in Pregnancy and Its Benefits on Maternal-Fetal Health: A Systematic Review of the Literature.* *Front Nutr*, 2022. **9**: p. 813942.
578. Schneeberger, C., et al., *Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **2015**(7): p. Cd009279.
579. Moore, E.E., et al., *Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in postmenopausal women.* *J Gen Intern Med*, 2008. **23**(5): p. 595-9.
580. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing* www.nice.org.uk/guidance/ng112. 2018b.
581. (DGGG), D.G.f.G.u.G.e.V., *S2k-Leitlinie Harninkontinenz der Frau.* 2022.
582. Leckie, K.J., *What is the evidence for the role of oestrogen in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women? An evidence-based review.* *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 2010. **1**(2): p. 31-35.
583. 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**: p. S31-3.
584. Fournier, A., F. Berrino, and F. Clavel-Chapelon, *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study.* *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **107**(1): p. 103-11.
585. Lyytinen, H., E. Pukkala, and O. Ylikorkala, *Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy.* *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(6): p. 1354-60.
586. Perrotta, C., et al., *Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd005131.
587. Raz, R., et al., *Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women.* *Clin Infect Dis*, 2003a. **36**(11): p. 1362-8.
588. Robinson, D. and L. Cardozo, *Estrogens and the lower urinary tract.* *Neurourol Urodyn*, 2011. **30**(5): p. 754-7.
589. Wenderlein, M., *Lokale Östrioltherapie.* *Dtsch Ärztebl*, 2010. **107/47:841**.
590. Ahmed, H., et al., *Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials.* *BMJ Open*, 2017. **7**(5): p. e015233.
591. David, L.M., et al., *Urinary symptoms, sexual intercourse and significant bacteriuria in male patients attending STD clinics.* *Genitourin Med*, 1996. **72**(4): p. 266-8.
592. Ferrante, K.L., et al., *Vaginal Estrogen for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.* *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2021. **27**(2): p. 112-117.
593. Caljouw, M.A., et al., *Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities.* *J Am Geriatr Soc*, 2014. **62**(1): p. 103-10.
594. Juthani-Mehta, M., et al., *Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial.* *Jama*, 2016. **316**(18): p. 1879-1887.
595. Zeng, G., et al., *Treatment of urinary tract infections in the old and fragile.* *World J Urol*, 2020. **38**(11): p. 2709-2720.
596. Chwa, A., et al., *Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence.* *Ther Adv Drug Saf*, 2019. **10**: p. 2042098619876749.
597. Botros, C., et al., *Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial.* *Int Urogynecol J*, 2022. **33**(3): p. 571-580.
598. Zhong, Y.H., 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): p. 2335-43.

599. Rego, L.L., C.S. Glazer, and P.E. Zimmern, *Risks of long-term use of nitrofurantoin for urinary tract prophylaxis in the older patient*. Urological Science, 2016. **24**: p. 193-198.
600. Raz, R., et al., *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**(11): p. 1362-8.
601. Kuehle, T., et al., *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**(6): p. 522-6.
602. (AHRQ), A.f.H.R.a.Q.,
<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>.
603. IQWiG, *Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?* Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG.
HTA-Nummer: HT20-01, Version; 1.0, Stand: 24.02.2022. IQWiG-Berichte - Nr. 1300
https://www.iqwig.de/download/ht20-01_pflanzliche-mittel-bei-blasenentzuendung_hta-bericht_v1-0.pdf. 2022b.
604. Klingeberg, A., et al., *Erfassung der Resistenzanteile bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Ergebnisse aus dem RedAres Projekt*
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/238121/Erfassung-der-Resistenzanteile-bei-ambulant-erworbenen-unkomplizierten-Harnwegsinfektionen>. Dtsch Arztebl Int 2024. **121**: p. 175-81.

S3 Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)

Aktualisierung 2024
Stand April 2024

AWMF-Register-Nr. 043/044
Version 3.0

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Überprüfung	2023
Nächste geplante Überprüfung	2029

Evidenztabelle



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	3
1.1	Herausgeber und Federführung	3
1.2	Finanzierung der Leitlinie	3
1.3	Kontakt	3
1.4	Zitierweise	3
1.5	Weitere Dokumente zur Leitlinie	3
1.6	Abkürzungsverzeichnis	4
2.	Schema der Evidenzklassifikation	7
3.	Klinische Studien	9
3.1	Abgeschlossene Studien	9
3.2	Laufende Studien	34
3.3	Unveröffentlichte Studienergebnisse	55
3.4	Zurückgezogene Studien	59
4.	HTA-Berichte	63
5.	Bewertungssysteme der ermittelten Leitlinien	77
5.1	Schema der Evidenzgraduierung nach NICE	77
5.2	Schema der Evidenzgraduierung nach EAU	78
5.3	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012	78
5.4	Schema der Evidenzgraduierung nach DEGAM	80
5.5	Schema der Evidenzgraduierung nach der S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus	80
6.	Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen	81
6.1	AG Diagnostik: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen	81
6.2	AG Therapie: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen	81
6.3	AG Prävention: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen	81
7.	Evidenztabellen	139
7.1	Epidemiologie	139
7.2	Diagnostik	146
7.3	Therapie	161
7.4	Prävention	260
7.5	Geriatric	336
8.	Literatur	419

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1 Herausgeber und Federführung

Herausgeber dieses Leitlinienreports ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU). Der DGU oblag die Federführung und Erstellung der Leitlinie.



1.2 Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert. Alle ärztlichen Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend über die Drittmittelgelder des Innovationsfonds abgerechnet. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Team UroEvidence der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.3 Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.4 Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Register-nummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> (Zugriff am: TT.MM.JJ).

1.5 Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management

unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

Die Evidenztabelle sind u. a. die methodische Grundlage zu folgenden Dokumenten:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Langfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport

1.6 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ACSS	Acute cystitis symptom score
AE	Adverse Events
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
CFU	colony-forming units
CLED-Agar	Cystine Lactose Electrolyte Deficient-Agar
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CPSI	Chronischer Prostatitis Symptomen Index
CS	Chondroitin Sulfate
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DHFR	Dihydrofolat-Reductase

DHPS	Dihydropteroat-Synthetase
DMPA	Depot-Medroxyprogesteron-Acetat
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EAU	European Association of Urology
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
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
GF	Glomeruläre Filtration
GI	Gastrointestinal
HA	Hyaluronic Acid
HMO	Health Maintenance Organisation
HWI	Harnwegsinfektion
I	increased („sensibel bei erhöhter Exposition“)
ICSI	Institute for Clinical System Improvement
IPSS	Internationaler Prostata Symptomen Score
IRR	Inzidenz Rate Ratio
IVA	Intravesical Antimicrobials
k.A.	Keine Angaben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBE	Kolonie bildende Einheiten
KI	Konfidenzintervall

KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemasen
LOE	Level of Evidence
LL	Leitlinie
LORE	Lokales Resistenzprofil bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen
LR	Likelihood Ratio
MD	Mean Difference
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
MSCC	midstream clean-catch technique
MSU	midstream urine
n.a.	Not applicable
ND	Not detected, not determined
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
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
REDARES	Reduktion von Antibiotikaresistenzen durch leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit unkompliziertem Harnwegsinfekt in der ambulanten Versorgung

REHIP	Resistenzsituation bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung
RoB	Risk of Bias
RR	Risk Ratio
rUTI	Recurrent Urinary Tract Infection
S	Sensibel
Sens.	Sensitivität
SHV	SHV-Betalactamase
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidance Network
SMD	Standardized Mean Difference
SMZ	Sulfamethoxazole
Spez.	Spezifität
STD	Sexually transmitted disease
TEM	TEM-Betalactamase
TMP	Trimethoprim
TMP-SMZ	Trimethoprim-sulfamethoxazole
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UTI	Urinary tract infection
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VUR	Vesikouretraler Reflux
WBC	White blood counts
y	year

2. Schema der Evidenzklassifikation

Die Bewertung des Evidenzlevels der herangezogenen Literatur, erfolgte in der alten Leitlinie nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Kriterien von 2009 (siehe Tabelle 2), weshalb auch bei dieser Aktualisierung weiterhin so verfahren wurde <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

Die Einstufung des jeweiligen Evidenzlevels einer Empfehlung oder Statements richtete sich jeweils nach der Quelle des höchsten Evidenzlevels.

Tabelle 2: Evidenzgrad (I-V) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [1] (Übersetzt durch UroEvidence)

Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie	
Evidenzgrad	Evidenzgraduierung 2023: Beschreibung
Ia	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien (RCTs)
Ib	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Kohortenstudien
IIb	Einzelne Kohortenstudie (einschließlich RCT von minderer Qualität, z. B. <80 % Follow-up)
IIc	Wirkungsstudien, ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität)
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
Studien zu Diagnostik	
Evidenzgrad	Evidenzgraduierung 2023: Beschreibung
Ia	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
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
IIa	Systematische Übersichtsarbeit mit Level >2 Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad)
IIb	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard, diagnostische Entscheidungsregel nach Herleitung oder nur validiert nach split-sample oder Datenbanken
IIIa	Systematische Übersichtsarbeit mit Level 3b Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad)
IIIb	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
IV	Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

3. Klinische Studien

3.1 Abgeschlossene Studien

Einschluss n= 83 Studien (n=79 in Clinicaltrials.gov, n=4 WHO-Register)

Nummer	Name	Status	Studienplan	Ergebnis
Clinicaltrials.gov				
NCT04055675	Urinalysis Results in Healthy Individuals	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 18, 2020	Condition: Asymptomatic Bacteriuria Asymptomatic Pyuria Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Diagnostic Test: Urine dipstick test Allocation: Observational, cohort Primary Purpose: diagnostic Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	Results published.
NCT03151603	Reducing Antibiotic Use for Uncomplicated Urinary Tract Infection in General Practice by Treatment With Uva Ursi (UU)- a Comparative Effectiveness Trial (REGATTA)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted : November 27, 2019	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Drug: Arctuvan Drug: Fosfomycin Drug: Placebo to Arctuvan Drug: Placebo to Fosfomycin Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years (Adult, Older Adult) Sexes: Female	Ergebnisse bereits publiziert.
NCT03543436	Temocillin Versus a Carbapenem as Initial Intravenous Treatment	Recruitment Status: Completed	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment:	No results published.

	for ESBL Related Urinary Tract Infections (TEMOCARB)	Last Update Posted: April 19, 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Temocillin • Drug: meropenem or imipenem Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	
NCT04731090	Standard Antibiotic Versus Enhanced Prophylactic Measures on Rate of Urinary Tract Infection After Flexible Ureteroscopy	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: January 29, 2021	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: IV fluoroquinolone 1 hour preoperatively and oral antibiotics for 24h postoperatively. • Other: Urine culture, antibiotic prophylaxis and hydrophilic-coated ureteral access sheaths Allocation: randomized Primary Purpose: prevention Ages Eligible for Study: 20 Years to 80 years (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT03497598	Preventing Recurrent Urinary Tract Infections With α -D-mannose (PUTIM)	Recruitment Status: Terminated (not enough patients) Last Update Posted: September 2, 2020	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Mannose • Drug: Lactose Allocation: randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: female	No results published.
NCT03256825	Rapid Urinary Tract Infection Diagnosis and Real-time Antimicrobial Stewardship Decision	Recruitment Status: Completed Last Update Posted:	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: Rapid diagnostics alone 	No results published.

	Support (RUDE)	May 12, 2020	<ul style="list-style-type: none"> Other: Real-time antimicrobial stewardship decision support <p>Allocation: Non-Randomized</p> <p>Primary Purpose: diagnostic</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT03042273	High Strength Cranberry Supplementation for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: March 18, 2020</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietary Supplement: High Strength Cranberry Dietary Supplement: Placebo <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 65 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
NCT02959957	Disturbance of the Intestinal Microbiota by Temocillin vs Cefotaxime in Treatment of Febrile Urinary Tract Infections	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: September 16, 2019</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug: Temocillin Drug: Cefotaxime <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT02835456	Does Micropattern on Urinary Catheter Surface Reduce Urinary Tract Infections? (SHARKLET)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: January 4, 2017</p>	<p>Condition: Catheter Associated Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Device: Sharklet Catheter insertion device: Silicone Foley Catheter insertion 	Abstract publication: https://university.auanet.org/abstract_detail.cfm?id=PD12-

			<p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	12&meetingID=17 BOS
NCT04315129	Smart Catheter: A Novel Biosensor for Early Detection of Catheter Associated Urinary Tract Infection	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: September 2, 2021</p>	<p>Condition: Catheter Associated Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: Smart Catheter Biosensor <p>Allocation: N/A</p> <p>Primary Purpose: dignostic</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 99 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03354598	Oral Sulopenem-etzadroxil/Probenecid Versus Ciprofloxacin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adult Women	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: January 12, 2021</p>	<p>Condition: uncomplicated Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Sulopenem-Etzadroxil/Probenecid • Drug: Ciprofloxacin <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	Results are published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069202/
NCT02474706	Evaluation of the Non-inferiority of Cefoxitin Versus Imipenem/Cilastatin in the Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing Escherichia Coli (COLIFOX)	<p>Recruitment Status: Terminated (Lack of recruitment)</p> <p>Last Update Posted: August 11, 2017</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Cefoxitin • Drug: imipenem <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p>	No results published.

			Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	
NCT03140085	Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: March 21, 2019	Condition: Intravesical Bacteriophage Treatment for Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Biological: PYO Phage • Drug: Antibiotics • Other: Sterile bacteriology media Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT03395288	Nutraceutical Efficacy for rUTI	Recruitment Status: Terminated (Performed a futility analysis and determined that study objectives could not be met.) Last Update Posted: February 4, 2022	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: D-Mannose Allocation: Randomized Primary Purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 20 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: female	Results published.
NCT03235947	Perioperative Fosfomycin in the Prophylaxis of Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients (PERIFOS)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: November 13, 2017	Condition: Urinary Tract Infections, Asymptomatic Bacteriuria Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Fosfomycin disodium • Drug: Trimethoprim / Sulfamethoxazole • Drug: Intravenous placebo Allocation: Randomized Primary Purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.

NCT03218800	Ertapenem Administered Subcutaneously Versus Intravenously	Recruitment Status: Terminated (not enough participants due to COVID19 pandemia) Last Update Posted: August 11, 2022	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Combination Product: Ertapenem Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT03840148	Safety and Efficacy Study of Cefepime/VNRX-5133 in Patients With Complicated Urinary Tract Infections (CERTAIN-1)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: December 12, 2022	Condition: Urinary Tract Infections, Acute Pyelonephritis Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Drug: Cefepime/VNRX-5133 (taniborbactam) Drug: Meropenem Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT04832581	Developing Self-care Behaviors for Urinary Tract Infections	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: April 6, 2021	Condition: Urinary Tract Infections, During Pregnancy Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Behavioral: The Self-Care Behavior Development Program Allocation: Randomized Primary Purpose: prevention Ages Eligible for Study: 22 years to 49 years (Adult, Older Adult) Sexes: female	No results published.
NCT03508921	Comparison of Methods for Prevention of Urinary Tract Infection Following Botox	Recruitment Status: Completed Last Update Posted:	Condition: Overactive Bladder, Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Procedure: Perioperative Antibiotics 	No results published.

	Injection	August 1, 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Extended Antibiotics • Procedure: Injection of OnabotulinumtoxinA (BTX-A) <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT03190421	Expanded Quantitative Urinary Culture (EQUC) vs Standard Culture (SUC) Techniques in the Clinical Care	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: June 16, 2020</p>	<p>Condition: , Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietary Supplement: Uqora • Dietary Supplement: Group1 • Dietary Supplement: Group 2 <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: diagnostic</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
NCT03680612	Cefepime/AAI101 Phase 2 Study in Hospitalized Adults With cUTI	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: September 21, 2018</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Cefepime 1G - 2G / AAI101 0.5G - 0.75G • Drug: cefepime 1 g or cefepime 2 g <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 90 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT04272437	TRA for Preventing Symptomatic Urinary Tract Infection Among High-risk Elderly Residing in Nursing	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: February 17, 2020</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Concentrated herbal extract granules TRA • Drug: Placebo 	No results published.

	Homes		<p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 65 years and older (Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT03970356	Improving Antibiotic Prescribing for Urinary Tract Infections in Frail Elderly (ImpresU-WP2)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: May 24, 2022</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: antibiotic stewardship intervention <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 70 years and older (Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03715062	Reducing Antibiotic Prescriptions for Urinary Tract Infection in Long-Term Care Facilities	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: June 4, 2019</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Dialogue tool <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Health Services Research</p> <p>Ages Eligible for Study: 65 years and older (Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03077711	Methenamine Hippurate Versus Trimethoprim in the Prevention of Recurrent UTIs	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: January 14, 2020</p>	<p>Condition: Recurrent Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Trimethoprim • Drug: Methenamine hippurate <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 99 years (Adult, Older</p>	Results published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115162/

			Adult) Sexes: female	
NCT03019172	Clinical Trial of L. Reuteri in Urinary Tract Infections in Non Pregnant Women (UTIReuteri)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: November 29, 2017	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Combination Product: Lactobacillus reuteri • Dietary Supplement: Sachet with cranberry + placebo Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 years to 45 years (Adult) Sexes: female	No results published.
NCT02623179	Conventional and Molecular Diagnostic Method for Patients With Suspected UTI	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: October 5, 2017	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • culture versus Molecular diagnostics Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 years to 89 years (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT03050515	Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 18, 2020	Condition: Recurrent Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Biological: Fecal Microbiota Transplantation Allocation: N/A Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 years to 100 years (Adult, older Adult) Sexes: female	No results published.
NCT03645967	Efficacy of a Prepackaged Cleansing Cloth and Standardized	Recruitment Status: Completed	Condition: catheter associated Urinary Tract Infections Intervention/treatment:	No results published.

	Cleansing Protocol for Catheter Care at Reducing CAUTI Rates	Last Update Posted: October 14, 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Device: ReadyCleanse Cloths <p>Allocation: N/A</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT03366077	Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of the Probiotic on Recurrent Urinary Tract Infection	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: January 5, 2021</p>	<p>Condition: Recurrent urinary tract infection in adult women</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietary Supplement: Probiotic <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 50 years (Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
NCT04191148	Safety, Tolerability, and PK of LBP-EC01 in Patients With Lower Urinary Tract Colonization Caused by E. Coli	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: March 16, 2022</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: LBP-EC01 • Drug: Placebo <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: basic science</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	Results published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310655/
NCT05513677	Characterisation of Biofilm Growth on Coated vs. Uncoated Urinary Catheter Surfaces in Normal Clinical Use (PRO30CSP)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: August 31, 2022</p>	<p>Condition: urinary tract infection, urosepsis</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: urine culture and susceptibility testing <p>Allocation: Non-Randomized</p> <p>Primary Purpose: other</p>	No results published.

			Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	
NCT03346603	Prevalence of Antimicrobial-resistant Pathogens in Patients Admitted for UTIs	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: July 8, 2021	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Other: urine culture and susceptibility testing Allocation: Observational, case-only Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT04371159	A Comparative, Controlled Study to Evaluate the Clinical Accuracy of the Velieve U.S. UTI Urine Analysis Test System	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 23, 2020	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Device: Velieve U.S. Allocation: N/A Primary Purpose: diagnostic Ages Eligible for Study: 18 years to 80 years (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT03526484	The Utility of Urinalysis Prior to In-Office Procedures	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: December 2, 2021	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Behavioral: Standard of Care Behavioral: Experimental Allocation: Randomized Primary Purpose: health service research Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT03488355	Modified Reporting From Indwelling Catheters	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: August 13, 2019	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Other: Modified laboratory report 	Results published.

			<p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT04616352	Cefuroxime Resistance in Pyelonephritis	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: August 3, 2021</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Resistance to cefuroxime <p>Allocation: Observational, cohort</p> <p>Primary Purpose: ?</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03379389	Clinical Assessment of Urinary Antiseptics Methenamine and Methylthionium in Recurrent Cystitis	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 14, 2021</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Methenamine + Methylthionium • Drug: Methenamine + Methylthionium + Acriflavine + Atropa belladonna • Drug: Antibiotics <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 80 years (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT04020341	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 15, 2022</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Gepotidacin • Drug: Placebo matching nitrofurantoin • Drug: Nitrofurantoin • Drug: Placebo matching gepotidacin <p>Allocation: randomized</p>	No results published.

			<p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 12 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT05254808	Extended Use of Fosfomycin for the Treatment of CYstitis in Primary Care (EXFOCY)	<p>Recruitment Status: Terminated (Insufficient participating sites, and insufficient participants from participating sites mainly due to COVID-19 workload. The number of necessary participants could not be reached within the anticipated timelines and the allocated budget.)</p> <p>Last Update Posted: March 15, 2022</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Fosfomycin • Drug: Nitrofurantoin <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
NCT04187144	Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 16, 2022</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Gepotidacin • Drug: Placebo matching nitrofurantoin • Drug: Nitrofurantoin • Drug: Placebo matching gepotidacin <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 12 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
NCT02698332	Effect of a Diagnostic Algorithm for Urinary Tract Infection in General Practice	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: July 26, 2016</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device: Algorithm for UTI 	No results published.

			<p>Allocation: randomized</p> <p>Primary Purpose: diagnostic</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT03520010	Facilitated Implementation of Antibiotic Stewardship in Wisconsin Nursing Homes (IMUNIFI)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 23, 2021</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behavioral: Externally-facilitated implementation Behavioral: Internally-driven implementation <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03716804	Establish the Relationship Between Shift in Prescribing Pattern and Associated Shift in Sensitivity Pattern of Causative Microbes in UTI Patients in a Closed Community (UTI)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: August 5, 2020</p>	<p>Condition: uncomplicated urinary tract infection, Antibiotic Resistant Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug: Tablet Nitrofurantoin Drug: Tablet Ciprofloxacin/ Tablet Cefixime/ Tablet Cefuroxime <p>Allocation: non-randomized</p> <p>Primary Purpose: health service research</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 65 years (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT04488770	Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Investigation of GSK3882347 in Healthy Participants.	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: July 28, 2021</p>	<p>Condition: urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug: GSK3882347 Drug: Placebo <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p>	No results published.

			Ages Eligible for Study: 18 years to 50 years (Adult) Sexes: all	
NCT02966977	Extending Urine Analysis By Direct Mass Spectrometry	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: July 17, 2020	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Device: disposable urinary catheter • Device: super smooth antibacterial urinary catheter Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years to 80 years (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT04108910	Morbidity Rate for UTI Through Use of PCR-Based Diagnosis and Management	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: July 17, 2020	Condition: urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: Guidance UTI Allocation: observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult Sexes: ?	No results published.
NCT03080389	Sensitivity of Extended Cultures in Diagnosing Urinary Tract Infections	Recruitment Status: Terminated (Study staff not available to complete the trial) Last Update Posted: September 4, 2018	Condition: Overactive Bladder, Overactive Detrusor, Urgency-Frequency Syndrome, UTI Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Procedure: Extended Urine Culture Allocation: observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 18 years to 70 years (Adult, older adult) Sexes: female	No results published.
NCT04408976	Implementation Study With Decision Support	Recruitment Status: Completed	Condition: urinary tract infection	No results published.

	Based on Data	Last Update Posted: June 1, 2020	Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • ? Allocation: observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 12 years and older (Child, Adult, older adult) Sexes: all	
NCT03362697	Lactobacillus Reuteri for Treatment of Uncomplicated UTI in Pregnant Women (UTIPregnant)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 20, 2019	Condition: urinary tract infection in pregnancy Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Dietary Supplement: Probiotics • Drug: Antibiotics Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years to 40 years (Adult) Sexes: female	No results published.
NCT02808000	BIP Foley in Prevention of CAUTI at Rehab Station (CDOC)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: January 22, 2021	Condition: Complications; Catheter, Urinary Infection or Inflammation Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Device: BIP Foley (latex) or BIP Foley -silicone • Device: Standard catheter Allocation: Randomized Primary Purpose: prevention Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT02695173	Complications of UTI in Patients on Dapagliflozin	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: December 7, 2021	Condition: Severe Complications of Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • ? 	No results published.

			<p>Allocation: observational, cohort</p> <p>Primary Purpose: ?</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT02797613	Restricted Reporting for Positive Urine Cultures	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: February 27, 2020</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infection, Bacteriuria</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behavioral: Restricted Reporting <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	<p>Results published.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804552/</p>
NCT04575493	Clinical Efficacy of Crano-cure in Treatment of Urinary Tract Infection	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: June 24, 2021</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietary Supplement: Crano-cure Drug: Ciprofloxacin 500 mg <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: other</p> <p>Ages Eligible for Study: 15 years to 60 years (Adult, older adult)</p> <p>Sexes: all</p>	<p>No results published.</p>
NCT03282006	Treating Pyelonephritis an Urosepsis With Pivmecillinam (MePUr)	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: April 22, 2020</p>	<p>Condition: Pyelonephritis, Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug: pivmecillinam <p>Allocation: N/A</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 110 years (Adult, older adult)</p>	<p>No results published.</p>

NCT03729336	PEEZY Midstream Urine Device Compared to Catheterized Urine Sample (PEEZY)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 5, 2019	Sexes: all Condition: Lower Urinary Tract Symptoms, Lower Urinary Tract Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Device: Midstream urine collection device • Device: Catheter for urine collection Allocation: Non-Randomized Primary Purpose: diagnostic Ages Eligible for Study: 18 years to 95 years (Adult, older adult) Sexes: female	No results published.
NCT03425396	Oral Omadacycline vs. Oral Nitrofurantoin for the Treatment of Cystitis	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 9, 2020	Condition: Uncomplicated Urinary Tract Infection, Cystitis Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Omadacycline tablets • Drug: Nitrofurantoin capsules Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: female	Ergebnisse wurden extrahiert. Siehe Dokument: Unveröffentlichte Studienergebnisse
NCT03655548	Optimization Management Study of Community Urinary Tract Infections Spectrum (OPTICUR-EBLSE)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: August 31, 2018	Condition: Urinary Tract Infections, Resistant Infection, Community-Acquired Infections, Beta Lactam Resistant Bacterial Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • ? Allocation: observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	No results published.
NCT03700060	Communication and	Recruitment Status:	Condition: Urinary Tract Infections, Communication,	No results

	Compliance for Antibiotic Prescribing by General Practice to Nursing Home Residents With Suspected UTI	Completed Last Update Posted: October 9, 2018	Compliance, Medication Intervention/treatment: • ? Allocation: observational Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult Sexes: all	published.
NCT02753946	Safety and Efficacy of ZTI-01 (IV Fosfomycin) vs Piperacillin/Tazobactam for Treatment cUTI/AP Infections (ZEUS)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: March 7, 2019	Condition: Urinary Tract Infection Symptomatic, Acute Pyelonephritis, Urinary Tract Infection Complicated Intervention/treatment: • Drug: ZTI-01 • Drug: Piperacillin-tazobactam Allocation: randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, older adult) Sexes: all	Results published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861061/
NCT03554603	Modified Reporting of Positive Urine Cultures Collected From Long Term Care	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: February 27, 2020	Condition: Urinary Tract Infections, Asymptomatic Bacteriuria Intervention/treatment: • Behavioral: Modified Report Allocation: randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult Sexes: all	Results published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36262767/
NCT03445312	Safety and Effectiveness of a Laboratory Intervention to Effectively NOT Treat Asymptomatic Bacteriuria (Salient)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: June 1, 2020	Condition: Asymptomatic Bacteriuria, Urinary Tract Infections Intervention/treatment: • Behavioral: not processing urine cultures Allocation: observational, cohort	No results published.

			<p>Primary Purpose: ?</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, older adult</p> <p>Sexes: all</p>	
NCT02882256	Video Discharge Instructions (VDI) as Adjuncts to Written Discharge Instructions in the Emergency Department	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 7, 2018</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infection, Head Injury, Laceration</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Video discharge instructions <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03535558	Fluoroquinolone Associated Disability	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: January 29, 2019</p>	<p>Condition: Bronchitis Sinusitis, Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Fluoroquinolone (FQ) • Drug: Azithromycin (AZ) • Drug: Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) Fixed Dose Combination <p>Allocation: Observational, cohort</p> <p>Primary Purpose: ?</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 65 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT02869165	Vaginal and Urinary Microbiome Trial	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: May 18, 2021</p>	<p>Condition: Atrophic Vaginitis, Menopause, Recurrent Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Conjugated equine estrogen topical cream • Drug: Apricot kernel oil <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Basic science</p>	No results published.

			Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	
NCT03143920	Hyperbaric Oxygen Therapy for Inflammatory Conditions of the Urinary Bladder (HBOTCICrUTI)	Recruitment Status: Terminated (No funding to continue) Last Update Posted: July 11, 2022	Condition: Chronic Interstitial Cystitis, Painful Bladder Syndrome, Recurrent Urinary Tract Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Combination Product: Hyperbaric Oxygen Therapy- Allocation: N/A Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 35 years to 70 years (Adult, Older Adult) Sexes: female	No results published.
NCT03147807	BetaLACTA® Test for Early De-escalation of Empirical Carbapenems in Pulmonary, Urinary and Bloodstream Infections in ICU (BLUE-CarBA)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: December 19, 2022	Condition: Pneumonia, Urinary Tract Infections, Bloodstream Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Device: betaLACTA® rapid diagnostic test Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT03379194	Routine Antibiotic Prescription Monitoring in Primary Care Physicians: A Nationwide Trial	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: November 18, 2022	Condition: Acute Respiratory Tract Infection, Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Behavioral: Antibiotic stewardship program Allocation: Randomized Primary Purpose: Health Service Research Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult Sexes: all	No results published.

NCT03178734	Foley Catheter vs a Self-contained Valved Urinary Catheter	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: July 28, 2020</p>	<p>Condition: Catheter-Related Infections, Urinary Tract Infections, Urogynecologic Surgery</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device: Foley Catheter vs Self-Contained Valved Catheter <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: other</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT03818321	Urinary Track Infection Prevention After Urogynecological Surgery	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: November 14, 2022</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infections, Urinary Retention Postoperative, Pelvic Organ Prolapse</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Methenamine Hippurate 1 g tablet • Drug: Placebo tablet <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years to 80 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	Results published. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272334/
NCT02864420	Hospitalization at Home: The Acute Care Home Hospital Program for Adults	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted : July 11, 2017</p>	<p>Condition: Pneumonia, Heart Failure, Cellulitis, Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Home hospitalization • Other: Inpatient Hospitalization <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.

NCT03833752	Flexible V/S Rigid Cystoscopy In Men With Urinary Tract Infection	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: February 12, 2019	Condition: Lower Urinary Tract Symptoms Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: Diagnostic Flexible Cystoscopy • Diagnostic Test: Diagnostic Rigid Cystoscopy Allocation: Randomized Primary Purpose: diagnostic Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT04140669	Automated Myocardial Performance Index Using Samsung HERA W10	Recruitment Status: Terminated (Sponsor support and funding was terminated due to pandemic) Last Update Posted: July 13, 2022	Condition: Twin to Twin Transfusion Syndrome, Congenital Diaphragmatic Hernia, Neural Tube Defects, Lower Urinary Tract Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Device: Automated Myocardial Performance Index (MPI) Allocation: observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult) Sexes: female	No results published.
NCT04651244	Diagnostic Imaging of Acute Pyelonephritis	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: September 16, 2022	Condition: Pyelonephritis Acute Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: MRI • Diagnostic Test: Ultrasound performed by a radiologist • Diagnostic Test: Point of care ultrasound Allocation: Observational, cohort Primary Purpose: ? Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	No results published.
NCT03275623	Management of Sub-Clinical Bacteriuria in Pregnancy	Recruitment Status: Completed	Condition: Cystitis, Cystitis;Puerperium, Pyelonephritis Intervention/treatment:	Ergebnisse wurden extrahiert. Siehe Dokument:

		Last Update Posted: April 3, 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Antibiotic • Other: Standard Prenatal Care <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	Unveröffentlichte Studienergebnisse
NCT04361864	Cross-sectional Survey on Patients With Urinary Tract Infections in Puy-de-Dôme : Epidemiology of Recurrent Urinary Tract Infections and Risk Factors (IUR63)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: May 7, 2021	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ? <p>Allocation: Observational, cohort</p> <p>Primary Purpose: to estimate the proportion of patients in Puy-de-Dôme with recurrent urinary tract infections among patients with at least one UTI during 2019</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT05651217	Clinical Study on Disposable Sterile Urinary Catheter	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: December 14, 2022	<p>Condition: Urinary Catheters, Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device: disposable urinary catheter • Device: super smooth antibacterial urinary catheter <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	No results published.
NCT05015400	Female Urogenital Nutrition- Health Study (FUN-Health)	Recruitment Status: Completed Last Update Posted: May 6, 2022	<p>Condition: Bacterial Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Plain Water 	No results published.

			<p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 34 years Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	
NCT04680325	Impact of Cranberry Juice Consumption on Gut and Vaginal Microbiota in Post-menopausal Women	<p>Recruitment Status: Completed</p> <p>Last Update Posted: December 22, 2020</p>	<p>Condition: Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietary Supplement: Juice daily consumption <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: basic science</p> <p>Ages Eligible for Study: (Child, Adult, older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	No results published.
WHO-Register (https://trialssearch.who.int)				
TCTR20200408003	Antibiotic prophylaxis for patients with asymptomatic urinary tract infection undergoing urodynamic study: a randomized-controlled trial	Date of registration: 08/04/2020	<p>Condition: Patients with asymptomatic urinary tract infection undergoing urodynamic study in Srinagarind hospital</p> <p>Intervention/treatment:</p> <p>Patients that were assigned to the antibiotic prophylaxis group received a 30-minute intravenous (IV) infusion of gentamicin 5 mg/kg and a 1-hour IV infusion of ampicillin within 1 hour before UDS if their CrCl more than 60 mL/min. Patients with CrCl less than 60 mL/min received a 2-gram IV infusion of ceftriaxone instead of ampicillin plus gentamicin. Patients who were assigned to the non-antibiotic prophylaxis group did not receive antibiotics before urodynamic study.</p> <p>Allocation: Randomized</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years</p> <p>Sexes: Both</p>	No results published.
EUCTR2018-003671-35-EE	Multicenter study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of the study drug tebipenem pivoxil	Date of registration: 14/03/2019	<p>Condition: Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis</p> <p>Intervention/treatment: tebipenem pivoxil hydrobromide</p> <p>Allocation: Randomized</p>	keine Ergebnisse zu finden

	hydrobromide compared with ertapenem in complicated urinary tract infections.		Ages Eligible for Study: at least 18 years of age Sexes: Both	
JPRN-jRCTs061180053	Effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection	Date of registration: 2019-03-14	Condition: Recurrent urinary tract infection, Urinary tract infection Intervention/treatment: For 1 year, Lactobacillus vaginal supposite is inserted into the vagina once every 2 days or 3 times a week before going to bed Allocation: single arm study Ages Eligible for Study: >= 20 age old Sexes: Female	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258813/
EUCTR2016-004486-37-NL	Fosfomycin as stepdown treatment for ascending urinary tract infections	Date of registration: 14/08/2017	Condition: Acute febrile urinary tract infection Intervention/treatment: Monuril 3000 mg vs. Ciprofloxacin 500 mg Ages Eligible for Study: 18 years Sexes: Female	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791074/

3.2 Laufende Studien

Einschluss n= 56 Studien (n=30 in Clinicaltrials.gov, n=26 WHO-Register)

Nummer	Name	Status	Studienplan	Geplanter Studienabschluss
Clinicaltrials.gov				
NCT04859621	Phase II Clinical Trial of Vitamin D3 for Reducing Recurrence of Recurrent Lower Urinary Tract Infections	Recruiting	Condition: Recurrent Urinary Tract Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Vitamin D3 4000 IU • Drug: Vitamin D3 2000 IU • Drug: Placebo • Other: standard antibiotic therapy 	Estimated Primary Completion Date: April 30, 2023 Estimated Study Completion Date: July 30, 2023

			<p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: All</p>	
NCT04301934	Fractional CO2 Vaginal LASER Therapy for Recurrent Urinary Tract Infection	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device: Mona Lisa Touch • Drug: Conjugated estrogen • Drug: Estradiol <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: December 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: December 2022</p>
NCT04095572	Alternative Prophylaxis in Female Recurrent Urinary Tract Infections	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: intravesical instillation with HA-CS • Drug: intravesical instillation of sterile purified water <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 70 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: December 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: December 2022</p>
NCT04880343	Clinical Study to Evaluate the Efficacy	Recruiting	<p>Condition: Lower Urinary Tract Infection</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: January 26, 2021</p>

	of the Dietary Supplement UROMANNOSA® in Women With Recurrent Lower Urinary Tract Infections		<p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dietary Supplement: Group (A) • Dietary Supplement: Group (B) <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	Estimated Study Completion Date: January 26, 2021
NCT02246270	Recurrent Urinary Tract Infections and Heparin (RUTIH Trial)	Recruiting	<p>Condition: Recurrent Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Intravesical Heparin • Other: Placebo <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 85 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: November 28, 2017</p> <p>Estimated Study Completion Date: May 2023</p>
NCT04831840	Recurrent Urinary Tract Infections and the Microbiome	Recruiting	<p>Condition: Recurrent Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Intravesical Heparin • Other: Placebo <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose: to determine if polymerase chain reaction (PCR) (UTIP™) is more sensitive in identifying urinary tract infections (UTI's) than standard urine cultures.</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 90 Years</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: May 26, 2021</p> <p>Estimated Study Completion Date: June 1, 2023</p>

			(Adult, Older Adult) Sexes: Female	
NCT05309317	Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections With a Virtual Simulation Game	Not yet recruiting	Condition: Catheter-Associated Urinary Tract Infection, Nurse's Role Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Other: Virtual Simulation Game for the Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections • Other: Ongoing education Allocation: Randomized Primary Purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: All	Estimated Primary Completion Date: April 2022 Estimated Study Completion Date: May 2022
NCT04959331	Clinical Effectiveness and Bacteriological Eradication of 4 Short-course Antibiotics for Uncomplicated UTIs in Women.	Recruiting	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Fosfomycin Trometamol Salt • Drug: Nitrofurantoin • Drug: Pivmecillinam Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: Female	Estimated Primary Completion Date: May 15, 2023 Estimated Study Completion Date: May 30, 2023
NCT04096820	Uromune in Treating Recurrent Urinary Tract Infections in Women	Active, not recruiting	Condition: Recurrent UTI Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Biological: Uromune Allocation: N/A	Estimated Primary Completion Date: October 31, 2022 Estimated Study Completion Date: January 1, 2023

			<p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 75 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	
NCT04100980	A Non-Interventional Pilot Study to Explore the Role of Gut Flora in Chronic Urinary Tract Infections (UTI)	Recruiting	<p>Condition: Chronic UTI Chronic Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: No Intervention <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: All</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: March 2023</p> <p>Estimated Study Completion Date: July 2023</p>
NCT04287478	Bacteriophage Therapy in Patients With Urinary Tract Infections	Active, not recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infection Bacterial</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biological: Bacteriophage Therapy <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study:</p> <p>Sexes:</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: February 2023</p> <p>Estimated Study Completion Date: February 2023</p>
NCT05219877	Effectiveness of Preurodynamic With Posturodynamic Levofloxacin on the Incidence of UTI	Enrolling by invitation	<p>Condition: Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Pre-urodynamic Levofloxacin • Drug: Post-urodynamic Levofloxacin <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: March 1, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: December 1, 2022</p>

			(Adult, Older Adult) Sexes: All	
NCT05399797	Management of Acute Uncomplicated UTIs in Adults by Community Pharmacists	Recruiting	Condition: Urinary Tract Infections Urinary Tract Infection Lower Acute Intervention/treatment: • Other: Educational training Allocation: Randomized Primary Purpose: Health Services Research Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: All	Estimated Primary Completion Date: September 2022 Estimated Study Completion Date: November 2022
NCT04798365	Antimicrobial Stewardship in UTIs in Nursing Homes	Recruiting	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: • Behavioral: Intervention group Allocation: Non-Randomized Primary Purpose: Other Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: All	Estimated Primary Completion Date: December 2022 Estimated Study Completion Date: December 2022
NCT04913753	Relevance of the Urine Bacterial Culture Performed Before Double J Ablation for Post-operative Urinary Tract Infection Prevention	Recruiting	Condition: Urinary Infections Intervention/treatment: • Procedure: CBEU • Procedure: No CBEU Allocation: Randomized Primary Purpose: Diagnostic Ages Eligible for Study: 18 Years to 100 Years (Adult, Older Adult)	Estimated Primary Completion Date: March 31, 2023 Estimated Study Completion Date: April 30, 2023

NCT04077580	The Effect of Methenamine Hippurate to Reduce Antibiotic Prescribing in Elderly Women With Recurrent UTI	Enrolling by invitation	<p>Sexes: All</p> <p>Condition: Recurrent Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Methenamine Hippurate 1000 MG <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 70 Years to 99 Years (Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: November 30, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: November 30, 2022</p>
NCT05520684	Asymptomatic Bacteriuria, Urinalysis Abnormality at the Initiation of SGLT2 Inhibitors and UTI Risk	Recruiting	<p>Condition: Type2diabetes, SGLT2 Inhibitor, Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic Test: urine culture and urinalysis <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: November 1, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: January 1, 2023</p>
NCT05141188	Extended Spectrum Beta Lactamase Producing Organisms In Urinary Tract Infections	Not yet recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ? <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult</p> <p>Sexes: All</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: May 1, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: November 1, 2022</p>
NCT04285320	Antibiotic Bladder Instillations vs. Oral	Not yet recruiting	<p>Condition: Recurrent Urinary Tract Infection</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: April 2023</p>

	Suppression for the Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections		<p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Intravesical antibiotic instillation • Drug: Antibiotic oral suppressive therapy <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Study Completion Date: April 2023</p>
NCT04496726	Cranberry and Quillaja on Symptoms of Uncomplicated UTI	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections UTI UTI - Lower Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Pacran and Sapnov P quillaja <p>Allocation: N/A</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 65 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: June 1, 2023</p> <p>Estimated Study Completion Date: December 1, 2023</p>
NCT05702762	Single Dose Aminoglycosides for Acute Uncomplicated Cystitis in the Emergency Department Setting	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Gentamicin • Drug: Standard of Care <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: June 30, 2023</p> <p>Estimated Study Completion Date: June 30, 2024</p>
NCT04815369	Evaluating UTI Diagnosis in Nursing Homes	Active, not recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: March 2023</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • ? <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: 65 Years and older (Older Adult)</p> <p>Sexes: All</p>	Estimated Study Completion Date: May 2023
NCT04305808	Characterization of Vaginal, Urinary and Fecal Microbiomes in Women With Recurrent Urinary Tract Infections	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections Menopause</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ? <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: August 30, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: December 30, 2022</p>
NCT05365906	UTI Reference Standard: Delphi Method	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other: Delphi-procedure consisting of four survey rounds <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose:</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult</p> <p>Sexes: All</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: November 12, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date: November 12, 2022</p>
NCT05376670	Patient Satisfaction and Long-term Safety of Intravesical Aminoglycoside	Recruiting	<p>Condition: Urinary Tract Infections Recurrent Urinary Tract Infection</p> <p>Intervention/treatment:</p>	<p>Estimated Primary Completion Date: September 20, 2022</p> <p>Estimated Study Completion</p>

	Instillations in UTI Prevention		<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Intravesical aminoglycoside instillations Allocation: Observational Primary Purpose: Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: All	Date: September 20, 2022
NCT04987164	Incidence of Cystitis in Women Consuming a Mixture of Cranberry, Cinnamon, Probiotics	Active, not recruiting	Condition: Cystitis Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Dietary Supplement: Feminabiane CBU Allocation: Observational Primary Purpose: Ages Eligible for Study: 18 Years to 65 Years (Adult, Older Adult) Sexes: Female	Estimated Primary Completion Date: August 30, 2022 Estimated Study Completion Date: October 30, 2022
NCT05227937	Single Dose Amikacin for Uncomplicated Cystitis in the ED: A Feasibility Study	Recruiting	Condition: Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Amikacin Allocation: Observational Primary Purpose: Ages Eligible for Study: 14 Years to 110 Years (Child, Adult, Older Adult) Sexes: Female	Estimated Primary Completion Date: June 30, 2023 Estimated Study Completion Date: December 31, 2023
NCT05039203	Bacteriuria and Indwelling Urinary Catheter.	Not yet recruiting	Condition: Bacteriuria Asymptomatic Urinary Tract Infections Intervention/treatment:	Estimated Primary Completion Date: September 2022 Estimated Study Completion

			<ul style="list-style-type: none"> • Device: Indwelling urinary catheter Allocation: Observational Primary Purpose: Ages Eligible for Study: 65 Years and older (Older Adult) Sexes: All	Date: September 2023
NCT03672214	Caesarean Delivery With or Without an Indwelling Bladder Catheter	Not yet recruiting	Condition: Urinary Tract Infections Cesarean Section; Infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Procedure: Without placement of indwelling catheter • Procedure: With placement of indwelling catheter Allocation: Randomized Primary Purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: Female	Estimated Primary Completion Date: June 1, 2023 Estimated Study Completion Date: November 1, 2023
NCT03274960	Screening and Treating Asymptomatic Bacteriuria Every Trimester and Preterm Birth	Active, not recruiting	Condition: Preterm Birth Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Combination Product: Griess, Allocation: Randomized Primary Purpose: Prevention Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult Sexes: Female	Estimated Primary Completion Date: December 30, 2021 Estimated Study Completion Date: December 30, 2021
WHO-Register (https://trialsearch.who.int)				
ISRCTN11092188	Clinical and cost-effectiveness of alternative urinary catheter design	2022-06-07, ongoing	Condition: clinical and cost-effectiveness of a novel urinary catheter design in reducing catheter-associated urinary tract infection Intervention/treatment:	Date of first enrolment: January 9, 2023 Estimated Study Completion Date: November 30, 2024

			<ul style="list-style-type: none"> receive either the intervention or control catheter design at their next planned catheter change and will continue to receive the assigned catheter (Optitip or Foley) for 12 months in addition to all other standard catheter-related care. <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: >=18 years</p> <p>Sexes: all</p>	
EUCTR2021-003466-12-DE	A double-blind, randomised, multi-centre, controlled clinical trial to compare D-mannose versus antibiotic in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections in female patients	2021-12-16, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: acute uncomplicated lower urinary tract infections in female patients</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fosfomycin HEXAL <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 to 70 years</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: March 25, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
EUCTR2019-002768-28-BG	A Phase 3 study of an Investigational Drug, Cefepime-zidebactam versus Meropenem in patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis	2021-12-10, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefepime-zidebactam <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years or older</p> <p>Sexes: all</p>	<p>Date of first enrolment: March 11, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
EUCTR2019-002768-28-LT	A Phase 3 study of an Investigational Drug, Cefepime-zidebactam	2021-11-22, Authorised-recruitment	<p>Condition: Bacterial Infections and Mycoses</p> <p>Intervention/treatment:</p>	<p>Date of first enrolment: January 4, 2022</p>

	versus Meropenem in patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis	may be ongoing or finished	<ul style="list-style-type: none"> Cefepime-zidebactam <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years or older</p> <p>Sexes: all</p>	Estimated Study Completion Date:
JPRN-jRCT2031210272	A Study of Vaccination with 9-valent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Vaccine (ExPEC9V) in the Prevention of Invasive Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Disease in Adults Aged 60 Years And Older with a History of Urinary Tract Infection in the Past 2 Years	2021-08-25, Recruiting	<p>Condition: Invasive extraintestinal pathogenic Escherichia coli disease (IED) prevention</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ExPEC9V: Participants of Part 1 and Part 2 will receive a single intramuscular (IM) injection of 9-valent extraintestinal pathogenic Escherichia coli vaccine (ExPEC9V) on Day 1. Placebo: Participants of Part 1 and Part 2 will receive a single IM injection of matching placebo on Day 1. <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: >= 60age old</p> <p>Sexes: all</p>	<p>Date of first enrolment: September 3, 2021</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
IRCT20210617051604N1	Evaluation of the effect of vitamin E in women with urinary tract infection	2021-07-11, Recruiting	<p>Condition: Lower urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: Intervention group: Vitamin E softgel 100 units daily for 6 months. Intervention 2: Control group: Vitamin E softgel placebo 100 units daily for 6 months. <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p>	<p>Date of first enrolment: July 23, 2023</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>

			Ages Eligible for Study: over 18 years Sexes: female	
EUCTR2021-001332-26-ES	Clinical effectiveness and bacteriological eradication of 3 short-course antibiotic regimens and single-dose of fosfomicyn trometamol for lower urinary tract infections in adult women [SCOUT study]	2021-07-02, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	Condition: Uncomplicated Lower urinary tract infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoina • Pivmecillinam • Fosfomicina trometamol Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: over 18 years Sexes: female	Date of first enrolment: September 6, 2021 Estimated Study Completion Date:
EUCTR2020-000553-27-PL	Phase III, Double-Blind, Parallel-Group, Comparator-Controlled, Efficacy and Safety Study of Gepotidacin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Cystitis)	2021-06-09, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	Condition: Urinary Tract Infection (Acute Cystitis) Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Gepotidacin • Macrobid Allocation: Randomized Primary Purpose: therapeutic response Ages Eligible for Study: over 12 years Sexes: female	Date of first enrolment: September 24, 2021 Estimated Study Completion Date:
ChiCTR2100046520	A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Phase II Trial of Vitamin D3 for Reducing Recurrence of Recurrent Lower Urinary Tract Infections	2021-05-19, Recruiting	Condition: Recurrent urinary tract infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Treatment group A: 2000IU per tablet, 2 tablet per time, qd, oral administration with the first meal, continuous use for 48 weeks; • Treatment group B: 2000IU per tablet, 1 tablet per time, qd, oral administration with the first meal, continuous use for 48 weeks; 	Date of first enrolment: April 15, 2021 Estimated Study Completion Date:

			<ul style="list-style-type: none"> • placebo group: 0 IU per tablet, 1 tablet per time, qd, oral administration with the first meal, continuous use for 48 weeks; <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 to 75 years</p> <p>Sexes: all</p>	
EUCTR2020-005559-19-DE	Furazidin for resolution or improvement of all clinical symptoms of Urinary Tract Infections	2021-05-19, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Female diseases of the urinary and reproductive systems and pregnancy complications</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furazidin prolonged-release tablets, 200 mg • Uvamin Retard, 100 mg capsules <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: = 18 < 65 years of age</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: May 23, 2022</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
ChiCTR2100045775	Treatment of female urinary tract infection with faecal bacteria transplantation	2021-04-24, Recruiting	<p>Condition: Women's urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimental group: Fecal bacteria transplantation; • Healthy control group :None; <p>Allocation: Interventional, single arm study</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: over 18 years</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: May 1, 2021</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
ISRCTN13032419	Urinary tract infection diagnosis in	2021-04-22, Ongoing	<p>Condition: Urinary tract infections in pregnancy</p>	<p>Date of first enrolment: April 12, 2021</p>

	pregnancy by volatile organic compound analysis		<p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volatile organic compound analysis of a midstream urine sample, • compared to microscopy culture and sensitivity testing of midstream urine sample and chemical dipstick test results <p>Allocation: Observational</p> <p>Primary Purpose: diagnostic</p> <p>Ages Eligible for Study:</p> <p>Sexes: female</p>	Estimated Study Completion Date: December 31, 2023
EUCTR2019-002747-14-CZ	Study to investigate efficacy, safety and tolerability of Furamag in the treatment of urinary tract infections	2021-04-12, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Microbiologically confirmed acute uncomplicated lower urinary tract infections in women.</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furamag • Furantoina <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: aged between 18 and 55 years</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: May 3, 2021</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
EUCTR2020-005559-19-PL	Furazidin for resolution or improvement of all clinical symptoms of Urinary Tract Infections	2021-01-04, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Female diseases of the urinary and reproductive systems and pregnancy complications</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furazidin prolonged-release tablets, 200 mg • Uvamin Retard, 100 mg capsules <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p>	<p>Date of first enrolment: February 23, 2021</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>

			Ages Eligible for Study: =< 12 years Sexes: female	
ChiCTR2000040867	A multicenter, randomized, open, positive controlled, non inferiority study of Pseudomonas aeruginosa injection in the prevention of recurrent urinary tract infection (Ruti)	2020-12-12, Recruiting	Condition: RUTI Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> experimental group:V1 (Day 1)-Inject 0.5ml of "Pseudomonas aeruginosa injection" for the first time. For the next 4 weeks, take 1ml/time every week for 5 times. control group::V1 (Day 1)-One dose of fosfomycin tromethamine for 10 days, 9 consecutive doses (serving Usage: add water (50~70ml) or other non-alcoholic beverage to each bottle, take it immediately after dissolution; follow-up 0.5-1 Years (the follow-up period starts from the day of medication) Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: Aged 18 to 70 years Sexes: female	Date of first enrolment: December 23, 2021 Estimated Study Completion Date:
ChiCTR2000032512	Pidomod dispersible tablets for the efficacy and safety of adjuvant treatment of recurrent urinary tract infections: a Randomized, double-blind, parallel placebo-controlled, multicenter clinical trial	2020-04-30, Recruiting	Condition: Used for adjuvant treatment of chronic or recurrent respiratory and urinary tract infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> experimental group:Give conventional treatment medicines while taking Pidimod dispersible tablets.; control group:Give conventional treatment drugs while taking placebo Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment	Date of first enrolment: April 30, 2020 Estimated Study Completion Date:

			Ages Eligible for Study: Aged 18 to 70 years Sexes: all	
EUCTR2019-003282-17-DK	Comparison of the effect of shortened antibiotic treatment in patients infected with Gram negative bacteria with a urinary tract source of infection	2019-12-05, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	Condition: Gram-negative bacteremia Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Ampicillin, Tablet • Ampicillin, Injection • Piperacillin, Injection • Cefuroxime, Injection • Cefuroxime, Tablet • Cefotaxime SODIUM, Injection • Meropenem, Injection • Ertapenem, Injection Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: >18 years Sexes: all	Date of first enrolment: February 11, 2020 Estimated Study Completion Date:
EUCTR2018-001801-98-GB	Phase III, Double-Blind, Parallel-Group, Comparator-Controlled, Efficacy and Safety Study of Gepotidacin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Cystitis).	2019-09-16, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	Condition: Female diseases of the urinary and reproductive systems and pregnancy complications Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Gepotidacin • Macrobid Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: >12 years Sexes: female	Date of first enrolment: February 27, 2020 Estimated Study Completion Date:
IRCT20160110025929N24	The effect of cranberry gavage on prevention catheter related urinary tract infection	2019-07-10, Recruiting	Condition: Urinary tract infection Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Intervention 1: Intervention group: In the intervention group, in addition to 	Date of first enrolment: Juli 23, 2019 Estimated Study Completion Date:

			<p>routine care from the Foley catheter , the cranberry tablet(500mg) will be given twice a day by gavage.</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 2: Control group: Control group will receive only routine care from the catheter foley(Washing the perineal area). <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: Age over 18 years</p> <p>Sexes: all</p>	
EUCTR2018-001481-42-ES	Clinical trial to evaluate the efficacy of a 0.005% estriol vaginal gel in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women with vaginal atrophy.	2018-09-17, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Female diseases of the urinary and reproductive systems and pregnancy complications</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> BLISSEL, Vaginal gel, ESTRIOLE <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 55 and 75 years</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: October 4, 2018</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
ChiCTR1800018350	A multi-center, randomized, controlled trial for Tailinfang in the treatment of recurrent urinary tract infection	2018-09-12, Recruiting	<p>Condition: Recurrent urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Group 1: Tailinfang; Group 2: Bacteriostatic therapy <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: Aged 18 to 75 years</p> <p>Sexes: all</p>	<p>Date of first enrolment: September 17, 2018</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
IRCT20170417033483N2	Comparison the effect	2018-02-13,	<p>Condition: Urinary tract infection</p>	<p>Date of first enrolment: May</p>

	of two days interval amikacin with standard therapy in treatment of urinary tract infection	Recruiting	<p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: Intervention group ESBL: Each 48 hours of amikacin is given 3mg / kg / Q48 hours for 7 days, and then treatment of Ofloxacin 300 mg twice daily for 7 days is continued. Intervention 2: ESBL control group: INn ESBL control group patients Maropenem is given at a dose of 1 g three times a day for one week, followed by treatment with ofloxacin 300 mg twice daily for 7 days. Intervention 3: Control group NON ESBL: In non-ESBL control group patients Maropenem is given at a dose of 1 g three times a day for one week, followed by treatment with ofloxacin 300 mg twice daily for 7 days. Intervention 4: Non ESBL intervention group: Each 48 hours of amikacin is given 3mg / kg / Q72 hours for 7 days, then treatment with ofloxacin 300 mg twice daily for 7 days. <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: Sexes: all</p>	<p>22, 2017</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
DRKS00011042	Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with Uva ursi - a comparative effectiveness trial	2017-09-15, Recruiting	<p>Condition: Other disorders of urinary system</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: day 0: placebo granules: 1x1 orally (day 0); UU (Uva ursi) 105 mg (Arctuvan®) 3x2 tablets orally from day 0 for 5 days; if the patient returns with persistent/recurrent symptoms, antibiotic therapy according to the sensitivity test 	<p>Date of first enrolment: May 3, 2017</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Intervention 2: 2nd arm: day 0: fosfomycin (Monuril®) 3 g granules orally 1x1 (day 0), placebo tablets 3x2 from day 0 for 5 days; if the patient returns with persistent/recurrent symptoms, antibiotic therapy according to the sensitivity test <ul style="list-style-type: none"> Allocation: Randomized <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18-75 years Sexes: female</p>	
DRKS00010357	A Double-blind, Controlled, Parallel-group, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of a Herbal Drug Containing Centaury, Lovage Root and Rosemary Leaf (CLR) in Comparison to Fosfomycin Trometamol for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTIs) in Women	2017-05-08, Recruiting	<p>Condition: Urinary tract infection</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: Drug: Canephron® N Intervention 2: Drug: Fosfomycin trometamol Intervention 3: Drug: Canephron® N-placebo Intervention 4: Drug: Fosfomycin trometamol-placebo <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 to 70 years Sexes: female</p>	<p>Date of first enrolment: December 31, 2015</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>
EUCTR2016-004842-27-DE	Clinical Trial to investigate the efficacy and safety of ANGOCIN® Anti-Infekt N against placebo preventing urinary tract infections in	2017-03-16, Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>Condition: Bacterial Infections and Mycoses</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angocin Anti-Infekt N, Film-coated tablet <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: prophylaxis</p>	<p>Date of first enrolment: July 17, 2018</p> <p>Estimated Study Completion Date:</p>

	catheterized patients		Ages Eligible for Study: over 18 years Sexes: all	
CTRI/2016/11/007513	A clinical study of Bio-Kult Pro-Cyan probiotic in recurrent urinary tract infections (UTI) in adult females.	2016-11-30, Open to Recruitment	Condition: Recurrent Urinary Tract Infections Intervention/treatment: <ul style="list-style-type: none"> Intervention1: Bio-Kult Pro-Cyan: Vegetable Capsule two probiotic bacteria (Lactobacillus acidophilus PXN 35, Lactobacillus plantarum PXN 47), cranberry extract (18mg), vitamin A (160mcg). Administered orally, one capsule two times a day (BD) , for 26 weeks. Control Intervention1: Placebo: Matched placebo vegetable capsule Administered orally, one capsule two times a day (BD) , for 26 weeks Allocation: Randomized Primary Purpose: treatment Ages Eligible for Study: between 18 and 55 years Sexes: female	Date of first enrolment: August 31, 2016 Estimated Study Completion Date:

3.3 Unveröffentlichte Studienergebnisse

n= 2 Studien (aus den abgeschlossenen Studien der Clinicaltrials.gov-Suche)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse
Eziefule, 2020 NCT03275623	Interventional study (clinical trial) • Allocation: Randomized; • Intervention	The purpose of the study is to determine if treatment of pregnant women with	N= 60 pregnant women (18 years and older) who seek prenatal care within the University of Texas	<u>Antibiotic treatment</u> (n=30 participants) Those randomized	<u>No Antibiotic Treatment</u> (n=30 participants) Standard	Number of Participants Who Have Cystitis (>100,000 CFU at any point during antenatal care) after 10 months <ul style="list-style-type: none"> No antibiotic treatment 4/28, 14.3% Antibiotic treatment 4/25, 16 %

	<p>Model: Parallel Assignment; <ul style="list-style-type: none"> Masking: None (Open Label) </p>	<p>urine cultures with a low level of bacteria (less than 100,000 colony forming units (CFU)) may decrease adverse pregnancy outcomes.</p>	<p>Health System with UT Physicians. Urine culture of less than 100,000 CFU</p> <p><u>Participant's age</u> (n=17 participant: <20y, n=31 participants: 20-34y, n=12 participants: >=35y)</p>	<p>for treatment will be prescribed the most commonly used antibiotic for urinary tract infections in pregnancy.</p> <p>This includes: Nitrofurantoin, Cephalexin, Amoxicillin</p> <p>It is unsure which antibiotic the participant will receive but a majority of the time it will be one of the above named antibiotic. The choice will be determined by the physician, but will accommodate participants' prior medication history and adverse events.</p>	<p>prenatal care without treatment for any urine culture with growth of 1-100,000 CFU of any organism.</p> <p>Continued surveillance of urinary cultures</p>	<p>Number of Participants Who Have Pyelonephritis (>100,000 CFU with fever at any point during antenatal care) after 10 months</p> <ul style="list-style-type: none"> No antibiotic treatment 3/28, 10.7% Antibiotic treatment 4/25, 16 % <p>Adverse events during antenatal care (about 10 months)</p> <p>All-cause Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> No antibiotic treatment 0/30, 0% Antibiotic treatment 0/30, 0% <p>Serious adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> No antibiotic treatment 0/30, 0% Antibiotic treatment 0/30, 0% <p>Other adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> No antibiotic treatment 0/30, 0% Antibiotic treatment 0/30, 0%
Paratek Pharmaceuticals	Interventional study (clinical trial)	The purpose of this study is to evaluate the	N=225 female participants, (18 years and older)	Omadacycline tablets	Nitrofurantoin capsules (100/100)	Primary Outcome – Number of Participants with an Investigator Assessment of Clinical Response at the Post Therapy Evaluation

<p>Inc, 2020 NCT03425 396</p>	<p>Allocation: Randomized</p>	<p>safety and efficacy of oral omadacycline as compared to oral nitrofurantoin in the treatment of female adults with cystitis.</p>	<p>that must have a qualifying uncomplicated urinary tract infection, not pregnant at the time of enrollment</p>	<p>(300/300) once every 24h; (450/300) once every 24h; 450/300 once every 24h; 450/450 once every 24h; 450/450 once every 12h</p>	<p>Once Every 12 Hours)</p>	<p>(PTE) Visit (ITT Population) <u>Clinical success</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Omadacycline 300/300 Once Every 24 Hours: 48/55 87.3% • Omadacycline 450/300 Once Every 24 Hours: 42/54, 77.8% • Omadacycline 450/450 Once Every 24 Hours: 46/54, 85.2% • Omadacycline 450/450 Once Every 12 Hours: 7/8, 87.5% • Nitrofurantoin 100/100 Once Every 12 Hours: 49/54, 90.7% <p>Secondary outcome – Number of Participants with an Investigator Assessment of Clinical Response at the End of Treatment (EOT) Visit (ITT Population) (End of Treatment (EOT): 1 to 2 days following the last dose of study drug) <u>Clinical success</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Omadacycline 300/300 Once Every 24 Hours: 49/55 89.1% • Omadacycline 450/300 Once Every 24 Hours: 47/54, 87% • Omadacycline 450/450 Once Every 24 Hours: 49/54, 90.7% • Omadacycline 450/450 Once Every 12 Hours: 7/8, 87.5% • Nitrofurantoin 100/100 Once Every 12 Hours: 49/54, 90.7% <p>Secondary outcome – Number of Participants with an Investigator Assessment of Clinical Response at the Final Follow-up (FFU) Visit (ITT Population) (Final Follow-up (FFU): occurred 30 to 37 days following the first dose of study drug) <u>Clinical success</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Omadacycline 300/300 Once Every 24 Hours: 47/55 85.5%
---------------------------------------	-----------------------------------	---	--	---	-----------------------------	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Omadacycline 450/300 Once Every 24 Hours: 41/54, 75.9% • Omadacycline 450/450 Once Every 24 Hours: 44/54, 81.5% • Omadacycline 450/450 Once Every 12 Hours: 7/8, 87.5% • Nitrofurantoin 100/100 Once Every 12 Hours: 49/54, 90.7% <p>Data obtained on bacterial cure were not shown</p> <p>Adverse events</p> <p><u>All-cause mortality</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Total of all intervention and control measures: 0% <p><u>Serious adverse events</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serious adverse events reported for the intervention Omadacycline 450/450 Once Every 24 Hours: 1/54, 1.85% • No other serious adverse events reported <p><u>Other adverse events</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Omadacycline 300/300 Once Every 24 Hours, total: 16/55 29.9% (n=2/55 Diarrhoea, n=12/55 Nausea, n=3/55 Vomitting, n=1/55 Asyptomatic bacteriuria, n=1/55 UTI, n=3/55 Headache, n=2/55 Dysuria) • Omadacycline 450/300 Once Every 24 Hours, total: 13/54, 24.7% (n=1/54 Diarrhoea, n=8/54 Nausea, n=3/54 Vomitting, n=2/54 Asyptomatic bacteriuria, n=1/54 UTI, n=2/54 Headache) • Omadacycline 450/450 Once Every 24 Hours, total: 15/54, 27.78% (n=3/54 Diarrhoea, n=10/54 Nausea, n=3/54 Vomitting, n=1/54 Asyptomatic bacteriuria, n=2/54 UTI, Headache, n=4/54 Dysuria) • Omadacycline 450/450 Once Every 12
--	--	--	--	--	--	---

						<p>Hours, total: 4/8, 50% (n=1/8 Abdominal discomfort, n=4/8 Nausea, n=1/8 Vomiting, n=1/8 Hordeolum, n=1/8 Dysgeusia, n=2/8 Headache)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin 100/100 Once Every 12 Hours, total: 9/54, 16.76% (n=2/54 Diarrhoea, n=4/54 Nausea, n=2/54 Bronchitis, n=1/54 Headache)
--	--	--	--	--	--	--

3.4 Zurückgezogene Studien

Einschluss n= 12 Studien (Clinicaltrials.gov)

Nummer	Name	Studienplan	Ergebnis
Clinicaltrials.gov			
NCT02637986	The Efficacy of Orally Administrated Probiotic Formula in Preventing a Recurrence of a Urinary Tract Infection During Pregnancy	<p>Condition: Urinary Tract Infections (UTIs)</p> <p>Intervention/treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietary Supplement: Urex Plus - containing L. rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 Other: Placebo - capsule with no active ingredient <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary Purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: Female</p>	<p>The investigator decided not to proceed with this study.</p> <p>Last posted: November 8, 2022</p>
NCT03299387	INtravesical Antimicrobial Agents v STANDard Oral Antibiotics for the Treatment of Acute UTI in Women With rUTI (INSTANT)	<p>Condition: Urinary tract infection</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin Gentamicin <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary purpose: Treatment</p>	<p>Study never recruited</p> <p>Last update posted: June 6, 2019</p>

		Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: Female	
NCT04077749	Probiotic Bladder Instillation for Prevention of Catheter Associated UTIs in Chronically Catheterized Patients	Condition: Urinary tract infection Intervention/ treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Biological: Femdophilus probiotic • Other: Normal Saline Allocation: Randomized Primary purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: all	The study never started. It was withdrawn from the IRB. Last update posted: July 8, 2021
NCT02509403	An Open-label Trial to Evaluate the Safety of an Essential Oil Infused Perineal Towel (WIPEAWAY)	Condition: Urinary tract infection Intervention/ treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Essential oils infused Perineal Hygiene wipe Allocation: N/A Primary purpose: Other Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: female	The company responsible for funding has filed for bankruptcy Last update posted: April 1, 2020
NCT03854396	Clinical Trial on the Preventive Effect of Intravaginal Prasterone on Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women	Condition: recurrent Urinary tract infection, Postmenopause, Postmenopausal Syndrome, Postmenopausal Symptoms, Menopause Intervention/ treatment: <ul style="list-style-type: none"> • Prasterone • Placebo Allocation: Randomized Primary purpose: Prevention Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult) Sexes: female	Due to termination of ISR by PI with agreement by grant sponsor Last update posted: June 30, 2021
NCT03800667	Vitamin C for the Prevention of UTI in Women Who Undergo	Condition: Catheter-Associated Urinary Tract Infection Intervention/ treatment:	No funds Last update posted: July 15,

	Elective GYN Surgeries	<ul style="list-style-type: none"> Ascorbic Acid 1000 MG <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary purpose: Prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	2019
NCT03861260	GAG Replacement vs Urethral Dilatation (GUARDIAN)	<p>Condition: recurrent Urinary tract infection</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rigid cystoscopy with urethral dilatation Flexible cystoscopy and installation of Glycosaminoglycan layer replacement (laluril) <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Withdrawn no participants enrolled</p> <p>Last update posted: September 27, 2021</p>
NCT03996057	Methenamine in a Non-antibiotic, Multimodal Approach to UTI Prevention	<p>Condition: Urinary tract infection, lower UTI</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Methenamine Hippurate 1000 MG Vaginal estrogen Dietary Supplement: D-mannose <p>Allocation: Randomized</p> <p>Primary purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: female</p>	<p>Project cancelled due to PI leaving institution, staff changes and COVID</p> <p>Last update posted: July 8, 2022</p>
NCT04700787	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Sulopenem in Adolescents	<p>Condition: Urinary tract infection, Pyelonephritis Acute, Intraabdominal Infections</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sulopenem <p>Allocation: N/A</p>	<p>Enrolment challenges and change in development plan necessitating a change in study design</p> <p>Last update posted: June 13,</p>

		<p>Primary purpose: treatment</p> <p>Ages Eligible for Study: 12 Years to 18 Years (Child, Adult) Sexes: all</p>	2022
NCT02697162	Antiseptic-coated Intermittent Urinary Catheter (GuardianCath)	<p>Condition: Neurogenic Bladder, Catheter-Related Infections</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device: Antiseptic-coated catheter • Device: Hydrophilic catheter • Drug: Octenidine chloride <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: 1 month to 18 Years (Child, Adult) Sexes: all</p>	<p>Withdrawal of research institution from participating</p> <p>Last update posted: February 9, 2021</p>
NCT04171388	Enhancing Nutrition and Antenatal Infection Treatment for Maternal and Child Health in Ethiopia (ENAT)	<p>Condition: Low Birthweight, Preterm Birth, Maternal; Malnutrition, Affecting Fetus, Sexually Transmitted Diseases, Urinary Tract Infections, Pregnancy and Infectious Disease</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Azithromycin 500 mg • Dietary Supplement: Multiple Micronutrient or Fortified Balanced Energy Protein Supplement • Drug: Placebo oral tablet 500 mg • Other: Enhanced Infection Management Package (EIMP) <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary purpose: prevention</p> <p>Ages Eligible for Study: Child, Adult, Older Adult Sexes: female</p>	<p>Trial withdrawn due to COVID-19</p> <p>Last update posted: August 17, 2020</p>
NCT04230746	Effect of Antibiotics on Urinary Microbiome	<p>Condition: Microtia, UTI, Bacteriuria, Antibiotic Resistant Infection, Antibiotics Causing Adverse Effects in Therapeutic Use</p> <p>Intervention/ treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug: Bactrim DS 800Mg-160Mg Tablet 	<p>Funding, recruitment issues</p> <p>Last update posted: November 3, 2021</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Placebo oral tablet <p>Allocation: randomized</p> <p>Primary purpose: basic science</p> <p>Ages Eligible for Study: 18 years and older (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes: all</p>	
--	--	---	--

4. HTA-Berichte

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
IQWiG, 2022 HT20-01	HTA-Bericht n=15 RCTs <u>Letztes Suchdatum:</u> 27.11.2021	Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung?	Patientinnen ab 16 Jahren mit unkomplizierter rezidivierender Urozystitis Mittlere bzw. Mediane Alter: 25-63 y	<ul style="list-style-type: none"> • Phytopräparate (n=14) • Phytopräparate+Antibiotika (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=10) • Antibiotika (n=3) • Phytopräparate (n=2) 	<p>Spezifische Symptome <u>Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter und Tausendgüldenkraut + Ofloxacin vs. Ofloxacin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen <p>Entwicklung komplizierter Infekte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Studien berichtete Daten zur Entwicklung komplizierter 	Der präventive Einsatz von Cranberry-Präparaten kann bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sinnvoll sein, da es einen Hinweis auf einen Nutzen zur Rezidivvermeidung im Vergleich zu Placebo gibt und der präventive Einsatz von Antibiotika gemäß S3-Leitlinie nur in seltenen Fällen empfohlen ist. Ob der präventive Einsatz von anderen	Unklar, ob eine unabhängige Kontrolle der extrahierten Daten durchgeführt wurde und ob mehrere Personen unabhängig voneinander das Verzerrungsprofil erhoben haben. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf	1a RoB: unclear

						<p>Infekte.</p> <p>Zeitraum bis zum Rezidiv</p> <p><u>Cranberry-Präparate vs. Placebo</u> (n=5) Anhaltspunkt für einen Nutzen von Cranberry-Präparaten im Vergleich zu Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (n=3) • nicht statistisch signifikant (n=2) <p><u>Cranberry-Präparate vs. Antibiotika</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimetho prim: kein signifikanter Unterschied • Trimetho prim-Sulfamethoxazol: statistisch signifikant unterschiedliche mediane Zeit bis zum Rezidiv in der Cranberry-Gruppe berichtet 	<p>Phytopräparaten sinnvoll sein kann, lässt sich aufgrund der sehr wenigen verfügbaren Daten nicht ausreichend beurteilen. Zum Einsatz von Cranberry-Präparaten oder anderen Phytopräparaten zur Akutbehandlung von symptomatischen Episoden bei Frauen mit unkomplizierter wiederkehrender Blasenentzündung sind keine Daten verfügbar.</p>	<p>eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>(122 Tage vs. 244 Tage; p = 0,03)</p> <p><u>Cranberry-Monopräperat vs. Cranberry-Kombipräperat</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • längere Zeit bis zum Rezidiv beim Kombinationspräperat berichtet (98,6 Tage vs. 84,6 Tage), statistische Signifikanz nicht angegeben <p>Rezidivrate</p> <p><u>Cranberry-Präparate vs. Placebo</u> (n=6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse min. 1 Rezidiv (n=6): Vorteil von Cranberry-Präparaten IRR = 0,58 [95 %-KI = 0,38-0,89]; n = 1151 • Metaanalyse Gesamtrezidive (n=3): Vorteil von Cranberry-Präparaten IRR = 0,47 [95 %-KI = 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>0,34-0,65]; n = 645</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry-Extrakt, Propolis und Zink vs Placebo: statistisch signifikanter Unterschied bzgl. mittlere Anzahl an Rezidiven in 3 Monaten • 6 Studien ohne Ergebnisse im Register identifiziert: potenzielle Publikationsbias <p><u>Cranberry-Präparate vs. Antibiotika (n=2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimetho prim: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Cranberry • Trimetho prim-Sulfamethoxazol: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cranberry <p><u>Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel</u></p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<p><u>und -kraut vs. Placebo (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention: 0%; Placebo: 23% (statistisch signifikant) <p><u>Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut vs. Placebo (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nicht signifikant (3 Monate: p = 0,28; 6 Monate: p = 0,26; n = 174). <p><u>Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter und Tausendgüldenkraut + Ofloxacin vs. Ofloxacin (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikante Unterschiede nach 6 und 12 Monaten zugunsten der Kombination <p><u>Cranberry-Präparate vs. andere Phytopräparate (n=1)</u> Vergleichsgruppe</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>n: Bärentrauben, Birke und Berberitzen in Kombination mit D-Mannose vs. Bärentrauben, Birke, Berberitzen und Makandi in Kombination mit D-Mannose vs. Cranberry und D-Mannose:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Nutzen <p><u>Cranberry-Monopräperat vs. Cranberry-Kombipräperat (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> statistisch e signifikanter Unterschied zugunsten des Kombipräperates (p = 0,002; n = 184). <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>Cranberry-Extrakt, Propolis und Zink vs. Placebo (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine signifikanten 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt wurden</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Cranberry-Präparate vs. Placebo</u> (n=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> keine berichtet (n=2 Studien) nicht behandlungsbedürftig (n=2 Studien) <p>Stothers 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> Kopfschmerzen (2/50) Übelkeit (2/50) häufiger Stuhlgang (1/50) <p>Takahasi 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> starkes Brennen (1/106) <p>Koradia 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> behandlungsbedürftige Ergebnisse (3/44; 2 Durchfall, 1 Blähungen) <p>Stapleton 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> Cranberry 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>29/120 vs. Placebo 7/56; p=0,7 (hauptsächlich gastrointestinale und vaginale Beschwerden und Migräne)</p> <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Cranberry im Vergleich zu Placebo <p><u>Cranberry-Präparate vs. Antibiotika (n=2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden durch Cranberry im Vergleich zu Trimethoprim oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol. <p><u>Bärentraubenblätter und Löwenzahnwurzel und -kraut vs. Placebo (n=1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine 		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>unerwünschten Ereignisse beobachtet</p> <p><u>Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut vs Placebo</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen <p><u>Cranberry-Präparate vs. andere Phytopräparate</u> (n=1)</p> <p>Vergleichsgruppe n: Bärentrauben, Birke und Berberitzen in Kombination mit D-Mannose vs. Bärentrauben, Birke, Berberitzen und Makandi in Kombination mit D-Mannose vs. Cranberry und D-Mannose:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine unerwünschten Ereignisse beobachtet <p><u>Cranberry-</u></p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<u>Monopräperat vs. Cranberry-Kombipräperat (n=1)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Monopräperat 19/94; Kombipräperat 12/90; Ereignisse unterschieden sich nicht wesentlich Mortalität <u>Cranberry-Präperat vs. Placebo (n=1)</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine Todesfälle berichtet 			
GBA, 2019 Mutterschafts-Richtlinien: Screening auf asymptomatische Bakteriurie	Verfahren nach §§ 135, 137c und 137e SGB V: Bewertung und Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden <u>Letztes Suchdatum</u> <ul style="list-style-type: none"> • Primärliteratur: 21.10.2014 • Leitlinien: 	Ziel der vorliegenden Überprüfung war es, den patientenrelevanten Nutzen eines Screenings auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren unter besonderer Berücksichtigung der Testmethoden zu bewerten.	Schwangere	Screening auf asymptomatische Bakteriurie	kein Screening auf asymptomatische Bakteriurie	Ergebnisse Recherche Primärliteratur (IQWiQ) <u>Screening vs. kein Screening</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine Studien identifiziert <u>Antibiotische Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie</u> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCTs aus den 1960er und 1970ern: mangelnde Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation 	Beschluss des GBA: Eine regelhafte Urinuntersuchung auf asymptomatische Bakteriurie bei allen Schwangeren wird nicht empfohlen. Das bisher geforderte Urinsediment wird gestrichen. Gleichzeitig wird der Hinweis auf ggf. erforderliche bakteriologische Untersuchungen konkretisiert,	-	-

	September 2017					<p>tion keine Belege für den Nutzen einer Antibiose bei asymptomatische r Bakteriurie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT abgebrochen, welche antibiotischen Therapie der asymptomatische n Bakteriurie bei Frauen mit geringem Risiko durchführte, da angenommene Pyelonephritisinzidenz weit unterschritten wurde, anschließende Observationsstudie deutet nicht auf einen Vorteil der antibiotischen Behandlung hin <p><u>Identifikation asymptomatische Bakteriurie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine RCTs, bei denen das Urinsediment oder Papierstreifentests zur Identifikation von asymptomatische n Bakteriurien 	<p>indem beispielhaft besondere Risiken genannt werden, bei denen die Durchführung bakteriologischer Urinuntersuchungen erforderlich sein kann.</p>		
--	----------------	--	--	--	--	---	---	--	--

						<p>verwendet wurde</p> <p><u>Laufende Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Studie aus Zimbabwe, welche nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Der Nutzen der antibiotischen Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft, ermittelt durch Kultur aus Mittelstrahlurin, ist aus heutiger Sicht nicht belegt ist. Zum Nutzen des in der Mutterschafts-Richtlinien geforderten Urinsediments wurden keine Studien gefunden.</p> <p>Ergebnisse Recherche Leitlinien (GBA) S3 HWI LL 2017</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> kein systematisches Screening kein alleiniger Einsatz von Streifentest zur Diagnose Behandlung empfohlen <p><u>EAU 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eingeschränkte Empfehlung zum systematisches Screening Mittelstrahlurin Behandlung eingeschränkt empfohlen <p><u>Südaustralien 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung zum systematisches Screening Mittelstrahlurin beim ersten Arztbesuch Behandlung mit 5 Tage orale Antibiotika <p><u>NICE 2013</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Empfehlung zum systematisches Screening 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Urinkultur in der Frühschwangerschaft • Behandlung empfohlen <p><u>ICSI 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zum systematisches Screening • Urinkultur beim ersten Arztbesuch (12.-16. Schwangerschaftswoche) • Behandlung empfohlen <p><u>SIGN 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zum systematisches Screening • Urinkultur beim ersten Arztbesuch • Behandlung mit 7 Tage orale Antibiotika <p><u>Australien Health Minister 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zum systematisches Screening • Urinkultur 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						in der 12.-16. Schwangerschaftswoche			
						• Behandlung empfohlen			

5. Bewertungssysteme der ermittelten Leitlinien

5.1 Schema der Evidenzgraduierung nach NICE [2]

Der GRADE-Ansatz [3] für Fragen zu Interventionen wird seit 2009 bei der Entwicklung von klinischen Leitlinien des NICE verwendet. (Folgende Übersetzung erfolgte durch UroEvidence)

GRADE-Einstufungen [3]	Eingeschlossene NICE-Leitlinien
	<ul style="list-style-type: none"> Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline
Very low	Die tatsächliche Wirkung unterscheidet sich wahrscheinlich deutlich von der geschätzten Wirkung
Low	Die tatsächliche Wirkung kann sich deutlich von der geschätzten Wirkung unterscheiden
Moderate	Die Autoren sind der Meinung, dass die tatsächliche Wirkung wahrscheinlich nahe an der geschätzten Wirkung liegt
High	Die Autoren sind sehr zuversichtlich, dass der tatsächliche Effekt dem geschätzten Effekt ähnlich ist

5.2 Schema der Evidenzgraduierung nach EAU [4]

Für jede Empfehlung in den Leitlinien gibt es ein begleitendes Formular zur Bewertung der Leitungsstärke. Enthalten ist hierbei eine Bewertung des Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden sowie die Präferenzen der Patienten für jede Empfehlung.

Die Bewertungen der Stärke - 'strong' or 'weak' - orientieren sich an den Leitprinzipien der GRADE-Methodik, erheben aber nicht den Anspruch, GRADE zu sein [3]. Die Bewertung der Stärke beinhaltet folgende Schlüsselementen:

1. Die in dem EAU-Leitlinien-Text verwendeten Referenzen werden nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence-Klassifizierungssystem [1] eingestuft;
2. das Ausmaß der Wirkung (individuelle oder kombinierte Wirkungen);
3. die Gewissheit der Ergebnisse (Präzision, Konsistenz, Heterogenität und andere statistische oder studienbezogene Faktoren);
4. das Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen;
5. die Auswirkungen der Werte und Präferenzen der Patienten auf die Intervention;
6. die Gewissheit dieser Patientenwerte und -präferenzen.

5.3 Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [5]

Evidenz-level	Sign-160 Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall- Kontroll- oder Kohortenstudien oder

	Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserie
4	Expertenmeinung

SIGN-Empfehlungen (übersetzt durch UroEvidence)

R - Bei "starken" Empfehlungen zu Interventionen, die eingesetzt werden "sollten", ist die Leitlinienentwicklungsgruppe zuversichtlich, dass die Intervention(en) für die große Mehrheit der Menschen mehr Nutzen als Schaden bringen. Bei "starken" Empfehlungen zu Maßnahmen, die "nicht" eingesetzt werden sollten, ist die Gruppe für die Entwicklung der Leitlinie zuversichtlich, dass die Maßnahme(n) für die überwiegende Mehrheit der Menschen mehr Schaden als Nutzen bringen wird/werden.

R - Bei "bedingten" Empfehlungen zu Interventionen, die "in Betracht gezogen" werden sollten, ist die Leitlinienentwicklungsgruppe zuversichtlich, dass die Intervention für die meisten Patienten mehr Nutzen als Schaden bringen wird. Die Wahl der Intervention hängt daher eher von den Werten und Präferenzen einer Person ab, und die medizinische Fachkraft sollte sich mehr Zeit nehmen, um die Optionen mit dem Patienten zu besprechen.

Punkte für bewährte Praktiken:

✓ Empfohlene bewährte Verfahren auf der Grundlage der klinischen Erfahrung der Leitlinienentwicklungsgruppe.

5.4 Schema der Evidenzgraduierung nach DEGAM [6]

Die Bewertung des Evidenzlevels erfolgte nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Kriterien von 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 ausgesprochen.

5.5 Schema der Evidenzgraduierung nach der S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [7]

Das Klassifikationschema von Oxford Centre of Evidence Based Medicine 2009 wurde als Ausgangspunkt zur Ermittlung der Qualität der Evidenz herangezogen und modifiziert abgebildet:

Übersicht modifizierter Evidenzlevel nach Oxford 2009 [7] (Seite 24)

Level	Studientyp	Beurteilung der Studienqualität (modifiziert nach Oxford, 2009)
Ia	Systematische Reviews (SR) von RCTs (mit oder ohne Meta-Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • von RCTs
Ib	individuelle RCT	<ul style="list-style-type: none"> • mind. eine RCT • prospektive Kohortenstudie (bei diagnostischen Fragestellungen im Rahmen diagnostischer Testsysteme (ABS-Thema Mikrobiologie))
Ila	Systematische Reviews (SR) von CCTs (mit oder ohne Meta-Analyse)	<ul style="list-style-type: none"> • von Studien anderen Designs (Bsp.: Cochrane-Analyse von P. Davey et al.)
Iib	Individuelle Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> • individuelle CCT • prospektive CBA • gute prospektive (quasi-experimentelle) BA/ITS • bei diagnostischen Fragestellungen auch retrospektive Kohortenstudie
III	Fall-Kontroll-Studie (individuell or SR)	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive oder retrolektive BA/ITS • ITS mit weniger als 3 Messpunkten vor bzw. nach Einführung der Intervention • Fall-Kontroll-Studie
IV	Fallberichte oder -serien	<ul style="list-style-type: none"> • Expertenmeinung (narrative Reviews) • Berichte

RCT = randomisierte kontrollierte klinische Interventionsstudie
 CCT = kontrollierte klinische Interventionsstudie
 CBA = kontrollierte vorher-nachher-Studie (before-after-study)
 BA = vorher-nachher-Studie (before-after-study)
 IST = Zeitreihenanalyse (interrupted-time-series)

6. Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen

6.1 AG Diagnostik: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen

Frage	Leitlinie	Empfehlung / Statement (SM)
1.1 Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	ANAMNESE Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollten alternative Diagnosen und eine gynäkologische Untersuchung erwogen werden. (S. 17) (EG: B) (LoE: Ia)
		URINGEWINNUNG 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. (S.18) (EG: -) (LoE: IV)
		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. (S. 18) (EG: -) (LoE: IV)
		URINMIKROSKOPIE Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden. (S. 21) (EG: -) (LoE: Ia)
		BILDGEBENDE DIAGNOSTIK Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen (S. 22) (EG: B) (LoE: Ib)
		KOMPLIZIERTE HARNWEGSINFEKTIONEN Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft

	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. (S. 37) (EG: A) (LoE: V)
	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden. Expertenkonsens basierend (S. 37) (EG: A) (LoE: V)
	Harnwegsinfektionen bei Männern Diagnostik Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten weitere urologische Untersuchungen erfolgen. Expertenkonsens basierend(S. 40) (EG: B) (LoE: IV)
	Therapie Wenn bei Männern mit einer Harnwegsinfektion eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchgeführt werden und entsprechend resistenzgerecht behandelt werden. Expertenkonsens basierend(S. 40) (EG: B) (LoE: IV)
	Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten Urinkatheter Bei geriatrischen Patienten (mit/ohne Urinkatheter) soll kein Screening auf das Vorhandensein einer Bakteriurie erfolgen. Leitliniensynopse (S. 56) (EG: A) (LoE: -)
	Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt bei Patienten mit liegendem Harnwegskatheter sollte eine Urinkultur aus einem neugelegten Urinkatheter gewonnen werden. Leitliniensynopse. (S.56) (EG: B) (LoE:-)
	PYELONEPHRITIS Diagnostik 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. Expertenkonsens basierend(S. 57) (EG: A) (LoE: V)
	Nach der Antibiotikatherapie einer Pyelonephritis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden. Expertenkonsens basierend (S. 58) (EG: A) (LoE: V)
EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)	Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis An accurate diagnosis of uncomplicated cystitis can be based on a focused history of lower urinary tract symptoms and the absence of vaginal

	discharge or irritation. (S.13) (LoE: 2b)
	Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis. (S.14) (2b) (weak)
	Urine cultures should be done in the following situations: <ul style="list-style-type: none"> • suspected acute pyelonephritis; • symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; • women who present with atypical symptoms; • pregnant women. (S.14) (LoE: 2b) (strong)
	Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis Urine culture and antimicrobial susceptibility testing should be performed in all cases of pyelonephritis in addition to urinalysis . (S. 19) (LoE: 4)
	A prospective observational cohort study found that radiologic imaging can selectively be applied in adults with febrile UTI without loss of clinically relevant information by using a simple clinical prediction rule. (S. 19) (LoE: 2b)
	Additional imaging investigations, such as a contrast enhanced CT scan should be done if the patient remains febrile after 72 hours of treatment or in patients with suspected complications e.g. sepsis. (S. 20) (LoE: 4)
	Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis. (S. 20) (LoE: 2b to 4) (Strong)
	Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis. (S. 20) (LoE: 2b) (Strong)
	Perform imaging of the urinary tract to exclude urgent urological disorders. (S. 20) (LoE: 2b to 4) (Strong)
	Complicated UTI Summary of evidence table and recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI (S.25) Recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI
	Do not carry out routine urine culture in asymptomatic catheterised patients. (LoE: 1a to 3) (Strong)
	Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI (S.27) Take a urine culture prior to initiating antimicrobial therapy in catheterised patients in whom the catheter has been removed. (LoE: 1a to 1b) (Strong)
SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms (S.9) Dipstick testing

<p>infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)</p>	<p>R - Do not diagnose a UTI in the presence of a combination of new onset vaginal discharge or irritation and urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia). ✓ - In making a differential diagnosis it is important to investigate for urethritis and other causes of symptoms to rule out conditions that present in similar ways to uncomplicated UTI.</p> <p>R - Do not confirm the diagnosis of a UTI in the presence of a single urinary symptom (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia). ✓ - Advise the patient that a UTI cannot be confirmed based on a single urinary symptom and to return if the symptom fails to improve or worsens.</p> <p>R - Diagnose a UTI in the presence of two or more urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia) and a positive dipstick test result for nitrite. ✓ - Before carrying out a dipstick test urine should be retained in the bladder for at least four hours to allow conversion of urinary nitrates to nitrite by pathogens. Shorter incubation times may lead to false negative results. ✓ - On diagnosis of UTI in the presence of two or more urinary symptoms and a positive dipstick test result for nitrite, a urine specimen should only be sent for culture if the patient has a history of resistant urinary isolates, has taken any antibiotics in the past six months or fails to respond to empirical antibiotics. ✓ - Consider sending a urine specimen for culture to inform the diagnosis in patients who present with suspected UTI and two or more urinary symptoms and a negative dipstick test result for nitrite (S. 10) (LoE: 1+ to 1++)</p>
	<p>Choice of agent ✓ - Local guidance should take local resistance patterns and risk stratification into account. (S. 17) (LoE: 1+)</p>
	<p>Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over Urinary symptoms ✓ - Where incontinence is a feature, causes other than UTI should be considered, for example prolapse, voiding dysfunction or functional impairment (S. 23) (LoE: 2++)</p>
	<p>Clinical assessment R:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Be aware that women aged 65 years and over, especially those in long-term care facilities, may not display the usual symptoms and signs of UTI that are seen in younger women. • Be aware that functional deterioration and/or changes to performance of activities of daily living may be indicators of infection in frail older people.

	<p>✓ - A holistic assessment is needed in the frail elderly to rule out other causes with both classical and non-classical signs of UTI. Signs and symptoms which may lead to functional decline include dehydration, constipation, electrolyte abnormality, polypharmacy, pain and urinary retention.</p> <p>✓ - Consider sepsis, non-urinary infections and other causes of delirium in an unwell older adult with abnormal vital signs (for example, fever, tachycardia, hypotension, respiratory rate and saturations). 2++ 4 R (S. S.24) (LoE: 2++ to 4)</p>
	<p>Urinalysis and dipstick testing</p> <p>R - Use of dipsticks for diagnosis of UTI in women aged 65 years and above in long-term care facilities or in frail elderly people requiring assisted living services is not recommended.</p> <p>✓ - In women aged 65 years and over with symptoms suggestive of UTI a positive test for nitrite in the urine is a marker for bacteriuria, and this should be assessed in the context of the background incidence of asymptomatic bacteriuria. Insufficient evidence was identified to support a recommendation for or against use of urinary dipsticks for the prediction of UTI in non-frail women aged over 65 years.</p> <p>Urine cultures will lead to false positives if used to diagnose UTI in the context of diffuse symptoms in elderly patients in residential homes and will lead to overdiagnosis.</p> <p>✓ - Send a urine specimen for culture to confirm the pathogen and antibiotic susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI</p> <p>(S.25) (LoE: 2+ to 3)</p>
	<p>Catheter-associated lower urinary tract infection in women</p> <p>Diagnosis – Clinical assessment</p> <p>R - Clinical signs and symptoms compatible with CA-UTI should be used to diagnose infection in catheterised patients with urine culture and sensitivity testing employed to confirm the diagnosis and pathogen.</p> <p>(S.35) (LoE: 4)</p>
	<p>Dipstick testing</p> <p>✓ - Urinary dipsticks should not be used as part of the diagnostic assessment for UTI in patients with indwelling catheters</p> <p>(S. 35) (LoE: No evidence was identified for or against use of dipstick testing in patients with indwelling catheters and symptoms suggestive of CA-UTI.)</p>
<p>NICE – Pyelonephritis (2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing acute pyelonephritis Treatment</p> <p>In people aged 16 years and over with acute pyelonephritis, obtain a midstream</p>

		<p>urine sample before antibiotics are taken and send for culture and susceptibility testing (S. 5) (LoE: *)</p>
		<p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with acute pyelonephritis. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract or immunosuppression • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria(S. 5) (LoE: *)
		<p>When results of urine cultures are available:</p> <ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic and • change the antibiotic according to susceptibility results if the bacteria are resistant, using a narrow spectrum antibiotic wherever possible. (S. 5-6) (LoE: *)
		<p>Reassessment Reassess if symptoms worsen at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as sepsis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria(S. 6) (LoE: *)
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection Treatment for women with lower UTI who are not pregnant Consider a back-up antibiotic prescription (to use if symptoms do not start to improve within 48 hours or worsen at any time) or an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) for women with lower UTI who are not pregnant. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract or immunosuppression • the evidence for back-up antibiotic prescriptions, which was only in non-pregnant women with lower UTI where immediate antibiotic treatment was not considered necessary
		<ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • preferences of the woman for antibiotic use. (S. 5) (LoE: *)
		<p>If a urine sample has been sent for culture and susceptibility testing and an antibiotic prescription has been given:</p> <ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic when microbiological results are available, and

	<ul style="list-style-type: none"> • change the antibiotic according to susceptibility results if bacteria are resistant and symptoms are not already improving, using a narrow-spectrum antibiotic wherever possible. (S. 5) (LoE: *)
	<p>Managing lower urinary tract infection</p> <p>Treatment for pregnant women and men with lower UTI</p> <p>Offer an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) to pregnant women and men with lower UTI. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S. 6) (LoE: *)
	<p>Obtain a midstream urine sample from pregnant women and men before antibiotics are taken, and send for culture and susceptibility testing. (S. 6) (LoE: *)</p>
	<p>Reassessment</p> <p>Reassess if symptoms worsen rapidly or significantly at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as pyelonephritis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. <p>Send a urine sample for culture and susceptibility testing if this has not already been done and review treatment when results are available (see recommendations 1.1.4, 1.1.7, 1.1.8 and 1.1.12). (S. 8) (LoE: *)</p>
<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)</p> <p>INDIREKTE EVIDENZ (rUTI hier nicht wirklich gefragt)</p>	<p>Preventing recurrent urinary tract infections</p> <p>Antibiotic prophylaxis</p> <p>For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S. 7) (LoE: *)
	<p>For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause

	<ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S. 8) (LoE: *)
	<p>Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI</p> <p>For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the person's preferences for antibiotic use. (S. 9) (LoE: *)
<p>NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Managing catheter-associated urinary tract infection</p> <p>Be aware that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a catheter-associated urinary tract infection (UTI) is a symptomatic infection of the bladder or kidneys in a person with a urinary catheter • the longer a catheter is in place, the more likely bacteria will be found in the urine; after 1 month nearly all people have bacteriuria • antibiotic treatment is not routinely needed for asymptomatic bacteriuria in people with a catheter. (S.5) (LoE: *)
	<p>Treatment</p> <p>Obtain a urine sample before antibiotics are taken. Take the sample from the catheter, via a sampling port if provided, and use an aseptic technique (in line with the NICE guideline on healthcare-associated infections).</p> <ul style="list-style-type: none"> • If the catheter has been changed, obtain the sample from the new catheter. • If the catheter has been removed, obtain a midstream specimen of urine. (S.5) (LoE: *)
	<p>Send the urine sample for culture and susceptibility testing, noting a suspected catheter-associated infection and any antibiotic prescribed. (S.5) (LoE: *)</p>
	<p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with catheter-associated UTI. Take account of:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or immunosuppression • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.5-6) (LoE: *)
		Reassessment Reassess people with catheter-associated UTI if symptoms worsen at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of: <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as sepsis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.6) (LoE: *)
		Referral and seeking specialist advice Consider referring or seeking specialist advice for people with catheter-associated UTI if they: <ul style="list-style-type: none"> • are significantly dehydrated or unable to take oral fluids and medicines or • are pregnant or • have a higher risk of developing complications (for example, people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or underlying disease [such as diabetes or immunosuppression]) or • have recurrent catheter-associated UTIs or • have bacteria that are resistant to oral antibiotics. See the evidence and committee discussion on antibiotics for managing catheter-associated UTI. (S.7) (LoE: *)
1.2 ...der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	Therapie der asymptomatischen Bakteriurie 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. (S. 25) (EG: A) (LoE: Ib).
		Therapie der asymptomatischen Bakteriurie (ABU) Bei asymptomatischen Patienten mit oder ohne Urinkatheter sollte keine routinemäßige Urinkultur durchgeführt werden. (S. 26) (EG: B) (LoE: IIIa)
		Für folgende Personengruppen hat eine asymptomatische Bakteriurie offenbar keine nachteiligen Folgen. Deshalb wird weder ein Screening noch eine Therapie der asymptomatischen Bakteriurie empfohlen. <ul style="list-style-type: none"> • nicht schwangere Frauen in der Prämenopause

		<ul style="list-style-type: none"> • 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 (S. 26) (EG: A) (LoE: Ia-IIb)
	EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)	Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> • women without risk factors (3b); • patients with well-regulated diabetes mellitus (1b); • post-menopausal women (1a); • elderly institutionalised patients (1a); • patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts (2b); • patients with renal transplants (1a); • patients prior to arthroplasty surgeries (1b); • patients with recurrent urinary tract infections (1b). (S.12-13) (All: EG: Strong)
		Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa. (S.13) (LoE: 1a) (strong)
		Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment. (S.13) (LoE: 1a) (Weak)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over Urinalysis and dipstick testing R - Use of dipsticks for diagnosis of UTI in women aged 65 years and above in long-term care facilities or in frail elderly people requiring assisted living services is not recommended. ✓ - In women aged 65 years and over with symptoms suggestive of UTI a positive test for nitrite in the urine is a marker for bacteriuria, and this should be assessed in the context of the background incidence of asymptomatic bacteriuria. Insufficient evidence was identified to support a recommendation for or against use of urinary dipsticks for the prediction of UTI in non-frail women aged over 65 years. Urine cultures will lead to false positives if used to diagnose UTI in the context of diffuse symptoms in elderly patients in residential homes and will lead to overdiagnosis.

		<p>✓ - Send a urine specimen for culture to confirm the pathogen and antibiotic susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI (S.25) (LoE: 2+ to 3)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing asymptomatic bacteriuria Be aware that asymptomatic bacteriuria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • is significant levels of bacteria (greater than 10⁵ colony forming units/ml) in the urine with no symptoms of UTI • is not routinely screened for, or treated, in women who are not pregnant, men, young people and children • is routinely screened for, and treated with antibiotics, in pregnant women because it is a risk factor for pyelonephritis and premature delivery (see the recommendations on choice of antibiotic). (S.8-9) (LoE: *)
		<p>Offer an immediate antibiotic prescription to pregnant women with asymptomatic bacteriuria, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • recent urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.8-9) (LoE: *)
<p>2. Welchen Stellenwert hat die Urinuntersuchung mittels Teststreifen für die Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie?</p>	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)</p>	<p>URINGEWINNUNG</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. (S. 18) (EG: -) (LoE: IV)
		<p>KOMPLIZIERTE HWI: HWI IN DER SCHWANGERSCHAFT 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 (S. 37) (EG: A) (LoE: V)</p>
	<p>EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)</p>	<p>Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis. (S.14) (LoE: 2b) (strong)</p>
		<p>Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of</p>

		white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis. (S. 20) (LoE: 2b to 4) (strong)
		Complicated UTIs Summary of evidence table and recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI Recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI Do not carry out routine urine culture in asymptomatic catheterised patients. (S.25) (LoE: 1a to 3) (Strong)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms Dipstick-Testing R - Diagnose a UTI in the presence of two or more urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia) and a positive dipstick test result for nitrite. ✓ - Before carrying out a dipstick test urine should be retained in the bladder for at least four hours to allow conversion of urinary nitrates to nitrite by pathogens. Shorter incubation times may lead to false negative results. ✓ - On diagnosis of UTI in the presence of two or more urinary symptoms and a positive dipstick test result for nitrite, a urine specimen should only be sent for culture if the patient has a history of resistant urinary isolates, has taken any antibiotics in the past six months or fails to respond to empirical antibiotics. ✓ - Consider sending a urine specimen for culture to inform the diagnosis in patients who present with suspected UTI and two or more urinary symptoms and a negative dipstick test result for nitrite (S.9) (LoE: 1++ to 1+)
		Urinalysis and dipstick testing R - Use of dipsticks for diagnosis of UTI in women aged 65 years and above in long-term care facilities or in frail elderly people requiring assisted living services is not recommended. ✓ - In women aged 65 years and over with symptoms suggestive of UTI a positive test for nitrite in the urine is a marker for bacteriuria, and this should be assessed in the context of the background incidence of asymptomatic bacteriuria. Insufficient evidence was identified to support a recommendation for or against use of urinary dipsticks for the prediction of UTI in non-frail women aged over 65 years. Urine cultures will lead to false positives if used to diagnose UTI in the context of diffuse symptoms in elderly patients in residential homes and will lead to overdiagnosis. ✓ - Send a urine specimen for culture to confirm the pathogen and antibiotic

		<p>susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI. (S.25) (LoE: 2+ to 3)</p>
		<p>Catheter-associated lower urinary tract infection in women R - Clinical signs and symptoms compatible with CA-UTI should be used to diagnose infection in catheterised patients with urine culture and sensitivity testing employed to confirm the diagnosis and pathogen (S.35) (LoE: 4)</p>
		<p>Dipstick testing ✓ - Urinary dipsticks should not be used as part of the diagnostic assessment for UTI in patients with indwelling catheters (S. 35) (LoE: No evidence was identified for or against use of dipstick testing in patients with indwelling catheters and symptoms suggestive of CA-UTI.)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection Treatment for pregnant women and men with lower UTI Obtain a midstream urine sample from pregnant women and men before antibiotics are taken, and send for culture and susceptibility testing. (S.6) (LoE: *)</p>
		<p>Reassessment Reassess if symptoms worsen rapidly or significantly at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as pyelonephritis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. <p>Send a urine sample for culture and susceptibility testing if this has not already been done and review treatment when results are available (see recommendations 1.1.4, 1.1.7, 1.1.8 and 1.1.12). (S.8) (LoE: *)</p>
		<p>Managing asymptomatic bacteriuria Offer an immediate antibiotic prescription to pregnant women with asymptomatic bacteriuria, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • recent urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.9) (LoE: *)
	<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)*[11] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Preventing recurrent urinary tract infections Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms

		<ul style="list-style-type: none"> • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.7) (LoE: *)
		<p>For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.8) (LoE: *)
		<p>Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI</p> <p>For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the person's preferences for antibiotic use. (S.9) (LoE: *)
3. Welchen Stellenwert hat die mikroskopische Urinuntersuchung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	URINGEWINNUNG 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 (S. 18) (EG: -) (LoE: IV).
		URINMIKROSKOPIE Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden. Literatur: [266] (S. 21) (EG:-) (LoE: Ia).

		<p>BILDGEBENDE DIAGNOSTIK Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen(S. 22) (EG:B) (LoE: Ib).</p>
		<p>Komplizierte HWI Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft 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. (S. 37) (EG:A) (LoE: V).</p>
		<p>Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden. Expertenkonsens basierend. (S. 37) (EG:A) (LoE: V).</p>
		<p>Harnwegsinfektionen bei Männern Therapie Wenn bei Männern mit einer Harnwegsinfektion eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchgeführt werden und entsprechend resistenzgerecht behandelt werden. Expertenkonsens basierend(S. 40) (EG:B) (LoE: IV).</p>
		<p>Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten URINKATHETER Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt bei Patienten mit liegendem Harnwegskatheter sollte eine Urinkultur aus einem neugelegten Urinkatheter gewonnen werden. Leitliniensynopse(S. 56) (EG:B) (LoE: -).</p>
		<p>PYELONEPHRITIS Nach der Antibiotikatherapie einer Pyelonephritis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden. Expertenkonsens basierend (S. 58) (EG:A) (LoE: V).</p>
	<p>EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)</p>	<p>Recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis - Urine cultures should be done in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suspected acute pyelonephritis; • symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; • women who present with atypical symptoms; • pregnant women. (S. 14) (LoE: 2b) (Strong)
		<p>Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Diagnose recurrent UTI by urine culture (S.19) (LoE: 1a to 3) (strong).</p>

		Do not perform an extensive routine workup (e.g. cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors. (S.19) (LoE: 3) (weak)
		Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis Urine culture and antimicrobial susceptibility testing should be performed in all cases of pyelonephritis in addition to urinalysis. (S. 20) (LoE: 4)
		Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis. (S.20) (LoE: 2b to 4) (strong)
		Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis. (S.20) (LoE: 2b to 4) (strong)
		Complicated UTIs Summary of evidence table and recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI Recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI In the catheterised patient, the presence or absence of odorous or cloudy urine alone should not be used to differentiate CA-ABU from CA-UTI. (S.25) (2)
		Do not carry out routine urine culture in asymptomatic catheterised patients. (S.25) (LoE: 1a to 3) (strong)
		Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI Take a urine culture prior to initiating antimicrobial therapy in catheterised patients in whom the catheter has been removed. (S.27) (LoE: 1a to 1b) (Strong)
		Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI (S.27) Take a urine culture prior to initiating antimicrobial therapy in catheterised patients in whom the catheter has been removed. (LoE: 1a to 1b) (Strong)
		Urethritis Recommendations for the diagnostic evaluation and antimicrobial treatment of urethritis A Gram stain of urethral discharge or a urethral smear that shows > 5 PMNL/HPF and gonococci located intracellularly as Gram-negative diplococci, indicates gonococcal urethritis. (S.33) (LoE: 3b)
		Validated NAATs of first-void urine samples have better sensitivity and specificity than any of the other tests available for the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections. (S. 33) (LoE: 2a)
		Perform a Gram stain of urethral discharge or a urethral smear to preliminarily diagnose gonococcal urethritis. (S.34) (LoE: 3b) (Strong)
		Perform a validated nucleic acid amplification test (NAAT) on a first-void urine

		sample or urethral smear prior to empirical treatment to diagnose chlamydial and gonococcal infections. (S.34) (LoE: 2a) (strong)
		Perform a urethral swab culture , prior to initiation of treatment, in patients with a positive NAAT for gonorrhoea to assess the antimicrobial resistance profile of the infective strain. (S.34) (LoE: 1a to 3b) (Strong)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms (S.9) Dipstick testing ✓ - On diagnosis of UTI in the presence of two or more urinary symptoms and a positive dipstick test result for nitrite, a urine specimen should only be sent for culture if the patient has a history of resistant urinary isolates , has taken any antibiotics in the past six months or fails to respond to empirical antibiotics. ✓ - Consider sending a urine specimen for culture to inform the diagnosis in patients who present with suspected UTI and two or more urinary symptoms and a negative dipstick test result for nitrite (S.10) (LoE: 1+ to 1++)
		Choice of agent ✓ - The choice of agent for an individual patient should be based on available microbiological results , tolerability and balance of risk versus benefit. (S.17) (LoE: 1+)
		Urinalysis and dipstick testing ✓ - In women aged 65 years and over with symptoms suggestive of UTI a positive test for nitrite in the urine is a marker for bacteriuria, and this should be assessed in the context of the background incidence of asymptomatic bacteriuria. Insufficient evidence was identified to support a recommendation for or against use of urinary dipsticks for the prediction of UTI in non-frail women aged over 65 years. Urine cultures will lead to false positives if used to diagnose UTI in the context of diffuse symptoms in elderly patients in residential homes and will lead to overdiagnosis. ✓ - Send a urine specimen for culture to confirm the pathogen and antibiotic susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI. (S.25) (LoE: 2+ to 3)
		Catheter-associated lower urinary tract infection in women Diagnosis – Clinical assessment R - Clinical signs and symptoms compatible with CA-UTI should be used to diagnose infection in catheterised patients with urine culture and sensitivity testing employed to confirm the diagnosis and pathogen. (S.35) (LoE: 4)
	NICE – Pyelonephritis	Managing acute pyelonephritis

<p>(2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Treatment</p> <p>In people aged 16 years and over with acute pyelonephritis, obtain a midstream urine sample before antibiotics are taken and send for culture and susceptibility testing. (S.5) (LoE: *)</p>
	<p>When results of urine cultures are available:</p> <ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic and • change the antibiotic according to susceptibility results if the bacteria are resistant, using a narrow spectrum antibiotic wherever possible. (S.5) (LoE: *)
<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection</p> <p>Treatment for women with lower UTI who are not pregnant</p> <p>Consider a back-up antibiotic prescription (to use if symptoms do not start to improve within 48 hours or worsen at any time) or an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) for women with lower UTI who are not pregnant. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or
	<p>functional abnormality of the genitourinary tract or immunosuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> • the evidence for back-up antibiotic prescriptions, which was only in non-pregnant women with lower UTI where immediate antibiotic treatment was not considered necessary • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • preferences of the woman for antibiotic use. (S. 5) (LoE: *)
	<p>If a urine sample has been sent for culture and susceptibility testing and an antibiotic prescription has been given:</p> <ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic when microbiological results are available, and • change the antibiotic according to susceptibility results if bacteria are resistant and symptoms are not already improving, using a narrow-spectrum antibiotic wherever possible. (S.5-6) (LoE: *)
	<p>Treatment for pregnant women and men with lower UTI</p> <p>Offer an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) to pregnant women and men with lower UTI. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.6) (LoE: *)
	<p>Obtain a midstream urine sample from pregnant women and men before antibiotics are taken, and send for culture and susceptibility testing. (S.6) (LoE: *)</p>
	<p>For pregnant women with lower UTI:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic when microbiological results are available, and • change the antibiotic according to susceptibility results if the bacteria are resistant, using a narrow-spectrum antibiotic wherever possible. (S.6) (LoE: *)
	<p>Reassessment Reassess if symptoms worsen rapidly or significantly at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as pyelonephritis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. <p>Send a urine sample for culture and susceptibility testing if this has not already been done and review treatment when results are available (see recommendations 1.1.4, 1.1.7, 1.1.8 and 1.1.12). (S.6) (LoE: *)</p>
Ist keine unkompl. HWI	<p>Managing asymptomatic bacteriuria Be aware that asymptomatic bacteriuria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • is significant levels of bacteria (greater than 10⁵ colony forming units/ml) in the urine with no symptoms of UTI • is not routinely screened for, or treated, in women who are not pregnant, men, young people and children • is routinely screened for, and treated with antibiotics, in pregnant women because it is a risk factor for pyelonephritis and premature delivery (see the recommendations on choice of antibiotic). (S.8-9) (LoE: *)
<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Preventing recurrent urinary tract infections Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.7) (LoE: *)
	<p>For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to

		<p>identify an underlying cause</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.8) (LoE: *)
		<p>Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI</p> <p>For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the person's preferences for antibiotic use. (S.9) (LoE: *)
	<p>NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Managing catheter-associated urinary tract infection</p> <p>Be aware that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a catheter-associated urinary tract infection (UTI) is a symptomatic infection of the bladder or kidneys in a person with a urinary catheter • the longer a catheter is in place, the more likely bacteria will be found in the urine; after 1 month nearly all people have bacteriuria • antibiotic treatment is not routinely needed for asymptomatic bacteriuria in people with a catheter. (S.5) (LoE: *)
		<p>Treatment</p> <p>Send the urine sample for culture and susceptibility testing, noting a suspected catheter-associated infection and any antibiotic prescribed. (S.5) (LoE: *)</p>
		<p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with catheter-associated UTI. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or immunosuppression • previous urine culture and susceptibility results

		<ul style="list-style-type: none"> • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.5-6) (LoE: *)
		<p>When urine culture and susceptibility results are available:</p> <ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic and • change the antibiotic according to susceptibility results if the bacteria are resistant, using narrow-spectrum antibiotics wherever possible. (S.6) (LoE: *)
		<p>Referral and seeking specialist advice Consider referring or seeking specialist advice for people with catheter-associated UTI if they:</p> <ul style="list-style-type: none"> • are significantly dehydrated or unable to take oral fluids and medicines or • are pregnant or • have a higher risk of developing complications (for example, people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or underlying disease [such as diabetes or immunosuppression]) or • have recurrent catheter-associated UTIs or • have bacteria that are resistant to oral antibiotics. <p>See the evidence and committee discussion on antibiotics for managing catheter-associated UTI. (S.7) (LoE: *)</p>
<p>4. Wie können Symptome einer Harnwegsinfektion zur Diagnostik und Therapieverlauf am besten erfasst werden? ZUSATZ: Symptome werden immer wichtiger; auch im primären Outcome.</p>	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)</p> <p>Indirekte Evidenz (es wird nicht direkt auf das WIE des Erfassens von Symptomen eingegangen)</p>	<p>Klassifikation der Harnwegsinfektionen 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. (S. 10) (EG:-) (LoE: V).</p>
		<p>Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) sollte dann angenommen werden, wenn sich bei den akuten Symptomen z. B. auch ein Flankenschmerz, ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/ oder Fieber (>38°C) finden. (S. 10) (EG: B) (LoE: V).</p>
		<p>ANAMNESE 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. (S. 16) (EG: A) (LoE: Ia).</p>
		<p>Bei Frauen, die an vaginalem Juckreiz oder Ausfluss leiden, sollten alternative Diagnosen und eine gynäkologische Untersuchung erwogen werden. (S. 17)</p>

	(EG: B) (LoE: Ia).
	Mit der Urinmikroskopie kann bei entsprechender Erfahrung eine Harnwegsinfektion weitgehend ausgeschlossen werden. (S. 21) (EG: -) (LoE: Ia).
	BILDGEBENDE DIAGNOSTIK Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen(S. 22) (EG: B) (LoE: Ib).
	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. Expertenkonsens basierend(S. 22) (EG: A) (LoE: V).
	Komplizierte Harnwegsinfektionen Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft 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. (S. 37) (EG: A) (LoE: V).
	Nach der Antibiotikatherapie einer akuten unkomplizierten Zystitis soll in der Schwangerschaft die Erregereradikation durch Urinkultur verifiziert werden. Expertenkonsens basierend(S. 37) (EG: A) (LoE: V).
	Harnwegsinfektionen bei Männern DIAGNOSTIK Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten weitere urologische Untersuchungen erfolgen. Expertenkonsens basierend (S. 40) (EG: B) (LoE: IV).
	THERAPIE Wenn bei Männern mit einer Harnwegsinfektion eine Indikation zur Antibiotikatherapie gestellt wird, sollte vor Therapiebeginn eine Urinkultur durchgeführt werden und entsprechend resistenzgerecht behandelt werden. Expertenkonsens basierend(S. 40) (EG: B) (LoE: IV).
	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin* eingesetzt werden. *Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata (S. 41) (EG: B) (LoE: V).
	Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten URINKATHETER Bei geriatrischen Patienten (mit/ohne Urinkatheter) soll kein Screening auf das Vorhandensein einer Bakteriurie erfolgen. Leitliniensynopse(S. 56) (EG: A) (LoE: -).

	Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt bei Patienten mit liegendem Harnwegskatheter sollte eine Urinkultur aus einem neugelegten Urinkatheter gewonnen werden. Leitliniensynopse(S. 56) (EG: B) (LoE: -).
	PYELONEPHRITIS DIAGNOSTIK 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. Expertenkonsens basierend(S. 57) (EG: A) (LoE: V).
EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)	Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis An accurate diagnosis of uncomplicated cystitis can be based on a focused history of lower urinary tract symptoms and the absence of vaginal discharge or irritation. (S.13) (2b)
	Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on: <ul style="list-style-type: none"> • a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency); • the absence of vaginal discharge (S. 14) (LoE: 2b) (all: strong)
	Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis. (S. 14) (LoE: 2b) (weak)
	Urine cultures should be done in the following situations: <ul style="list-style-type: none"> • suspected acute pyelonephritis; • symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; • women who present with atypical symptoms; • pregnant women. (S. 14) (LoE: 2b) (strong)
	Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Diagnose recurrent UTI by urine culture. (S.19) (LoE: 1a to 3) (strong)
	Do not perform an extensive routine workup (e.g cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors. (S.19) (LoE: 1a to 3) (weak)
	Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis A prospective observational cohort study found that radiologic imaging can selectively be applied in adults with febrile UTI without loss of clinically relevant information by using a simple clinical prediction rule. (S. 20) (2b)
	Additional imaging investigations, such as a contrast enhanced CT scan should be

	done if the patient remains febrile after 72 hours of treatment or in patients with suspected complications e.g. sepsis. (S. 20) (LoE: 4)
	Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis. (S. 20) (LoE: 2b to 4) (Strong).
	Perform imaging of the urinary tract to exclude urgent urological disorders. (S. 20) (LoE: 2b) (Strong)
	Recommendations for diagnostic evaluation of CA-UTI Do not carry out routine urine culture in asymptomatic catheterised patients. (S.25) (LoE: 1a to 3) (strong)
	Do not use pyuria as sole indicator for catheter-associated UTI. (S.25) (LoE: 1a to 3) (Strong)
	Do not use the presence or absence of odorous or cloudy urine alone to differentiate catheter-associated asymptomatic bacteriuria from catheter-associated UTI. (LoE: 2) (Strong)
	Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI Take a urine culture prior to initiating antimicrobial therapy in catheterised patients in whom the catheter has been removed. (S.27) (LoE: 1a to 1b) (Strong)
	Recommendations for the diagnostic evaluation and antimicrobial treatment of urethritis A Gram stain of urethral discharge or a urethral smear that shows > 5 PMNL/HPF and gonococci located intracellularly as Gram-negative diplococci, indicates gonococcal urethritis. (S.33) (3b)
	Validated NAATs of first-void urine samples have better sensitivity and specificity than any of the other tests available for the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections. (S.33) (2a)
	Perform a Gram stain of urethral discharge or a urethral smear to preliminarily diagnose gonococcal urethritis. (S.34) (LoE: 3b) (strong)
	Perform a validated nucleic acid amplification test (NAAT) on a first-void urine sample or urethral smear prior to empirical treatment to diagnose chlamydial and gonococcal infections. (S.34) (LoE: 2a) (strong)
	Perform a urethral swab culture , prior to initiation of treatment, in patients with a positive NAAT for gonorrhoea to assess the antimicrobial resistance profile of the infective strain. (S.34) (LoE: 1a to 3b) (strong)
SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms (S.9) Dipstick testing R - Do not diagnose a UTI in the presence of a combination of new onset vaginal discharge or irritation and urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia).

		<p>✓ - In making a differential diagnosis it is important to investigate for urethritis and other causes of symptoms to rule out conditions that present in similar ways to uncomplicated UTI.</p> <p>R - Do not confirm the diagnosis of a UTI in the presence of a single urinary symptom (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia).</p> <p>✓ - Advise the patient that a UTI cannot be confirmed based on a single urinary symptom and to return if the symptom fails to improve or worsens.</p> <p>R - Diagnose a UTI in the presence of two or more urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia) and a positive dipstick test result for nitrite.</p> <p>✓ - Before carrying out a dipstick test urine should be retained in the bladder for at least four hours to allow conversion of urinary nitrates to nitrite by pathogens. Shorter incubation times may lead to false negative results.</p> <p>✓ - On diagnosis of UTI in the presence of two or more urinary symptoms and a positive dipstick test result for nitrite, a urine specimen should only be sent for culture if the patient has a history of resistant urinary isolates, has taken any antibiotics in the past six months or fails to respond to empirical antibiotics.</p> <p>✓ - Consider sending a urine specimen for culture to inform the diagnosis in patients who present with suspected UTI and two or more urinary symptoms and a negative dipstick test result for nitrite (S. 10) (LoE: 1++ to 1+)</p>
		<p>Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over Urinary symptoms</p> <p>✓ - Where incontinence is a feature, causes other than UTI should be considered, for example prolapse, voiding dysfunction or functional impairment (S. 23) (LoE: 2++)</p>
		<p>Clinical assessment</p> <ul style="list-style-type: none"> • R: Be aware that women aged 65 years and over, especially those in long-term care facilities, may not display the usual symptoms and signs of UTI that are seen in younger women. • R: Be aware that functional deterioration and/or changes to performance of activities of daily living may be indicators of infection in frail older people. <p>✓ - A holistic assessment is needed in the frail elderly to rule out other causes with both classical and non-classical signs of UTI. Signs and symptoms which may lead</p>

	<p>to functional decline include dehydration, constipation, electrolyte abnormality, polypharmacy, pain and urinary retention.</p> <p>✓ - Consider sepsis, non-urinary infections and other causes of delirium in an unwell older adult with abnormal vital signs (for example, fever, tachycardia, hypotension, respiratory rate and saturations). 2++ 4 Rz (S. 24) (LoE: 2++ to 4)</p>
	<p>Urinalysis and dipstick testing</p> <p>R - Use of dipsticks for diagnosis of UTI in women aged 65 years and above in long-term care facilities or in frail elderly people requiring assisted living services is not recommended.</p> <p>✓ - In women aged 65 years and over with symptoms suggestive of UTI a positive test for nitrite in the urine is a marker for bacteriuria, and this should be assessed in the context of the background incidence of asymptomatic bacteriuria. Insufficient evidence was identified to support a recommendation for or against use of urinary dipsticks for the prediction of UTI in non-frail women aged over 65 years.</p> <p>Urine cultures will lead to false positives if used to diagnose UTI in the context of diffuse symptoms in elderly patients in residential homes and will lead to overdiagnosis.</p> <p>✓ - Send a urine specimen for culture to confirm the pathogen and antibiotic susceptibility in women aged 65 years and above prior to starting antibiotics for a UTI (S.25) (LoE: 2+ to 4)</p>
	<p>Catheter-associated lower urinary tract infection in women</p> <p>Diagnosis – Clinical assessment</p> <p>R - Clinical signs and symptoms compatible with CA-UTI should be used to diagnose infection in catheterised patients with urine culture and sensitivity testing employed to confirm the diagnosis and pathogen.</p> <p>✓ - Clinical scoring tools and decision aids may be considered to aid assessment of clinical signs and symptoms (S.34) (LoE: 4)</p>
<p>NICE – Pyelonephritis (2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing acute pyelonephritis</p> <p>Treatment</p> <p>In people aged 16 years and over with acute pyelonephritis, obtain a midstream urine sample before antibiotics are taken and send for culture and susceptibility testing. (S.5) (LoE: *)</p>
	<p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with acute pyelonephritis. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract or

	<p>immunosuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria (S.5) (LoE: *)
	<p>Managing acute pyelonephritis Reassessment</p> <p>Reassess if symptoms worsen at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as sepsis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.6) (LoE: *)
	<p>Referral and seeking specialist advice</p> <p>Refer people aged 16 years and over with acute pyelonephritis to hospital if they have any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition (for example, sepsis). (S.6) (LoE: *)</p>
	<p>Consider referring or seeking specialist advice for people aged 16 years and over with acute pyelonephritis if they:</p> <ul style="list-style-type: none"> • are significantly dehydrated or unable to take oral fluids and medicines or • are pregnant or • have a higher risk of developing complications (for example, people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract or underlying disease [such as diabetes or immunosuppression]). (S.6-7) (LoE: *)
<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection Treatment for women with lower UTI who are not pregnant</p> <p>Consider a back-up antibiotic prescription (to use if symptoms do not start to improve within 48 hours or worsen at any time) or an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) for women with lower UTI who are not pregnant. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract or immunosuppression • the evidence for back-up antibiotic prescriptions, which was only in non-pregnant women with lower UTI where immediate antibiotic treatment was not considered necessary <ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • preferences of the woman for antibiotic use. (S.5) (LoE: *)
	<p>If a urine sample has been sent for culture and susceptibility testing and an antibiotic prescription has been given:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • review the choice of antibiotic when microbiological results are available, and • change the antibiotic according to susceptibility results if bacteria are resistant and symptoms are not already improving, using a narrow-spectrum antibiotic wherever possible. (S.5-6) (LoE: *)
	<p>Treatment for pregnant women and men with lower UTI Offer an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) to pregnant women and men with lower UTI. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.6) (LoE: *)
	<p>Reassessment Reassess if symptoms worsen rapidly or significantly at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as pyelonephritis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. <p>Send a urine sample for culture and susceptibility testing if this has not already been done and review treatment when results are available (see recommendations 1.1.4, 1.1.7, 1.1.8 and 1.1.12). (S.8) (LoE: *)</p>
	<p>Referral Refer people aged 16 years and over with lower UTI to hospital if they have any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition (for example, sepsis). (S.8) (LoE: *)</p>
	<p>Managing asymptomatic bacteriuria Be aware that asymptomatic bacteriuria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • is significant levels of bacteria (greater than 10⁵ colony forming units/ml) in the urine with no symptoms of UTI • is not routinely screened for, or treated, in women who are not pregnant, men, young people and children • is routinely screened for, and treated with antibiotics, in pregnant women because it is a risk factor for pyelonephritis and premature delivery (see the recommendations on choice of antibiotic). (S.8-9) (LoE: *)
	<p>Offer an immediate antibiotic prescription to pregnant women with asymptomatic bacteriuria, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • recent urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.9) (LoE: *)
NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing-	<p>Preventing recurrent urinary tract infections Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any</p>

	(2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)	current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of: <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use(S.7) (LoE: *)
		For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of: <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause
		<ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.8) (LoE: *)
		Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of: <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the person's preferences for antibiotic use. (S.9) (LoE: *)
	NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)	Treatment Obtain a urine sample before antibiotics are taken. Take the sample from the catheter , via a sampling port if provided, and use an aseptic technique (in line with the NICE guideline on healthcare-associated infections). <ul style="list-style-type: none"> • If the catheter has been changed, obtain the sample from the new catheter.

		<ul style="list-style-type: none"> • If the catheter has been removed, obtain a midstream specimen of urine(S.5) (LoE: *)
		<p>Send the urine sample for culture and susceptibility testing, noting a suspected catheter-associated infection and any antibiotic prescribed(S.5) (LoE: *)</p>
		<p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with catheter-associated UTI. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity of symptoms • the risk of developing complications, which is higher in people with known or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or immunosuppression • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.5-6) (LoE: *)
		<p>Reassessment</p> <p>Reassess people with catheter-associated UTI if symptoms worsen at any time, or do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • other possible diagnoses • any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition, such as sepsis • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. (S.6) (LoE: *)
		<p>Referral and seeking specialist advice</p> <p>Refer people with catheter-associated UTI to hospital if they have any symptoms or signs suggesting a more serious illness or condition (for example, sepsis). (S.7) (LoE:*)</p>
5. Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion erfolgen?	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8]</p> <p>AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)</p>	<p>URINGEWINNUNG</p> <p>Für Patienten und Patientinnen, die nicht zur Standardgruppe gehören, sind die gängigen Empfehlungen mit dem Ziel der Reduktion von Kontaminationen</p> <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 <p>Expertenkonsens basierend auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Spreizen der Labien: [14, 169] • die sorgfältige Reinigung des Meatus urethrae der Frau bzw. der Glans penis des Mannes mit Wasser: [192, 205] • die Gewinnung von Mittelstrahlurin: [170, 171, 192] (S. 18) (EG: B) (LoE: IV).
		<p>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. (S. 18) (EG: -) (LoE: IV).</p>

	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. (S. 18) (EG: -) (LoE: IV).
EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)	Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI Take a urine culture prior to initiating antimicrobial therapy in catheterised patients in whom the catheter has been removed. (S.27) (LoE: 1a to 1b) (strong)
	Urethritis Recommendations for the diagnostic evaluation and antimicrobial treatment of urethritis A Gram stain of urethral discharge or a urethral smear that shows > 5 PMNL/HPF and gonococci located intracellularly as Gram-negative diplococci, indicates gonococcal urethritis (S.33) (LoE: 3b)
	Validated NAATs of first-void urine samples have better sensitivity and specificity than any of the other tests available for the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections. (S.33) (LoE: 2a)
	Perform a Gram stain of urethral discharge or a urethral smear to preliminarily diagnose gonococcal urethritis. (S.34) (LoE: 3b) (strong)
	Perform a validated nucleic acid amplification test (NAAT) on a first-void urine sample or urethral smear prior to empirical treatment to diagnose chlamydial and gonococcal infections. (S.34) (LoE: 2a) (strong)
SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms Dipstick testing R - Diagnose a UTI in the presence of two or more urinary symptoms (dysuria, frequency, urgency, visible haematuria or nocturia) and a positive dipstick test result for nitrite. ✓ - Before carrying out a dipstick test urine should be retained in the bladder for at least four hours to allow conversion of urinary nitrates to nitrite by pathogens. Shorter incubation times may lead to false negative results. ✓ - On diagnosis of UTI in the presence of two or more urinary symptoms and a positive dipstick test result for nitrite, a urine specimen should only be sent for culture if the patient has a history of resistant urinary isolates, has taken any antibiotics in the past six months or fails to respond to empirical antibiotics. ✓ - Consider sending a urine specimen for culture to inform the diagnosis in patients who present with suspected UTI and two or more urinary symptoms and a negative dipstick test result for nitrite (S. 9) (LoE: 1++ to 1+)
NICE – Pyelonephritis	Managing acute pyelonephritis

	<p>(2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Treatment In people aged 16 years and over with acute pyelonephritis, obtain a midstream urine sample before antibiotics are taken and send for culture and susceptibility testing. (S.5) (LoE: *)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower Urinary Tract Infections Treatment for pregnant women and men with lower UTI Obtain a midstream urine sample from pregnant women and men before antibiotics are taken, and send for culture and susceptibility testing. (S.6) (LoE: *)</p>
<p>6. Welche weiteren diagnostischen Methoden/ Untersuchungen sollten bei rezidivierenden HWI in den definierten Gruppen angewendet werden?</p>	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)</p>	<p>BILDGEBENDE DIAGNOSTIK Bei Patientinnen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten eine Urinkultur und einmalig eine Sonographie erfolgen. Eine weitere invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen. (S. 22) (EG: B), (LoE: Ib)</p>
		<p>Behandlung rezidivierender unkomplizierte HWI Bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte keine routinemäßige Zystoskopie erfolgen. (S.34) (EG: B), (LoE: IIb)</p>
		<p>Harnwegsinfektionen bei Männern Diagnostik Bei Männern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollten weitere urologische Untersuchungen erfolgen. Expertenkonsens basierend auf (S.40) (EG: B); (LoE: IV)</p>
	<p>EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0)</p>	<p>Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of Recurrent UTIs (rUTIs) Extensive routine workup including cystoscopy, imaging, etc., has a low diagnostic yield for the diagnosis of rUTI. (S.19) (LoE: 3)</p>
		<p>Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Diagnose recurrent UTI by urine culture. (S.19) (LoE: 1a to 3) (Strong)</p>
		<p>Do not perform an extensive routine workup (e.g cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors. (S.19) (LoE: 3) (weak)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Preventing recurrent urinary tract infections Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the</p>

		<p>recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● the severity and frequency of previous symptoms ● the risk of developing complications ● previous urine culture and susceptibility results ● previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria ● the woman's preferences for antibiotic use (S.7) (LoE: *)
		<p>For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause ● the severity and frequency of previous symptoms ● the risks of long-term antibiotic use ● the risk of developing complications ● previous urine culture and susceptibility results ● previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria ● the woman's preferences for antibiotic use. (S.8) (LoE: *)
		<p>Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause ● the severity and frequency of previous symptoms ● the risks of long-term antibiotic use ● the risk of developing complications ● previous urine culture and susceptibility results ● previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria ● the person's preferences for antibiotic use. (S.8) (LoE: *)
	<p>NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Managing catheter-associated urinary tract infection Referral and seeking specialist advice Consider referring or seeking specialist advice for people with catheter-associated UTI if they:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● are significantly dehydrated or unable to take oral fluids and medicines or ● are pregnant or ● have a higher risk of developing complications (for example, people with known

		<p>or suspected structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or underlying disease [such as diabetes or immunosuppression]) or</p> <ul style="list-style-type: none"> • have recurrent catheter-associated UTIs or • have bacteria that are resistant to oral antibiotics. <p>See the evidence and committee discussion on antibiotics for managing catheter-associated UTI. (S.7) (LoE:*)</p>
<p>7. Welchen Stellenwert hat eine Behandlung einer Harnwegsinfektion (in Bezug auf die Therapiesicherheit) ohne Arzt-Patienten-Kontakt? ZUSATZ: Arzt-Patienten-Kontakt ist mehr geworden (spez. während COVID: tel. Patientensprechstunde)</p>	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8]</p> <p>AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)</p>	<p>Medikamentöse Behandlung akuter Infektionen Nichtantibiotische Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann Mannose empfohlen werden. Alternativ können verschiedene Phytotherapeutika (z. B. Präparate aus Bärentraubenblättern (max 1 Monat), Kapuzinerkressekraut, Meerrettichwurzel, erwogen werden. (S. 27) (EG: C) (LoE: Ib).</p>
		<p>Symptomatische Behandlung mit Ibuprofen</p> <p>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. (S. 28) (EG: B) (LoE: Ia).</p>
	<p>EAU (2023) [4] Urological infections AGREE II (0,82/1,0) Indirekte Evidenz (präventiver Ansatz)</p>	<p>Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of Recurrent UTIs (rUTIs)</p> <p>Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent rUTI in pre-menopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes (< 1.5 L) of fluid daily (S.19) (LoE: 3)</p>
	<p>Indirekte Evidenz: Arzt-Kontakt zumindest einmal erforderlich</p>	<p>Vaginal oestrogen replacement has shown a trend towards preventing rUTI in post-menopausal women. (S.19) (1b)</p>
		<p>Immunoactive prophylaxis has been shown to be more effective than placebo in female patients with rUTIs in several RCTs with a good safety profile. (S.19) (1a)</p>
		<p>Probiotics containing <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 and RC-14, <i>L. casei</i> shirota, or <i>L. crispatus</i> CTV-05 are effective for vaginal flora restoration and prevention of rUTIs. (S.19) (1b)</p>
		<p>Current scientific evidence regarding the efficacy of cranberry products in the prevention of UTIs is divided. (S.19) (1a)</p>
		<p>Based on limited evidence, D-mannose can significantly reduce the number of UTI episodes and can be an effective agent for UTI prevention in selected patients. (S.19) (2)</p>
		<p>Both continuous low-dose antimicrobial prophylaxis and post-coital antimicrobial prophylaxis, have been shown to reduce the rate of rUTI.</p>

	(S.19) (1b)
	A prospective cohort study showed that intermittent self-start therapy is effective, safe and economical in women with rUTIs. (S.19) (2b)
Indirekte Evidenz (präventiver Ansatz)	Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Advise pre-menopausal women regarding increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI. (S.19) (LoE: 3) (weak)
Indirekte Evidenz (präventiver Ansatz)	Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI (S.18) (1b) (strong)
	Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups. (S.19) (1a) (weak)
	Advise patients on the use of local or oral probiotics containing strains of proven efficacy for vaginal flora regeneration to prevent UTIs. (S.19) (1b) (weak)
	Advise patients on the use of cranberry products to reduce recurrent UTI episodes; however, patients should be informed that the quality of evidence underpinning this is low with contradictory findings. (S.19) (1a)(weak)
	Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes, but patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials. (S.19) (2) (weak)
	Use endovesical instillations of hyaluronic acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients where less invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials. (S.19) (LoE: 1a to 3) (Weak)
	Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when nonantimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects. (S.19) (1b) (strong)
Indirekte Evidenz - setzt Arzt-Kontakt voraus, um Antibiotika zu erhalten (Zumindest in Deutschland)	For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered. (S.19) (2b) (strong)
SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Recurrent lower urinary tract infection in women Management – self care R - Women with a history of recurrent UTI should be advised to aim for a fluid intake of around 2.5 L a day of which at least 1.5 L is water. To help achieve a fluid intake of around 2.5 L a day, it may be useful to express total fluid intake as 6 to 8 mugs a day (with a mug expected to hold around 350 ml) (S.28) (LoE: 1+ to 2+)
Indirekte Evidenz - setzt Arzt-Kontakt voraus, um Antibiotika zu erhalten (Zumindest in Deutschland)	Pharmacological treatment: antimicrobials Voiding behaviours and hygiene R - Consider prophylactic antimicrobials for women experiencing recurrent UTI

		<p>after discussion of self-care approaches and the risks and benefits of antimicrobial treatment involved.</p> <p>R - Long-term prophylactic antimicrobials for prevention of recurrent UTI should be used with caution in women aged 65 years and over, and careful consideration given to the risks and benefits involved (S.28) (LoE: 1++)</p>
	Indirekte Evidenz - setzt Arzt-Kontakt voraus, um Antibiotika zu erhalten (Zumindest in Deutschland)	<p>Choice of agent for long-term prophylaxis of recurrent UTI</p> <p>✓ - To minimise the development of resistance antimicrobial prophylaxis should be used as a fixed course of three to six months in women with recurrent UTI. (S.29) (LoE: 1++ to 1+)</p>
	<p>NICE – Pyelonephritis (2018)*[9] AGREE II (0,88/1,0) Indirekte Evidenz - Patienten zumindest zuvor darüber informiert werden</p>	<p>Managing acute pyelonephritis Advice when an antibiotic prescription is given When an antibiotic is given, as well as the general advice on self-care, give advice about:</p> <ul style="list-style-type: none"> • possible adverse effects of the antibiotic, particularly diarrhoea and nausea • nausea with vomiting also being a possible indication of worsening pyelonephritis • seeking medical help if: <ul style="list-style-type: none"> – symptoms worsen at any time or – symptoms do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic or – the person becomes systemically very unwell. (S.6) (LoE: *)
	Indirekte Evidenz - Erfordert zumindest einmal Arzt-Kontakt	<p>Self-care Advise people with acute pyelonephritis about using paracetamol for pain, with the possible addition of a low-dose weak opioid such as codeine for people over 12 years. (S. 7) (LoE: „No systematic reviews or randomised controlled trials (RCTs) of any non-antimicrobial treatments were identified that met the inclusion criteria.“)</p>
		<p>Advise people with acute pyelonephritis about drinking enough fluids to avoid dehydration. (S.7) (LoE: „No systematic reviews or randomised controlled trials (RCTs) of any non-antimicrobial treatments were identified that met the inclusion criteria.“)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection Give advice about managing symptoms with self-care (see the recommendations on self-care) to all people with lower UTI. (S.5) (LoE: *)</p>
	Indirekte Evidenz - setzt Arzt-Kontakt voraus, um Antibiotika zu erhalten (Zumindest in Deutschland)	<p>Advice for all people with lower UTI when an antibiotic prescription is given When a back-up antibiotic prescription is given, as well as the general advice on self-care, give advice about:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • an antibiotic not being needed immediately • using the back-up prescription if symptoms do not start to improve within 48 hours or if they worsen at any time • possible adverse effects of antibiotics, particularly diarrhoea and nausea • seeking medical help if antibiotics are taken and: <ul style="list-style-type: none"> – symptoms worsen rapidly or significantly at any time, or – symptoms do not start to improve within 48 hours of taking the antibiotic, or – the person becomes systemically very unwell. (S.7) (LoE: *)
	Indirekte Evidenz - Erfordert zumindest einmal Arzt-Kontakt	Self-care Advise people with lower UTI about using paracetamol for pain , or if preferred and suitable ibuprofen (S.9) (LoE: very low to moderate quality) (Paracetamol: kein LoE)
		Advise people with lower UTI about drinking enough fluids to avoid dehydration (S.9) (LoE: *)
		Be aware that no evidence was found on cranberry products or urine alkalinising agents to treat lower UTI (S.9) (LoE: no evidence)
	NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)	Preventing recurrent urinary tract infections Give advice to people with recurrent UTI about behavioural and personal hygiene measures and self-care treatments (see the recommendations on self-care) that may help to reduce the risk of UTI. (S.5) (LoE: *)
		Self-care Be aware that: <ul style="list-style-type: none"> • Some women with recurrent UTI may wish to try D-mannose if they are not pregnant (the evidence for D-mannose was based on a study in which it was taken as 200 ml of 1% solution once daily in the evening). D-mannose is a sugar that is available to buy as powder or tablets; it is not a medicine. (S.11) (LoE: low to high quality evidence). • Some women with recurrent UTI may wish to try cranberry products if they are not pregnant (evidence of benefit is uncertain and there is no evidence of benefit for older women). (S.11) (LoE: very low to moderate quality of evidence).
		Advise people taking cranberry products or D-mannose about the sugar content of these products, which should be considered as part of the person's daily sugar intake. (S.11) (LoE: s. cranberry & D-Mannose)
		Be aware that evidence is inconclusive about whether probiotics (lactobacillus) reduce the risk of UTI in people with recurrent UTI. (S.11) (LoE: low to moderate quality evidence)
	NICE-Urinary tract infection (catheter-associated):	Managing catheter-associated urinary tract infection Give advice about managing symptoms with self-care (see the

antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)	recommendations on self-care) to all people with catheter-associated UTI. (S.5) (LoE:*)
	Self-care Advise people with catheter-associated UTI about using paracetamol for pain. (S.7) (LoE: No systematic reviews or RCTs of any other non-antimicrobial treatments were identified that met the inclusion criteria.)
	Advise people with catheter-associated UTI about drinking enough fluids to avoid dehydration. (S.7) (LoE: No systematic reviews or RCTs of any other non-antimicrobial treatments were identified that met the inclusion criteria.)

6.2 AG Therapie: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen

Frage	Leitlinie	Empfehlung / Statement (SM)
(SF1) Ist eine antibiotische Behandlung einer Harnwegsinfektion oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	Nichtantibiotische Behandlungsmöglichkeiten Symptomatische Behandlung mit Ibuprofen 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. (S. 28) (EG= B) (LoE= Ia)
		Pyelonephritis 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. (S. 58) (EG: B) (LoE: Ib)
		Harnwegsinfektionen bei geriatrischen Patienten Urinkatheter Ein Harnwegsinfekt bei Patienten mit einem liegenden Harnwegskatheter sollte 7 Tage antibiotisch behandelt werden. Leitliniensynopse (S. 56) (EG= A) (LoE= -)
	EAU (2023) [4] Urological infections* AGREE II (0,82/1,0)	Summary of evidence and recommendations for the management of ABU Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment. (S. 13) (LoE: 1a) (weak)
		Summary of evidence and recommendations for the treatment of uncomplicated

		pyelonephritis (S.20) Treat patients with uncomplicated pyelonephritis requiring hospitalisation with an intravenous antimicrobial regimen initially (S. 21) (LoE: 1b) (strong)
		Switch patients initially treated with parenteral therapy, who improve clinically and can tolerate oral fluids, to oral antimicrobial therapy. (S. 21) (LoE: 1b) (strong)
		Recommendations for the diagnostic evaluation and antimicrobial treatment of urethritis Use a pathogen directed treatment based on local resistance data. (S.33) (LoE: 1a to 3b) (strong)
		Sexual partners should be treated maintaining patient confidentiality. (S.33) (LoE: *) (strong)
	Sofern CA-UTI-Ansätze auf geriatrische Patienten übertragbar sind	Recommendations for disease management [and prevention] of CA-UTI (S.27) Treat symptomatic catheter-associated-UTI according to the recommendations for complicated UTI (see section 3.7.5 ↴). (S. 27) (LoE:1a to 1b) (strong)
		Do not treat catheter-associated asymptomatic bacteriuria in general. (S. 27) (LoE: *) (strong)
		[Do not use prophylactic antimicrobials to prevent catheter-associated UTIs (S.28) (LoE:*) (strong).]
		[Do not routinely use antibiotic prophylaxis to prevent clinical UTI after urethral catheter removal. (S.28) (LoE:*) (weak).]
		[Do not routinely use antibiotic prophylaxis to prevent clinical UTI after urethral catheter removal or in patients performing intermittent self-catheterisation (S.28) (LoE:*) (weak).]
	Sofern auf geriatrische Patienten übertragbar	[Complicated UTIs] Summary of evidence Use the combination of: <ul style="list-style-type: none"> • amoxicillin plus an aminoglycoside; • a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; • a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms. (S. 24) (LoE: *) (strong)]
		[Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10% when: <ul style="list-style-type: none"> • the entire treatment is given orally; • patients do not require hospitalisation; • patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials. (S. 24) (LoE: 1b to 2) (strong)]
		Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months. (S. 24) (LoE: *) (strong)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms Management R - Consider NSAIDs as first-line treatment in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI who describe their symptoms as mild. ✓ - Consider NSAIDs as an alternative to an antibiotic following a discussion of risks and benefits in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI when symptoms are

	women AGREE II (0,95/1,0)	<p>moderate to severe.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ - The decision to use an NSAID or antibiotic should be shared between patient and prescriber and risks and benefits should be fully discussed and considered. This is particularly important in women with comorbidities that increase renal impairment. ✓ - Duration of NSAIDs should be limited to three days to minimise adverse effects. ✓ - Patients receiving NSAIDs should be informed to contact their prescriber if UTI symptoms do not resolve within three days or worsen. <p>All: (S. 13-15) (LoE: 1++ to 2+)</p>
		<p>Treatment of asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women</p> <p>R - Do not treat asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women of any age. (S. 21 und 27) (LoE: 1++)</p>
		<p>Delayed prescription of antimicrobials Non-pharmacological treatment</p> <p>✓ - Decision making should be shared between patient and prescriber and risks and benefits should be fully discussed and considered. (S. 21) (LoE: 1++ to 1+)</p>
		<p>Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over Self-Care</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ - Exercise caution in women who are on fluid restriction for medical reasons (for example, those with chronic heart failure or on renal dialysis). ✓ - The Care Inspectorate document Eating and Drinking Well in Care provides best practice guidance on older people's dietary needs and related food and fluid requirements. (S.26) (1+ to 3)
		<p>Pharmacological treatment: antimicrobials - Choice of agent (S.26)</p> <p>R - Consider use of a narrow-spectrum antimicrobial with activity against common uropathogens for treatment of LUTI in women aged 65 years and over. Consider individual patient factors such as impaired renal function, polypharmacy and adverse effects, such as CDI and antimicrobial resistance (see Table 4; s. Frage 7).</p>
	NICE – Pyelonephritis (2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)	<p>Managing acute pyelonephritis Treatment</p> <p>Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with acute pyelonephritis. (s. Frage 8)</p>
	NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)	<p>Managing lower urinary tract infection</p> <p>Consider a back-up antibiotic prescription (to use if symptoms do not start to improve within 48 hours or worsen at any time) or an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic → s. Frage 7) for women with lower UTI who are not pregnant (S.5).</p>
		Managing asymptomatic bacteriuria

		<p>Offer an immediate antibiotic prescription to pregnant women with asymptomatic bacteriuria, taking account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • recent urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria. All: (S. 9) s. Frage 7)
<p>Sofern CA-UTI-Ansätze auf geriatrische Patienten übertragbar sind</p>	<p>NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Managing catheter-associated urinary tract infection antibiotic treatment is not routinely needed for asymptomatic bacteriuria in people with a catheter (S.5).</p>
		<p>Treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] Do not allow catheter removal or change to delay antibiotic treatment. [...] (S.5) • [...] Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with catheter-associated UTI (S.5). <p>Recommendations for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-pregnant women and men aged 16 years and over - pregnant women aged 12 years and over (S. 7-8)
<p>(SF 2) Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?</p>	<p>DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG=Empfehlungsgrad)</p>	<p>Nicht-medikamentöse Behandlung Für nichtmedikamentöse Maßnahmen liegt kaum eine hochwertige Evidenz vor, es handelt sich daher zumeist um Expertenempfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausreichende Trinkmenge (mind. 2 Liter/d) (Kontraindikationen beachten, z. B. Herzinsuffizienz) ▪ Ggf. Behandlung einer Obstipation ▪ Wärmeapplikation bei Schmerzen (S. 26)
	<p>SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)</p>	<p>Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms Management R - Consider NSAIDs as first-line treatment in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI who describe their symptoms as mild. ✓ - Consider NSAIDs as an alternative to an antibiotic following a discussion of risks and benefits in women aged <65 years with suspected uncomplicated lower UTI when symptoms are moderate to severe. ✓ - The decision to use an NSAID or antibiotic should be shared between patient and prescriber and risks and benefits should be fully discussed and considered. This is particularly important in women with comorbidities that increase renal impairment. ✓ - Duration of NSAIDs should be limited to three days to minimise adverse effects. ✓ - Patients receiving NSAIDs should be informed to contact their prescriber if UTI symptoms do not resolve within three days or worsen.</p>

		All: (S. 12-14) (LoE: 1++ to 2+)
		Delayed prescription of antimicrobials Non-pharmacological treatment ✓ - Decision making should be shared between patient and prescriber and risks and benefits should be fully discussed and considered. (S. 21) (LoE: 1++ to 1+)
		Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over ✓ - Exercise caution in women who are on fluid restriction for medical reasons (for example, those with chronic heart failure or on renal dialysis) (S. 26) (LoE: 1+ to 3). ✓ - The Care Inspectorate document Eating and Drinking Well in Care provides best practice guidance on older people's dietary needs and related food and fluid requirements (S. 26) (LoE: 1+ to 3).
		Treatment of asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women R - Do not treat asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women of any age. (S. 21 und 27) (LoE: 1++)
	NICE – Pyelonephritis (2018)*[9] AGREE II (0,88/1,0)	Managing acute pyelonephritis Treatment Offer an <i>antibiotic</i> (see the recommendations on choice of antibiotic) to people with acute pyelonephritis. (s. Frage 1 und 8)
	NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)	Managing asymptomatic bacteriuria Self-Care - Advise people with lower UTI about using paracetamol for pain, or if preferred and suitable ibuprofen. - Advise people with lower UTI about drinking enough fluids to avoid dehydration. - Be aware that no evidence was found on cranberry products or urine alkalinising agents to treat lower UTI. (S.9)
Sofern CA-UTI-Ansätze auf geriatrische Patienten übertragbar sind	NICE-Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing (2018)* [12] AGREE II (0,86/1,0)	Managing catheter-associated urinary tract infection Self-Care • Advise people with catheter-associated UTI about using paracetamol for pain (S.7). • Advise people with catheter-associated UTI about drinking enough fluids to avoid dehydration. (S.7)
(SF 7) Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	Medikamentöse Behandlung akuter Infektionen Antibiotische Behandlung Bei der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (nicht Pyelonephritis) sollte wenn möglich eine Kurzzeittherapie (1 bis 3 Tage) durchgeführt werden. Antibiotische Behandlungsmöglichkeiten Bei unkomplizierter Zystitis soll vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden:

		Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim* (in alphabetischer Reihenfolge). *bei Resistenzraten < 20 %. (S. 30) (EG: A) (LoE: Ia)
		Fluorchinolone und Cephalosporine sollen nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden. Basierend auf Expertenkonsens. (S. 30) (EG: A) (LoE: V)
		Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicillinderivate, Cephalosporine, oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. (S. 37) (EG: B) (LoE: V)
		Harnwegsinfektionen bei Männern Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin* eingesetzt werden. *Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata (S. 41) (EG: B) (LoE: V)
	ABS (2018) [7] AGREE II (0,78/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	Orale Bioverfügbarkeit Bei ausreichend oral bioverfügbaren Substanzen und unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten soll von einer parenteralen auf eine perorale Antibiotikagabe umgestellt werden. S. 39 (EG: I) (Evidenzgrad: I)
		C. difficile ABS-Maßnahmen zur Reduktion bestimmter Substanzen/-klassen sollen verwendet werden, um die Häufigkeit von C. difficile-Infektionen zu senken. S. 48 (EG: A) (Evidenzgrad: I) (Erläuterung S. 49)
		Resistente gramnegative Bakterien, MRSA und VRE ABS-Maßnahmen zur Reduktion bestimmter Substanzen/-klassen sollten verwendet werden, um die Häufigkeit von Infektionen mit mehrfach resistenten gramnegativen Bakterien, insbesondere ESBL-Bildnern sowie MRSA und VRE zu senken. S. 48 (EG: B; LOE: I-II) (Erläuterung S. 49)
		Freigaberegungen Das ABS-Team soll über die Verwendung von Freigaberegungen entscheiden, wenn der angemessene Einsatz von Antibiotika nicht über ABS-Visiten oder Fortbildungsmaßnahmen gesichert werden kann. Dabei sollen Restriktionsmaßnahmen einer kontinuierlichen Verbrauchssurveillance unterliegen, um frühzeitig unerwünschte Auswirkungen der Maßnahme zu erkennen. S. 22 (EG: A) (Evidenzgrad: I)
		Qualitätssicherung, Struktur-/Prozessqualität ABS-Programme sollen in die einrichtungsspezifische Qualitätssicherung integriert werden. Auf bereits vorhandene Daten der externen Qualitätssicherung, der Surveillance resistenter Erreger oder des Antibiotikaverbrauches soll zurückgegriffen werden. In jedem ABS-Programm sollen

		geeignete Qualitätsindikatoren zur Ausstattung (Strukturindikatoren), zur Behandlung bzw. zum Verordnungsverhalten (Prozessindikatoren) bestimmt werden. S. 15 (EG: A) (Evidenzgrad: I)																																												
	EAU (2023) [4] Urological infections* AGREE II (0,82/1,0)	Summary of evidence and recommendations for antimicrobial therapy for uncomplicated cystitis Prescribe fosfomycin trometamol, pivmecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women. (S. 15) (LoE: *) (strong)																																												
		Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis. (S. 15) (LoE: *) (strong)																																												
		<p>S.15 Table 1: Suggested regimens for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Antimicrobial</th> <th>Daily dose</th> <th>Duration of therapy</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">First-line women</td> </tr> <tr> <td>Fosfomycin trometamol</td> <td>3 g SD</td> <td>1 day</td> <td rowspan="5">Recommended only in women with uncomplicated cystitis</td> </tr> <tr> <td>Nitrofurantoin macrocrystal</td> <td>50-100 mg four times a day</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>Nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystals</td> <td>100 mg b.i.d</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>Nitrofurantoin macrocrystal prolonged release</td> <td>100 mg b.i.d</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>Pivmecillinam</td> <td>400 mg t.i.d</td> <td>3-5 days</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Alternatives</td> </tr> <tr> <td>Cephalosporins (e.g. cefadroxil)</td> <td>500 mg b.i.d</td> <td>3 days</td> <td>Or comparable</td> </tr> <tr> <td colspan="4">If the local resistance pattern for E. coli is < 20%</td> </tr> <tr> <td>Trimethoprim</td> <td>200 mg b.i.d</td> <td>5 days</td> <td>Not in the first trimenon of pregnancy</td> </tr> <tr> <td>Trimethoprimsulphamethoxazole</td> <td>160/800 mg b.i.d</td> <td>3 days</td> <td>Not in the last trimenon of</td> </tr> </tbody> </table>	Antimicrobial	Daily dose	Duration of therapy	Comments	First-line women				Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	Recommended only in women with uncomplicated cystitis	Nitrofurantoin macrocrystal	50-100 mg four times a day	5 days	Nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystals	100 mg b.i.d	5 days	Nitrofurantoin macrocrystal prolonged release	100 mg b.i.d	5 days	Pivmecillinam	400 mg t.i.d	3-5 days	Alternatives				Cephalosporins (e.g. cefadroxil)	500 mg b.i.d	3 days	Or comparable	If the local resistance pattern for E. coli is < 20%				Trimethoprim	200 mg b.i.d	5 days	Not in the first trimenon of pregnancy	Trimethoprimsulphamethoxazole	160/800 mg b.i.d	3 days	Not in the last trimenon of
Antimicrobial	Daily dose	Duration of therapy	Comments																																											
First-line women																																														
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day	Recommended only in women with uncomplicated cystitis																																											
Nitrofurantoin macrocrystal	50-100 mg four times a day	5 days																																												
Nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystals	100 mg b.i.d	5 days																																												
Nitrofurantoin macrocrystal prolonged release	100 mg b.i.d	5 days																																												
Pivmecillinam	400 mg t.i.d	3-5 days																																												
Alternatives																																														
Cephalosporins (e.g. cefadroxil)	500 mg b.i.d	3 days	Or comparable																																											
If the local resistance pattern for E. coli is < 20%																																														
Trimethoprim	200 mg b.i.d	5 days	Not in the first trimenon of pregnancy																																											
Trimethoprimsulphamethoxazole	160/800 mg b.i.d	3 days	Not in the last trimenon of																																											

				pregnancy						
		Treatment in men								
		Trimethoprimsulphamethoxazole	160/800 mg b.i.d	7 days						
				Restricted to men, fluoroquinolones can also be prescribed in accordance with local susceptibility testing.						
		<i>SD = single dose; b.i.d = twice daily; t.i.d = three times daily.</i>								
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Urinary symptoms Management R - Use a narrow-spectrum antimicrobial with activity against common uropathogens (see Table 4, p.25) for empirical treatment of LUTI in suitable patients. R - Do not use fluroquinolones or co-amoxiclav empirically for LUTI unless other narrow-spectrum agents are contraindicated due to comorbidity, toxicity or resistance. ✓ - Advise women with LUTI, who are prescribed nitrofurantoin, not to take alkalinising agents (such as potassium citrate, sodium citrate, or sodium bicarbonate) All: (S. 17-18) (LoE: 1++ to 4) Increasing resistance in urinary gram-negative isolates has recently led to a revival of the antimicrobial fosfomycin, which is given as a single oral dose of 3 g for acute uncomplicated UTI, but evidence for the effectiveness of this agent is conflicting (S.18).								
		Lower urinary tract infection in women aged under 65 years Choice of agents <i>(S.25) Table 4: Comparison of selected antimicrobial agents for treatment of LUTI</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>First-line / empirical agents</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nitrofurantoin</td> <td>First-line treatment option. Narrow-spectrum agent with low rate of resistance. Not suitable for patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m. Efficacy reduced when taken concurrently with over-the-counter urinary alkalinising remedies containing citrate.</td> </tr> <tr> <td>Trimethoprim</td> <td>First-line treatment option. Narrow-spectrum agent. Dose adjustments required in patients with renal impairment.</td> </tr> </tbody> </table>			First-line / empirical agents	Comments	Nitrofurantoin	First-line treatment option. Narrow-spectrum agent with low rate of resistance. Not suitable for patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m. Efficacy reduced when taken concurrently with over-the-counter urinary alkalinising remedies containing citrate.	Trimethoprim	First-line treatment option. Narrow-spectrum agent. Dose adjustments required in patients with renal impairment.
First-line / empirical agents	Comments									
Nitrofurantoin	First-line treatment option. Narrow-spectrum agent with low rate of resistance. Not suitable for patients with eGFR <45 ml/min/1.73 m. Efficacy reduced when taken concurrently with over-the-counter urinary alkalinising remedies containing citrate.									
Trimethoprim	First-line treatment option. Narrow-spectrum agent. Dose adjustments required in patients with renal impairment.									

			Resistance rate for E. coli 33.6% in Scotland.
		Alternative agents	Comments
		Amoxicillin	Second-line treatment option but high rate of resistance in E. coli (52.8% in 2018) so only suitable for targeted treatment.
		Pivmecillinam	Second-line treatment option which is useful for targeted treatment (against organisms sensitive to pivmecillinam). Narrow-spectrum agent.
		Fosfomycin	Second-line treatment option which is useful for targeted treatment (against organisms sensitive to fosfomycin). Broad-spectrum agent. Single-dose treatment.
		Restricted agents	Comments
		Cefalexin	Broad-spectrum agent. 0.5–6.5% of penicillin-sensitive patients will also be allergic to the cephalosporins. If a cephalosporin is essential in patients with a history of immediate hypersensitivity to penicillin, because a suitable alternative antibacterial is not available, then cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, or cefuroxime can be used with caution; cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefradine, and ceftaroline fosamil should be avoided. Cephalosporins are associated with an increased risk of CDI.
		Ciprofloxacin	Use only where other antibiotic choices are unsuitable. Adverse safety profile - MHRA warning; do not use for LUTI unless all other agents unsuitable. Fluoroquinolones are associated with an increased risk of CDI.
		Co-amoxiclav	Restricted treatment option. Less effective in achieving cure than other classes. Broad-spectrum agent. Contraindicated in patients with history of co-amoxiclav-associated jaundice or hepatic

		<p>dysfunction and those with history of penicillin-associated jaundice or hepatic dysfunction. Resistance rates for E. coli around 25% in Scotland. Co-amoxiclav is associated with an increased risk of CDI.</p> <p><i>Local formularies will determine the dose and duration of individual antimicrobials used for treatment of UTI</i></p>						
		<p>✓ - The choice of agent for an individual patient should be based on available microbiological results, tolerability and balance of risk versus benefit. ✓ - Local guidance should take local resistance patterns and risk stratification into account. All: (S. 19) (LoE: 1++)</p>						
		<p>Duration of treatment R - Use short (3-day) courses of antimicrobials for treatment for LUTI, as this is clinically effective and minimises the risk of adverse events (S. 19) (LoE: 1++).</p>						
		<p>Lower urinary tract infection in women aged 65 years and over Pharmacological treatment: antimicrobials - Choice of agent R - Consider use of a narrow-spectrum antimicrobial with activity against common uropathogens for treatment of LUTI in women aged 65 years and over. Consider individual patient factors such as impaired renal function, polypharmacy and adverse effects, such as CDI and antimicrobial resistance (S.26) (see Table 4 ↑).</p>						
	<p>NICE - Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline (2018)* [10] AGREE II (0,88/1,0)</p>	<p>Managing lower urinary tract infection Consider a back-up antibiotic prescription (to use if symptoms do not start to improve within 48 hours or worsen at any time) or an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) for women with lower UTI who are not pregnant. (S.5) Offer an immediate antibiotic prescription (see the recommendations on choice of antibiotic) to pregnant women and men with lower UTI. (S.6) Antibiotics for non-pregnant women aged 16 years and over (S. 10-11)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Antibiotic, dosage and course length</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>First choices If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated urinary tract infection (UTI), see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.</p> </td> <td> <p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days Trimethoprim (if there is a low risk of resistance): 200 mg twice a day for 3 days</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>Second choices</p> </td> <td> <p>Nitrofurantoin (if eGFR is 45 ml/minute or</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Antibiotic, dosage and course length	<p>First choices If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated urinary tract infection (UTI), see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.</p>	<p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days Trimethoprim (if there is a low risk of resistance): 200 mg twice a day for 3 days</p>	<p>Second choices</p>	<p>Nitrofurantoin (if eGFR is 45 ml/minute or</p>
Treatment	Antibiotic, dosage and course length							
<p>First choices If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated urinary tract infection (UTI), see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.</p>	<p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days Trimethoprim (if there is a low risk of resistance): 200 mg twice a day for 3 days</p>							
<p>Second choices</p>	<p>Nitrofurantoin (if eGFR is 45 ml/minute or</p>							

		(if no improvement in lower UTI symptoms on first choice taken for at least 48 hours, or when first choice is not suitable). If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated UTI, see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.	more, and it was not used as first-choice): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 3 days. Pivmecillinam (a penicillin): 400 mg initial dose, then 200 mg three times a day for a total of 3 days. Fosfomycin : 3 g single dose sachet
		Antibiotics for pregnant women aged 12 years and over (S.12)	
		Treatment	Antibiotic, dosage and course length
		First choice If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated urinary tract infection (UTI), see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.	Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 7 days Avoid at term because it may produce neonatal haemolysis (BNF, August 2018)
		Second choices (if no improvement in lower UTI symptoms on first choice taken for at least 48 hours, or when first choice is not suitable). If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated UTI, see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.	Amoxicillin (only if culture results are available and susceptible): 500 mg three times a day for 7 days Cefalexin : 500 mg twice a day for 7 days
		Alternative second choices	Consult local microbiologist, and choose antibiotics based on culture and susceptibility results
		Treatment of asymptomatic bacteriuria	Choose from nitrofurantoin, amoxicillin or cefalexin based on recent culture and susceptibility results
		Antibiotics for men aged 16 years and over (S.13)	
		Treatment	Antibiotic, dosage and course length
		First choices If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated urinary tract infection (UTI), see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.	Trimethoprim : 200 mg twice a day for 7 days. Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate [eGFR] is 45 ml/minute or more): 100 mg modified-release twice a day (or, if unavailable, 50 mg four times a day) for 7 days.

			Nitrofurantoin is not recommended for men with suspected prostate involvement because it is unlikely to reach therapeutic levels in the prostate.
		Second choices (if no improvement in lower UTI symptoms on first choice taken for at least 48 hours, or when first choice is not suitable). If there are symptoms of pyelonephritis (such as fever) or a complicated UTI, see the NICE guideline on acute pyelonephritis for antibiotic choices.	Consider alternative diagnoses and follow recommendations in the NICE guideline on pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing or the NICE guideline on prostatitis (acute): antimicrobial prescribing, basing antibiotic choice on recent culture and susceptibility results.
(SF8) Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG=Empfehlungsgrad)	Komplizierte Harnwegsinfektionen Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft Bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten primär Penicillinderivate, Cephalosporine, oder Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. (S. 37) (EG: B) (LoE: V)	
		Pyelonephritis Therapie Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis mit leichten bis moderaten Verlaufsformen soll vorzugsweise eines der folgenden oralen Antibiotika eingesetzt werden: Cefpodoxim, Ceftributen*, Ciprofloxacin, Levofloxacin (in alphabetischer Reihenfolge). *in Deutschland nicht mehr im Handel (S. 58) (EG: A) (LoE: Ib)	
	EAU (2022) [4] Urological infections* AGREE II (0,82/1,0)	Summary of evidence and recommendations for the treatment of uncomplicated pyelonephritis Treat patients with uncomplicated pyelonephritis not requiring hospitalisation with short course fluoroquinolones as first-line treatment. (S. 21) (LoE: 1b) (strong)	
		Fluoroquinolones and cephalosporines are the only microbial agents that can be recommended for oral empirical treatment of uncomplicated pyelonephritis. (p. 21 LoE: 1b → Catrell 2018)	
		Intravenous antimicrobial regimens for uncomplicated pyelonephritis may include a fluoroquinolone, an aminoglycoside (with or without ampicillin), or an extended-spectrum cephalosporin or penicillin. (S.21; LoE: 1b)→s. EAU Tab. 4 S. 22 Suggested regimens for empirical parenteral antimicrobial therapy in uncomplicated pyelonephritis 2nd line treatment: Cefepime, Piperacillin/Tazobactam, Gentamicin, Amikacin)	
		Carbapenems should only be considered in patients with early culture results indicating the presence of multi-drug resistant organisms (S. 21; LoE: 4). [Last line: Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime/avibactam, Cefiderocol, Meropenem-	

		vaborbactam, Plazomicin → Consider only in patients with early culture results indicating the presence of multi-drug resistant organisms.]																																														
		Treat patients with uncomplicated pyelonephritis requiring hospitalisation with an intravenous antimicrobial regimen initially. (S. 21) (LoE: 1b) (strong)																																														
		Do not use nitrofurantoin, oral fosfomycin, and pivmecillinam to treat uncomplicated pyelonephritis. (S. 21) (LoE: *) (strong)																																														
		<p>S.21: Table 3: Suggested regimens for empirical oral antimicrobial therapy in uncomplicated pyelonephritis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Antimicrobial</th> <th>Daily</th> <th>Daily dose of therapy</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ciprofloxacin</td> <td>500-750 mg b.i.d</td> <td>7 days</td> <td rowspan="2">Fluoroquinolone resistance should be less than 10%.</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>750 mg q.d</td> <td>5 days</td> </tr> <tr> <td>Trimethoprim sulphamethoxazol</td> <td>160/800 mg b.i.d</td> <td>14 days</td> <td rowspan="3">If such agents are used empirically, an initial intravenous dose of a longacting parenteral antimicrobial (e.g. ceftriaxone) should be administered.</td> </tr> <tr> <td>Cefpodoxime</td> <td>200 mg b.i.d</td> <td>10 days</td> </tr> <tr> <td>Ceftibuten</td> <td>400 mg q.d</td> <td>10 days</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>b.i.d = twice daily; q.d = every day.</i></p> <p>S.21 Table 4: Suggested regimens for empirical parenteral antimicrobial therapy in uncomplicated pyelonephritis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Antimicrobial</th> <th>Daily dose</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">First-line treatment</td> </tr> <tr> <td>Ciprofloxacin</td> <td>400 mg b.i.d</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>750 mg q.d</td> </tr> <tr> <td>Cefotaxime</td> <td>2 g t.i.d</td> <td>Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.</td> </tr> <tr> <td>Ceftriaxone</td> <td>1-2 g q.d</td> <td>Lower dose studied, but higher dose recommended.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Second-line treatment</td> </tr> <tr> <td>Cefepime</td> <td>1-2 g b.i.d</td> <td rowspan="2">Lower dose studied, but higher dose recommended.</td> </tr> <tr> <td>Piperacillin/ tazobactam</td> <td>2.5-4.5 g t.i.d</td> </tr> </tbody> </table>	Antimicrobial	Daily	Daily dose of therapy	Comments	Ciprofloxacin	500-750 mg b.i.d	7 days	Fluoroquinolone resistance should be less than 10%.	Levofloxacin	750 mg q.d	5 days	Trimethoprim sulphamethoxazol	160/800 mg b.i.d	14 days	If such agents are used empirically, an initial intravenous dose of a longacting parenteral antimicrobial (e.g. ceftriaxone) should be administered.	Cefpodoxime	200 mg b.i.d	10 days	Ceftibuten	400 mg q.d	10 days	Antimicrobial	Daily dose	Comments	First-line treatment			Ciprofloxacin	400 mg b.i.d		Levofloxacin	750 mg q.d	Cefotaxime	2 g t.i.d	Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.	Ceftriaxone	1-2 g q.d	Lower dose studied, but higher dose recommended.	Second-line treatment			Cefepime	1-2 g b.i.d	Lower dose studied, but higher dose recommended.	Piperacillin/ tazobactam	2.5-4.5 g t.i.d
Antimicrobial	Daily	Daily dose of therapy	Comments																																													
Ciprofloxacin	500-750 mg b.i.d	7 days	Fluoroquinolone resistance should be less than 10%.																																													
Levofloxacin	750 mg q.d	5 days																																														
Trimethoprim sulphamethoxazol	160/800 mg b.i.d	14 days	If such agents are used empirically, an initial intravenous dose of a longacting parenteral antimicrobial (e.g. ceftriaxone) should be administered.																																													
Cefpodoxime	200 mg b.i.d	10 days																																														
Ceftibuten	400 mg q.d	10 days																																														
Antimicrobial	Daily dose	Comments																																														
First-line treatment																																																
Ciprofloxacin	400 mg b.i.d																																															
Levofloxacin	750 mg q.d																																															
Cefotaxime	2 g t.i.d	Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.																																														
Ceftriaxone	1-2 g q.d	Lower dose studied, but higher dose recommended.																																														
Second-line treatment																																																
Cefepime	1-2 g b.i.d	Lower dose studied, but higher dose recommended.																																														
Piperacillin/ tazobactam	2.5-4.5 g t.i.d																																															

		<table border="1"> <tr> <td>Gentamicin</td> <td>5 mg/kg q.d</td> <td rowspan="2">Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.</td> </tr> <tr> <td>Amikacin</td> <td>15 mg/kg q.d</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Last-line alternatives</td> </tr> <tr> <td>Imipenem/ cilastatin</td> <td>0.5 g t.i.d</td> <td rowspan="7">Consider only in patients with early culture results indicating the presence of multidrug-resistant organisms.</td> </tr> <tr> <td>Meropenem</td> <td>1 g t.i.d</td> </tr> <tr> <td>Ceftolozane/tazobactam</td> <td>1.5 g t.i.d</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidime/ avibactam</td> <td>2.5 g t.i.d</td> </tr> <tr> <td>Cefiderocol</td> <td>2 g t.i.d</td> </tr> <tr> <td>Meropenemvaborbactam</td> <td>2 g t.i.d</td> </tr> <tr> <td>Plazomicin</td> <td>15 mg/kg o.d</td> </tr> </table> <p><i>b.i.d = twice daily; t.i.d = three times daily; q.d = every day; o.d = once daily.</i></p>	Gentamicin	5 mg/kg q.d	Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.	Amikacin	15 mg/kg q.d	Last-line alternatives			Imipenem/ cilastatin	0.5 g t.i.d	Consider only in patients with early culture results indicating the presence of multidrug-resistant organisms.	Meropenem	1 g t.i.d	Ceftolozane/tazobactam	1.5 g t.i.d	Ceftazidime/ avibactam	2.5 g t.i.d	Cefiderocol	2 g t.i.d	Meropenemvaborbactam	2 g t.i.d	Plazomicin	15 mg/kg o.d
Gentamicin	5 mg/kg q.d	Not studied as monotherapy in acute uncomplicated pyelonephritis.																							
Amikacin	15 mg/kg q.d																								
Last-line alternatives																									
Imipenem/ cilastatin	0.5 g t.i.d	Consider only in patients with early culture results indicating the presence of multidrug-resistant organisms.																							
Meropenem	1 g t.i.d																								
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g t.i.d																								
Ceftazidime/ avibactam	2.5 g t.i.d																								
Cefiderocol	2 g t.i.d																								
Meropenemvaborbactam	2 g t.i.d																								
Plazomicin	15 mg/kg o.d																								
	NICE – Pyelonephritis (2018)* [9] AGREE II (0,88/1,0)	Managing acute pyelonephritis Treatment Offer an antibiotic (see the recommendations on choice of antibiotic ↓) to people with acute pyelonephritis. (S.5)																							
		1.3 Choice of antibiotic <ul style="list-style-type: none"> • table 1 for non-pregnant women and men aged 16 years and over • table 2 for pregnant women aged 12 years and over (S.8) 																							
		Give oral antibiotics first line if the person can take oral medicines, and the severity of their condition does not require intravenous antibiotics (S.8).																							
		Review intravenous antibiotics by 48 hours and consider stepping down to oral antibiotics where possible (S.8).																							
		Table 1: Antibiotics for non-pregnant women and men aged 16 years and over(S. 8): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Antibiotic, dosage and course length</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Cefalexin: 500 mg twice or three times a day (up to 1 to 1.5 g three or four times a day for severe infections) for 7 to 10 days Co-amoxiclav (only if culture results available and susceptible): 500/125 mg three times a day for 7 to 10 days Trimethoprim (only if culture results available and susceptible): </td> <td>First-choice oral antibiotics</td> </tr> </tbody> </table>		Antibiotic, dosage and course length	Treatment	Cefalexin: 500 mg twice or three times a day (up to 1 to 1.5 g three or four times a day for severe infections) for 7 to 10 days Co-amoxiclav (only if culture results available and susceptible): 500/125 mg three times a day for 7 to 10 days Trimethoprim (only if culture results available and susceptible):	First-choice oral antibiotics																		
Antibiotic, dosage and course length	Treatment																								
Cefalexin: 500 mg twice or three times a day (up to 1 to 1.5 g three or four times a day for severe infections) for 7 to 10 days Co-amoxiclav (only if culture results available and susceptible): 500/125 mg three times a day for 7 to 10 days Trimethoprim (only if culture results available and susceptible):	First-choice oral antibiotics																								

		<p>200 mg twice a day for 14 days Ciprofloxacin(consider safety issues): 500 mg twice a day for 7 days</p>	
		<p>Co-amoxiclav (only in combination or if culture results available and susceptible): 1.2 g three times a day Cefuroxime: 750 mg to 1.5 g three or four times a day Ceftriaxone: 1 g to 2 g once a day Ciprofloxacin (consider safety issues): 400 mg twice or three times a day Gentamicin: Initially 5 mg/kg to 7 mg/kg once a day, subsequent doses adjusted according to serum gentamicin concentration Therapeutic drug monitoring and assessment of renal function is required (BNF information on gentamicin) Amikacin: Initially 15 mg/kg once a day (maximum per dose 1.5 g once a day), subsequent doses adjusted according to serum amikacin concentration (maximum 15 g per course) Therapeutic drug monitoring and assessment of renal function is required (BNF information on amikacin)</p>	<p>First-choice intravenous antibiotics (if vomiting, unable to take oral antibiotics, or severely unwell). Antibiotics may be combined if susceptibility or sepsis a concern.</p>
		Consult a local microbiologist	Second-choice intravenous antibiotics
Table 2: Antibiotics for pregnant women aged 12 years and over			
		Antibiotic, dosage and course length	Treatment
		<p>Cefalexin: 500 mg twice or three times a day (up to 1 g to 1.5 g three or four times a day for severe infections) for 7 to 10 days</p>	First-choice oral antibiotic
		<p>Cefuroxime: 750 mg to 1.5 g three or four times a day</p>	First-choice intravenous antibiotic (if vomiting, unable to take oral antibiotics, or severely unwell)
		Consult local microbiologist	Second-choice antibiotics or when combining

antibiotics if susceptibility or sepsis a concern.

* Evidenzlevel ist nicht immer zuzuordnen bzw. nicht vorhanden. Bei der AGREE II-Bewertung wurde dieser Tatbestand entsprechend berücksichtigt.

6.3 AG Prävention: Zuordnung internationaler Leitlinienempfehlungen zu den Schlüsselfragen

Frage	Leitlinie	Empfehlung / Statement (SM)
SF 1: Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender HWIen?	DEGAM (2018) Brennen beim Wasserlassen [8] AGREE II (0,92/1,0) (EG= Empfehlungsgrad)	Nichtantibiotische Behandlungsmöglichkeiten Bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau kann Mannose empfohlen werden. Alternativ können verschiedene Phytotherapeutika (z. B. Präparate aus Bärentraubenblättern (max 1 Monat), Kapuzinerkressekraut, Meerrettichwurzel, erwogen werden. (S. 27) (EG= C) (LoE= 1b)
	EAU (2023) [4] Urological infections* AGREE II (0,82/1,0)	Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Advise pre-menopausal women regarding increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI.(S.19) (LoE: 3) (weak)
		Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent rUTI in premenopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes (< 1.5 L) of fluid daily Seite 19 (LoE: 3)
		Advise patients on the use of local or oral probiotics containing strains of proven efficacy for vaginal flora regeneration to prevent UTIs (S.19) (LoE: 1b) (weak).
		Advise patients on the use of cranberry products to reduce recurrent UTI episodes; however, patients should be informed that the quality of evidence underpinning this is low with contradictory findings. (S. 19) (LoE: 1a) (weak)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	Recurrent lower urinary tract infection in women Management – self care R - Women with a history of recurrent UTI should be advised to aim for a fluid intake of around 2.5 L a day of which at least 1.5 L is water. To help achieve a fluid intake of around 2.5 L a day, it may be useful to express total fluid intake as 6 to 8 mugs a day (with a mug expected to hold around 350 ml). ✓ - Materials to support public awareness of the importance of hydration are available from Health Protection Scotland. ✓ - Exercise caution in women who are on fluid restriction for medical reasons (for example, those with chronic heart failure or on renal dialysis). All: (S.28) (LoE: 1+ to 2+)

		<p>Spermicidal contraception R - Consider offering women who are experiencing recurrent UTI an alternative to spermicide- containing contraceptives. (S.28) (LoE: 2+ to 4)</p>
		<p>Non-pharmacological treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cranberry (S.31-33) (LoE: 1++ to 1+) - Herbal products (S.33) (LoE: 1++) - Probiotics (S.33) (LoE: 1++ to 1+) - Acupuncture (S.33) (LoE: 4)
	<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)*[11] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, consider a trial of antibiotic prophylaxis only if behavioural and personal hygiene measures, and vaginal oestrogen (in postmenopausal women) are not effective or not appropriate (S.7).</p>
		<p>Self-care Be aware that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Some women with recurrent UTI may wish to try D-mannose if they are not pregnant (the evidence for D-mannose was based on a study in which it was taken as 200 ml of 1% solution once daily in the evening). D-mannose is a sugar that is available to buy as powder or tablets; it is not a medicine. • Some women with recurrent UTI may wish to try cranberry products if they are not pregnant (evidence of benefit is uncertain and there is no evidence of benefit for older women). • Some children and young people under 16 years with recurrent UTI may wish to try cranberry products with the advice of a paediatric specialist (evidence of benefit is uncertain). All: (S.11)
		<p>Advise people taking cranberry products or D-mannose about the sugar content of these products, which should be considered as part of the person's daily sugar intake. All: (S.11)</p>
		<p>Be aware that evidence is inconclusive about whether probiotics (lactobacillus) reduce the risk of UTI in people with recurrent UTI. All: (S.11)</p>
<p>SF 2: Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender HWIen?</p>	<p>EAU (2023) [4] Urological infections* AGREE II (0,82/1,0)</p>	<p>[Summary of evidence and recommendations for the management of ABU Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • women without risk factors; • patients with well-regulated diabetes mellitus; • post-menopausal women; • elderly institutionalised patients; • patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts; • patients with renal transplants; • patients prior to arthroplasty surgeries; • patients with recurrent urinary tract infections. (S. 12-13) (LoE: 1b) (strong)]
		<p>[Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment (S. 13) (LoE: 1a) (weak)]</p>

		Recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of recurrent UTIs Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI. (S.19) (LoE: 1b) (strong).
		Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups. (S. 19) (LoE: 1a) (strong)
		Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes, but patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials. (S. 19) (LoE: 2) (weak)
		Use endovesical instillations of hyaluronic acid or a combination of hyaluronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients where less invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials. (S. 19) (LoE: 2) (weak)
		Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when nonantimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects. (S. 19) (LoE: 1b) (strong)
		For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered. (S.19) (LoE: 2b) (strong)
	Sofern CA-UTI-Ansätze auf geriatrische Patienten übertragbar sind	Recommendations for disease management and prevention of CA-UTI (S.27) Treat symptomatic catheter-associated-UTI according to the recommendations for complicated UTI (see section 3.7.5 ↓). (S. 27) (LoE: *) (strong)
		Do not use prophylactic antimicrobials to prevent catheter-associated UTIs (S. 28) (LoE:*) (strong).
		Do not routinely use antibiotic prophylaxis to prevent clinical UTI after urethral catheter removal or in patients performing intermittent self-catheterisation (S. 28) (LoE: *) (weak)
	Sofern auf geriatrische Patienten übertragbar	Summary of evidence and recommendations for the treatment of complicated UTIs Use the combination of: <ul style="list-style-type: none"> • amoxicillin plus an aminoglycoside; • a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; • a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms. (S. 24) All: (LoE:2) (strong)
		Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10% when: <ul style="list-style-type: none"> • the entire treatment is given orally; • patients do not require hospitalisation; • patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials. (S. 24) All: (LoE:2) (strong)
		Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months. (S.24) All: (LoE: 1b-2) (strong)
	SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower	Recurrent lower urinary tract infection in women Pharmacological treatment: antimicrobials R - Consider prophylactic antimicrobials for women experiencing recurrent UTI after discussion of self-care approaches and the risks and benefits of antimicrobial treatment involved. (S. 29) (LoE: 1++)

	urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)	
		Choice of agent for long-term prophylaxis of recurrent UTI Duration of antimicrobial prophylaxis for prevention of recurrent UTI ✓ - To minimise the development of resistance antimicrobial prophylaxis should be used as a fixed course of three to six months in women with recurrent UTI. (S.30) (LoE: 1++)
		Catheter-associated lower urinary tract infection in women Prevention of recurrent UTI (S. 36) R - Do not routinely prescribe antibiotics to prevent UTI in patients using intermittent self catheterisation for bladder emptying. Consider only after full discussion of the benefits and harms likely to apply to the individual. (S. 37) (LoE: 1+ to 4)
	NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)	Preventing recurrent urinary tract infections Manage an acute UTI as outlined in the NICE guidelines on urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing or pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing (S.5).
		Treatment for women with recurrent UTI who are not pregnant Oestrogen Consider the lowest effective dose of vaginal oestrogen (for example, estriol cream) for postmenopausal women with recurrent UTI if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate. Discuss the following with the woman to ensure shared decision-making: <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risk of developing complications from recurrent UTIs • the possible benefits of treatment, including for other related symptoms, such as vaginal dryness • the possible adverse effects such as breast tenderness and vaginal bleeding (which should be reported because it may require investigation) • the uncertainty of endometrial safety with long-term or repeated use • preferences of the woman for treatment with vaginal oestrogen. Review treatment within 12 months, or earlier if agreed with the woman. In October 2018, this was an off-label use of vaginal oestrogen products. See NICE's information on prescribing medicines. All: (S.6)
		Do not offer oral oestrogens (hormone replacement therapy) specifically to reduce the risk of recurrent UTI in postmenopausal women (S.6).

		<p>Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant, consider a trial of antibiotic prophylaxis only if behavioural and personal hygiene measures, and vaginal oestrogen (in postmenopausal women) are not effective or not appropriate. (S.7)</p>
		<p>For women with recurrent UTI who are not pregnant, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider single-dose antibiotic prophylaxis for use when exposed to an identifiable trigger (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the severity and frequency of previous symptoms • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the woman's preferences for antibiotic use. (S.7)
		<p>Choice of antibiotic prophylaxis When prescribing antibiotic prophylaxis for recurrent UTI, take account of local antimicrobial resistance (AMR) data from Public Health England and:</p> <ul style="list-style-type: none"> • follow the recommendations in table 1 for people aged 16 years and over (s. Frage 5)
SF 5: Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?	<p>SIGN 160 (2020) [5] Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women AGREE II (0,95/1,0)</p>	<p>Recurrent lower urinary tract infection in women Pharmacological treatment: antimicrobials (S. 29) R - Long-term prophylactic antimicrobials for prevention of recurrent UTI should be used with caution in women aged 65 years and over, and careful consideration given to the risks and benefits involved. (S.29) (LoE: 1++)</p>
	<p>NICE - Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing (2018)* [11] AGREE II (0,86/1,0)</p>	<p>Preventing recurrent urinary tract infections Antibiotic prophylaxis For women with recurrent UTI who are not pregnant and have had no improvement after single-dose antibiotic prophylaxis or have no identifiable triggers, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis ↓). Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause • the severity and frequency of previous symptoms • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria

		<p>● the woman's preferences for antibiotic use (S.8)</p> <p>Choice of antibiotic prophylaxis When prescribing antibiotic prophylaxis for recurrent UTI, take account of local antimicrobial resistance (AMR) data from Public Health England and:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● follow the recommendations in table 1 for people aged 16 years and over (s. Frage 5) <p>People aged 16 years and over (S.12)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Antibiotic prophylaxis and dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First-choice oral antibiotics</td> <td> <p>Trimethoprim: 200 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 100 mg at night There is a teratogenic risk in first trimester of pregnancy (folate antagonist; BNF information on trimethoprim). The companies advise that it is contraindicated in pregnancy (trimethoprim summary of product characteristics)</p> <p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate is 45 ml/minute or more): 100 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 50 mg to 100 mg at night Avoid at term in pregnancy; may produce neonatal haemolysis (BNF information on nitrofurantoin)</p> </td> </tr> <tr> <td>Second-choice oral antibiotics</td> <td> <p>Amoxicillin (off-label use): 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 250 mg at night</p> <p>Cefalexin: 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 125 mg at night</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Antibiotic prophylaxis and dosage	First-choice oral antibiotics	<p>Trimethoprim: 200 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 100 mg at night There is a teratogenic risk in first trimester of pregnancy (folate antagonist; BNF information on trimethoprim). The companies advise that it is contraindicated in pregnancy (trimethoprim summary of product characteristics)</p> <p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate is 45 ml/minute or more): 100 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 50 mg to 100 mg at night Avoid at term in pregnancy; may produce neonatal haemolysis (BNF information on nitrofurantoin)</p>	Second-choice oral antibiotics	<p>Amoxicillin (off-label use): 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 250 mg at night</p> <p>Cefalexin: 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 125 mg at night</p>
Treatment	Antibiotic prophylaxis and dosage							
First-choice oral antibiotics	<p>Trimethoprim: 200 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 100 mg at night There is a teratogenic risk in first trimester of pregnancy (folate antagonist; BNF information on trimethoprim). The companies advise that it is contraindicated in pregnancy (trimethoprim summary of product characteristics)</p> <p>Nitrofurantoin (if estimated glomerular filtration rate is 45 ml/minute or more): 100 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 50 mg to 100 mg at night Avoid at term in pregnancy; may produce neonatal haemolysis (BNF information on nitrofurantoin)</p>							
Second-choice oral antibiotics	<p>Amoxicillin (off-label use): 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 250 mg at night</p> <p>Cefalexin: 500 mg as a single dose when exposed to a trigger, or 125 mg at night</p>							
		<p>Preventing recurrent urinary tract infections</p> <p>Antibiotic prophylaxis When a trial of daily antibiotic prophylaxis is given, give advice about:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● the risk of resistance with long-term antibiotics, which means they may be less effective in the future ● possible adverse effects of long-term antibiotics ● returning for review within 6 months ● seeking medical help if there are symptoms of an acute UTI (S.7). 						
		<p>Treatment for men and pregnant women with recurrent UTI For men and pregnant women with recurrent UTI, ensure that any current UTI has been adequately treated then consider a trial of daily antibiotic prophylaxis (see the recommendations on choice of antibiotic prophylaxis) if behavioural and personal hygiene measures alone are not effective or not appropriate, with specialist advice. Take account of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● any further investigations (for example, ultrasound) that may be needed to identify an underlying cause ● the severity and frequency of previous symptoms 						

	<ul style="list-style-type: none"> • the risks of long-term antibiotic use • the risk of developing complications • previous urine culture and susceptibility results • previous antibiotic use, which may have led to resistant bacteria • the person's preferences for antibiotic use. <p>When a trial of daily antibiotic prophylaxis is given, give advice as in recommendation 1.1.11. All: (S. 9)</p>
<p>* Evidenzlevel ist nicht immer zuzuordnen. Bei der AGREE II-Bewertung wurde dieser Tatbestand entsprechend berücksichtigt.</p> <p>** kein LoE angegeben</p>	

7. Evidenztabelle

7.1 Epidemiologie

Schlüsselfrage							
Welche Erreger sind für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie verantwortlich?							
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
HWI (Germany/Austria/Switzerland)							
Collin, 2019 [13] 31028879	A systematic review and meta-analysis Total: n=74 studies and data sources Studies on UTI: n=42 of these n=1 study from Switzerland	The aim of this study was to quantify the role of Group B Streptococcus as a cause of surgical site and non-	All types of surgical site infection were included, namely superficial, deep, and organ/space, along with catheter-associated UTI and ventilator-associated pneumonia infections where GBS was detected in urine were included because UTIs are relatively common in	<i>In the following only data within the geographical scope of the guideline is presented.</i> Switzerland <u>Kronenberg 2011</u> (n=1018 ambulatory-care patients (>15 years of age) presenting with acute uncomplicated urinary tract infections) • Recruiting period: Sep 2008 to Feb 2009 • Region: Canton of Bern • Study aim: comparison of the resistance results of samples that would not have been sent for analysis outside the study (solicited	<u>Kronenberg 2011</u> Therefore, in the outpatient setting, susceptibility rates for E. coli isolates differ by indication for urinary culture and age. Surveillance based on samples taken during standard care may underestimate susceptibility rates for uncomplicated	<u>Collin 2019 (SR)</u> The search was restricted to publication dates from Jan 2000 to Jul 2017. Data extraction was mainly conducted by only 1 reviewer. Only a randomly selected sample (10%) was checked by a second independent reviewer Quality assessment was mainly conducted by only 1 reviewer. Only a randomly	3a - RoB: high

<p>Search period: Jan 2000 to Jul 2017</p>	<p>invasive infections at all ages.</p>	<p>the population and the overall proportion attributable to GBS is unquantified.</p>	<p>samples) with those of routine samples</p> <p>The estimated annual incidence rate of lower UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.6 episodes per 100 population <p>The higher incidence observed in our study is probably a consequence of soliciting samples from non-complicated UTIs during the active surveillance study.</p> <p>The following information were extracted from the original paper Kronenberg 2011 (PMID: 21880098)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routine samples Group B Streptococcus: n=6; Isolates: n=357; • Prevalence of Streptococcus agalactiae in isolates from community urinary tract infections: 1.55 (95 % CI: 0.57-3.34) • Solicited samples Group B Streptococcus: n=6; Isolates: n=388; • Prevalence of Streptococcus agalactiae in isolates from community urinary tract infections: 1.68 (95 % CI: 0.62- 3.62) <p>Bacteriology</p> <p><u>Bacteriuria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=305 (71.3%) • Routine samples: n=348 (66.3%) <p>p>0.05</p> <p><u>Single microorganism</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=248 (81.3 %) • Routine samples: n=323 (87.9%) <p>p<0.001</p> <p><u>Escherichia coli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=231 (75.7%) • Routine samples n=232 (66.7%) <p>p=0.01</p> <p><u>Klebsiella spp.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited sample: n=13 (4.3%) 	<p>infections, especially among the elderly. Reports of resistance data should include age stratification.</p> <p><u>Collin 2019 (SR)</u></p> <p>No conclusion for the specific region of interest.</p>	<p>selected sample (10%) was checked by a second independent reviewer. Data were not extracted from sources/studies that were rated 'poor'</p> <p>No sensitivity analyses or funnel plots was conducted</p> <p><i>The types of infection were not pre-specified, but the search strategy aimed to capture epidemiological studies and surveillance sources of surgical site, healthcare-associated, skin/soft tissue/wound, urinary tract, and respiratory tract infections.</i></p> <p><u>Funding</u></p> <p>This work was supported by Pfizer Inc. The funder had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to the data in the study and final responsibility for the decision to submit this paper</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors declare no competing interests.</p>	
--	---	---	--	---	--	--

				<ul style="list-style-type: none"> • Routine samples: n=22 (6.3%) p>0.05 <p><u>Proteus mirabilis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=10 (3.3%) • routine samples: n=14 (4.0%) p>0.05 <p><u>Other Enterobacteriaceae</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=16 (5.2%) • routine samples: n=17 (4.9%) p>0.04 <p><u>Pseudomonas aeruginosa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=2 (0.7%) • Routine samples: n=6 (1.7%) p>0.05 <p><u>Enterococcus spp.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=61 (20.0%) • routine samples: n=52 (14.9%) p>0.05 <p><u>Staphylococcus aureus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=3 (1.0%) • routine samples: n=5 (1.4%) • p>0.05 <p><u>Staphylococcus saprophyticus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=10 (3.3%) • routine samples: n=17 (4.9%) p>0.05 <p><u>Streptococcus agalactiae</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=6 (2.0%) • routine samples: n=6 (1.7%) p>0.05 <p><u>Other</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=5 (1.6%) • routine samples: n=17 (4.9%) p=0.04 <p>Susceptibility rates for Escherichia coli Age 15–45 years</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p><u>Ampicillin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=107 (67.3 %) • Routine samples: n= 78 (57.7%) <p>p>0.05</p> <p><u>Amoxicillin-clavulanic acid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=107 (85%) • Routine samples: n=78 (69.2%) <p>p=0.016</p> <p><u>Cefuroxime axetil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicited samples: n=107 (76.6%) • routine samples: n=78 (73.1%) <p>p>0.05</p> <p><u>Fosfomycin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=16 (100.0%) • routine samples: n=11 (100.0%) <p>p>0.05</p> <p><u>Nitrofurantoin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=21 (95.2%) • routine samples: n=15 (93.3%) <p>p>0.05</p> <p><u>Norfloxacin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=107 (98.1%) • routine samples: n=78 (92.3%) <p>p>0.05</p> <p><u>TMP-SMX</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=107 (79.4%) • routine samples: n=78 (75.6%) <p>p>0.05</p> <p><u>Dual resistance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=107 (1.9%) • routine samples: n=78 (5.1%) <p>p>0.05</p> <p><u>Multiresistance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=107 (6.5%) • routine samples: n=78 (10.3%) <p>p>0.05</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p>Susceptibility rates for Escherichia coli Age >45 years</p> <p><u>Ampicillin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (66.1%) • routine samples: n=133 (51.1%) <p>p=0.026</p> <p><u>Amoxicillin-clavulanic acid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (80.4%) • routine samples: n=133 (68.4%) <p>p=0.049</p> <p><u>Cefuroxime axetil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (81.3%) • routine samples: n=133 (64.7%) <p>p=0.006</p> <p><u>Fosfomycin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=14 (100%) • routine samples: n=19 (100.0%) <p>p>0.05</p> <p><u>Nitrofurantoin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=18 (100%) • routine samples: n=32 (84.4%) <p>p>0.05</p> <p><u>Norfloxacin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (90.2%) • routine samples: n=133 (76.7%) <p>p=0.009</p> <p><u>TMP-SMX</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (79.5%) • routine samples: n=133 (71.4%) <p>p>0.05</p> <p><u>Dual resistance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (5.4%) • routine samples: n=133 (12.8%) <p>p>0.05</p> <p><u>Multiresistance</u></p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<ul style="list-style-type: none"> • solicited samples: n=112 (8.9%) • routine samples: n=133 (20.3%) <p>p=0.022</p> <p>Prior antimicrobial treatment (Antimicrobial treatment in the last 3 months)</p> <p><u>Ampicillin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=110 (46.4%) • No: n=316 (66.5%) <p>p<0.001</p> <p><u>Amoxicillin-clavulanic acid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=110 (61.8%) • No: n=316 (81.6%) <p>p<0.001</p> <p><u>Cefuroxime axetil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • yes: n=110 (60.9%) • no: n=316 (78.5%) <p>p<0.001</p> <p><u>Fosfomycin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=16 (100.0%) • No: n=40 (100.0%) <p>p>0.05</p> <p><u>Nitrofurantoin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=24 (79.2%) • No: n=55 (98.2%) <p>p=0.009</p> <p><u>Norfloxacine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=110 (70.9%) • No: n=316 (94.6%) <p>p<0.001</p> <p><u>TMP-SMX</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes: n=110 (57.3%) • No: n=316 (83.9%) <p>p<0.001</p>		
--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage							
Wie ist die Resistenzsituation der Erreger für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie?							
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
HWI (Germany/Austria/Switzerland)							
Stapleton, 2020 [14] 32747356	Systematic review n=38 observational studies <u>Regions</u> Europe (n=16 of these: n=1 Austria; n=2 Germany; n=1 Switzerland); Asia (n=12); North America (n=6); South America (n=2); Saudi Arabia (n=1); Australia (n=1) Search period: Jan 2009-Dec 2019	The aim of this systematic review was to provide insights into the evolving epidemiology of antimicrobial resistance to fluoroquinolones in women with community-acquired uUTI caused by E. coli, with respect to variations over time, geography, and age.	women (aged 12 years or above) with community-acquired uUTI	<i>In the following only data within the geographical scope of the guideline is presented.</i> I) E. coli isolate susceptibility to listed fluoroquinolones II) E. coli isolate resistance to listed fluoroquinolones Germany <u>Schmiemann 2012</u> (already included in the last version of the guideline) (Age group: ≥18 y; primary care setting) Reporting period: Fall 2011 I) susceptibility rate • Ciprofloxacin: 91.3% II) resistance rate • Ciprofloxacin: 8.7% <u>Seitz 2017</u> (Age group: ≥18 y; outpatients department) Reporting period: Jan 2015–Jan 2017 I) susceptibility: • Ciprofloxacin: 84.9%, • Levofloxacin: 86.3%, • Mox: 86.0% II) resistance rate:	<u>Stapleton, 2020</u> Within Europe, ciprofloxacin resistance in E. coli isolates varied between countries and increased in some from 2006 to 2008 and 2014 to 2016, specifically in the United Kingdom (0.5% to 15.3%), Germany (8.7% to 15.1%), and Spain (22.9% to 30.8%), although methodologies and settings were often not comparable.	<u>Stapleton, 2020</u> Inclusion of articles published between Jan 2009 and Dec 2019; Data extraction was mainly conducted by only 1 reviewer, only a randomly selected sample (10%) was checked by a second independent reviewer; no detailed information on the quality assessment process of the included studies <u>Funding</u> This work was supported by GlaxoSmithKline, including editorial support. Editorial support was provided by Michelle Preston, MSc, of Livewire Editorial Communications, which was funded by GlaxoSmithKline. <u>Conflict of interest</u> Personal fees from GlaxoSmithKline (outside the submitted work). A.E.S. has the following disclosure: personal fees from GlaxoSmith-Kline (outside the submitted work). A.M. and M.T. are employees of GlaxoSmithKline.	3a - RoB: high

				<ul style="list-style-type: none"> Not reported. <p>Austria <u>Kahlmeter 2012</u> (Age group: 18–65 y; primary care & outpatients department) Reporting period: Jun 2007–Nov 2008</p> <p>I) susceptibility</p> <ul style="list-style-type: none"> Not reported. <p>II) resistance</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin: 4.1% <p>Switzerland <u>Plate 2019</u> (Age group: ≥18 y; primary care setting) Reporting period: Jun 2017–Aug 2018</p> <p>I) susceptibility</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin: 89.1% Levofloxacin: 86.5% <p>II) resistance:</p> <ul style="list-style-type: none"> Not reported. 			
--	--	--	--	---	--	--	--

7.2 Diagnostik

Schlüsselfrage (nicht-geriatrische Patienten)

Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?

*Piontek et al. 2023 wurde nachträglich bewertet, da das Paper außerhalb des Suchzeitraums lag. Aufgrund der Bedeutsamkeit wurde es allerdings mit einbezogen.

** Schmiemann et al. 2023 wurde wegen Relevanz nachträglich mit aufgenommen. Die Bewertung war nicht mehr möglich, da die Studie final zu spät erschienen ist.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Untersuchungsmethoden	Referenzstandard	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Beyer, A. K. (2019) [15] 31304845	Systematic review N=8 (included in qualitative synthesis) diagnostic studies published in 1975 or later Search date: August 2017 Studies were conducted in: South Africa (n=1), Great Britain (n=2), Denmark (n=1), Sweden (n=2), Netherlands (n=1), Thailand (n=1)	To investigate the validity of microscopy as a diagnostic tool for urinary tract infection in general practice.	N= 4582 patients with symptoms of UTI	Midstream clean-catch (MSCC) was used by two of the studies, midstream urine (MSU) was used by three of the studies and the rest did not specify which method they used for urine sampling. Five studies used light microscopy, one study used phase-contrast microscopy and two studies did not specify which type of microscopy they used	using urine culture as a reference standard	Validity of POC microscopy Dornfest (1979) using MSCC and light microscopy • Prevalence =28% • PPV =85% • NPV =97% • SEN =93,5% • SPE =93,6% Wilks (1979) Using MSCC and light microscopy • Prevalence =68;33% • PPV =100;55% • NPV =48;88% • SEN =48,5;81,8% • SPE =100;67,5% Ditchburn (1990) Using MSU and light microscopy • Prevalence =41% • PPV =74% • NPV =95% • SEN =94,9% • SPE =76,3% Balslev (1980) Without any specific urine sampling method, type of microscopy is not available • Prevalence =48% • PPV =75% • NPV =85% • SEN =85,7% • SPE =73,7% Hallander (1986) Without any specific urine sampling	This review did not find solid evidence to determine the clinical validity of microscopy performed in general practice on urine samples from patients with symptoms of UTI. The lack of evidence is due to few available studies, wide variation of the cut-offs for the index test, the level of magnification and the method of microscopy.	<u>Conflict of interest</u> Not reported <u>Risk of bias:</u> Four of the studies were judged to have moderate risk of bias. Four studies were considered having low risk of bias. The most common error was in the process of patient selection (not a consecutive sample). The quality of the included studies is summarized in. No Prospero→ no a priori analysis; just one database was used; no robust results (no Funnel-plot, no sensitivity-analysis); risk of bias 50:50 (moderate to low-risk)	1a-high The risk of bias of included studies was assessed by using the QUADAS-2 tool - a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies

						<p>method, using a Phase-contrast Microscopy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence =17;17% • PPV =87;65% • NPV =95;92% • SEN =74;60% • SPE =97;93% <p>Winkens (1995) Without any specific urine sampling method, type of microscopy is not available</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence =69% • PPV =73;85% • NPV =58;41% • SEN =91,9;47% • SPE =27;81% <p>Ferry (1990) Using MSU and light microscopy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence = 82% • PPV =88% • NPV =74% • SEN =97% • SPE =38,9% <p>Chalmers (2015) Using MSU and light microscopy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence =42% • PPV =79% • NPV =74% • SEN =57,1% • SPE =88,9% 			
Piontek, K. et al. (2023) [16] 36795285	Systematic review N=23 PROM development and/or validation studies	To conduct a systematic review of the quality of existing patient-reported outcome	Women with uncomplicated UTIs including studies on recurrent UTIs	Patient-reported outcome measures	Evaluation of content validity Evaluation of internal structure including	According to COSMIN criteria, the ACSS and the UTISIQ-8 were placed into category A, (PROMs with evidence for sufficient content validity (any level) and at least low-quality	The ACSS and the UTI-SIQ-8 have the potential to be recommended for use in women with uncomplicated UTIs in future clinical trials. For all included	No information whether additional methods to database searching were used to identify relevant	3a low

	<p>Last update search : 09/16/2022</p> <p>Studies were conducted in: Uzbekistan/ Russia (n=5), Germany (n=3), UK (n=1), USA (n=3), Switzerland (n=1), France (n=2), Korea (n=1), Italy (n=1), Hungary (n=1), Greece (n=2), Thailand (n=1), Denmark (n=1), Taiwan (n=1)</p>	<p>measures (PROMs) for use in women with uncomplicated urinary tract infections (UTIs) applying the COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) methodology, and to derive recommendations for their use in future research</p>			<p>structural validity, internal consistency, and cross-cultural validity/measurement invariance</p> <p>Evaluation of the remaining measurement properties including reliability, measurement error, criterion validity, hypotheses testing for construct validity, and responsiveness.</p>	<p>evidence for sufficient internal consistency.) and all other PROMs were placed into category B (PROMs of category B have the potential to be recommended for use, but require further validation).</p>	<p>PROMs, further validation studies are indicated.</p>	<p>reports. No information on efforts made to minimise error in data collection</p> <p>Solely at least 50% of the study sample needed to consist of women with uncomplicated UTIs.</p> <p><u>Funding</u> Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was funded by Bionorica SE, Germany. The study sponsor had no role in the design of the study, data collection, data management, data analysis, data interpretation, and issues regarding the publication of results.</p> <p><u>Conflict of interest</u> CA receives consultancy fees</p>	
--	---	---	--	--	---	---	---	---	--

								from Bionorica SE, Dr Wolff Group, RHEACELL, and Sanofi for services related to patient-reported outcome measures. All other authors declare that they have no conflict of interest.	
Henders on 2019 [17]	Systematic review 19 studies (n = 8443) → 16 RCTs; 2 comparative cohort studies (n = 5289); 1 non-randomized CCT GB US Ireland Spain NL Jamaica Turkey Wales Greece Canada	To systematically review benefits and harms of asymptomatic bacteriuria screening and treatment in adults, including during pregnancy, to inform the US Preventive Services Task Force. [Key questions: -Does screening for asymptomatic bacteriuria improve health outcomes among adults, including pregnant	N = 8443 -Pregnant women (N= 7666) -Women till 65 (N= 94) -Women older 65 (N= 482) -Women with diabetes (N= 105) -Older adults; 83,9% women >65y.(N= 96)	screening and treatment of screen-detected asymptomatic bacteriuria	No screening and treatment of ABU	Effectiveness of Screening I) Pregnant Populations n=2 cohort studies (n = 5289): <u>Prevalence of ABU</u> Gratacós (1994) 4.7% of the screened participants were diagnosed with ABU <u>Uncu (2020)</u> 9.3% of the screened participants were diagnosed with ABU <u>Prevalence of pyelonephritis</u> <i>Screened cohort vs. an unscreened historical comparison group</i> Gratacós (1994) 0.5% vs. 1.8% rr = 0.30 (95% CI, 0.15-0.60) Uncu (2020) 0.54% vs. 2.2%	Screening and treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy was associated with reduced rates of pyelonephritis and low birth weights, but the available evidence was not current, with only 1 study conducted in the past 30 years. Benefits of asymptomatic bacteriuria treatment in nonpregnant adult populations were not found. Trial evidence on harms of asymptomatic bacteriuria antibiotic treatment was limited.	Conflict of Interest Disclosures: None reported. Funding: Funding/Support: This research was funded under contract HHS-290-2015-00007-I, Task Order 3, from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Department of Health and Human Services, under a contract to support the US Preventive Services Task Force (USPSTF). The current evidence	1a - RoB: high

		<p>women? -What are the harms of screening for asymptomatic bacteriuria? -Does treatment of screen-detected asymptomatic bacteriuria improve health outcomes? -What harms are associated with treatment of screen-detected asymptomatic bacteriuria?]</p>				<p>II) Nonpregnant adult populations n = 0 studies</p> <p>Harms of Screening for ABU</p> <p>I) Pregnant Populations Uncu (2020) No evidence of harms associated with the screening program were found</p> <p>II.) Nonpregnant adult populations n = 0 studies</p> <p>Treatment effectiveness of screen-detected ABU and harms of treatment</p> <p>I) Pregnant Populations n = 12 trials (n = 2377; 1 conducted within past 30 years) Pooled effects of ABU treatment</p> <p><u>Pyelonephritis rates (n = 2068):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • intervention group: 0%-16.5%; • control group: 2.2%-36.4%; <p>pooled RR= 0.24 [95% CI, 0.14-0.40]; I²= 56.9%; 12 trials</p> <p><u>Low birth weight (n = 1522):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • intervention group: 2.5%-14.8%; • control group: 6.7%-21.4%; 	<p>suggests that screening and treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy is associated with reduced rates of pyelonephritis and low birth weight. However, findings of this review should be interpreted with caution as there were important methodological limitations.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>pooled RR = 0.64 [95% CI, 0.46-0.90]; I²= 15.8%; 7 trails</p> <p><u>Perinatal mortality</u> (n = 6 studies, n = 1103)</p> <ul style="list-style-type: none"> • intervention group: 0%-6.6% • control group: 0%-7.3% <p>pooled RR, 0.98 [95% CI, 0.29-3.26]; I²= 52.3%; 6 trails</p> <p><u>Congenital malformation</u> (n = 5 studies, n = 961)</p> <ul style="list-style-type: none"> • intervention group: 0%-1.6%; • control group: 1.4%-4.2% <p>pooled RR, 0.44 [95% CI, 0.16-1.22]; I²= 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence related to other infant and maternal harms of ABU treatment in pregnancy was sparsely and inconsistently reported, and there was a lack of evidence on long-term neonatal outcomes after antibiotic treatment of ABU in pregnancy <p>II.) Nonpregnant adult populations (n = 5 RCTs; n = 777)</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> no report of any significant differences in risk of infection, mobility, or mortality. Limited evidence on harms of screening or treatment was available; no statistically significant differences were identified. 			
Santoni, N. et al. (2018) [18] 30016804	<p>Systematic review</p> <p>N=12 studies (n=6 retrospective cohort; n=3 prospective cohort; n=2 cohort; n=1 Pro-spective case-control)</p> <p>Search date: 06/11/2018</p> <p>Studies were conducted in: USA (n=3), Germany (n=1), UK (n=1), Australia (n=1), Netherlands (n=2), Israel (n=1), Canada</p>	We aimed to conduct a literature search to evaluate the evidence for investigation of recurrent UTIs in women with cystoscopy, imaging and urodynamics.	Women with recurrent UTI	<p>Urodynamics Two reliable papers were identified for the use of urodynamics in investigating recurrent UTIs.</p> <p>Cystoscopy Seven studies were identified from which data on women who had cystoscopy purely for recurrent UTIs could be Extracted.</p> <p>Imaging Eight papers reliably reported imaging findings for women with recurrent UTIs, some for more than one imaging modality. Six papers reported IVU findings, 2 reported abdominal X-ray findings and 2 reported ultrasound.</p>	<p>Primary outcomes Percentage of abnormal findings; categorised by cystoscopy, urodynamics and imaging Cystoscopy (n=7 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> All ages, normal vs. abnormal: 505/151 (23%) <50y normal vs. abnormal: 88/20 (20%) <p>Urodynamics, total (abnormal in %) (n=2 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> Flow ≥ 15 mL/s vs. <15 mL/s: Totals: 101 vs. 102 Abnormal: 50% Post-void residual yes vs. no: Totals: 70 vs. 133 Abnormal: 35% Detrusor abnormality yes vs. no: Totals: 27 vs. 27 Abnormal: 50 % Overactive bladder yes vs. no: Totals: 15 vs. 39 Abnormal: 28 % Stress incontinence yes vs. no: Totals: 21 vs. 393 Abnormal: 39 % <p>Imaging, total abnormal (n=8 studies) (abnormal in %)</p> <ul style="list-style-type: none"> IVU normal vs. abnormal: 481 vs. 43 (8.2%) AXR normal vs. abnormal: 191 vs. 2 (0.4%) 	Women presenting with simple recurrent UTIs should have a flow rate and post-void residual measured. Cystoscopy is not warranted in these patients and imaging is unlikely to be of value in the absence of symptoms of upper tract disease or gynaecological problems.	No risk of bias assessment; no study protocol; only studies in English were included; no detailed information on the data extraction process <u>Conflict of interest</u> None <u>Funding</u> <u>No information on funding.</u>	2b-high

(n=1), Ireland (n=1), Denmark (n=1)					<ul style="list-style-type: none"> • USS normal vs. abnormal: 164 vs. 20 (10.9%) • All imagining normal vs. abnormal: 714 vs. 71 (10.5%) <p>Secondary outcome Serious, consequential or incidental findings</p> <p>Serious abnormalities: n detected/n imaged Totals: n= 10; Total imaging: 1,4% • IVU: 2/7; AXR: 0,5; USS: 5/6</p> <p>Consequential abnormalities n detected/n imaged Totals: n= 30; Total imaging: 4,2% • IVU: 15/15; AXR: 2/5; USS: 6/6</p> <p>Incidental abnormalities n detected/n imaged Totals: n= 33; Total imaging: 4,6% • IVU: 23/24; AXR: 0/5; USS: 8/8</p>			
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage									
Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer HWI erfolgen? (nicht-geritarische Männer)									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Techniken zur Uringewinnung entsprechend der Einschlusskriterien	Referenzstandard	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/ RoB
Llor, 2022 [19] 35652481	Systematic review n=6 studies (n=2 RCTs, n=1 Pseudo-RCT, n=3 paired studies) Search period: up to Apr 2022 Recruitment	To assess the most adequate non-invasive method to collect a urine specimen for diagnosing UTI in symptomatic non-pregnant women.	n=1,010 self-helped nonpregnant adult women (aged 14 y or more) with symptoms of acute UTI in any healthcare setting <u>Cut-off point</u> <u>Morris 1979,</u>	MSCC with water and soap, MSCC with only water, MSU, and random samples or home-voided urine samples	We assumed an increasing contamination rate in the order of: 1) MSCC with water and soap, 2) MSCC with only water, 3) MSU 4) random samples or home-voided urine samples.	(a) MSCC vs. MSU samples (n=2 studies; n=338 patients). Diagnostic accuracy Morris 1979 (n=180) Definitive infection MSCC with sterile water at home and supervised by nurses: 92%	Overall, we did not find consistent evidence to suggest important differences in diagnostic accuracy or the percentage of contaminated samples among the different sampling collection techniques in the studies included. Despite being widely	<i>The least contaminated was used as the reference and the most contaminated as the index test. For example, if a study investigated both MSU</i>	2a RoB: low

	<p>countries: UK, Norway, US, Australia, Denmark</p>		<p><u>Bradbury 1988</u> ≥ 10⁵ CFU/ml</p> <p><u>Bærheim, 1990,</u> <u>Lifshitz, 2000</u> ≥ 10⁴ CFU/ml</p> <p><u>Hølmkjær 2018</u> ≥ 10³ CFU/ml</p> <p><u>Eley 2016</u> 10 or more epithelial cells per high power feld</p>		<p>The least contaminated was used as the reference and the most contaminated as the index test.</p>	<p>• MSU collected in surgeries: 91%</p> <p><u>Bradbury 1988</u> (n=158 aged 16-75 y) Definitive infection MSCC after cleansing with water and soup: 23/93 (24.7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSU: 16/65 (24.6%) <p>Contamination <u>Morris 1979</u> (n=180)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSCC with sterile water at home and supervised by nurses: 8% • MSU collected in surgeries: 9% <p><u>Bradbury 1988</u> (n=158 aged 16-75 y)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSCC after cleansing with water and soup: 8/93 (8.6%) • MSU: 6/65 (9.2%) <p>SEN: 0.75 (95% CI: 0.48–0.93) SPE: 0.92 (95% CI: 0.87–0.96) PPV: 0.52 (95% CI: 0.37–0.67) NPV: 0.97 (95% CI: 0.37–0.67)</p> <p><u>(b) Home voided urine samples vs.</u></p>	<p>recommended, our review did not find consistent evidence that asking women to provide midstream samples with or without cleansing is better. The overall strength of evidence was low, as multivariate modelling could not be performed, and thus, no recommendation for or against can yet be made.</p>	<p><i>and random urine sampling in a paired design, MSU was used as the reference standard and random samples as the index test.</i></p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p><u>Conflict of interest</u> CL declares having reported funds for research from Abbott Diagnostics. The other authors declared no conflicts of interest.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p><u>MSCC after cleansing with water</u></p> <p><u>Bærheim, 1990</u> (Paired samples; n=73 aged 18-60 y)</p> <p>Diagnostic accuracy Observed bacteriuria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Home voided urine samples: 52/73 (71.2%) • MSCC after cleansing with water: 54/73 (73.9%) <p>Overall agreement rates:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Home voided urine samples: K=0.70 with a cut-off point of 10⁴ CFU/ml • MSCC after cleansing with water: K=0.74 with a cut-off point of 10⁵ CFU/ml <p>SEN: 0.92 (95% CI: 0.81-0.98) SPE: 0.71 (95% CI: 0.48-0.89) PPV: 0.89 (95% CI: 0.80-0.94) NPV: 0.79 (95% CI: 0.58-0.91)</p> <p>Contamination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Home voided urine samples: 			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

					<p>3/73 (4.1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSCC after cleansing with water: 7/73 (9.6%) <p><u>(c) random voiding samples vs. MCCC with different cleansing techniques</u></p> <p><u>Lifshitz, 2000</u> (3-arm RCT; n=242 aged 17-50 y) Group I: Urine into a clean container (no cleansing, no midstream) Group II: MSCC after cleansing with water and bactericidal wipe Group III: MSCC after cleansing with bactericidal wipe and insertion of a vaginal tampon prior to urine collection</p> <p>Diagnostic accuracy Definitive infection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group I: 44/77 (57.1%) • Group II: 42/84 (50%) • Group III: 46/81 (56.8%) <p>Contamination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group I: 44/77 (57.1%) 		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> • Group II: 42/84 (50%) • Group III:46/81 (56.8%) <p>No statistical significance.</p> <p><u>(d) MSCC samples after cleansing with water and a towelette after: verbal instructions vs. illustrated instructions</u></p> <p>Eley 2016 (Pseudo-RCT; n=240 aged 18 over)</p> <p>Diagnostic accuracy Definitive infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbal instructions: 11/120 (9.2%) • Illustrated instructions 15/120 (12.5%) <p>Contamination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbal instructions: 47/120 (39.2%) • Illustrated instructions 30/120 (25%) <p><u>(e) FVU vs MSU</u></p> <p>Hølmkjær 2018 (Paired samples; n=117 aged 18 or older)</p>			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

						<p>Diagnostic accuracy Definitive infection</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVU: 90/117 (76.9%) • MSU: 98/117 (83.8%) <p>SEN: 0.99 (95% CI: 0.94–1.00) SPE: 0.67 (95% CI: 0.46–0.83) PPV: 0.91 (95% CI: 0.85–0.94) NPV: 0.95 (95% CI: 0.72–0.99)</p> <p>Contamination No data.</p>			
<p>Holm 2016 [20]</p>	<p>Systematic review</p> <p>n=7 studies (n=2 RCTs; n=5 paired studies)</p> <p>Search period: up to May 2015</p>	<p>The aim of this study was to determine the accuracy of urine culture from different sampling-techniques in symptomatic non-pregnant women in primary care.</p>	<p>n=1062 symptomatic adult, self-helped, non-pregnant (and not post-partum) women with symptoms of UTI in primary care (general practice, outpatients clinics or comparable settings). No discrimination between complicated and uncomplicated cases of UTI.</p> <p><u>Cut-off point</u></p>	<p>Suprapubic puncture, urethral catheterization samples, MSCC, MSU, random samples, home-voided urine</p>	<p>Assuming an increasing contamination rate in the order of: 1) Suprapubic puncture, 2) urethral catheterization samples 3) MSCC 4) MSU 5) Random samples 6) Home-voided urine, the least contaminated was used as reference and the most contaminated as index test.</p>	<p><u>Lifshitz 2000</u>; <u>Bradbury 1988</u>; <u>Bærheim, 1990</u> as presented above in Llor, 2022</p> <p>MSCC vs. Urethral Catheterization (2 studies with paired samples) <u>Hooton 2013</u> (202 samples) SEN: 0.99 (95% CI: 0.96-1.00) SPE: 0.73 (95% CI: 0.60-0.84) PPV: 0.90 (95% CI: 0.84-0.94) NPV: 0.98 (95% CI: 0.86-1.00)</p> <p><u>Walter 1989</u> (105 patients) SEN: 0.98 (95%</p>	<p>At present, no evidence suggests that sampling technique affects the accuracy of the microbiological diagnosis in non-pregnant women with symptoms of urinary tract infection in primary care. However, the evidence presented is in-direct and the difference between mid-stream-clean-catch, mid-stream-urine and random samples remains to be investigated in a paired design to verify the present findings</p>	<p>No study protocol, study selection was conducted only by one author, data extraction mistakes (<u>Lifshitz, 2000 cut-off point is $\geq 10^4$ cfu/m</u> in the original paper)</p> <p><i>The studies were judged to be of moderate to high risk of bias.</i></p> <p>Already</p>	<p>2a -</p> <p>RoB: high</p>

			<p><u>Hooton 2013, Stamm 1982,</u> ≥10 cfu/ml</p> <p><u>Walter 1989</u> ≥ 10⁵ cfu/ml</p> <p><u>Bradbury 1988</u> > 10⁵ cfu/ml</p> <p><u>Bærheim, 1990, Lifshitz, 2000</u> ≥ 10⁴ cfu/ml</p> <p><u>Mabeck 1969</u> Reporting absolute numbers, ≥ 10⁴ cfu/ml</p>			<p>CI: 0.86–1.00) SPE: 0.97 (95% CI: 0.88–0.99) PPV: 0.95 (95% CI: 0.83–0.99) NPV: 0.98 (95% CI: 0.90–1.00)</p> <p>MSCC vs. Urethral Catheterization/s uprapubic puncture</p> <p><u>Stamm 1982</u> (Paired samples, 187 patients) SEN: 1.00 (95% CI: 0.95-1.00) SPE: 0.71 (95% CI: 0.60-0.80) PPV: 0.79 (95% CI: 0.71-0.86) NPV: 1.00 (95% CI: 0-93-1.00)</p> <p>MSCC vs. Suprapubic puncture</p> <p><u>Mabeck 1969</u> (95 patients SEN: 1.00 (95% CI: 0.89-1.00) SPE: 0.93 (95% CI: 0.82-0.98) PPV: 0.91 (95% CI: 0.77–0.97) NPV: 1.00 (95% CI: 0.91-1.00)</p>	<p>included in the previous version of the guideline.</p> <p><u>Funding</u> This study was funded by UC CARE, University of Copenhagen.</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

7.3 Therapie

Schlüsselfrage									
Ist eine antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/ RoB
Cai et al. 2020 [21] 31651226	Systematic Review and Meta-Analysis N= 15 RCTs Studies conducted in: ? Search date: probably inception - Oct 2018	Comparing the effectiveness and safety profile of fosfomycin vs comparator antibiotics in women with acute uncomplicated cystitis.	n= 2.295 adult female patients older than 18 years old with microbiologically confirmed and/or clinically suspected acute un-complicated cystitis who were randomized to receive treatment with FT or a comparator antibiotic agent used to treat UTIs.	fosfomycin (3 gm single-dose)	comparator antibiotics (fluoroquinolones, Norfloxacin, ciprofloxacin, Trimethoprim, cotri-moxazole, nitrofurantoin, b-lactams (cephalexin, amoxicillin), ofloxacin/ cotrimoxazole, trimetho-prim)	<p>Primary ends: clinical resolution (11 RCTs; 1.976 patients) <u>women with cystitis</u> (fosfomycin vs. other antibiotic agents):</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 1.04 (95% CI 0.89-1.21, I²= 33%); p= 0.62 <p>Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.16, (95% CI 0.91-1.49); p=0.13 <p>microbiological eradication (n= 14 RCTs; 2,052 patients) <u>women with cystitis (fosfomycin vs. other antibiotic agents)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.99 (95% CI 0.81-1.20, I²=35%); p= 0.88 <p>Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.03, (95% CI 0.83-1.30); p=0.09 <p>Safety outcome/ adverse effects (= any adverse event</p>	Single dose oral fosfomycin trometamol is equal to comparator regimens in terms of clinical and microbiological effectiveness and safety in women with microbiologically confirmed and/or clinically suspected, acute uncomplicated cystitis. It is associated with high patient compliance.	<p>Financial interest and/or other relationship with Zambon, MSD, Pfizer and Astellas</p> <p>Fund ?</p> <p>NO pregnant women nut including postmenopausal women!</p> <p>We considered only women with uncomplicated UTI to avoid study population heterogeneity and provide a more valid recommendation for everyday clinical practice.</p>	1a - RoB: high

						<p>reported at any time during the study period.) (11 RCTs; 1.816 patients → does not fit to figure 4) <u>women with cystitis treated with fosfomycin vs other antibiotic agents (n=15; ??? patients):</u> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.98 (95% CI 0.72-1.33, I²= 5%); p= 0.91 <u>Total:</u> OR 1.17, (95% CI 0.86-1.58); p=0.33</p>	<p>dose therapy seems to have resulted in better patient compliance. No study withdrawals due to adverse events in any compared treatment groups in the 3 trials providing relevant data.</p> <p>Fosfomycin treatment was associated with only limited and transient adverse events, underlining high clinical efficacy with a tolerable safety profile. It is worth highlighting that single dose fosfo-mycin achieved the same clinical efficacy as comparator antibiotics with longer treatment schedules (single dose vs several days).</p>	<p>Slightly different numbers (RR declared wrongly (→OR)) in the forest plots and text for clinical resolution and microbiological eradication. →Unclear calculation of adverse events.</p>	
<p>Carey 2020 [22] 32270403</p>	<p>Systematic Review N= 5 RCTs -Germany, - Pakistan, - Switzerland, - Norway/ Denmark/</p>	<p>Comparing NSAIDs with antibiotics for treatment of uncomplicated UTIs in adult women.</p>	<p>N= 1309 adult women with uncomplicated UTI</p>	<p>NSAID (Ibuprofen, placebo Granules, Potassium Citrate, Flurbiprofen, Diclofenac) →partly plus placebo</p>	<p>Antibiotics (Ciprofloxacin, Fosfomycintrometamol, Norfloxacin, Pivmecillinam) →partly plus placebo</p>	<p>Primary Outcome: Symptom Resolution <u>Symptom resolution by day 3 or 4 (post-randomization) in %:</u> Bleidorn 2010: day 4 <ul style="list-style-type: none"> NSAIS (n= 21 (58%) vs. </p>	<p>For the outcomes of symptom resolution and complications in adult women with UTI, evidence favors antibiotics over NSAIDs.</p> <p>In sum: The use of antibiotics as first-line treatment for</p>	<p>Four studies included adult women over the age of 18 while one study included women over the age of 15. Age range: 15-70</p>	<p>1a RoB: low</p>

	Sweden inception until January 2020					<p>Antibiotics (n= 17 (52%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RD*: 9 (95% CI – 13 to 31) • p = 0.744 for difference <p>Gágyor 2015: day 4; Kronenberg 2017: day 3; Vik 2018: day 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAIS (n= 233) vs. Antibiotics (n= 356) • RD*: (95% CI) 17 to 35 % points higher in the antibiotic group compared with the NSAID group. <p><u>Symptom resolution at the end of the trial (day 5 post- randomization)</u> Jamil 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAIS: 1.4 vs. Antibiotics: 1.9; • p = 0.13 <p><u>Number Needed to Treat</u> <i>Antibiotics vs. NSAIDs to achieve symptom resolution in one additional</i></p>	uncomplicated UTI for both symptom resolution and prevention of pyelonephritis.	<p>Conflict of Interest: The findings and conclusions in this manuscript are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the Department of Veterans Affairs.</p> <p>Fund:?</p> <p>Three studies were at low risk of bias, one had an unclear risk of bias, and one was at high risk of bias.</p> <p>*Positive numbers= higher rates of symptom resolution among patients receiving antibiotics vs. NSAIDS **Positive numbers= higher rates of antibiotic use in the NSAID</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>patient by days 3 to 4 post-randomization (3 RCTs): range: 3.0 to 6.4.</p> <p>Secondary Outcomes: <u>Women receiving antibiotics for any reason during study period:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 85 (35%); antibiotics n= 243 (100%) RD**: - 65 (95% CI - 71 to - 59) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 82 (62%); antibiotics n= 118 (98%) RD**: - 37 (95% CI - 46 to - 28) <p><u>Rates of pyelonephritis:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 5 (2%); antibiotics n= 1 (0.4%) RD***: 1.7 (95% CI - 0.3 to 3.6) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 6 (5%); antibiotics n= 0 (0%) 	<p>group *** Positive numbers = higher rates of pyelonephritis in the NSAID group</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

						<ul style="list-style-type: none"> RD***: 5 (95% CI 1 to 8) <p>Vik 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 7 (4%); antibiotics n=0 (0%) RD***: 4 (95% CI 1 to 8) <p><u>Number Needed to Treat:</u> Antibiotics vs. NSAIDs to prevent one additional case of Pyelonephritis by Day 28 to 30 (3 RCTs): range: 22.2 to 62.1 → 2 RCTs: patients who received antibiotics had lower rates of pyelonephritis compared with those who received NSAIDs.</p>			
<p>Gonzalez - Garay, A., et al. (2021) [23]</p> <p>32095956</p>	<p>Network meta-analysis</p> <p>n= 18 RCTs (n= 9 of these trials compared three arms)</p> <p>Mexico, Colombia, Ecuador, Venezuela, Salvador, Guatemala, Spain, USA,</p>	<p>The aim was to compare and hierarchize quinolones according to their efficacy and safety and to identify the best treatment for uncomplicated urinary tract infection in women through a systematic</p>	<p>n=8765 (pre- and postmenopausal) women.</p> <p>Age range: 18-80</p> <p>[n= 6 studies (2445 participants) involved a treatment duration < 3 days and 4 trials (742 participants) involved a</p>	<p>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Fleroxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin</p>	<p>other types of quinolones</p>	<p>Premenopausal women Treatment duration < 3 days ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin <u>Clinical remission (n= 6 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inconsistency factor (IF): p = 0.84 <p>most likely - ciprofloxacin 250 mg and ofloxacin 200 mg: 58.5% and</p>	<p><u>Premenopausal:</u> No significant differences for any type of quinolone compared with TMP/SMX. → Ofloxacin: 57% probability of achieving remission but an 83% frequency of adverse events</p> <p><u>Postmenopausal:</u> ciprofloxacin: 82% more effective for</p>	<p>Conflict of interest: None.</p> <p>Funding: None.</p> <p><u>Limitations:</u> - great diversity of interventions in the trials included in this review, age of the participants, different</p>	<p>1a</p> <p>RoB: Low</p>

	<p>Switzerland, Germany, Israel</p> <p>Search date: 2010-2015 (mentioned in Prospero)</p>	<p>review with network meta-analysis</p>	<p>treatment duration > 3 days]</p>			<p>57.5%,</p> <p><u>Bacteriological remission (n= 6 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IF: p = 0.95 <p>Most likely - ciprofloxacin 100 mg and ofloxacin 200mg: 65.5% and 63.2%</p> <p><u>Safety - Adverse events (n= 6 RCTs)</u> (diarrhea, nausea and vomiting), dizziness, headache, rash and genital itching) quinolones and TMP/SMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> IF: p = 0.25 <p>lower risk - ciprofloxacin (100 and 250 mg): 26.4% to 29.5% and 35.1%.</p> <p><u>Relapse (n= 6 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IF: p = 0.74 <p>highest risk - ciprofloxacin (250 and 500 mg): 77.7% to 80.4%.</p> <p><u>Resistance:</u> Too high heterogeneity - no analysis</p> <p>Quinolone, 200 mg ofloxacin once daily, has better probability of <u>clinical & bacteriological remission</u> and a <u>low frequency of relapse</u></p>	<p>remission, with a 49% frequency of adverse events, compared with other types of quinolones</p> <p>Additional trials are needed to confirm findings, especially if treatment duration exceeds 3 days.</p>	<p>does and administrati on times.</p> <p>RoB low though there was no complete search strategy presented but the other aspects were comprehensible.</p>	
--	---	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>rate but with the <u>highest frequency of adverse events</u> compared with the other types of quinolones</p> <p><u>Postmenopausal Women</u> <u>Treatment duration < 3 days: ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin</u> <u>Clinical remission (n= 7 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: p= 0.50 <p>Ofloxacin 200 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=1.16 (95%CI 1.02-1.32); • p=0.023 <p>most likely - Ciprofloxacin 500 mg and ofloxacin 200 mg: 82.6% and 75.3%.</p> <p><u>Bacteriological remission</u> Network plot IF: p =0.68 Significant: Ciprofloxacin 250 mg versus TMP/SMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=1.10 (95% CI 1.0-1.21); • p= 0.04, • cumul. probability: 79.6% <p><u>Safety - Adverse events (AE) (n= 7 RCTs)</u></p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • IF: $p=0.76$ lower risk: Ofloxacin 200 mg vs. TMP/SMX: <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.56; (95% CI 0.36-0.88); • $p=0.013$ Levofloxacin 250 mg vs. TMP/SMX: <ul style="list-style-type: none"> • RR=0.52 (95% CI 0.31-0.87); • $p=0.013$; • 28.6% (quinolone with smallest area for devel. AE) <p><u>Resistance & relapse</u> (n= 5 RCTs) High study heterogeneity: analysis of relapse and resistance wasn't possible</p> <p><u>Resistance (n= 5</u> <u>RCTs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IF: $p=0.44$ Lower risk: Ofloxacin 200 mg: 0.8%. <p>Quinolone, Ciprofloxacin 500 mg, has the <u>best</u> <u>probabilities of</u> <u>clinical remission</u> but a <u>high frequency of</u> <u>adverse events</u> compared with the other types of quinolones.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Konwar et al. 2022 [24]</p> <p>34151754</p>	<p>systematic review and meta-analysis</p> <p>n= 4 RCTs</p> <p>Studies were conducted in: Belgium, NL, USA, CH-PL- Israel</p> <p>Search date: from inception until November 2020</p>	<p>Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women</p>	<p>N= unclear women with lower uncomplicated UTI and asymptomatic bacteria (ABU) in pregnancy</p>	<p>Oral fosfomycin (Single-dose FOM 3 g) for lower uncomplicated UTI</p>	<p>Oral nitrofurantoin for lower uncomplicated UTI</p>	<p>Efficacy - Microbiological cure: Within 4 weeks post treatment: UNCOMPLICATED UTI <u>Fosfomycin (n=445) vs. nitrofurantoin (n=435):</u> (N= 3 studies; 880 patients) <ul style="list-style-type: none">RR 0.95 (95% CI 0.84-1.08, I² = 76%); p=0.47 after 4 weeks post treatment fosfomycin (n=379) vs. nitrofurantoin (n=381): (N= 3 studies; 760 patients) <ul style="list-style-type: none">RR 1.00 (95% CI 0.88-1.14, I² = 82%); p=0.99 Efficacy - Clinical cure: LOWER UNCOMPLICATED UTI within 4 weeks post treatment fosfomycin (n=476) vs. nitrofurantoin (n=464): (N=2; 940 patients). <ul style="list-style-type: none">RR 0.95 (95% CI 0.81-1.12, I² = 83%); p=0.55 after 4 weeks post treatment fosfomycin (n= 535) vs. nitrofurantoin (n= 523): (N=3 studies; 1058 patients)</p>	<p>Single-dose (3 gram) oral fosfomycin treatment was equivalent to the various regimens of nitrofurantoin in terms of clinical efficacy in female patients with uncomplicated UTI as also safety in women with uncomplicated cystitis. A similar finding was noted regarding the microbiological cure for the above-mentioned populations.</p>	<p><u>Conflict of interest</u> None</p> <p><u>Fund</u> ?</p> <p>Limitation by the significant heterogeneity regarding the patient populations. Only 1 study involving pregnant patients reported that no difference was observed between the compared treatment groups. Majority of the included trials were from the nineties. Considerable number of the included trials did not have blinding. Information regarding allocation concealment was also inadequately reported. Our findings are thus susceptible to selection</p>	<p>1a</p> <p>RoB: low</p>
--	--	--	---	--	--	---	---	---	---------------------------

						<ul style="list-style-type: none"> RR 0.95 (95% CI 0.83–1.09, I²= 80%); p=0.48 <p>Safety: Adverse events (AE): uncomplicated UTI and pregnant females with ABU - fosfomycin (n= 750) vs. nitrofurantoin (n= 747) (N= 4 studies; 1497 patients RR 1.05 (95% CI 0.59–1.87, I²= 64%); p=0.86</p> <p>Quality of evidence for the safety outcome measures → very low as in addition to wide point estimates, heterogeneity, different doses and duration of nitrofurantoin, the overall result (95% CI) fails to exclude the important benefit or harm.</p>		<p>bias and need to be viewed in context.</p> <p>All 4 RCTs: low RoB</p> <p>Pregnant women</p>	
Porreca 2021 [25] 33535221	Systematic review n=9 RCTs search date: up to May 6, 2020	The aim of the current paper is to provide an updated systematic review of RCTs to investigate the clinical and microbiological efficacy of nitrofurantoin compared to	N=3154 (calculated!) women with uncomplicated UTI	Nitrofurantoin	Antibiotic (n=5) <ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-sulfamethoxazole (n=4) fosfomycin (n=3) Oral ciprofloxacin (n=1) Trimethoprim (n=1) Cefadroxil (n=1) 	Symptomatic/Clinical Cure <ul style="list-style-type: none"> clinical cure rates in nitrofurantoin ranged from 51 to 94% significantly higher clinical cure rate in patients treated with nitrofurantoin (n=1, placebo) 	Although no firm conclusions can be made based on the current base of evidence, the studies generally suggest that nitrofurantoin is at least comparable to other common uncomplicated UTI treatments in terms of clinical and	no additional hand search, complete search strategy and number of patients of the included studies not reported, unclear, if younger women are	1a - RoB: high

		other antibiotics or placebo.			<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin (n=1) • Ofloxacin (n=1) <p>Placebo (n=1)</p>	<p><u>Nitrofurantoin vs fosfomycin</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly higher with nitrofurantoin (n=2) • no differences (n=1) <p><u>Nitrofurantoin vs trimethoprim-sulfamethoxazole</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Nitrofurantoin vs oral ciprofloxacin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Ofloxacin vs nitrofurantoin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ofloxacin was superior (no statistical test was performed) • many nitrofurantoin patients discontinued because of side effects <p>Bacteriological Cure</p> <ul style="list-style-type: none"> • bacteriological cure rates ranged from 61 to 92% <p><u>Placebo</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly higher bacteriological cure rate in patients treated with nitrofurantoin 	<p>bacteriological cure. Furthermore, recent fluoroquinolone warning on side effects represents another reason to prefer other molecules to treat uncomplicated UTI.</p>	<p>also included in the data synthesis (see inclusion criteria from included studies Christiaens, Stein and van Pienbroek) although the inclusion criteria only considered aged over 18, no funnel plot</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p>
--	--	-------------------------------	--	--	---	---	--	--

					<p><u>Nitrofurantoin vs fosfomycin</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly higher bacteriological cure rate in patients treated with nitrofurantoin (n=1) • no significant difference (n=2) <p><u>Nitrofurantoin vs trimethoprim-sulfamethoxazole</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Nitrofurantoin vs oral ciprofloxacin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciprofloxacin had statistically significantly higher eradication rates than nitrofurantoin <p><u>Nitrofurantoin vs cefadroxil</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p><u>Nitrofurantoin vs amoxicillin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p><u>Nitrofurantoin vs trimethoprim</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • higher side effects in patients taking nitrofurantoin compared to cefadroxil, 		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>amoxicillin, and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin fewer side effects than trimethoprim (n=1), co-trimoxazole (n=1), or fosfomycin (n=1) • no differences vs placebo (n=1), trimethoprim-sulfamethoxazole (n=2), ofloxacin (n=1), ciprofloxacin (n=1), fosfomycin (n=2) <p>most commonly reported side effects in patients taking nitrofurantoin were gastrointestinal (e.g., nausea or diarrhea) and central nervous system (e.g., headache) symptoms</p>			
Wang 2020 [26] 32417205	<p>systematic review and meta-analysis</p> <p>n= 21 RCTs</p> <p>search: inception to 01 December 2019</p> <p>countries:?</p>	<p>Efficacy and safety of single-dose fosfomycin tromethamine (FT) versus other antibiotic agents in women suffering from lower uncomplicated urinary tract infection (uUTI) and</p>	<p>N= 4589* women suffering from lower uncomplicated urinary tract infection (uUTI) and pregnant women with uUTI or asymptomatic bacteriuria (ASB) and being treated with FT and other antibiotic agents</p>	<p>N=2533 Fosfomycin (3g single dose)</p>	<p>N=2056 other antibiotic agents (Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cephalexin, Norfloxacin, Amoxicillin, Ofloxacin, Cotrimoxazole, Pipemidic acid, Cefitibuten, Cefuroxime axetil, Amoxicillin/clavulanate, Cefuroxime</p>	<p>Clinical resolution of uUTI: single-dose FT vs. other antibiotic agents</p> <p><u>Total</u> (n= 9; 2122 women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 0.89 (95% CI 0.71–1.10, I²= 22%); p= 0.28 <p><u>non-pregnant (n= 8; 2010 w):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 0.89 (95% CL 	<p>Single-dose fosfomycin tromethamine produces equivalent clinical outcomes to comparator antibiotics in terms of clinical efficacy and microbiological efficacy. It is therefore clinically effective and safe for women with uUTI and pregnant women with uUTI</p>	<p><u>Competing Interests</u> None.</p> <p><u>Funding</u> This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81870525, 81801429), Taishan</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

		pregnant women with uUTI or asymptomatic bacteriuria (ASB).			axetyl)	<p>0,71-1.11, I²=35%); P = 0.32</p> <p><u>pregnant women</u> (n=1; 112 participants):</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.80 (95% CI 0.31-2.04, I²= 0%); p = 0.64. <p>Subgroup analysis based on drug classification:</p> <p><u>Fosfomycin vs. β-lact./cephalo.</u> (n=2; 224 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.18 (95% CI 0.60-2.32, I²= 0%); p= 0.64 <p><u>Fosfomycin vs. quinol.</u> (n= 4; 592 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.83 (95% CI 0.53-1.31, I²= 0%); p = 0.43 <p><u>Fosfomycin vs. sulfon.</u> (n= 1; 190 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.69 (95% CI 0.87-3.29, I²= not applicable); p = 0.12 <p><u>Fosfomycin vs. nitrofur.</u> (n=3; 1116 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.87 (95% CI 	<p>or ASB, and has higher patient compliance.</p> <p>No serious fosfomycin-related AE. Most frequent AE were mainly gastrointestinal.</p>	<p>Scholars Program of Shandong Province (No. tsqn20190919).</p> <p>→n=10 of all included studies: multicentre RCTs!</p> <p>One included study involved non-pregnant women >12 years old</p> <p>No complete search strategy presented, search terms far too narrow; unclear whether 2 independent reviewers assisted in risk of bias error assessment, no funnel plot or sensitivity analysis.</p> <p>*N= 3103 pooled patients (to determine microbiological resolution between uUTI</p>
--	--	---	--	--	---------	--	---	---

						<p>0.52-1.48, I²= 62%); p = 0.61.</p> <p><u>Total (n=9; 2122 participants):</u> Fosfomycin vs. other antib.</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.94 (95% CI 0.72-1.23, I²= 22%); p = 0.68. <p>Microbiological resolution: <u>Total (n= 21; 3103 patients)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.92-1.34, I²= 0%); p = 0.29 <p><u>Non-pregnant women with uUTI (n=13; 2249 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.08 (95% CI 0.87-1.34, I²= 18%); p= 0.48) <p><u>pregnant women with uUTI (n= 3; 277 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.48-2.56, I²= 0%); p = 0.81 <p><u>pregnant women with ASB (n= 5; 577 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.78-2.22, I²= 0%); p 	or ASB)	
--	--	--	--	--	--	--	---------	--

						<p>= 0.30.</p> <p>Subgroup analysis based on drug classification</p> <p><u>Fosfomycin vs. β-lact./cephalo. (n=7; 686 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.46 (95% CI 0.96-2.19, $I^2= 0\%$); p =0.07 <p><u>Fosfomycin vs. quinol. (n= 7; 1146 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.98 (95% CI 0.70-1.38, $I^2= 0\%$); p = 0.92. <p><u>Fosfomycin vs. sulfon. (n= 3; 270 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.58 (95% CI 0.86-2.90, $I^2= 0\%$); p = 0.14 <p><u>Fosfomycin vs. nitrofurantoin (n=5; 1001 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.95 (95% CI 0.69-1.31, $I^2= 48\%$); p =0.76 <p><u>Total (n= 21; n= 3103 participants):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.92-1.34, $I^2= 0\%$); p =0.29 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>Safety/Adverse events: <u>single- dose FT and comparator antibiotics:</u> <u>Total: (n= 15; n= 3201 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.95 (95% CI 0.66-1.37, I²= 41%); p = 0.78 <p><u>Non-pregnant patients (n= 10 RCTs; n= 2624 patients)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.03 (95% CI 0.78-1.36, I²= 0%); p = 0.83 <p><u>Pregnant patients (n= 5; n= 577 participants)</u> OR 0.65 (95% CI 0.11-3.96, I²= 78%); p = 0.64</p>			
<p>Wingert 2019 [27] 30872538</p>	<p>N= 19 (Screening effective.: -4 Non-concurrent cohort Treatment effectiveness.: - RCT (11) - CCT (4))</p> <p>France, Spain, Turkey, USA, Australia, Denmark, Ireland,</p>	<p>Screening and treatment effectiveness and patient preferences on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.</p>	<p>N=10480 Pregnant women with ASB (Screening effectiveness: 7611 women Treatment effectiveness: 2869 women)</p>	<p>(n= 4 studies) Before the introduction of a screening programme</p> <hr/> <p>(n=15 studies) antibiotic treatment</p>	<p>(n= 4 studies) after the introduction of a screening programme</p> <hr/> <p>(n=15 studies) no treatment or placebo</p>	<p>Screening versus no screening: <u>(no numbers for "Risk with screening)</u> <u>Pyelonephritis (n= 3 studies; 5659 ♀♀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.28; (95% CI 0.15 to 0.54) I²=0%; ARR 1.3%; NNS 77, 95% CI 65 to 121 Risk with no screening: 18 perinatal mort. (n=2 	<p>Antibiotic treatment for women having significant bacteriuria likely reduces the incidence of pyelonephritis and low birth weight, but we are uncertain about the magnitude of the effect and about the extent to which we can apply these results to asymptomatic populations and</p>	<p>Funding for the Evidence Review is provided by the Public Health Agency of Canada.</p> <p>Competing interests: All of the authors report grants from the Public Health Agency of Canada during the conduct of the study.</p>	<p>1a RoB. low</p>

<p>Jamaica, Netherlands, UK.</p> <p>search date: inception until October 2016; update in October 2017</p>						<p><u>studies; 724 ♀ ♀</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1.21, (95% CI 0.01 to 102.93), • I²=84% • Risk with no screening: 19 <p><u>Spontaneous abortion at ≤28 weeks of gestation(n= 1 study; 370 ♀ ♀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.96, (95% CI 0.41 to 2.27) • Risk with no screening: 55 <p><u>preterm delivery (n= 2 studies; 722 ♀ ♀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 8.70, 95% CI 0.32 to 240.07; • I²=80% • Risk with no screening: 13 <p><u>Neonatal serious harm: fetal abnormalities (n=1 study; 372 ♀ ♀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1.50 (95% CI 0.25 to 8.87) • Risk with no screening: 11 <p>Frequent screening versus one-time screening (no numbers for "Risk with frequent screening")</p> <p><u>pyelonephritis (n= 1</u></p>	<p>screening programmes.</p> <p>High-quality RCTs of the effectiveness of screening programmes should be undertaken.</p>	<p>PICOTS are made</p> <p>Wrong: "A total of 25 unique studies were included in the review."</p> <p>Majority of studies were published in the 1960s to 1980s, predating current obstetric practices having, for example, better recognition of risk factors for UTIs and other pregnancy complications, prompt treatment of symptoms, a broader range of antibiotic options and improved ascertainment of maternal and neonatal outcomes.</p> <p>GRADE: low to (mostly) very low.</p>	
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>studies; 1952 ♀ ♀):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1.09; (95% CI 0.27 to 4.35) • Risk with 1 screening: 4 <p><u>Perinatal mortality</u>(n= 1; n= 1952 ♀ ♀)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1.57; (95% CI 1.11 to 2.23) • Risk with no screening: 49 <p>Treatment versus no treatment/ placebo:</p> <p><u>Pyelonephritis (n= 12; 2017 ♀ ♀):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.24; (95% CI 0.13 to 0.41) • I²=60%; ARR 17.6%; NNT 6, 95% CI 5 to 7 • Risk with no treatment: 232 • Risk with treatment: 176 fewer (from 137 fewer to 202 fewer) <p><u>Perinatal mortality</u> (n= 6; n=1104 ♀ ♀):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.96 (95% CI 0.27 to 3.39) • I²=56% 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Risk with no treatment: 40 • Risk with treatment: no data <p><u>Spontaneous abortion</u> (n= 2; 379 ♀ ♀)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.60 (95% CI 0.11 to 3.10) • I²=17% • Risk with no treatment: 33 • Risk with treatment: no data <p><u>Neonatal sepsis (n= 2 studies; 154 ♀ ♀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.22 (95% CI 0.01 to 4.54) • Risk with no treatment: 22 • Risk with treatment: no data <p><u>Preterm delivery (n= 4; n=533 studies)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.22 (95% CI 0.21 to 1.56) • I²=70% • Risk with no treatment: 158 • Risk with treatment: no data <p><u>Low birth weight</u> <u>1522 (n=7; 1522 ♀ ♀):</u></p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> •RR 0.63 (95% CI 0.45 to 0.90) •I²=20%; ARR 4.4%; NNT 23, 95% CI 15 to 85 •Risk with no treatment: 118 •Risk with treatment: 44 fewer (from 12 fewer to 65 fewer) <p>Neonatal serious harm: <u>fetal abnormalities</u> (n= 4; 821 ♀♀)</p> <ul style="list-style-type: none"> •RR 0.49 (95% CI 0.17 to 1.43) •I²=0% •Risk with no treatment: 19 •Risk with treatment: no data <p><u>haemolytic anaemia</u> (n= 1; 265 ♀♀)</p> <ul style="list-style-type: none"> •RR not estimable •Risk with no treatment: 0 <p>Risk with treatment: no data</p>			
Angelescu et al. 2016 [28] 27806709	Systematic Review N= 4 RCTs Publikationsz	Information on the benefits and harms of antibiotic treatment for	n= 454 pregnant women with ASB	For 1. & 2.: Any ASB screening strategy followed by treatment, if necessary	For 1. & 2.: • No ASB screening, but treatment if symptoms of UTI occur (question 1)	No eligible studies that investigated the benefits and harms of screening for ASB versus no screening or that compared	The available data did not allow conclusions to be drawn on adverse events, as in one study the event	Fund: ? Interest: ? Total number of randomised	1a RoB: low

<p>itraum: inception until 2015</p> <p>USA, GB, NL</p>	<p>women with ASB:</p> <p>1. Assess the patient-relevant benefits and harms of screening for ASB versus no screening;</p> <p>2. Compare the benefits and harms of different screening strategies;</p> <p>3. in case no reliable evidence on the overarching screening question was identified, to determine the benefits and harms of treatment of ASB.</p>		<p>For 3.: Any treatment for ASB (Antibiotics)</p>	<p>• Any other ASB screening strategy followed by treatment, if necessary (question 2)</p> <p>For 3.: No treatment or placebo</p>	<p>different screening strategies.</p> <p>Antibiotics with no treatment/placebo pyelonephritis (1 RCT →study from 1969!; n= 163 analyzed patients) - 6 % vs. 23 %; - OR = 0.21, (95 % CI 0.07–0.59) - p = 0.002</p> <p>pyelonephritis (n= 1→study from 2015; n= 85) - 0 % vs. 2.2 %; - OR = 0.37, (CI 0.01–9.25), - p = 0.515</p> <p>lower UTI (1 RCT →study from 1960!; n= 100 patients) - 6 % vs. 40 %; - OR = 0.10, (95 % CI 0.03–0.35) - p < 0.001</p> <p>lower UTI during pregnancy (n= 1→study from 2015; n= 85) -10 % vs. 18 %; - POR = 0.53, (CI 0.16–1.79), - p = 0.357.</p> <p>Preterm birth (<37 weeks of gestation) (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): - 5.0 % vs. 4.4 %, - POR= 1.13, (CI 0.15–8.35), - p = 0.975</p>	<p>rate in the control group was not clearly stated, while no events (1 RCT) or very few (1 RCT) occurred in the other two studies (see Table 4). We therefore could not determine the risk of adverse events under antibiotic treatment, placebo or no treatment.</p> <p>The available evidence is limited to four treatment trials (problems: 3 methodological shortcomings and questionable „current medical-applicability“; 1 low-risk-ofbias trial). Consequently, no conclusions can be drawn on whether the benefits of screening for ASB outweigh the potential harms. → No reliable evidence supports routine screening for ASB in pregnant women.</p>	<p>participants is unknown →lack of data in one study.</p> <p>Data were insufficient to determine the risk of harms. As three of the four studies were conducted several decades ago and have serious methodologica l shortcomings, the applicability of their findings to current health care settings is likely to be low. The recent high-quality RCT was stopped early due to a very low number of primary outcome events, a composite of preterm delivery and pyelonephritis. Therefore, the results did not show a benefit of treating</p>	
--	---	--	---	--	--	---	--	--

						<p>(1 preterm birth event considered patient-relevant, i.e. preterm birth < 32 weeks in the interventional arm).</p> <p><u>Infant morbidity</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): Event rates, in general, were low & did not reveal any statistically significant difference between study groups.</p> <p><u>Perinatal mortality</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): difference was not statistically significant: only one case in the interventional arm.</p> <p><u>Adverse Events:</u> N=0 →zero further predefined patient-relevant outcomes such as symptoms linked directly or indirectly to UTI, birth weight < 1500 g, health-related quality of life, and psychosocial functioning.</p> <p><u>pre-eclampsia</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): - 5 % vs. 2.2 %,</p>	ASB.	
--	--	--	--	--	--	--	------	--

						<p>- POR = 2.24, - CI 0.23–22.22, - p = 0.596).</p>			
<p>Smail et al. 2019 (update) [29] 31765489</p>	<p>Systematic Review N= 15 RCTs (over 2000 women with urinary infections, but no symptoms) Just details about country of the setting: North America, UK, Ireland, Australia, Netherlands (same as conducted??) Studies from inception till November 2018 (oldest from 1960)</p>	<p>Can giving antibiotics to pregnant women who have a urinary infection but no symptoms improve the outcomes for women and their babies?</p>	<p>N= over 2000 Pregnant women with asymptomatic bacteriuria found on antenatal screening.</p>	<p>antibiotic treatment</p>	<p>placebo or no treatment</p>	<p><u>Antibiotic treatment vs. placebo or no treatment:</u> Development of pyelonephritis: (12 RCTs, 2017 women)→Grade: low <ul style="list-style-type: none"> RR: 0.24, (95% CI: 0.13 to 0.41); I²= 60%; Risk with no treatment (95% CI): <ul style="list-style-type: none"> Study pop. (SP): 199 per 1000 Risk with antibiotics (95% CI): <ul style="list-style-type: none"> 48 per 1000 (26 to 82) preterm birth less than 37 weeks: (3 RCTs, 327 women) GRADE: low <ul style="list-style-type: none"> RR 0.34, (95% CI 0.13 to 0.88); I²= 32%; Risk with no treatment: <ul style="list-style-type: none"> Study pop.: 174 per 1000 Risk with antibiotics: <ul style="list-style-type: none"> 59 per 1000 (23 to 153) low birthweight babies less than 2500 g (6 RCTs, 1437 babies) GRADE:</p>	<p>Antibiotic treatment may prevent pyelonephritis, preterm birth, and birthweight less than 2500 g but confidence in the effect estimate is limited given the low certainty of the evidence (Quality of the evidence: low-certainty)</p> <p>Research implications identified in this review include the need for an up-to-date cost-effectiveness evaluation of diagnostic algorithms, and more evidence to learn whether there is a low-risk group of women who are unlikely to benefit from treatment of asymptomatic bacteriuria.</p>	<p>Declaration of interests: unclear regarding this study. Declared are all used studies (“Only 1 RCT reported any potential conflicts of interest”).</p> <p>Funding: This project was supported by the National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to Cochrane Pregnancy and Childbirth.</p> <p>Only one trial at low risk of bias; other 14 RCTs were assessed as high or unclear risk of bias.</p> <p>Significant heterogeneity among studies.</p>	<p>1a RoB: low</p>

					<p>low</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.64 (95% CI 0.45 to 0.93); • I²= 28%; <p>Risk with no treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study pop.: 136 per 1000 <p>Risk with antibiotics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 87 per 1000 (61 to 126) <p>Secondary outcomes</p> <p><u>Antibiotic treatment</u></p> <p>Persistent bacteriuria: (4 RCTs, 596 women)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.30, (95% CI 0.18 to 0.539); • I² = 76%; <p>Without treatment bacteriuria was present at the time of delivery in 66% of women.</p> <p>Neonatal mortality/ or other serious adverse neonatal outcome: (3 RCTs, 549 babies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.64, (95% CI 0.23 to 1.79) <p>Birthweight (2 RCTs, 495 babies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD 21.03, (95% CI - 83.65 to 	<p>May be explained by study design or quality, type of antibiotic used, and the changes in obstetrical practice in the past five decades between the earliest and the latest study. Duration of antibiotic treatment did not appear to explain any heterogeneity.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>125.70); gestational age (1 study, 203 babies):</p> <ul style="list-style-type: none"> MD 1.00, (95% CI 0.01 to 1.99) <p>Maternal side effects: Costs and Women's satisfaction, as measured by trial authors are mentioned/defined by trial authors.</p>			
<p>Köves et al. (2017) [30]</p> <p>28754533</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n= 50 study-design in general not clear; used studies here are RCTs</p> <p>Search date: January 2000 to November 2016</p> <p>Studies were conducted in: ? (not even mentioned in Suppl.)</p>	<p>to synthesise evidence about benefits and harms of treating ABU in relevant patient groups</p>	<p>n=7088 patients</p> <p>diabetes mellitus, postmenopausal women, elderly institutionalised patients, recurrent urinary tract infection (UTI), [irrelevant: renal transplants, prior to joint replacement]</p>	<p>Antibiotics</p> <p>(*→metho-dische Bemerkung)</p>	<p>No treatment or placebo</p>	<p>Antibiotic treatment vs. no treatment or placebo of ABU in: pregnant women</p> <ul style="list-style-type: none"> symptomatic UTI, (n=11 RCTs): RR = 0.22 (95% CI: 0.12–0.40), I²=72%; p<0.00001 resolving ABU, (n=6 RCTs): RR = 2.99 (95% CI: 1.65–5.39), I²=84%; p= 0.0003 risk of low-birth-weight (n= 8 RCTs) (RR = 0.58, 95% CI 0.36–0.94); I²= 47%; p= 0,03 	<p>Antibiotics: No evidence of benefit for patients with no risk factors, patients with diabetes mellitus, postmenopausal women, elderly institutionalised patients and treatment was harmful for patients with recurrent urinary tract infection (UTI). <u>Pregnant women:</u> evidence that treatment of ABU decreased risk of symptomatic UTI, low birthweight, and preterm delivery. In addition, current evidence also suggests that ABU treatment is required in pregnant women,</p>	<p>Conflict of interest: None</p> <p>Funding: None</p> <p>Citation mistake in women with rUTI</p> <p>Single-dose versus short-term just in pregnant women</p> <p>Forrest Plot of low birth weight is missing</p> <p>Lot of low evidence in the studies.</p> <p>No Funnel Plot or Sensitivity-analysis. many included</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

						<ul style="list-style-type: none"> preterm delivery (n= 4 RCTs) (RR = 0.34, 95% CI 0.18–0.66); I²= 11%; p= 0,001 <p><u>Postmenopausal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> symptomatic UTI (n=3 RCTs) RR = 0.71 (95% CI: 0.49–1.05, I²=16%); p=0.09 resolving ABU (n=3 RCTs): RR = 1.28 (95% CI: 0.50–3.24), I²=82%; p=0.61 <p><u>Women with rUTI</u> (n=1 RCT, Cai 2012; data extracted from the original paper)</p> <ul style="list-style-type: none"> antibiotic treatment vs. no treatment: 169/361 (73.1%) vs. 41/312 (14.7%) <p><u>diabetes mellitus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eradicating ABU did not reduce the risk of symptomatic UTI (n=1 	<p>although the results of a recent trial have challenged this view.</p> <p>The demonstration of lack of benefit in most clinical situations shown by this thorough and methodologically robust systematic review and meta-analysis supports our recommendation of not to treat ABU.</p>	<p>studies were conducted in previous decades, the methods used in the trials were often unclear. This resulted in an overall high RoB and confounding across studies.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>RCT): RR = 1.05 (95% CI: 0.66-1.66)</p> <p><u>elderly patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatic UTI (n=3 RCTs): RR = 0.68, (95% CI: 0.46-1.00, I²=0%); p=0.05 • resolution of ABU (n=6 RCTs): RR = 1.33 (95% CI: 0.63-2.79, I²=69%); p=0.45 <p><u>Single-dose versus short-term (2-7 d) antibiotic treatment of ABU in pregnant women</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>symptomatic UTI (n= 1 MA with 3 RCTs)</u> (RR = 1.07, 95% CI 0.47-2.47); I²=41%, p=0,87 • <u>ABU resolution (n= 9 RCTs)</u> (RR = 0.97, 95% CI 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>0.89–1.07); I²= 50%; p= 0,58</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preterm delivery</u> (n= 3 RCTs) (RR = 1.16, 95% CI 0.75–1.78); I²=0%, p= 0,51 • <u>low birthweights</u> (n= 1 RCT) (RR = 1.65, 95% CI 1.06–2.57); I²=?; p=? • <u>side effects</u> (n= 1 MA with 6 RCTs) (RR = 0.40, 95% CI 0.22–0.72); I²=0%, p= 0,002 			
Xue 2021 [31] 34628902	systematic review and Meta Analysis N= 5 RCTs Countries:? Search date: between 2000 and the present	The different efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection (UTI).	N= 2877 patients (all aged ≥18 years) who were diagnosed with one or more of acute cystitis, bacterial prostatitis, acute pyelonephritis, epididymitis, and gonococcal urethritis.	Ciprofloxacin (partly intravenous injection)	Levo-floxacin, Ofloxacin	<p>Treatment response of levofloxacin vs. ciprofloxacin: (n= 5 studies; 2877 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR= 1.18, (95% CI 0.94 to 1.46) • I²= 0 • P=0.15 <p>Adverse reactions between levofloxacin vs. ciprofloxacin:</p>	Levofloxacin was more effective than ciprofloxacin (not statistically significant) in the treatment of UTI. If bacterial resistance is discovered after the treatment of one of the drugs, the other drug might become an alternative. Levofloxacin has more therapeutic	<p>Age Range: 39.4±5.3 - 51.4±4.5</p> <p>Funding: None</p> <p>Conflicts of Interest: None</p> <p>All patients involved were diagnosed with complicated</p>	1a - RoB: high

						<p>(n= 5 studies; 2877 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR= 0.91, (95% CI 0.78 to 1.07, • I²= 0 • P=0.27 <p>Specific data on uncomplicated cystitis or pyelonephritis were not collected</p>	<p>advantages due to the small number of daily doses and shorter total medication time, but this was not thoroughly explored in this study.</p> <p>Treatment methods: intravenous drip, orally administered drugs were not studied comprehensively, and its efficacy and safety still need to be further verified in larger sample & higher quality literatures.</p>	<p>symptoms.</p> <p>No Prospero, so unclear whether a priori planned analyses were performed; likely no other sources searched in addition to electronic search; inadequate search strategy; unclear whether 2 unaffiliated reviewers minimized errors in study selection.</p>	
<p>Zhang 2021 [32]</p> <p>34339776</p>	<p>systematic review / Meta Analysis</p> <p>USA/Korea/Turkey/Singapore/India</p> <p>N= 3 RCTs, n= 7 cohort studies</p> <p>Search date: January 1979 to December 2020.</p>	<p>Efficacy of non-carbapenem β-lactam/ β-lactamase inhibitors (BLBLIs) versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections (UTIs) caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE)</p>	<p>N= 1612 adult patients (> 18 years old) with a diagnosis of UTI, cUTI, cystitis or pyelonephritis due to ESBL-PE</p>	<p>BLB- LIs</p>	<p>carbapenems</p>	<p>efficacy outcomes <u>non-carbapenem BLBLIs versus carbapenems (TOTAL)</u> -Clinical success (N= 7 studies) - <u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.99; (95% CI 0.96-1.03) • I² = 18%, P = 0.71; <p>-Microbiological success (6 studies) <u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.06; (95% CI 1.01-1.11) • P = 0.01, 	<p>BLBLIs were not inferior to carbapenems, with higher microbiological success, indicating an effective alternative non-carbapenem option for the treatment of UTIs caused by ESBL-PE. More high-quality and large-scale RCTs are required to further validate these findings.</p> <p>Slightly higher rate of microbiological success in BLBLI</p>	<p>Funding: This work was supported by the National Natural Science Foundation of China [81770004 and 82073894] and the Cultivation Project of PLA General Hospital for Distinguished Young Scientists [2020-JQPY-004].</p>	<p>2a</p> <p>RoB: low</p>

					<p>(n=1RCT→ slightly higher in BLBL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.32, (95% CI 1.13–1.55) • P = 0.0006. <p>- Clinical and microbiological success (N= 4 studies) - <u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.97; (95% CI 0.90-1.05) • I² = 0%, P = 0.46 <p>-mortality (n= 6 studies) <u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.63; (95% CI 0.30–1.32) • I² = 31%, P = 0.22. <p>Subgroup: <u>Clinical success</u> (n= 3 articles) PTZ + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.01 (95% CI 0.96–1.06) • I² = 0%, P = 0.76; <p>(n= 2 articles) CAZ-AVI + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.01, (95% CI 0.95–1.07) • I² = 0%, P = 0.79); <p>(n= 2 articles) other BLBLIs + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.94, (95% CI 	<p>group was mainly attributed to the efficacy of ceftazidime/avibactam based on a single RCT.</p>	<p>Competing interests: None declared.</p>
--	--	--	--	--	---	---	---

						<p>0.80–1.10), P = 0.43 (n= 2) Heterogeneity in the other BLBLIs group (P = 0.03, I² = 79%).</p> <p><u>Microbiological success</u> (n= 4 studies) for PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.99, (95% CI 0.96–1.02) • P = 0.55; I² = 0% <p>(n= 1 study) CAZ- AVI + carbapenems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.32, (95% CI 1.13–1.55) • P = 0.0006 <p>Heterogeneity: not applicable (n=1 study) for other BLBLIs + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.83 (95% CI 0.46–1.51) • P = 0.55. <p>Heterogeneity: not applicable</p> <p><u>Clinical and microbiological success</u> (n= 4 studies) PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR =0,97 (95% 0.90- 1.05) • I²=0%, P = 0.46 <p>Mortality:</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>(n= 4) PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> RR =0.63 (95% 0.30-1.32) I² = 31%, P = 0.22 <p>CAZ-AVI + carbapenems (n= 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR & 95% not estimable <p>heterogeneity not applicable</p> <p>for other BLBLIs + carbapenems (n= 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR & 95% not estimable <p>heterogeneity not applicable</p>			
Farrell 2021 [33] 33234514	Systematic Review N= 3 RCTs US, NL Search date: ?inception? till 2019	To evaluate the outcomes of randomised controlled trials (RCTs) comparing the effectiveness of different antimicrobial treatments and durations for uncomplicated UTIs in adult males in outpatient settings.	N= 101 adult men (≥18 y.) with uncomplicated UTI who were treated in primary care, were extracted and shared.	Antimicrobials (TMP-SMX, Lomefloxacin/norfloxacin, Ciprofloxacin). Partly in addition with placebo	<p>Bacteriological cure <u>Gleckman et al 1979 (overall median age of 60 years) - recurrence:</u> TMP-SMX+Placebo(160/800 mg BD) 14 days; n= 21 <ul style="list-style-type: none"> N= 6 (29%) TMP-SMX (160/800 mg BD) 42 days; n= 21 <ul style="list-style-type: none"> N= 13 (62%) <u>Iravani 1992 (median age of 53 years and 45 years in each arm of the RCT) - Uncomplicated UTI:</u></p>	<p>Only outcome with sufficient data to allow comparison between RCTs was bacterial cure at the end of therapy: For 75% males with a UTI (76/101) bacteriological cure was reported at the end of the study. Of the 59 patients receiving a fluoroquinolone, 57 (97%) reported bacteriological and clinical cure within 2 weeks after treatment.</p> <p>Duration of symptoms is not</p>	<p>Funding: none</p> <p>Competing interest: none</p> <p>Comorbidities reported in Gleckman (n= 10 diabetes) and van Nieuwkoop (diabetes (9) and heart conditins)</p> <p>No Prospero, so it is unclear whether a priori planned analyses were</p>	1a - RoB: high

					<p>Lomefloxacin (400 mg QD) 7-10 days; n=10</p> <ul style="list-style-type: none"> N= 10 (100%) <p>Norfloxacin (400 mg BD) 7-10 days; n=11</p> <ul style="list-style-type: none"> N= 10 (91%) <p><u>Van Nieuwkoop et al 2017 (overall median 64 years) - Febrile UTI:</u></p> <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 7 days; n= 19</p> <ul style="list-style-type: none"> N= 19 (100%) <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 14 days; n= 19</p> <ul style="list-style-type: none"> N= 18 (1 missing urine sample) (100%) <p><u>Recurrence of symptoms</u> (6 weeks, 5-9 days and 30 days after end of treatm.)</p> <p><u>Gleckman et al 1979 (overall median age of 60 years) – recurrent UTI:</u></p> <p>TMP-SMX + Placebo (160/800 mg BD) 14 days; n= 21</p> <ul style="list-style-type: none"> n= 13 (62%) 	<p>reported across groups and RCTs. No inference about duration until clinical or bacteriological cure could be made.</p> <p>Recommendations in relation to type and duration of antimicrobial treatment for male UTIs are insufficient. Sufficiently powered RCTs are needed to identify best treatment type and duration for male UTIs in primary care.</p>	<p>performed</p>
--	--	--	--	--	---	---	------------------

					<p>TMP-SMX (160/800 mg BD) 42 days; n= 21</p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 6 (29%) <p><u>Van Nieuwkoop et al 2017 (overall median 64 years) - Febrile UTI:</u></p> <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 7 days; n= 19</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 2 (11%) <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 14 days; n= 19</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 2 (11%) <p>Clinical Cure <u>Iravani 1992 (median age of 53 years and 45 years in each arm of the RCT) - Uncomplicated UTI:</u></p> <p>Lomefloxacin (400 mg QD) 7-10 days; n=10</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 10 (100%) <p>Norfloxacin (400 mg BD) 7-10 days; n=11</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 11 (100%) <p><u>Van Nieuwkoop et al 2017 (overall median 64 years) - Febrile UTI:</u></p> <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 7 days; n= 19</p> <ul style="list-style-type: none"> • N= 17 (90%) <p>Ciprofloxacin 500 mg BD 14 days; n= 19</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> N= 19 (100%) <p>Adverse events (n= 3 RCTs) <u>Iravani</u>: no gender specific reported AE. <u>Gleckman et al</u>: n=2 patients; 14-day course: trimethoprim: chills, sweats and flushing, transient rash and pruritus. N= 4 patients; 42 days trimethoprim: diffuse urticarial, nausea, vomiting, elevated serum creatinine. <u>Van Nieuwkoop et</u>: N=2 patients; 7 days – ciprofloxacin): pyelonephritis. 14-day ciprofloxacin: No adverse events</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage									
Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Cai, T., et al. (2021) [34] 35052890	Systematic review and meta-analysis	to compare the effectiveness and safety profile of a medical	n=178 female patients aged >19 years with	xyloglu can, (or an equivalent mucopr	Placebo or other comparator	Primary endpoint: Clinical Success/Cure (n= 3; 178 patients) women with cystitis - Medical device compared	A medical device containing xyloglucan, hibiscus and propolis is superior to comparator regimens in terms of clinical effectiveness in adult women with microbiologically	<u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> None.	1a - RoB: high

	n=3 RCTs Search date: until April 2021	device containing xyloglucan, hibiscus and propolis (XHP) in women with uncomplicated cystitis	microbiologically confirmed or clinical suspicion of uncomplicated cystitis who were randomized to receive treatment with a medical device containing xyloglucan (or an equivalent mucoprotectant substance), hibiscus and propolis or placebo or other comparator	otectant substance), hibiscus and propolis or placebo or other comparator		to other antibiotic agents: medical device compared to other antibiotic agents: • OR=0.13 (95% CI: 0.05-0.33, I ² =0%); p < 0.0001 Secondary endpoints: Safety outcomes/Adverse Events (n= 3; 178 patients) <u>women with cystitis – effects of the medical device:</u> adverse effects • OR 0.14 (95% CI 0.03–0.67, I ² = 31%); p = 0.001 →most common reported adverse effects were of the gastrointestinal type (abdominal pain, diarrhea)	confirmed or clinical suspicion of uncomplicated cystitis and is associated with a high patient compliance. No clinically significant adverse effects have been reported.	Funnel plots analysis did not suggest the exclusion of any study. no prospero therefore compliance with the a priori analyses is not comprehensible; inadequate search strategy	
Carey 2020 [22] 32270403	Systematic Review N= 5 RCTs - Germany, - Pakistan, - Switzerland, - Norway/ Denmark / Sweden	Comparing NSAIDs with antibiotics for treatment of uncomplicated UTIs in adult women.	N= 1309 adult women with uncomplicated UTI	NSAID (Ibuprofen, placebo Granules, Potassium Citrate, Flurbiprofen, Diclofenac) →partly plus placebo	Antibiotics (Ciprofloxacin, Fosfomycin trometamol, Norfloxacin, Pivmecillinam) →partly plus placebo	Primary Outcome: Symptom Resolution <u>Symptom resolution by day 3 or 4 (post-randomization) in %:</u> Bleidorn 2010: day 4 • NSAIS (n= 21 (58%) vs. Antibiotics (n= 17 (52%)) • RD*: 9 (95% CI – 13 to 31) • p = 0.744 for difference Gágyor 2015: day 4; Kronenberg 2017: day 3; Vik 2018: day 4	For the outcomes of symptom resolution and complications in adult women with UTI, evidence favors antibiotics over NSAIDs. In sum: The use of antibiotics as first-line treatment for uncomplicated UTI for both symptom resolution and prevention of pyelonephritis.	Four studies included adult women over the age of 18 while one study included women over the age of 15. Age range: 15-70 Conflict of Interest: The findings and conclusions in this manuscript are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the Department of Veterans Affairs.	1a RoB: low

	inception until January 2020					<ul style="list-style-type: none"> NSAIS (n= 233) vs. Antibiotics (n= 356) RD*: (95% CI) 17 to 35 % points higher in the antibiotic group compared with the NSAID group. <p><u>Symptom resolution at the end of the trial (day 5 post-randomization)</u></p> <p>Jamil 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAIS: 1.4 vs. Antibiotics: 1.9; p = 0.13 <p><u>Number Needed to Treat Antibiotics vs. NSAIDs to achieve symptom resolution in one additional patient by days 3 to 4 post-randomization (3 RCTs):</u> range: 3.0 to 6.4.</p> <p>Secondary Outcomes: <u>Women receiving antibiotics for any reason during study period:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 85 (35%); antibiotics n= 243 (100%) RD**: - 65 (95% CI - 71 to - 59) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 82 (62%); antibiotics n= 		<p>Fund:?</p> <p>Three studies were at low risk of bias, one had an unclear risk of bias, and one was at high risk of bias.</p> <p>*Positive numbers= higher rates of symptom resolution among patients receiving antibiotics vs. NSAIDs</p> <p>**Positive numbers= higher rates of antibiotic use in the NSAID group</p> <p>*** Positive numbers = higher rates of pyelonephritis in the NSAID group</p>	
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> 118 (98%) RD** : - 37 (95% CI - 46 to - 28) <p><u>Rates of pyelonephritis:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 5 (2%); antibiotics n= 1 (0.4%) RD***: 1.7 (95% CI - 0.3 to 3.6) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 6 (5%); antibiotics n= 0 (0%) RD***: 5 (95% CI 1 to 8) <p>Vik 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 7 (4%); antibiotics n=0 (0%) RD***: 4 (95% CI 1 to 8) <p><u>Number Needed to Treat:</u> <i>Antibiotics vs. NSAIDs to prevent one additional case of Pyelonephritis by Day 28 to 30 (3 RCTs):</i> range: 22.2 to 62.1 →2 RCTs: patients who received antibiotics had lower rates of pyelonephritis compared with those who received NSAIDs.</p>			
Qin, 2020 [35] 32406571	Systematic review and meta-	This systematic review of RCTs	Women aged ≥18 y with a diagnosis of	Manual acupuncture, moxi-	Antibiotics (n=85)	<i>In the following only the studies are considered that evaluated acupuncture as therapy</i>	Acupuncture appeared to be beneficial for treatment and prophylaxis of rUTIs, noting the limitations of the current	Confidence in these results is limited due to the lack of detail reported and high risk of	1a RoB: low

	<p>analysis n=5 RCTs (n=2 studies evaluated acupuncture as prophylactic therapy, n=3 studies recruited women during the acute infection stage)</p> <p>Search date: up to 2019</p>	<p>assessed the effects and safety of acupuncture therapies for uncomplicated rUTI in women.</p>	<p>uncomplicated rUTI</p>	<p>bustion (n=85)</p>		<p><i>for acute infection</i></p> <p>Composite cure</p> <p><u>Acupuncture vs. antibiotics</u> (n=3 RCTs, Hong 2013; Liu 2018; Yu 2010; n=170 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acupuncture: 48/85 • Antibiotics: 25/85 <p>RR=1.84 (95% CI: 1.12-3.02, I2=38%); p=0.02 (low certainty evidence)</p> <p>Symptom duration</p> <p><u>Moxibustion vs. antibiotics</u> (Liu 2018; n=40 participants)</p> <p>Mean symptom duration by days:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moxibustion: 4.22 (SD=0.88) • Antibiotics: 6.25 (SD=1.24) <p>MD=-2.03 (95% CI: -2.70- -1.36) p<0.00001 (very low certainty)</p> <p>Adverse events</p> <p><u>Moxibustion</u> (n=1) Overall: 1/20 (temporary local skin redness)</p> <p>None of the other RCTs reported whether adverse events had occurred.</p>	<p>evidence.</p>	<p>bias due to lack of blinding</p> <p>Planned sensitivity and subgroup analyses could not be conducted due to the small number of included studies</p> <p><u>Funding:</u> The study was supported by China-Australia International Research Centre for Chinese Medicine (CAIRCCM) (International Cooperation Project, Grant Number 2012DFA31760) and the National Natural Science Foundation of China (NSFC) (Grant Number 81873261). The funding source was not involved in the process of the study.</p> <p><u>Conflict of interest:</u> The funding source was not involved in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation, review or approval of the manuscript and decision to submit the manuscript for publication. Completed disclosure of interests forms are available to view online as supporting information.</p>	
--	---	--	---------------------------	-----------------------	--	---	------------------	---	--

<p>Kaußner et al. 2022 [36] 35788049</p>	<p>systematic review & individual participant data meta-analysis</p> <p>n= 9 RCTs</p> <p>Germany, Belgium, Sweden, Switzerland, UK</p> <p>Search date: 1st literature search in 2019 (1990-2019); updated search in May 2021 & February 2022</p>	<p>Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women with symptoms suggestive of acute uUTI presenting to general practice</p>	<p>n= 3602* adult women with symptoms suggestive of acute uUTI presenting to general practice.</p> <p>*n= 3524 adult women from eight trials + aggregates data of 78 additional patients from one trial</p> <p>median age: 25 and 45 years.</p>	<p>women, where strategy to reduce antibiotic use was followed (Diclofenac, Ibuprofen, herbal formulation (Uva ursi, BNO 1045), placebo)</p>	<p>women with immediately prescribed antibiotics (ciprofloxacin, nitrofurantoin, pivmecillinam, fosfomycin, norfloxacin, trimethoprim, mecillinam)</p>	<p>Strategies to reduce antibiotics vs. immediate prescribed antibiotics</p> <p>Subgroup analysis – analgesics (Ibuprofen, Diclofenac):</p> <p><u>Incomplete recovery (n= 6)</u> OR 4.5 (95% CrI, 2.4-8.0); pB = 0.0006; Tau: 0.40(95% CrI 0.0 to 0.9).</p> <p><u>subsequent antibiotic treatment (n= 6)</u> OR 4.5 (95% CrI, 2.3-8.2); pB= 0.0008; Tau: 0.43 (95% CrI 0.0 to 0.9)</p> <p><u>number of antibiotic courses (n= 7)</u> OR: 0.4 (95% CrI 0.2 to 0.6); Tau: 0.4 (95% CrI 0.1 to 0.8).</p> <p><u>pyelonephritis and febrile UTI (n= 8) (less frequent with immediate antibiotics)</u> OR 9.1(95% CrI, 2.1 to 38.7); pB = 0.003; Tau: 0.3(95% CrI 0.0 to 0.9).</p> <p><u>symptomatic incomplete recovery (n=8)</u> OR= 2.8 (95% CrI, 1.36-5.91) Tau: 0.36 (95% CrI 0.0 to 0.9)</p> <p><u>Symptom burden on day 2 (MD) (n= 6) (→Supplement)</u> MD 11.2(95% CrI 6.7 to 15.8); Tau: 1.9(95% CrI 0.0 to 56.6)</p> <p><u>effect on the rates of relapses/ recurrent UTIs (n= 7) (→Supplement)</u> OR 2.2 (95% CrI 0.7 to 5.6); Tau: 0.8(95% CrI</p>	<p>Investigated non-antibiotic strategies: threefold increase in the rate of incomplete recovery compared to immediate antibiotic treatment. Assuming a rate of 25% with immediate antibiotics, this would correspond to a number needed to harm (NNH) of five for non-antibiotic strategies. Similar effects were observed for the secondary and safety outcomes, specifically, occurrence of pyelonephritis and febrile UTI, incomplete symptomatic recovery, and clinical recovery. Subsequent treatment with antibiotics was less likely in the antibiotic groups; those who had already been treated with antibiotics had a lower risk of follow-up antibiotics than those who had not. On the other hand, strategies to reduce antibiotics lowered the overall use of antibiotics by 63% - a relevant finding from the perspective of antimicrobial stewardship.</p> <p>Presence of erythrocytes and tests to confirm bacteria in urine could be used to target antibiotic prescribing.</p>	<p>Interest:?</p> <p>Fund: None</p> <p>Prospero: new Title, less authors</p>	<p>1a</p> <p>RoB: Low</p>
--	---	---	---	--	--	--	---	--	---------------------------

						<p>0.4 to 1.3) <u>Clinical recovery (n= 9)</u> OR 0.5(95% CrI 0.3 to 0.9); Tau: 0.4(95% CrI 0.0 to 0.9) <u>serious adverse events (n= 6)</u> OR 2.3(95% CrI 0.6 to 9.3); Tau: 0.3(95% CrI 0.0 to 0.9)</p> <p>All combined: <u>incomplete recovery (n= 6)</u> OR 3.0; (95% CrI, 1.7-5.5); pB= 0.0017; Tau: 0.6 (95% CrI 0.3 to 1.0) <u>subsequent antibiotic treatment (n=6)</u> OR= 3.5; (95% CrI, 2.1-5.8); pB= 0.0003; Tau: 0.5(95% CrI 0.3 to 0.9) <u>number of antibiotic courses (n= 7)</u> → reduced by 63% IRR= 0.4(95% CrI, 0.2-0.6); pB = 0.00024; Tau: 0.5(95% CrI 0.3 to 0.9) <u>pyelonephritis & febrile UTIs with immediate antibiotics (n= 8)</u> OR= 5.6; (95% CrI, 2.3-13.9); pB= 0.0003; Tau: 0.3(95% CrI 0.0 to 0.8) <u>symptomatic incomplete recovery (n= 8)</u> OR= 2.2; 95%, (CrI, 1.3-3.8); pB = 0.0073; Tau: 0.6(95% CrI 0.3 to 1.0) <u>Symptom burden on day 2 (MD) (n= 6) (→Supplement)</u> MD 9.7 (95% CrI, 5.5-</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>13.1); pB= 0.0013; Tau: 2.7(95% CrI 0.0 to 7.2). <u>relapses/ recurrent UTIs (n= 7) (→Supplement)</u> OR= 1.7 (95% CrI, 0.9-3.2); pB = 0.1; Tau: 0.7(95% CrI 0.4 to 1.1) <u>Clinical recovery (n= 9)</u> OR= 0.5 (95% 0.35-0.72); Tau: 0.4(95% CrI 0.1 to 0.8) <u>serious adverse events (n= 6)</u> OR= 2.2(95% CrI, 0.7-6.2); pB = 0.16; Tau: 0.3(95% CrI 0.0 to 0.9)</p> <p><u>Moderator analyses (→Supple.)</u> <u>Incomplete recovery:</u> - when either moderator was positive): (OR 4.7; 95% CrI, 2.1-10.8) - when both were negative (OR 0.8; 95% CrI, 0.3-2.0)</p> <p><u>Prognostic indicators</u> <u>(analgesics, herbal formulations, delayed prescription, placebo) as well as the subset of analgesic studies (→Suppl.1 Table 5):</u> for subsequent antibiotic treatment: (OR 2.4; 95% CrI, 1.6-3.7; pB = 0.0014; positive urine culture results: OR 3.2; 95% CrI, 1.9-5.6; pB = 0.0008) pyelonephritis: (OR 5.2; 95% CrI, 1.6-20.7; pB = 0.018;</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						positive urine culture: OR 3.8; 95% CrI, 1.2-14.9; pB = 0.004) Clinical recovery: (OR: 0.991; CrI, (0.983 to 0.999) pB= 0.031)			
New 2022 [37] 35156175	Systematic review n=9 studies (n=7 RCTs, n=2 cohort studies) Search date: 1st Jan 1990-1st Apr 2021	We conducted a systematic review of literature to assess the role of probiotics in management of UTIs.	n=772 female adults with urinary tract infections Mean age 34.2 y (18-65 y)	Probiotics	-placebo -antibiotics -cranberry supplements	Reduction in UTI demonstrated by 2 studies: <u>Koradia 2019</u> BKPro-Cyan (Lactobacillus acidophilus PXN 35, Lactobacillus plantarum PXN 47, cranberry extract) one capsule twice a day vs. placebo Recurrent UTI: • Probiotics: 4/44 (9.1%) • Placebo: 15/45 (33.3%) Adverse events • Probiotics: 1/44 abdominal distension; 2/44 diarrhoea • Placebo: None. <u>Stapleton 2011</u> Lactobacillus crispatus (Lactin-V; Vaginal suppositories once daily for 5 days followed by once weekly for 10 weeks) vs. placebo Development of UTI • Probiotics: 7/48	There exists only limited clinical evidence to support the role of probiotics in the management of rUTIs, and based on the current evidence, probiotics can be a potential measure to reduce rUTIs	Funding Not reported. Conflict of interest The authors declare no competing interests. no study protocol, MeSH terms named in the paper are not included in the example search strategy, no information if efforts were made to minimise error in the data extraction process and risk of bias assessment, unclear which RoB tool was used for the cohort studies, no funnel plot	1a - RoB: high

						<p>(14.5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 13/48 (27%) <p>Adverse events</p> <p>Probiotics: Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 56% described AE which include vaginal discharge/ itch and mild abdominal discomfort • Placebo: 50% (25) described AE which include vaginal discharge/ itch and mild abdominal discomfort <p>Recurrent UTI:</p> <p>n=7 studies showed no significant reduction in the risk of rUTI (Baerheim 1994; Kontiokari 2001; Reid 2003; Czaja 2007; Beerepoot 2011; Pugliese 2020; Wolff 2020)</p> <p>Adverse events (all studies)</p> <p>Vaginal discharge or irritation, abdominal discomfort and gastrointestinal symptoms were the most documented with similar rates across all the studies where AEs</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>occurred.</p> <p>Treatment withdrawal or exclusion due to adverse events (across all studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> Probiotics: 16 <p>Control: 9</p>			
<p>Ong Lopez 2021 [38]</p> <p>34187385</p>	<p>meta-analysis and systematic review</p> <p>n= 4 RCT</p> <p>Germany, Switzerland, Norway-Denmark-Sweden</p> <p>search date: inception to April 2021</p>	<p>Can non-steroidal anti-inflammatory drugs serve as an effective and safe option in the treatment of uncomplicated lower UTI among non-pregnant women compared to antibiotics</p>	<p>N= 1165 non-pregnant women ≥18 years old with uncomplicated lower urinary tract infection</p>	<p>N= 584 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ibuprofen, diclofenac)</p> <p>Mean-Age: 28.1-44.6</p>	<p>N= 560 in the antibiotic group (ciprofloxacin, fosfomycin, norfloxacin, pivmecillinam)</p> <p>Mean-Age: 28.5-43.7</p>	<p>Primary outcomes:</p> <p>a.) (n= 4 RCTs) <u>symptom resolution of UTI by Day 3 or 4 of intervention - NSAID vs. antibiotic treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR: 0.69, 95% CIs [0.55, 0.86], p = 0.0008, I² = 73%, <p>→moderate certainty of evidence</p> <p>b.) (n= 3 RCTs) <u>Odds of developing upper UTI complications - NSAID vs. antibiotic treatment:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Peto OR: 6.49, 95% CIs [3.02, 13.92], p < 0.00001, I² = 0%, <p>→moderate certainty of evidence</p> <p>Secondary outcomes:</p> <p>a.) (n= 3 RCTs) <u>positive urine culture - NSAID versus antibiotic group</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR: 2.77, 95% CIs [1.95, 3.94], p < 0.00001, I² = 36%, <p>→moderate certainty of evidence</p> <p>b.) (n= 4 RCTs) need for</p>	<p>Antibiotic treatment is more effective than use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute uncomplicated lower urinary tract infection with an overall moderate certainty of evidence.</p> <p>Primary outcome: The probability of <u>having a symptom resolution by Day 3 or 4 with NSAID [Ibu, Diclo] use is only less than three-fourths of that with antibiotic treatment. Developing upper UTI complications with use of NSAIDs: Odds are 6.49 to 1 for antibiotics.</u></p> <p>Secondary Outcome: NSAID [Ibu, Diclo] group is 2.77x more likely to have persistence of a <u>positive microbiologic urine culture</u> than the antibiotic group. Treatment with NSAIDs are three times more likely to <u>use a secondary or rescue antibiotic</u> due to persistent or worsening symptoms as compared to antibiotics</p>	<p>Funding: None</p> <p>Competing interests: None</p> <p>Due to some unexplained inconsistencies or heterogeneities in the study results, one may implement an individual participant data meta-analysis, or do more studies in relevant subgroups</p> <p>No major differences in the baseline characteristics between both groups in all the individual trials.</p> <p>Community based</p> <p>Prospero missing, so compliance with a priori analyses remains unclear; inadequate search strategy</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

						<p><u>another rescue antibiotic - NSAID versus antibiotic group</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR: 3.16, • 95% CIs [2.24, 4.44], • $p < 0.00001$, $I^2 = 47\%$, <p>→low certainty of evidence</p>			
Parazzini, 2022 [39] 35815191	<p>Systematic review</p> <p>N=7 (Cross-sectional, cohort, case-control studies, clinical trials) including n= 1 →neurogenic bladder and n= 1 →breast cancer</p> <p>FINAL: → 5 paper (1x random. cross-over trial, 3x prospective uncontrolled, 1x RCT)</p>	<p>Effect of D-mannose, alone or in association with other compounds, on the typical symptoms of UTI/cystitis.- → PICO: Is D-mannose effective in the treatment of symptoms of UTI/cystitis</p>	<p>[N= 386 → Excl. 2 Paper:]</p> <p>n= 248 Women with symptoms of low urinary tract infection/cystitis</p> <p>Age-range: >18-65</p>	<p>D-mannose (sometimes given alongside with cranberry extract, Morinda citrifolia fruit extract, pomegranate extract, fructooligosaccharides, lactobacilli, and N-acetylcysteine.)</p>	<p>n= 2 no treatment, n= 3 antibiotic therapy TMP/SMX</p>	<p>Outcome: Reduction of symptoms Porro et al. (text mentioned n= 60 but table 2 presents n= 46 women, acute cystitis and rUTI-history, random. cross-over trial) <u>trimethoprim/sulfamethoxazole or oral D-mannose three times a day group, for 2 weeks:</u> Before D-mannose vs. After D-Man →Mean score VAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 4.1 (1.1) vs. 2.2 (0.5) • Frequent voiding: 7.1 (1.1) vs. 4.7 (1.0) • Urgency: 4.6 (1.1) vs. 2.6 (0.7) <p>→ dysuria, hematuria, overall symptoms: no data</p> <ul style="list-style-type: none"> • No adverse events <p><u>Vicariotto et al.</u> (n= 33 premeno-pausal, nonpregnant women with acute uncomplicated</p>	<p>In women with symptoms of UTI/ cystitis, treatment with D-mannose alone or in association with other compounds is useful for lowering the intensity of symptoms both in the short and middle-term for all typical symptoms, except hematuria.</p> <p>→ D-mannose interacts with bacteria to promote UPEC excretion. May explain a faster resolution of symptoms.</p> <p>Biological and clinical explanations of the results are not entirely clear. Observational studies and clinical trials: → D-mannose may be useful in the treatment of UTI/cystitis symptoms. Its non-pharmacological, non-metabolic, non-bacteriostatic or bactericidal, but biomechanical mechanism of action, and the fact that it does not affect antibiotic resistance may support the use of D-mannose in the treatment of UTI/cystitis.</p>	<p><u>Competing interests:</u> None.</p> <p><u>Funding:</u> None.</p> <p>To evaluate the effect of D-mannose on the symptoms of UTI /cystitis, from the studies that presented data on long-term follow-up: only information obtained during the evaluation of first symptoms after study entry were considered.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.limited data: no opportunity for detailed analysis of the role of different doses of D-mannose or the effect of D-mannose alone or in association with other compounds. 2. Most data were derived from uncontrolled studies. 3. These findings are based on an extremely limited number of studies with small sample sizes. 4. Heterogenous 	<p>1b - ROB: high</p>

	<p>Search Date: 1990 to January 2022</p> <p>All 5 studies from Italy</p>					<p>cystitis; prospective observational study) <u>Compound (D-mannose, cranberry dry extract, exopolysaccharides produced by Streptococcus thermophilus ST10, taragum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, two doses per day for 1 month.)</u> Baseline vs. day 30 → mean score UTI-SAQ: <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 1.39 vs. 0.97 • Dysuria: 2.03 vs. 1.36 • Frequent voiding: 2.18 vs. 1.70 • Urgency: 2.15 vs. 1.64 • Hematuria: 0.61 vs. 0.58 • Overall symptoms: no data <p><u>Domenici et al (n= 43 women with acute cystitis were included; observational prospective study.)</u> <u>D-mannose: twice daily for 3 days and then once a day for 10 days</u> Baseline vs. Day 15 → mean score UTI-SAQ: <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 1.47 (0.95) vs. 0.15 (0.36) </p> </p>		<p>population</p> <p>5. Methods concerning evaluation of the symptoms differed → comparison among studies of the magnitude of the effect of D-mannose is not feasible</p> <p>6. Most studies conducted in Italy</p> <p>The two from 5 trials had a low risk of bias according to the Cochrane risk of bias tool → risk of bias has been assessed but reviewers have not incorporated it into findings/ conclusions</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Dysuria: 1.60 (± 1.00) vs. 0.31 (0.47) • Frequent voiding: 2.16 (1.52) vs. 0.60 (0.63) • Urgency: 1.73 (0.92) vs. 0.23 (0.43) • Hematuria: 0.34 (0.90) vs. 0.10 (0.45) • Overall symptoms: no data <p><u>Pugliese et al</u> (n= 33 women (mean age 38.1\pm11.2 years) with urinary symptoms suggestive of an UTI; conducted study) <u>D-mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics twice daily for 5 days and then once a day for 10 days. Antibiotics: permitted on a clinical basis.</u> No adverse events were reported. Baseline vs. 15 days \rightarrow mean score ACSS: \rightarrowNo data: Suprapubic pain, dysuria, frequent voiding, urgency, Hematuria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall symptoms: 11.5 (95% CI 10.5-12.6) vs. 4.9 (95% CI 4.0-5.9); p<0.0001 • Differential 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>symptoms (i.e., lower back pain, vaginal discharge, urethral discharge, fever, and chills: 3.1 (95% CI 2.6-3.6) vs. 0.6 (95% CI 0.3-0.9); $p < 0.0001$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • QoL mean score: 7.2 (95% CI 6.7-7.7) vs. 4.0 (95% CI 3.3-4.6); $P < 0.0001$ • No adverse events <p><u>Rădulescu et al</u> (n= 93 non-pregnant healthy women (mean age of 39.77±10.36 years) with uncomplicated lower UTI; randomized study) <u>Antibiotics alone or in association with D-mannose plus cranberry extract for 7 days.</u> Baseline vs. 7 days → mean score 3 degrees questionnaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 72.9 (35/48) vs. 2.1 (1/48) • Dysuria: 60.4 (29/48) vs. 0% (0/48) • Frequent voiding: 85.4 (41/48) vs. 2.1% (1/48) • Urgency: 89.6% (43/48) vs. 0% (0/48) • Hematuria: 10.4% (5/48) 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>vs. 0% (0/48)</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall symptoms: no data <p>Co-administration of D-mannose plus cranberry extract: no statistically significant differences in symptoms, except for urinary urgency/pollakiuria (P=0.024).</p>			
Gbinigie 2020 [40] 33375566	Systematic Review N= 3 RCTs Non-randomised studies Search: inception to 3rd February 2020 USA/India/UK	Is the use of cranberry extracts effective for symptoms of acute urinary tract infection (UTI) → Identification and critically appraisal of the supporting evidence	n = 688 Patients* aged 18 years and above with acute uncomplicated UTI - treated with cranberry extract with other treatment *(finally just women were involved)	n= 628 cranberry juice, n= 60 encapsulated cranberry powder	N= 319 Placebo, n= 309 water, N= 60 no treatment	<p>Primary outcomes <u>1 RCT (n = 319) Cranberry juice vs. Placebo</u> Presence of urinary and vaginal symptoms was similar between groups at 3 days and at 1–2 weeks</p> <p><u>1 RCT (n=309) Cranberry juice vs. water</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IRR 1.18 (95% CI: 1.95 to 1.47), p = 0.13), <p>frequency symptom severity (mean difference:</p> <ul style="list-style-type: none"> -0.01 (95% CI: -0.37 to 0.34), p = 0.94), <p>severity of unwell symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> MD 0.02 (95% CI: -0.36 to 0.39), p = 0.93), <p>use of antibiotics:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.27 (95% CI:0.47 to 3.43) p = 0.64) 	<p><u>Consumption of cranberry juice versus water:</u> No evidence that cranberry juice improves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - urinary frequency - symptoms, - feeling unwell or - the duration of symptoms <p>rated moderately bad or worse in women with acute UTIs. Advice to consume cranberry juice did not reduce the use of antibiotics compared with promoting the consumption of water or time to re-consultation. In women receiving immediate antibiotics and cranberry juice, urinary symptoms were not reduced compared with immediate antibiotics and placebo juice. Consuming encapsulated cranberry powder may reduce E. coli load and improve symptoms after 10 days of consumption compared with baseline. The studies did not report evidence of serious harm associated with cranberry consumption.</p>	<p>Funding: YES! (O.A.G.; E.A.S; NIHR) The views are those of the authors and not necessarily those of the Wellcome Trust, the NIHR or Department of Health and Social Care. Conflicts of Interest: partly</p> <p>Limited number of studies with a moderate risk of bias for the outcomes of interest in this review, which were not the primary objectives of the trials. → no clinical recommendations can be made at present</p> <p>Empirical data were not provided for all of the outcomes assessed in the review→cranberry extract as an acute UTI treatment was not the primary focus of the included RCTs.</p>	1a RoB: low

						<p>time to reconsultation</p> <ul style="list-style-type: none"> hazard ratio 0.74 (95% CI: 0.49 to 1.13), p = 0.17). <p><u>1 RCT (n = 60) encapsulated cranberry powder versus no treatment:</u> Significant within-group improvement of symptoms at day 10 compared to the baseline in both treatment (low+high) groups, but not in the untreated controls. Significant within-group reduction in <i>E. coli</i> load in both treatment groups after 10 days of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> low dose, p < 0.01; high dose p < 0.0001; level of 95%, but not in the untreated controls p = 0.72. <p>(2 RCT; n= 369) No serious adverse effects. (1 RCT; n= 319) serious adverse events occurred equally between groups → not related to treatment received in the trial</p>	<p>Further adequately powered, well-conducted randomised clinical trials are necessary</p> <p>outpatient settings</p>		
Zhang 2021 [32] 34339776	systematic review / Meta Analysis	Efficacy of non-carbapenem β-lactam/ β-	N= 1612 adult patients (> 18 years	BLB-LIs	carbapenems	efficacy outcomes non-carbapenem BLBLIs versus carbapenems (TOTAL)	BLBLIs were not inferior to carbapenems, with higher microbiological success, indicating an effective	Funding: This work was supported by the National Natural Science Foundation of	2a RoB: low

	<p>USA/Korea/Turkey/Singapore/India</p> <p>N= 3 RCTs, n= 7 cohort studies</p> <p>Search date: January 1979 to December 2020.</p>	<p>lactamase inhibitors (BLBLIs) versus carbapenems for the treatment of urinary tract infections (UTIs) caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE)</p>	<p>old) with a diagnosis of UTI, cUTI, cystitis or pyelonephritis due to ESBL-PE</p>			<p>-Clinical success (N= 7 studies) - Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 0.99; (95% CI 0.96-1.03) $I^2 = 18\%$, P = 0.71; <p>-Microbiological success (6 studies) Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 1.06; (95% CI 1.01-1.11) P = 0.01, (n=1RCT \rightarrow slightly higher in BLBL) RR = 1.32, (95% CI 1.13-1.55) P = 0.0006. <p>- Clinical and microbiological success (N= 4 studies) - Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 0.97; (95% CI 0.90-1.05) $I^2 = 0\%$, P = 0.46 <p>-mortality (n= 6 studies) Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 0.63; (95% CI 0.30-1.32) $I^2 = 31\%$, P = 0.22. <p>Subgroup: <u>Clinical success</u> (n= 3 articles) PTZ + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 1.01 (95% CI 0.96-1.06) $I^2 = 0\%$, P = 0.76; <p>(n= 2 articles) CAZ-AVI</p>	<p>alternative non-carbapenem option for the treatment of UTIs caused by ESBL-PE. More high-quality and large-scale RCTs are required to further validate these findings.</p> <p>Slightly higher rate of microbiological success in BLBLI group was mainly attributed to the efficacy of ceftazidime/avibactam based on a single RCT.</p>	<p>China [81770 0 04 and 82073894] and the Cultivation Project of PLA General Hospital for Distinguished Young Scientists [2020-JQPY-004].</p> <p>Competing interests: None declared.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>+ carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.01, (95% CI 0.95-1.07) • $I^2 = 0\%$, $P = 0.79$; <p>(n= 2 articles) other BLBLIs + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.94, (95% CI 0.80-1.10), $P = 0.43$ <p>(n= 2) Heterogeneity in the other BLBLIs group ($P = 0.03$, $I^2 = 79\%$).</p> <p><u>Microbiological success</u> (n= 4 studies) for PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.99, (95% CI 0.96-1.02) • $P = 0.55$; $I^2 = 0\%$ <p>(n= 1 study) CAZ-AVI + carbapenems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1.32, (95% CI 1.13-1.55) • $P = 0.0006$ <p>Heterogeneity: not applicable (n=1 study) for other BLBLIs + carbapenems,</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.83 (95% CI 0.46-1.51) • $P = 0.55$. <p>Heterogeneity: not applicable</p> <p><u>Clinical and microbiological success</u> (n= 4 studies) PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR =0,97 (95% 0.90-1.05) 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • $I^2=0\%$, $P = 0.46$ <p>Mortality: (n= 4) PTZ+ carbapenems</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR =0.63 (95% 0.30-1.32) • $I^2 = 31\%$, $P = 0.22$ <p>CAZ-AVI + carbapenems (n= 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR & 95% not estimable <p>heterogeneity not applicable</p> <p>for other BLBLIs + carbapenems (n= 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR & 95% not estimable • heterogeneity not applicable 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Schlüsselfrage									
Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Allameh 2016 [41] 27162800	Systematic review n=22 interventional studies (n=8 human studies of these n=6 on children; n=14	Pyelonephritis is an inflammatory process, and oxidative stress plays a major role in it. Anti-inflammatory or antioxidant therapy given concomitantly with antibiotics should lower the risk of postpyelonephritic scarring. As the lack of review studies in the use of antioxidants in	Any type of subjects	Antioxidant drug	Not defined.	<i>In the following only the human studies are presented that included adults.</i> <u>Gordiushina 2013</u> (Article in Russian; PMID: 21678656) <ul style="list-style-type: none"> • Antioxidant: Cytoflavin • Effective in reducing oxidative stress (following 2 remarks 	Studies show that antioxidants are capable of reducing oxidative stress and can be used effectively along with antibiotics to reduce the scar formation.	No study protocol; no detailed information on the search strategy; the literature search is not reproducible; no additional methods to database search in order to	3a - RoB: high

	<p>animal studies)</p> <p>Search period: not specifically stated presumably up to 2015</p>	<p>urinary tract infections was detected, this study was designed</p>			<p>correspond almost verbatim to those of the abstract!!!)</p> <ul style="list-style-type: none"> The antioxidant drug cytoflavin in combination with basic therapy reduces the intensity of lipid peroxidation processes with retention of the antioxidant status in patients with chronic pyelonephritis. The proposed treatment normalizes the ratio of blood plasma phospholipid fractions and erythrocytes membranes. <p><u>Ushakova 2004</u> (Article in Russian; PMID: 15199807; n=67 subjects with acute obstructive pyelonephritis complicated by urosepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antioxidant: Perfluoran (following last review-comments are an exact copy of the abstract) surgical manipulations aiming at recovery of urodynamics and normalization of hemodynamic indices of the kidney are accompanied by development of reperfusion syndrome of the affected and contralateral kidney. Use of perfluoran in this situation promotes rapid compensation of gas transport disturbances, stabilization of the 		<p>identify relevant reports or grey literature; no detailed information on the study selection process and the data extraction process; no assessment of the study quality; for the 2 human studies considering adults only the information presented in the abstract of the original papers are reported</p> <p><u>Funding</u> The research project was conducted and sponsored by Shahid Beheshti School of Pharmacy, Tehran, Iran.</p> <p><u>Conflict of interest</u> There are no conflicts of interest reported.</p>	
--	--	---	--	--	---	--	--	--

						<p>equilibrium in the system prooxidants-antioxidants, regress of pyoinflammatory reactions, earlier recovery of functions of a more affected kidney and antiischemic protection of the contralateral organ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiischemic and membrane-stabilizing actions of perfluoran make this drug adequate for use in patients with complicated renal infection. 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage 5									
Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
<p>Alfaresi et al. 2019 [42]</p> <p>DOI: 10.2174/1874285801913010193</p>	<p>Systematic Review and Meta-Analysis</p> <p>N= 20 RCTs*</p> <p>Turkey, USA, Spain, UK, Jerusalem, NL, Europe, France, Italy, Belgium</p> <p>Search date: up to</p>	<p>This current meta-analysis and systematic review evaluate the use of single-dose Fosfomycin-Trometamol (FMT) versus alternative antimicrobial regimens in the management of uncomplicated LUTI.</p>	<p>N=3779 patients with uncomplicated LUTIs (any age group or gender)</p>	<p>single-dose fosfomycin or FMT as monotherapy</p>	<p>other antimicrobials. (Ciprofloxacin, Nitro-furantoin, TMP, Cephalixin, Norfloxacin, Amoxicillin, Pipemidic acid, Amoxicillin/clavulanic (acid), Pefloxacin, Netilmicin, Trimethoprim, Cotri-moxazole)</p>	<p>Main outcome: Clinical Outcome success rate Clinical Response: <u>Single-dose Fosfomycin vs. Alternate Antibiotic Regimens</u> N= 2886 patients (8 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, 0.957 (95% CI, 0.717-1.276); p=0.764 <p>→ sensitivity analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, 1.53 (95% CI, 1.05-2.38); p=0.04 <p>Microbiological Eradication <u>Single-dose Fosfomycin vs. Alternate Antibiotic</u></p>	<p>No significant difference between single-dose FMT and the commonly prescribed antibiotic regimens in LUTI treatment outcomes such as clinical improvement and microbial eradication. →Single-dose fosfomycin is an effective treatment modality for (women age 18 years and older with acute) uncomplicated LUTI.</p> <p>Optimal antimicrobial treatment duration for uncomplicated LUTI</p>	<p>*Number and design of eligible studies is unclear. Text says N=19 but Table 1 presents n=20 eligible studies. Furthermore, no precise information about amount of observational or RCTs.</p> <p><u>Funding</u> None</p> <p><u>Conflict of interest</u></p>	<p>1a - RoB: high</p>

	June 2018.					<p><u>Regimens</u> N= 3779 (20 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, 1.026 (95% CI, 1.250-0.798); p=0.798 <p>→ sensitivity analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR, 1.53 (significant) (95% CI, 1.05-2.38); p=0.04 <p>Overall Outcome <u>Single-dose Fosfomycin</u> <u>Versus</u> <u>Alternate Antibiotic Regimens for LUTI Treatment</u></p> <p>N= 3779 (n=20 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 1.003 (95% CI, 0.853-1.181); p=0.967 <p>→ sensitivity analysis: OR 1.53 (95% CI, 1.05-2.38); p=0.04</p>	<p>depends on a host of factors. Short (1–3 days) therapy: most effective in young, non-pregnant women with symptoms less than 7 days and without a recent history of failed treatment. Short courses-therapy: associated with worse outcomes in uncomplicated LUTIs caused by Staphylococcus saprophyticus.</p> <p>Single-dose regimens: no standard of care as many antimicrobials, especially the beta-lactam group, have reduced efficacy when prescribed as a single dose, even in the case of suprathereapeutic doses. UTI symptoms often persist beyond a single day of treatment, which may produce anxiety in patients who fear that their antimicrobial treatment course is inadequate.</p> <p>Results of small clinical trials: clinical cure and microbial eradication with FMT is equivalent to comparable antibiotic agents, such as norfloxacin and STX when administered for periods of 1, 3, 5 or 7 days.</p>	<p>None</p> <p>No prospero; inadequate search strategy; whether the a priori targets were met is unclear; Risk of bias has been assessed but reviewers have not incorporated it into findings/ conclusions.</p> <p>Setting: Hospital, multi center</p>	
Hanretty 2018	Systematic review	To demonstrate that shorter	patients with community-	short course single-agent	long course single-agent	<i>Results presented for uncomplicated cystitis</i>	Optimal durations of therapy: dependent on	no study protocol, pre-	1a -

<p>[43] 29679383</p>	<p>n=23 RCTs Search date: up to November 1, 2017</p>	<p>durations of antibiotic therapy are as efficacious as longer durations for many infections,</p>	<p>acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, intraabdominal infections, skin and soft tissue infections, uncomplicated cystitis, and complicated cystitis or pyelonephritis</p> <p>n=1009 patients with complicated cystitis or pyelonephritis</p>	<p>antibiotics</p>	<p>antibiotics</p>	<p>(Hooton 2005, n= 370 women with cystitis) Short-Course: 3 day, amoxicillin/ clavulanate 500 mg/125 mg BID Longer-Course: 3 day, ciprofloxacin 250 mg BID Clinical cure:</p> <ul style="list-style-type: none"> 58% (amoxicillin/ clavulanate) vs 77% (ciprofloxacin) (p<0.001) <p>Microbiologic cure at 2 wks:</p> <ul style="list-style-type: none"> 76% (amoxicillin/ clavulanate) vs 95% (ciprofloxacin) (p<0.001) <p>(Hooton 2012; N= 300 women with cystitis) Short Course: 3 day, cefpodoxime-proxetil 100 mg BID // Longer Course: 3 day, ciprofloxacin 250 mg BID Clinical cure at day 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> 82% (cefpodoxime) vs 93% (ciprofloxacin) [11%; 95% CI 3 to 18] <p>Clinical cure at first follow-up visit after treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> 88% (cefpodoxime) vs 93% 	<p>antibiotic selection.</p> <p>Durations of therapy of 5 days for nitrofurantoin, 3 days for fluoroquinolones and trimethoprim/ sulfamethoxazole, and 1 day for fosfomycin are sufficient.</p> <p>Although IDSA guidelines recommend a range of 3–7 days when using a beta-lactam, 3-day regimens were found to be less efficacious than ciprofloxacin in two of the aforementioned studies and similar to trimethoprim/sulfamethoxazole in another.</p> <p>If using a beta-lactam in uncomplicated cystitis, the longer duration of 7 days may be warranted.</p>	<p>defined population was changed, only one database used, complete search strategy not reported, no additional hand search, no risk of bias assessment</p> <p>Conflict of interest JCG has received research grants from Merck; served as a consultant for Achaogen, Allergan, Astellas, Cempra, Cidara, CutisPharma, Merck, Paratek, Shionogi, Tetrphase, Theravance, and The Medicines Company; and serves on speakers' bureaus for Allergan, Astellas, Merck, and The Medicines Company</p> <p>Funding None.</p>	<p>RoB: high</p>
--------------------------	--	--	---	--------------------	--------------------	---	--	--	------------------

						<p>(ciprofloxacin) [5%; 95% CI _1 to 12]</p> <p>(Gupta 2007, n= 338 women with cystitis) Short C.: 3 day, trimethoprim/ sulfamethoxazole 800 mg/ 160 mg BID Longer C.: 5 day, nitrofurantoin 100 mg BID Clinical cure at day 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> 79% (3 day) vs 84% (5 day) [_5%; 95% CI _13 to 4] <p>Early clinical cure:</p> <ul style="list-style-type: none"> 90% (3 day) vs 90% (5 day) [_0.2%; 95% CI _7 to 7] <p>(Kavatha 2007, n= 163 women with cystitis) Short C.: 3 day, cefpodoxime-proxetil 100 mg BID // Longer C.: 3 day, trimethoprim/ sulfamethoxazole 800 mg/ 160 mg BID Clinical cure at end of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> 98.4% (cefpodoxime) vs 100% (trimethoprim/ sulfamethoxazole) <p>Microbiologic cure at end of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> 98.4% 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						(cefepodoxime) vs 100% (trimethoprim/ sulfamethoxazole)			
						Short-course therapy in cystitis, the concentration-dependent nature of fluoroquinolones may give them a natural advantage over time-dependent beta-lactams in cystitis given the high concentrations achieved in the bladder.			
Lyu, 2020 [44] 31885707	Systematic review with meta-analysis n=8 RCTs Search date: December 2018	To determine the efficacy and safety of Sanjin tablets combined with antibiotics for the treatment of patients with acute lower urinary tract infections and to evaluate the quality of evidence.	n= 790 patients with acute lower urinary tract infections	Sanjin tablet combined with antibiotics (levofloxacin, gatifloxacin, oxyfluoxacin)	Sanjin tablet Placebo combined with antibiotics (levofloxacin, gatifloxacin, oxyfluoxacin)	Cure rate <u>Total</u> (n=7) • Sanjin+antibiotics: 297/365 • Antibiotics: 236/344 RR=1.17 (95% CI: 1.08-1.28, I ² =0%); p=0.0002 <u>Sanjin+gatifloxacin vs. gatifloxacin</u> (n=3) • Sanjin+gatifloxacin: 79/106 • gatifloxacin: 61/106 RR=1.30 (95% CI: 1.07-1.57, I ² =0%); p=0.009 <u>Sanjin+levofloxacin vs. levofloxacin</u> (n=4) • Sanjin+levofloxacin: 218/259 • levofloxacin: 175/238 RR=1.13 (95% CI: 1.04-1.24, I ² =0%); p=0.006 Total effective rate (n=3) • Sanjin+levofloxacin: 177/187	Compared with the effects of antibiotics treatment, Sanjin tablets combined with antibiotics improved the cure rate, total effective rate and bacterial clearance rate, and decreased the recurrence rate. In addition, no serious adverse reactions were observed in patients with acute lower urinary tract infections.	unclear which languages be in accordance with the inclusion criteria: <i>The potential publication bias may be due to the high proportion of published positive results in China. All of the studies included in the present meta-analysis are written in Chinese, which may cause linguistic publication bias.</i> no additional hand search, complete search strategy not reported, no	1a - RoB: high

						<ul style="list-style-type: none"> levofloxacin: 141/166 RR=1.11 (95% CI: 1.03-1.19, I²=29%); p=0.005 <p>Recurrence rate (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sanjin+antibiotics: 4/115 Antibiotics: 10/86 RR=0.35 (95% CI: 0.13-0.97, I²=0%); p=0.04 <p>Bacterial clearance rate (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sanjin+antibiotics: 40/50 Antibiotics: 30/55 RR=1.41 (95% CI: 1.09-1.84, I²= 0%); p=0.009 <p>Incidence of adverse reactions (n=4 RCTs) mainly reported: nausea and stomach discomfort</p> <ul style="list-style-type: none"> Sanjin+antibiotics: 14/225 Antibiotics: 21/205 RR=0.61 (95% CI: 0.32-1.17, I²=11%); p=0.14) 	<p>information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment</p> <p><u>Conflict of interests</u> None.</p> <p><u>Funding</u> supported by The National Key Research and Development Program of China (grant no. 2018YFC1707400).</p>		
Pinart, 2017 [45] 28341436	Systematic review with meta-analysis n= 23 RCTs Search date: up to April 2016 Studies were conducted in: Denmark,	To compare the efficacy and safety of different pivmecillinam regimes for uncomplicated lower UTIs.	n=5637 patients with uncomplicated lower UTIs <ul style="list-style-type: none"> men (n=93) women (n=5544) 	Pivmecillinam	<ul style="list-style-type: none"> Cephalexin Sulfamethizole Sulfadiazine Trimethoprim Ampicillin Nalidixic Co-trimoxazole Placebo Different dosages of Pivmecillinam 	<p>Clinical cure <u>Short-term</u></p> <ul style="list-style-type: none"> high vs. moderate total dosage (n=2 studies, 818 patients): RR=1.01 (95% CI: 0.90-1.14, I²= 0%); p = 0.813 high vs. low total dosage (n=1 study, 125 patients): MD=0 (95% CI: -0.44-0.45); p = 1 within-dosage groups comparisons (high vs. moderate): no statistically significant 	There is insufficient evidence to support the use of an optimal combination of dosage, frequency, and duration of Pivmecillinam therapy for the treatment of uncomplicated lower UTI.	<p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> This work was supported by Leo Pharma, which assigned an unrestricted grant to the "Deutsche Gesellschaft für Urologie" to conduct this work. The sponsor had no</p>	1a - RoB: low

	Finland, Germany, Japan, Netherlands, Sweden, United Kingdom					<p>result</p> <ul style="list-style-type: none"> • within-dosage groups comparisons (low): not possible due to a lack of data <p><u>Long-term</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. moderate total dosage (n=1 study, 487 patients): RR=1.09 (95% CI: 0.96-1.23); p = 0.174 • within-dosage groups comparisons (high vs. moderate): no statistically significant result • within-dosage groups comparisons (low): not possible due to a lack of data <p>Bacteriological cure</p> <p><u>Short-term</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. moderate total dosage (n=2 studies, 691 patients): RR=1.05 (95% CI: 0.99-1.10, I2= 0%); p = 0.056 • high vs. low total dosage (n=2 studies, 124 patients): RR=1.02 (95% CI: 0.89-1.18, I2= 35%); p = 0.759 • within-dosage groups comparisons (2800 vs 2400 mg): n=1, 530 patients; RR 1.12 (95% CI 1.04-1.2); p = 0.001 <p><u>Long-term</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. moderate 		<p>role in the study design, data selection, or analysis and interpretation of the results, and the interaction rules have been documented in an official contract.</p> <p>Two studies included pregnant women.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>total dosage (n=1, 523 patients; RR 1.05 (95% CI 0.98-1.13); p = 0.131</p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. low total dosage (n=1, 53 patients; RR 1.13, 95% CI 0.91-1.40); p = 0.247 • within-dosage groups comparisons (4200 vs 3600 mg): n=1, 240 patients; RR 1.08 (95% CI 1.00-1.18); p = 0.045 <p>Re-infection</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4200 mg vs 8400 mg Pivmecillinam (n=2 studies, 129 patients): RR=0.62 (95% CI: 0.08-4.61, I2 = 0%); p = 0.639 • 4200 mg vs 3600 mg Pivmecillinam (n=1, 221 patients): RR=4.29 (95% CI: 0.20-88.31) p = 0.346 <p>Relapse</p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. moderate total dosages (n=1 study, 48 patients): RR=0.28 (95% CI: 0.06-1.26); p = 0.097 • high vs. low total dosage (two studies, 161 patients; RR=1.24 (95% CI: 0.57-2.70, I2= 37%); p = 0.579 <p>Clinical failure</p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. moderate Pivmecillinam (n=1 study, 657 patients): 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>RR=0.94 (95% CI: 0.76-1.16); p = 0.548;</p> <ul style="list-style-type: none"> • high vs. low Pivmecillinam (n=1 study, 70 patients) RR=0.53 (95% CI 0.14-1.95), p = 0.339 • within-dosage groups comparisons (2800 vs 2400 mg): n=1, 440 patients; RR 0.80 (95% CI 0.63-1.02); p = 0.066 • within-dosage groups comparisons (8400 vs 4200 mg): n=2, 129 patients; RR 1.68 (95% CI 0.51-5.52, I²= 0%); p = 0.395 • within-dosage groups comparisons (4200 vs 3600 mg): n=2, 281 patients; RR 1.31 (95% CI 0.59-2.90, I² = 0%); p = 0.508 <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • main adverse event: gastrointestinal discomfort, mainly nausea, diarrhea, and abdominal pain (17/22 studies; 77.3%) • vaginitis/vaginal candidiasis (7/22 studies, 31.8%) • skin rash (7/22 studies, 31.8%) • headache (6/22 studies, 27.3%) 			
Angelescu et al. 2016 [28]	Systematic Review N= 4 RCTs	Information on the benefits and harms of antibiotic	n= 454 pregnant women with ASB	For 1. & 2.: Any ASB screening strategy	For 1. & 2.: • No ASB screening, but treatment if	No eligible studies that investigated the benefits and harms of screening for ASB versus no	The available data did not allow conclusions to be drawn on adverse events, as in one study	Fund:? Interest:?	1a RoB: low

<p>2780670 9</p>	<p>Publikation szeitraum: inception until 2015</p> <p>USA, GB, NL</p>	<p>treatment for women with ASB: 1. Assess the patient-relevant benefits and harms of screening for ASB versus no screening; 2. Compare the benefits and harms of different screening strategies; 3. in case no reliable evidence on the overarching screening question was identified, to determine the benefits and harms of treatment of ASB.</p>		<p>followed by treatment, if necessary</p> <p>For 3.: Any treatment for ASB (Antibiotics)</p>	<p>symptoms of UTI occur (question 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Any other ASB screening strategy followed by treatment, if necessary (question 2) <p>For 3.: No treatment or placebo</p>	<p>screening or that compared different screening strategies.</p> <p>Antibiotics with no treatment/placebo pyelonephritis (1 RCT →study from 1969!; n= 163 analyzed patients) - 6 % vs. 23 %; - OR = 0.21, (95 % CI 0.07-0.59) - p = 0.002</p> <p>pyelonephritis (n= 1→study from 2015; n= 85) - 0 % vs. 2.2 %; - OR = 0.37, (CI 0.01- 9.25), - p = 0.515</p> <p>lower UTI (1 RCT →study from 1960!; n= 100 patients) - 6 % vs. 40 %; - OR = 0.10, (95 % CI 0.03-0.35) - p < 0.001</p> <p>lower UTI during pregnancy (n= 1→study from 2015; n= 85) -10 % vs. 18 %; - POR = 0.53, (CI 0.16- 1.79), - p = 0.357.</p> <p>Preterm birth (<37 weeks of gestation) (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): - 5.0 % vs. 4.4 %, - POR= 1.13, (CI 0.15- 8.35), - p = 0.975</p>	<p>the event rate in the control group was not clearly stated, while no events (1 RCT) or very few (1 RCT) occurred in the other two studies (see Table 4). We therefore could not determine the risk of adverse events under antibiotic treatment, placebo or no treatment.</p> <p>The available evidence is limited to four treatment trials (problems: 3 methodological shortcomings and questionable „current medical-applicability“; 1 low-risk-ofbias trial). Consequently, no conclusions can be drawn on whether the benefits of screening for ASB outweigh the potential harms. → No reliable evidence supports routine screening for ASB in pregnant women.</p>	<p>Total number of randomised participants is unknown →lack of data in one study.</p> <p>Data were insufficient to determine the risk of harms. As three of the four studies were conducted several decades ago and have serious methodological shortcomings, the applicability of their findings to current health care settings is likely to be low. The recent high- quality RCT was stopped early due to a very low number of primary outcome events, a composite of preterm delivery and pyelonephritis. Therefore, the results did not show a benefit of treating ASB.</p>
----------------------	---	--	--	--	---	--	---	--

						<p>(1 preterm birth event considered patient-relevant, i.e. preterm birth < 32 weeks in the interventional arm).</p> <p><u>Infant morbidity</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): Event rates, in general, were low & did not reveal any statistically significant difference between study groups.</p> <p><u>Perinatal mortality</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): difference was not statistically significant: only one case in the interventional arm.</p> <p>Adverse Events: N=0 →zero further predefined patient-relevant outcomes such as symptoms linked directly or indirectly to UTI, birth weight < 1500 g, health-related quality of life, and psychosocial functioning.</p> <p><u>pre-eclampsia</u> (n= 1 study; n= 85 patients→study from 2015): - 5 % vs. 2.2 %, - POR = 2.24, - CI 0.23–22.22, - p = 0.596).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Schulz, 2022 [46] 34995367</p>	<p>systematic review and meta-analysis n= 9 RCTs search date: until August 2021 NZL, USA, Austria, Italy, Slovakia, Turkey, Spain</p>	<p>To verify whether the use of antibiotic therapy in a single dose when compared with multiple doses in lower tract urinary infections during pregnancy is effective to obtain microbiologic cure.</p>	<p>n= 1063 pregnant women with microbiologic confirmation /clinical suspicion of ABU or lower UTI with no complications</p>	<p>(n = 554) antibiotic therapy in a single dose (co-trimoxazole, ampicillin plus pro-benecid, amoxicillin, fosfo-mycin trometamol)</p>	<p>(n = 509) antibiotic therapy with multiple doses (Co-trimoxazole, ampicillin, pipemidic acid, ceftibuten, cefuroxime axetil, amoxicillin clavulanate).</p>	<p>Outcome measurements Primary outcome: microbiologic efficacy (n= 9 RCTs; 1063 patients): <u>TOTAL: multiple-day (n= 509) use of antibiotics vs. single-dose (n= 554) treatment:</u> statistically similar results in reaching culture cure. <ul style="list-style-type: none"> OR 1.02 (95% CI 0.73–1.44, I²= 1%); p= 0.43 microbiologic efficacy (n= 5 RCTs; 637 pregnant women) <u>Fosfomycin (n= 327) vs. other antibiotics (n= 310)</u> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.18 (95% CI 0.71–1.98, I² = 0%); p= 0.82 Secondary outcomes: <u>recurrence rates of UTI after 1 month of microbiologic cure (2 RCT):</u> no statistically significant difference. <u>recurrence in the fosfomycin single-dose group versus 8 in the amoxicillin-clavulanate 7-day group (1 RCT):</u> <ul style="list-style-type: none"> RR = 0.13 (95% CI 0.02–0.81); p=0.045 </p>	<p>Use of single-dose treatment for lower tract urinary infections during pregnancy can be recommended, especially using fosfomycin. Giving consideration to the other outcomes of interest, the majority of the data reported found no statistically significant difference in the recurrence of urinary infections between single-dose antibiotic therapy and multiple-day courses, suggesting a similar acquired protection for at least a month. The studies selected lack information regarding preterm birth and development of pyelonephritis, outcomes that could provide further clinical efficacy measures.</p>	<p><u>Conflict of Interest</u> None. <u>Funding</u> ? no prospero therefore compliance with the a priori analyses is not comprehensible <u>Limitations</u> The RCTs included assessed different antibiotics at multiple doses as intervention groups, and also different agents at different doses and periods in the control groups; therefore, the comparator group was very variable, although this does not indicate statistical heterogeneity. Besides, the period of follow up and detection of microbiologic cure varied among the</p>	<p>1a - RoB: high</p>
---------------------------------------	---	---	---	--	--	---	---	--	---------------------------

						<p>(1 RCT): higher recurrence rate in the single-dose treatment group (not reporting the association measure).</p> <p>(1 RCT): preterm delivery and pyelonephritis: no statistically significant difference between both treatment groups. Most commonly reported adverse effect (n= 6 studies) diarrhea single-dose fosfomycin group: 10.7% amoxicillin-clavulanate-group: 11.1% cefuroxime axetil-group: 6.9% (no statistically significant differences among the groups)</p>		<p>studies. The variability of the mean gestational age for the pregnant women included in the selected studies is a possible source of bias.</p> <p>No forest plots concerning secondary outcome.</p>	
<p>Cai et al. 2020 [21] 31651226</p>	<p>Systematic Review and Meta-Analysis</p> <p>N= 15 RCTs</p> <p>Studies conducted in: ?</p> <p>Search date: probably inception - Oct 2018</p>	<p>Comparing the effectiveness and safety profile of fosfomycin vs comparator antibiotics in women with acute uncomplicated cystitis.</p>	<p>n= 2.295 adult female patients older than 18 years old with microbiologically confirmed and/or clinically suspected acute uncomplicated cystitis who were randomized to receive treatment with FT or a comparator</p>	<p>fosfomycin (3 gm single-dose)</p>	<p>comparator antibiotics (fluoroquinolones, Norfloxacin, cipro-floxacin, Trimethoprim, cotri-moxazole, nitrofurantoin, b-lactams (cephalexin, amoxicillin), ofloxacin/ cotrimoxazole, trimetho-prim)</p>	<p>Primary ends: clinical resolution (11 RCTs; 1.976 patients) <u>women with cystitis</u> (fosfomycin vs. other antibiotic agents):</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 1.04 (95% CI 0.89-1.21, I²= 33%); p= 0.62 <p>Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.16, (95% CI 0.91-1.49); p=0.13 <p>microbiological eradication (n= 14 RCTs; 2,052 patients) <u>women with cystitis</u> (fosfomycin vs. other</p>	<p>Single dose oral fosfomycin trometamol is equal to comparator regimens in terms of clinical and microbiol. effectiveness and safety in women with microbiologically confirmed and/or clinically suspected, acute uncomplicated cystitis. It is associated with high patient compliance.</p> <p>No significant difference in reported adverse effects between fosfomycin and comparator antibiotics.</p>	<p><u>Financial interest</u> and/or other relationship with Zambon, MSD, Pfizer and Astellas</p> <p><u>Fund</u> ?</p> <p>NO pregnant women not including postmenopausal women!</p> <p>We considered only women with uncomplicated</p>	<p>1a - RoB: high</p>

			antibiotic agent used to treat UTIs.		<p><u>antibiotic agents</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.99 (95% CI 0.81-1.20, I²=35%); p=0.88 <p><u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.03, (95% CI 0.83-1.30); p=0.09 <p>Safety outcome/ adverse effects (= any adverse event reported at any time during the study period.) (11 RCTs; 1.816 patients →does not fit to figure 4)</p> <p><u>women with cystitis treated with fosfomycin vs other antibiotic agents (n= 15; ??? patients):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.98 (95% CI 0.72-1.33, I²= 5%); p=0.91 <p><u>Total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.17, (95% CI 0.86-1.58); p=0.33 	<p>→Most adverse effects (gastrointestinal type) reported for fosfomycin were transient and single dose therapy seems to have resulted in better patient compliance. No study withdrawals due to adverse events in any compared treatment groups in the 3 trials providing relevant data.</p> <p>Fosfomycin was associated with only limited and transient adverse events, underlining high clinical efficacy with a tolerable safety profile. It is worth highlighting that single dose fosfomycin achieved the same clinical efficacy as comparator antibiotics with longer treatment schedules (single dose vs several days).</p>	<p>UTI to avoid study population heterogeneity and provide a more valid recommendation for everyday clinical practice.</p> <p>Slightly different numbers (RR declared wrongly (→OR)) in the forest plots and text for clinical resolution and microbiological eradication. →Unclear calculation of adverse events.</p> <p>Abstracts presented at scientific conferences were not considered. Search excluded non-English language studies. Embase database was not searched → other relevant information might missed. Search terms were provided but no full search strategy → could not be assessed as to how efficient it</p>
--	--	--	--------------------------------------	--	--	---	--

<p>Cai, T., et al. (2021) [34]</p> <p>35052890</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=3 RCTs</p> <p>Search date: until April 2021</p>	<p>to compare the effectiveness and safety profile of a medical device containing xyloglucan, hibiscus and propolis (XHP) in women with uncomplicated cystitis</p>	<p>n=178 female patients aged >19 years with microbiologically confirmed or clinical suspicion of uncomplicated cystitis who were randomized to receive treatment with a medical device containing xyloglucan (or an equivalent mucoprotectant substance), hibiscus and propolis or placebo or other comparator</p>	<p>xyloglucan, (or an equivalent mucoprotectant substance), hibiscus and propolis or placebo or other comparator</p>	<p>Placebo or other comparator</p>	<p>Primary endpoint: Clinical Success/Cure (n= 3; 178 patients) <u>women with cystitis - Medical device compared to other antibiotic agents:</u> medical device compared to other antibiotic agents: <ul style="list-style-type: none"> OR=0.13 (95% CI: 0.05-0.33, I²=0%); p < 0.0001 Secondary endpoints: Safety outcomes/ Adverse Events (n= 3; 178 patients) <u>women with cystitis - effects of the medical device:</u> adverse effects <ul style="list-style-type: none"> OR 0.14 (95% CI 0.03-0.67, I²=31%); p = 0.001 →most common reported adverse effects were of the gastrointestinal type (abdominal pain, diarrhea)</p>	<p>A medical device containing xyloglucan, hibiscus and propolis is superior to comparator regimens in terms of clinical effectiveness in adult women with microbiologically confirmed or clinical suspicion of uncomplicated cystitis and is associated with a high patient compliance.</p> <p>No clinically significant adverse effects have been reported.</p>	<p>was.</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p>Funnel plots analysis did not suggest the exclusion of any study.</p> <p>no prospero therefore compliance with the a priori analyses is not comprehensible; inadequate search strategy</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>
<p>Konwar et al. 2022 [24]</p> <p>34151754</p>	<p>systematic review and meta-analysis</p> <p>n= 4 RCTs</p> <p>Studies were conducted</p>	<p>Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women</p>	<p>N= ? women with lower uncomplicated UTI and asymptomatic bacteria (ABU) in pregnancy</p>	<p>Oral fosfomycin (Single-dose FOM 3 g) for lower uncomplicated UTI</p>	<p>Oral nitrofurantoin for lower uncomplicated UTI</p>	<p>Efficacy - Microbiological cure: Within 4 weeks post treatment: <u>UNCOMPLICATED UTI Fosfomycin (n=445) vs. nitrofurantoin (n=435):</u> (N= 3 studies; 880 patients)</p>	<p>Single-dose (3 gram) oral fosfomycin treatment was equivalent to the various regimens of nitrofurantoin in terms of clinical efficacy in female patients with uncomplicated UTI as also safety in women</p>	<p><u>Conflict of interest</u> None</p> <p><u>Fund</u> ?</p> <p>Limitation by the significant heterogeneity</p>	<p>1a</p> <p>RoB: low</p>

	<p>in: Belgium, NL, USA, CH-PL- Israel</p> <p>Search date: from inception until November 2020</p>					<ul style="list-style-type: none"> RR 0.95 (95% CI 0.84-1.08, I² = 76%); p=0.47 <p>after 4 weeks post treatment fosfomycin (n=379) vs. nitrofurantoin (n=381) (N= 3 studies; 760 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 1.00 (95% CI 0.88-1.14, I² = 82%); p=0.99 <p>Efficacy – Clinical cure: <u>LOWER UNCOMPLICATED UTI</u> within 4 weeks post treatment fosfomycin (n=476) vs. nitrofurantoin (n=464) (N=2; 940 patients).</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.95 (95% CI 0.81-1.12, I² = 83%); p=0.55 <p>after 4 weeks post treatment fosfomycin (n= 535) vs. nitrofurantoin (n= 523) (N=3 studies; 1058 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.95 (95% CI 0.83-1.09, I²= 80%); p=0.48 <p>Safety: Adverse events (AE): uncomplicated UTI and pregnant females with ABU - fosfomycin (n= 750) vs.</p>	<p>with uncomplicated cystitis. A similar finding was noted regarding the microbiological cure for the above-mentioned populations.</p>	<p>regarding the patient populations. Only 1 study involving pregnant patients reported that no difference was observed between the compared treatment groups. Majority of the included trials were from the nineties. Considerable number of the included trials did not have blinding. Information regarding allocation concealment was also inadequately reported. Our findings are thus susceptible to selection bias and need to be viewed in context.</p> <p>Insufficient search strategy but otherwise everything was well considered.</p> <p>Pregnant women</p>	
--	---	--	--	--	--	--	---	---	--

						<p>nitrofurantoin (n= 747) (N= 4 studies; 1497 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 1.05 (95% CI 0.59–1.87, I²= 64%); p=0.86 <p>Quality of evidence for the safety outcome measures → very low as in addition to wide point estimates, heterogeneity, different doses and duration of nitrofurantoin, the overall result (95% CI) fails to exclude the important benefit or harm.</p>		All 4 RCTs: low RoB	
Parazzini, 2022 [39] 35815191	Systematic review N=7 (Cross-sectional, cohort, case-control studies, clinical trials) including n= 1 →neurogenic bladder and n= 1 →breast cancer FINAL: → 5 paper (1x random.	Effect of D-mannose, alone or in association with other compounds, on the typical symptoms of UTI/cystitis.--> PICO: Is D-mannose effective in the treatment of symptoms of UTI/cystitis	[N= 386 → Excl. 2 Paper:] n= 248 Women with symptoms of low urinary tract infection/cystitis Age-range: >18-65	D-mannose (sometimes given alongside with cranberry extract, Morinda citrifolia fruit extract, pomegranate extract, fructooligosaccharides, lactobacilli, and N-acetylcysteine.)	n= 2 no treatment, n= 3 antibiotic therapy TMP/SMX	Outcome: Reduction of symptoms <u>Porro et al.</u> (text mentioned n= 60 but table 2 presents n= 46 women, acute cystitis and rUTI-history, random. cross-over trial) <u>trimethoprim/sulfamethoxazole or oral D-mannose three times a day group, for 2 weeks:</u> Before D-mannose vs. After D-Man →Mean score VAS: <ul style="list-style-type: none"> Suprapubic pain: 4.1 (1.1) vs. 2.2 (0.5) Frequent voiding: 7.1 (1.1) vs. 4.7 (1.0) Urgency: 4.6 (1.1) vs. 2.6 (0.7) 	In women with symptoms of UTI/ cystitis, treatment with D-mannose alone or in association with other compounds is useful for lowering the intensity of symptoms both in the short and middle-term for all typical symptoms, except hematuria. → D-mannose interacts with bacteria to promote UPEC excretion. May explain a faster resolution of symptoms. Biological and clinical explanations of the results are not entirely clear. Observational studies and clinical trials: → D-mannose may be	<u>Competing interests:</u> None. <u>Funding:</u> None. To evaluate the effect of D-mannose on the symptoms of UTI /cystitis, from the studies that presented data on long-term follow-up: only information obtained during the evaluation of first symptoms after study entry were considered.	1b - ROB: high

<p>cross-over trial, 3x prospective uncontrolled, 1x RCT)</p> <p>Search Date: 1990 to January 2022</p> <p>All 5 studies from Italy</p>						<p>→ dysuria, hematuria, overall symptoms: no data</p> <ul style="list-style-type: none"> No adverse events <p><u>Vicariotto et al.</u> (n= 33 premenopausal, nonpregnant women with acute uncomplicated cystitis; prospective observational study) <u>Compound (D-mannose, cranberry dry extract, exopolysaccharides produced by Streptococcus thermophilus ST10, taram gum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, two doses per day for 1 month.)</u> Baseline vs. day 30 → mean score UTI-SAQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suprapubic pain: 1.39 vs. 0.97 Dysuria: 2.03 vs. 1.36 Frequent voiding: 2.18 vs. 1.70 Urgency: 2.15 vs. 1.64 Hematuria: 0.61 vs. 0.58 Overall symptoms: no data <p><u>Domenici et al</u> (n= 43 women with acute cystitis were included;</p>	<p>useful in the treatment of UTI/cystitis symptoms. Its non-pharmacological, non-metabolic, non-bacteriostatic or bactericidal, but biomechanical mechanism of action, and the fact that it does not affect antibiotic resistance may support the use of D-mannose in the treatment of UTI/cystitis..</p>	<p>1.limited data: no opportunity for detailed analysis of the role of different doses of D-mannose or the effect of D-mannose alone or in association with other compounds. 2. Most data were derived from uncontrolled studies. 3. These findings are based on an extremely limited number of studies with small sample sizes. 4. Heterogenous population 5. Methods concerning evaluation of the symptoms differed →comparison among studies of the magnitude of the effect of D-mannose is not feasible 6. Most studies conducted in Italy</p>	
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--

					<p>observational prospective study.) <u>D-mannose: twice daily for 3 days and then once a day for 10 days</u> Baseline vs. Day 15 → mean score UTI-SAQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 1.47 (0.95) vs. 0.15 (0.36) • Dysuria: 1.60 (±1.00) vs. 0.31 (0.47) • Frequent voiding: 2.16 (1.52) vs. 0.60 (0.63) • Urgency: 1.73 (0.92) vs. 0.23 (0.43) • Hematuria: 0.34 (0.90) vs. 0.10 (0.45) • Overall symptoms: no data <p>Puigliese et al (n= 33 women (mean age 38.1±11.2 years) with urinary symptoms suggestive of an UTI; conducted study) <u>D-mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics twice daily for 5 days and then once a day for 10 days. Antibiotics: permitted on a clinical basis.</u> No adverse events were reported. Baseline vs. 15 days →</p>	<p>The two from 5 trials had a low risk of bias according to the Cochrane risk of bias tool → risk of bias has been assessed but reviewers have not incorporated it into findings/ conclusions</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>mean score ACSS: →No data: Suprapubic pain, dysuria, frequent voiding, urgency, Hematuria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall symptoms: 11.5 (95% CI 10.5-12.6) vs. 4.9 (95% CI 4.0-5.9); p<0.0001 • Differential symptoms (i.e., lower back pain, vaginal discharge, urethral discharge, fever, and chills: 3.1 (95% CI 2.6-3.6) vs. 0.6 (95% CI 0.3-0.9); p<0.0001 • QoL mean score: 7.2 (95% CI 6.7-7.7) vs. 4.0 (95% CI 3.3-4.6); P<0.0001 • No adverse events <p><u>Rădulescu et al</u> (n= 93 non-pregnant healthy women (mean age of 39.77±10.36 years) with uncomplicated lower UTI; randomized study) <u>Antibiotics alone or in association with D-mannose plus cranberry extract for 7 days.</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>Baseline vs. 7 days → mean score 3 degrees questionnaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprapubic pain: 72.9 (35/48) vs. 2.1 (1/48) • Dysuria: 60.4 (29/48) vs. 0% (0/48) • Frequent voiding: 85.4 (41/48) vs. 2.1% (1/48) • Urgency: 89.6% (43/48) vs. 0% (0/48) • Hematuria: 10.4% (5/48) vs. 0% (0/48) • Overall symptoms: no data <p>Co-administration of D-mannose plus cranberry extract: no statistically significant differences in symptoms, except for urinary urgency/pollakiuria (P=0.024).</p>			
Porreca 2021 [25] 33535221	Systematic review n=9 RCTs search date: up to May 6, 2020	The aim of the current paper is to provide an updated systematic review of RCTs to investigate the clinical and microbiological efficacy of nitrofurantoin compared to other antibiotics	N=3154 (calculated!) women with uncomplicated UTI	Nitrofurantoin	Antibiotic (n=5) • Trimethoprim-sulfamethoxazole (n=4) • fosfomycin (n=3) • Oral ciprofloxacin (n=1) • Trimethoprim (n=1) • Cefadroxil (n=1)	<p>Symptomatic/Clinical Cure</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical cure rates in nitrofurantoin ranged from 51 to 94% • significantly higher clinical cure rate in patients treated with nitrofurantoin (n=1, placebo) <p><u>Nitrofurantoin vs fosfomycin</u> (n=3)</p>	Although no firm conclusions can be made based on the current base of evidence, the studies generally suggest that nitrofurantoin is at least comparable to other common uncomplicated UTI treatments in terms of clinical and bacteriological cure. Furthermore, recent	no additional hand search, complete search strategy and number of patients of the included studies not reported, unclear, if younger women are also included in the data synthesis	1a - RoB: high

		or placebo.			<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin (n=1) • Ofloxacin (n=1) <p>Placebo (n=1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • significantly higher with nitrofurantoin (n=2) • no differences (n=1) <p><u>Nitrofurantoin vs. trimethoprim-sulfamethoxazole</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Nitrofurantoin vs oral ciprofloxacin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Ofloxacin vs nitrofurantoin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ofloxacin was superior (no statistical test was performed) • many nitrofurantoin patients discontinued because of side effects <p>Bacteriological Cure</p> <ul style="list-style-type: none"> • bacteriological cure rates ranged from 61 to 92% <p><u>Placebo</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly higher bacteriological cure rate in patients treated with nitrofurantoin <p><u>Nitrofurantoin vs fosfomycin</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • significantly higher bacteriological cure rate in patients treated with nitrofurantoin (n=1) • no significant difference (n=2) 	<p>fluoroquinolone warning on side effects represents another reason to prefer other molecules to treat uncomplicated UTI.</p>	<p>(see inclusion criteria from included studies Christiaens, Stein and van Pienbroek) although the inclusion criteria only considered aged over 18, no funnel plot</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p>
--	--	-------------	--	--	---	--	--	--

					<p><u>Nitrofurantoin vs trimethoprim-sulfamethoxazole</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant difference <p><u>Nitrofurantoin vs oral ciprofloxacin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciprofloxacin had statistically significantly higher eradication rates than nitrofurantoin <p><u>Nitrofurantoin vs cefadroxil</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p><u>Nitrofurantoin vs amoxicillin</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p><u>Nitrofurantoin vs trimethoprim</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • higher side effects in patients taking nitrofurantoin compared to cefadroxil, amoxicillin, and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1) • nitrofurantoin fewer side effects than trimethoprim (n=1), co-trimoxazole (n=1), or fosfomycin (n=1) • no differences vs placebo (n=1), trimethoprim-sulfamethoxazole 		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>(n=2), ofloxacin (n=1), ciprofloxacin (n=1), fosfomycin (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> most commonly reported side effects in patients taking nitrofurantoin were gastrointestinal (e.g., nausea or diarrhea) and central nervous system (e.g., headache) symptoms 			
<p>Kim, 2020 [47]</p> <p>32446327</p>	<p>Systematic review with network meta-analysis</p> <p>n=61 RCTs</p> <p>search date: up to Dec 31, 2019</p>	<p>This study was done to reappraise the treatment duration of each antibiotic in current guidelines for acute uncomplicated cystitis to investigate whether the regimen lengths of guideline approved antibiotics could be reduced.</p>	<p>n=20780 women with acute uncomplicated cystitis</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin Fosfomycin Trometamol Pivmecillinam co-trimoxazole trimethoprim fluoroquinolone cephalosporin amoxicillin clavulanate 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotic Placebo 	<p>Clinical response</p> <ul style="list-style-type: none"> All antibiotic therapy regimens were significantly more effective than placebo <p><u>Nitrofurantoin: 5 days vs. 3 days</u> RR: 1.294 (95% CI 0.714-2.244) Quality of evidence: very low</p> <p><u>Pivmecillinam: 5 days vs. 3 days</u> RR: 1.041 (95% CI 0.91-1.193) Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Pivmecillinam: 7 days vs. 3 days</u> RR: 1.095 (95% CI 0.999-1.203) Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Co-trimoxazole: 3 days vs single dose</u> RR: 1.147 (95% CI</p>	<p>Treatment duration of the third-generation and fourth-generation quinolones and pivmecillinam could be shorter than the currently recommended regimens for acute uncomplicated cystitis. For other antibiotics, shorter duration of regimens could be considered, but further research is needed because of the low quality of supporting evidence.</p>	<p>no additional hand search, no information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment, no information about heterogeneity, no funnel plot,</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p>excluded: studies that investigated only women aged 65 years or older</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

					<p>1.008-1.309) Quality of evidence: low</p> <p><u>Trimethoprim: 5 days vs. single dose</u> RR: 0.99 (95% CI 0.862-1.146) Quality of evidence: low</p> <p><u>Fluoroquinolone: 3 days vs. single dose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-generation: RR: 1.044 (95% CI 1.01-1.084) • Third-generation: RR: 0.944 (95% CI 0.939-1.052) • Fourth-generation: RR: 1.024 (95% CI 0.974-1.083) <p>Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Third-generation cephalosporin: 3 days vs single dose</u> RR: 1.039 (95% CI 0.849-1.339) Quality of evidence: very low</p> <p><u>Third-generation cephalosporin: 7 days vs single dose</u> RR: 1.019 (95% CI 0.754-1.385) Quality of evidence: very low</p> <p><u>Amoxicillin and Clavulanic acid: 3 days vs. single dose</u> RR: 0.987 (95% CI 0.879-1.098) Quality of evidence: low</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>Microbial response</p> <ul style="list-style-type: none"> All antibiotic therapy regimens, except the single dose first-generation cephalosporin and nitrofurantoin 3-day regimens, were significantly more effective than placebo <p><u>Nitrofurantoin: 5 days vs. 3 days</u> RR: 1.745 (95% CI 0.96-3.658) Quality of evidence: very low</p> <p><u>Pivmecillinam: 5 days vs. 3 days</u> RR: 1.021 (95% CI 0.903-1.153) Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Pivmecillinam: 7 days vs. 3 days</u> RR: 1.058 (95% CI 0.987-1.145) Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Co-trimoxazole: 3 days vs single dose</u> RR: 1.023 (95% CI 0.954-1.102) Quality of evidence: low</p> <p><u>Trimethoprim: 5 days vs. single dose</u> RR: 1.086 (95% CI 0.939-1.265) Quality of evidence: low</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p><u>Fluoroquinolone: 3 days vs. single dose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-generation: RR: 1.039 (95% CI 1.003-1.076) • Third-generation: RR: 1.028 (95% CI 0.957-1.108) • Fourth-generation: RR: 1.031 (95% CI 0.972-1.094) <p>Quality of evidence: moderate</p> <p><u>Third-generation cephalosporin: 3 days vs. single dose</u></p> <p>RR: 1.329 (95% CI 0.799-2.456) Quality of evidence: low</p> <p><u>Third-generation cephalosporin: 7 days vs. single dose</u></p> <p>RR: 1.057 (95% CI 0.877-1.343) Quality of evidence: low</p> <p><u>Amoxicillin and Clavulanic acid: 3 days vs. single dose</u></p> <p>RR: 0.985 (95% CI 0.894-1.140) Quality of evidence: low</p>			
Wang 2020 [26] 32417205	systematic review and meta-analysis n= 21 RCTs search: inception	Efficacy and safety of single-dose fosfomycin tromethamine (FT) versus other antibiotic agents in women suffering from lower uncomplicated urinary tract	N= 4589* women suffering from lower uncomplicated urinary tract infection (uUTI) and pregnant women with	N=2533 Fosfomycin (3g single dose)	N=2056 other antibiotic agents (Nitrofurantoin, Trimethoprim, Cephalexin, Norfloxacin, Amoxicillin, Ofloxacin, Cotrimoxazole	<p>Clinical resolution of uUTI: <u>single-dose FT vs. other antibiotic agents</u> <u>Total</u> (n= 9; 2122 women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 0.89 (95% CI 0.71-1.10, I²= 22%); p= 0.28 <p>non-pregnant (n= 8;</p>	Single-dose fosfomycin tromethamine produces equivalent clinical outcomes to comparator antibiotics in terms of clinical efficacy and microbiological efficacy. It is therefore clinically effective and safe for women with uUTI and pregnant	<p><u>Competing Interests</u> None.</p> <p><u>Funding</u> This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of</p>	1a - RoB: high

to 01 December 2019 countries:?	infection (uUTI) and pregnant women with uUTI or asymptomatic bacteriuria (ASB).	uUTI or asymptomatic bacteriuria (ASB) and being treated with FT and other antibiotic agents			, Pipemidic acid, Ceftibuten, Cefuroxime axetil, Amoxicillin/ clavulanate, Cefuroxime axetyl)	<p><u>2010 w):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.89 (95% CI 0,71-1.11, I²=35%); P = 0.32 <p><u>pregnant women</u> (n=1; 112 participants):</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.80 (95% CI 0.31-2.04, I²= 0%); p = 0.64. <p>Subgroup analysis based on drug classification:</p> <p><u>Fosfomycin vs. β- lact./cephalo.</u> (n=2; 224 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.18 (95% CI 0.60-2.32, I²= 0%); p= 0.64 <p><u>Fosfomycin vs. quinol.</u> (n= 4; 592 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.83 (95% CI 0.53-1.31, I²= 0%); p = 0.43 <p><u>Fosfomycin vs. sulfon.</u> (n= 1; 190 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.69 (95% CI 0.87-3.29, I²= not applicable); p = 0.12 <p><u>Fosfomycin vs. nitrofur.</u> (n=3; 1116 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.87 (95% CI 0.52-1.48, I²= 62%); p = 0.61. <p><u>Total (n=9; 2122 participants):</u> Fosfomycin vs. other antib.</p>	<p>women with uUTI or ASB, and has higher patient compliance.</p> <p>No serious fosfomycin- related AE. Most frequent AE were mainly gastrointestinal.</p>	<p>China (No. 81870525, 81801429), Taishan Scholars Program of Shandong Province (No. tsqn201909199) .</p> <p>→n=10 of all in- cluded studies: multicentre RCTs!</p> <p>One included study involved non-pregnant women >12 years old</p> <p>No complete search strategy presented, search terms far too narrow; unclear whether 2 independent reviewers assisted in risk of bias error assessment, no funnel plot or sensitivity analysis.</p> <p>*N= 3103 pooled patients (to determine microbiological resolution between uUTI or ASB)</p>
--	--	--	--	--	---	--	--	---

					<ul style="list-style-type: none"> OR 0.94 (95% CI 0.72-1.23, I²= 22%); p = 0.68. <p>Microbiological resolution:</p> <p><u>Total (n= 21; 3103 patients)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.92-1.34, I²= 0%); p = 0.29 <p><u>Non-pregnant women with uUTI (n=13; 2249 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.08 (95% CI 0.87-1.34, I²= 18%); p= 0.48) <p><u>pregnant women with uUTI (n= 3; 277 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.48-2.56, I²= 0%); p = 0.81 <p><u>pregnant women with ASB (n= 5; 577 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.78-2.22, I²= 0%); p = 0.30. <p>Subgroup analysis based on drug classification</p> <p><u>Fosfomycin vs. β-lact./cephalo. (n=7; 686 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.46 (95% CI 0.96-2.19, I²= 0%); p = 0.07 		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p><u>Fosfomycin vs. quinol.</u> (n= 7; 1146 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.98 (95% CI 0.70-1.38, I²= 0%); p = 0.92. <p><u>Fosfomycin vs. sulfon.</u> (n= 3; 270 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.58 (95% CI 0.86-2.90, I²= 0%); p = 0.14 <p><u>Fosfomycin vs. nitrofurantoin (n=5; 1001 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.95 (95% CI 0.69-1.31, I²= 48%); p = 0.76 <p><u>Total (n= 21; n= 3103 participants):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (95% CI 0.92-1.34, I²= 0%); p = 0.29 <p>Safety/ Adverse events: <u>single- dose FT and comparator antibiotics:</u> <u>Total: (n= 15; n= 3201 participants)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.95 (95% CI 0.66-1.37, I²= 41%); p = 0.78 <p><u>Non-pregnant patients (n= 10 RCTs; n= 2624 patients)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.03 (95% CI 0.78-1.36, I²= 0%); p = 0.83 <p>Pregnant patients (n= 5;</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						n= 577 participants) <ul style="list-style-type: none"> OR 0.65 (95% CI 0.11-3.96, I²= 78%); p = 0.64 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Schlüsselfrage 6: Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/ RoB
Cao 2021 [48] 33897441	Systematic review with meta-analysis n=5 RCTs search date: up to January 2021	Our objective was to compare the efficacy and safety of the two drugs in the treatment of UTIs, by performing a meta-analysis of high-quality RCTs that compared levofloxacin and ciprofloxacin.	n=2352 adults with chronic bacterial prostatitis, acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections	Levofloxacin (once a day at 250~750 mg, orally or intravenously)	Ciprofloxacin (twice a day with a total dose of 900–1,000 mg orally or a single dose of 400 mg intravenously)	<i>Results presented for acute pyelonephritis studies (n=2)</i> Clinical success rate <ul style="list-style-type: none"> End-of-Therapy: RR 1.16 (95% CI 0.93-1.46), p=0.19 Posttherapy: RR 1.16 (95% CI 0.86-1.55), p=0.33 Microbial eradication rate <ul style="list-style-type: none"> RR 1.12 (95% CI 0.86-1.46), p=0.41 Adverse events <ul style="list-style-type: none"> RR 0.92 (95% CI 0.45-1.88), p=0.83 no serious adverse event was reported 	There is no significant difference between the 2 drugs in end-of-therapy or posttherapy clinical success rate, microbial eradication rate or adverse event rate.	no study protocol, no information if efforts were made to minimise error in data collection, no funnel plot/sensitivity analyses serious heterogeneity (I ² ≥75%) in the clinical success rate and microbial eradication rate analysis <u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> This work was funded by the National Natural Science Foundation of China (Grant no. 82000721), Post-Doctor Research Project, West China Hospital, Sichuan University (Grant no. 2019HXBH089), Health commission of	1a - RoB: high

								Sichuan province (20PJ036).	
Díaz-Brochero, 2021 [49] 35017105	Systematic review n=7 RCTs search date: up to January 2021 Canada, Japan, Switzerland, United States	To evaluate the efficacy and safety of first-generation cephalosporins for community-acquired complicated upper urinary tract infection in adults requiring hospital care.	n=731 adults with community-acquired complicated upper urinary tract infection n=279 patients with pyelonephritis	First-generation cephalosporin	<ul style="list-style-type: none"> • Second-generation cephalosporin • Third-generation cephalosporin • Fluoroquinolone 	<p><i>Results presented for pyelonephritis studies (n=2)</i></p> <p>Sandberg 1990 <i>definition: acute pyelonephritis as the presence of flank pain and/or costovertebral angle tenderness and fever of 38.0 °C or chills</i></p> <p><u>Cefadroxil vs. norfloxacin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical cure: cefadroxil: 38% norfloxacin: 38% • Microbiological cure: lower probability of microbiological cure with norfloxacin (OR 0.21, 95% CI, 0.07, 0.61) • Relapse: greater probability of relapse with the use of cefadroxil compared with norfloxacin (OR 19.76, 95% CI, 1.12, 349.44) • Reinfection: OR 3.13 (95% CI, 0.13, 78.19) • Adverse events greater probability of non-serious adverse events with cefadroxil compared with norfloxacin with an estimated OR of 2.27 (95% CI, 1.20, 4.28) 	In conclusion, considering that no differences were found in the outcomes of clinical cure, reinfection, and days of hospital stay with first-generation cephalosporins compared with other antibiotic regimens, and given its adequate safety profile and lesser impact in the development of bacterial resistance, this therapy could be postulated as an alternative option in this clinical setting. However, because of the risk of bias and imprecision for several of the analyzed outcomes, the benefits, and harms of using first-generation cephalosporins to treat complicated pyelonephritis should be regarded with caution.	disease inclusion criteria unclear described <u>Conflict of interest</u> Two authors have received research grants from Pfizer, through the International Society of Infectious Diseases. The other authors have no conflict of interests to declare. <u>Funding</u> None. not included: pregnant women <i>no clear differentiation between complicated and uncomplicated pyelonephritis</i>	1a - RoB: high

						<p>Lea 1982 <i>definition: patients with a clinical diagnosis of acute pyelonephritis, without further details of the definition</i></p> <p><u>Cefazolin vs. moxalactam</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Microbiological cure: OR 1.05 (95% CI, 0.16, 6.92) • Relapse: OR of 0.95 (95% CI, 0.14, 6.28) • Reinfection: no re- infection events were reported in either of the groups • Adverse events: OR 0.50 (95% CI, 0.21, 1.21) • Days of hospital stay: 5.7 days of hospital stay for both treatment groups (cefazolin and moxalactam) 			
Chen, 2020 [50] 32131414	Systematic review with meta-analysis n=5 RCTs Search date: up to August 13	This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of sitafloxacin in treating acute bacterial infection.	n=756 patients with acute bacterial infection (pneumonia, complicated urinary tract infections or pyelonephritis)	sitafloxacin • oral (n=4) • intravenous (n=1)	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem (n=1) • Ertapenem (n=1) • Levofloxacin (n=1) • Garenoxacin (n=1) • eftriaxone/ cefdinir (n=1) 	<p>Clinical response rate <i>Result presented for acute pyelonephritis (n=3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 1.9 (95% CI, 0.46–7.83) <p>Microbiological response <i>Result presented for acute pyelonephritis/complicated urinary tract</i></p>	Sitafloxacin is noninferior to other commonly used antibiotics with respect to both clinical and microbiological response rates in patients with an acute bacterial infection, including	no study protocol, complete search strategy not reported, no information if efforts were made to minimise error in study selection, data collection and risk of bias assessment <u>Conflict of interest</u> None.	1a - RoB: high

						<p><i>infections (n=3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.77 (95% CI, 0.57–5.56) <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> treatment-emergent adverse event (n=4) OR 1.14 (95% CI, 0.64–2.01) risk of drug-related treatment-emergent adverse event (n=3) OR 1.14 (95% CI, 0.48–2.69) Mortality (n=3) OR, 0.93 (95% CI, 0.09–9.44) 	complicated urinary tract infections/acute pyelonephritis and pneumonia.	<u>Funding</u> None.	
Ten Doeschate 2020 [51] 32795483	Systematic review n=16 RCTs Search date: up to 4 March 2020	The aim of this systematic review was to identify carbapenem-alternative antimicrobial strategies with comparable efficacy and safety as carbapenems that could be used for the empirical or pathogen-directed treatment of complicated urinary tract infections.	patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis	Non-carbapenem class antimicrobial agents with in vitro activity against ESBL-producing Enterobacteria ceae	Carbapenem-class antimicrobial agents	<p>Early clinical failure</p> <p><u>Empirical treatment</u> (n=11)</p> <ul style="list-style-type: none"> no differences (n=9) <p>Favours carbapenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Naber 2009 (Levofloxacin iv vs doripenem): RR: 2.00 (95 % CI 1.07-3.74) Tetrphase 2018 (Eravacyline vs. ertapenem): RR: 1.55 (95 % CI 1.04-2.32) <p><u>Pathogen-directed treatment</u> (n=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> no differences (n=4) <p>Favours carbapenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Seo 2017 (Cefepime vs. ertapenem): RR 22 (95% CI 2.94-164.4) 	Ceftazidime-avibactam, plazomicin, ceftriaxon-sulbactam disodium-EDTA for the empirical treatment and ceftazidime-avibactam for the pathogen-directed treatment for complicated urinary tract infections are potential alternatives to carbapenem. Results for empiric piperacillin-tazobactam, ceftaro- line fosamil-	no funnel plot/sensitivity analyses <u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> Not reported. <i>mixed patient population: complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis</i>	1b RoB: low

						<p>Early microbiological failure</p> <p><u>Empirical treatment</u> (n=12)</p> <ul style="list-style-type: none"> no differences (n=8) <p>Not favours carbapenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Portsmouth 2018 (Cefiderocol vs. imipenem-cilastatin): RR: 0.62 (95 % CI 0.46-0.82) Wagenlehner 2016 (Ceftazidime-avibactam vs. doripenem): RR: 0.78 (95 % CI 0.62-0.99) Wagenlehner 2019 (Plazomicin vs. meropenem): RR: 0.45 (95 % CI 0.29-0.70) <p>Favours carbapenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tetraphase 2018 (Eravacycline vs. ertapenem): RR: 2.91 (95 % CI 1.82-4.68) <p><u>Pathogen-directed treatment</u> (n=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> no differences (n=4) <p>Favours carbapenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Seo 2017 (Cefepime vs. ertapenem): RR 22 (95% CI 2.94-164.4) <p>Adverse events</p> <p><u>Ceftazidime-avibactam vs. best available</u></p>	<p>avibactam, eravacycline, cefuroxime-gentamicin, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin and low dose levofloxacin and pathogen-directed piperacillin-tazobactam, sitafloxacin and cefepime were either inconclusive or suggested inferiority.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

						<u>therapy</u> <ul style="list-style-type: none"> Less adverse events RR: 0.63, 95%CI: 0.44–0.91 (n=1) no difference (n=1) <u>Levofloxacin vs. doripenem</u> <ul style="list-style-type: none"> RR: 0.54, 95%CI: 0.29–1.00 <u>Cefiderocol vs. high dose imipenem–cilastatin</u> <ul style="list-style-type: none"> less serious adverse events RR: 0.79, 95%CI: 0.64–0.98 More non-severe adverse events were found after using eravacycline than ertapenem (RR: 3.34 95%CI: 2.50–4.46) In the other studies: no significant differences were reported regarding adverse or serious adverse events between the treatment arms. 			
<p>Suliman 2021 [52]</p> <p><i>keine Pubmed-ID</i></p>	<p>Systematic review n=11 RCTs</p> <p>Search period: 2010-2020</p>	<p>The objective of this review was to determine the efficacy and safety of antibiotics in complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis,</p>	<p>n=4060 adult patients with complicated urinary tract infections and/or acute pyelonephritis</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations fluoroquinolones 	<p>traditional antibiotics:</p> <ul style="list-style-type: none"> imipenem–cilastatin levofloxacin doripenem ertapenem piperacillin–tazobactam ciprofloxacin ceftriaxone cefdinir 	<p>Overall treatment success</p> <ul style="list-style-type: none"> study drugs were noninferior or equivalent to more conventional alternatives <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> drugs were well-tolerated compared with conventional alternatives 	<p>The β-lactam/β-lactamase–inhibitor combinations (meropenem–vaborbactam, ceftazidime–avibactam, ceftolozane–tazobactam, and imipenem/cilastatin plus</p>	<p>some differences between protocol and paper (e. g. search period, used databases) no information if efforts were made to minimise error in the data collection and risk of bias assessment</p> <p><u>Conflict of interest</u></p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

		including relatively new aminoglycosides (plazomicin), β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations (e.g., meropenem-vaborbactam, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, and imipenem/cilastatin plus relebactam or plus sulbactam-durlobactam), and fluoroquinolones (finafloxacin, sitafloxacin) compared with traditional therapies.					relebactam or plus sulbactam-durlobactam), plazomicin, fluoroquinolones (finafloxacin and sitafloxacin), and fosfomycin may provide suitable alternatives to current therapy of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis with comparable efficacy and safety profiles.	None. <u>Funding</u> None. <i>mixed patient population: complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis</i> not included: pregnant women	
Lai 2019 [53] 31269697	Systematic review with meta-analysis n=8 RCTs Search date: up to April 2019	We could conduct a comprehensive review and updated meta-analysis to assess the efficacy and safety of doripenem on treating patients with acute bacterial infections in comparison with other antibiotics,	n=3499 patients with acute bacterial infections	Doripenem	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin/tazobactam (n=1) • Meropenem (n=2) • Imipenem/cilastatin (n=3) • Levofloxacin (n=1) • Ceftazidime-avibactam (n=1) 	<p>Doripenem vs. Levofloxacin/ Ceftazidime-avibactam</p> <p><i>Results presented for acute pyelonephritis (n=2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical success OR, 1.89, 95% CI, 1.13–3.17 <p>[No adverse events extracted here because of different drug comparisons and different diseases]</p>	The similar efficacy in terms of clinical response and microbiological eradication was found between doripenem and other carbapenems. This results was not affected by the different types of infections.	no study protocol, no additional hand search, no information if efforts were made to minimise error in data collection and risk of bias assessment, <u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> Not reported.	1a - RoB: high

		especially imipenem and meropenem.							
Chen 2019 [54] 31190923	Systematic review with meta-analysis n=7 RCTs Search date: up to September 2018 China, USA	This meta-analysis aims to assess the efficacy and safety of high-dose, short-dose levofloxacin in comparison with conventional therapy on treating acute bacterial infection.	n=3731 patients with community-acquired pneumonia, sinusitis, acute pyelonephritis or complicated urinary tract infection	Levofloxacin (750 mg per day for 5 days)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin (400 mg IV or 500 mg oral, twice daily for 10 days) • Levofloxacin, (500 mg per day for 7-14 days) 	<p>high-dose, short-course Levofloxacin vs. conventional regimen</p> <p><i>Results presented for acute pyelonephritis/complicated urinary tract infection studies (n=3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical success RR: 1.04; 95%CI: 0.99-1.10 • Microbiologic eradication RR: 1.03; 95%CI: 0.97-1.10 <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of treatment-emergent adverse events (n=7) RR: 1.07; 95%CI: 0.99-1.17 • incidence of headache (n=5) RR: 1.45; 95%CI: 0.94-2.22 • drug-related adverse events (n=3) RR: 1.23; 95%CI: 0.70-2.15 • Serious adverse events (n=6) RR: 0.73; 95%CI: 0.49-1.07 • risk of discontinuing drug due to adverse 	High-dose, short-course levofloxacin exhibits similar clinical success and microbiologic eradication rates with conventional regimen in the treatment of acute bacterial infection. Moreover, the high-dose, short-course levofloxacin regimen was well tolerated and had comparable safety profiles with the conventional regimen.	no study protocol, no information if efforts were made to minimise error in data collection and risk of bias assessment, serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) in drug-related adverse events analysis <u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> Was not reported.	1a - RoB: high

						effects (n=2) RR: 0.84; 95%CI: 0.44-1.60			
Hanretty 2018 [43] 29679383	Systematic review n=23 RCTs Search date: up to November 1, 2017	To demonstrate that shorter durations of antibiotic therapy are as efficacious as longer durations for many infections,	patients with community-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, intraabdominal infections, skin and soft tissue infections, uncomplicated cystitis, and complicated cystitis or pyelonephritis n=1009 patients with complicated cystitis or pyelonephritis	short course single-agent antibiotics	long course single-agent antibiotics	<p><i>Results presented for acute pyelonephritis/complicated urinary tract infection studies (n=3)</i></p> <p>Talan 2000 (<i>acute uncomplicated pyelonephritis, premenopausal women</i>) 7 day, ciprofloxacin 500 mg twice daily vs. 14 day, trimethoprim-sulfamethoxazole 800 mg/160 mg twice daily</p> <p><u>Bacteriologic cure rates</u> 99% vs 89% (14 day); p=0.004 (95% CI 0.04-0.16)</p> <p><u>Clinical cure rates</u> 96% vs. 83%; p=0.002 (95% CI 0.06-0.22)</p> <p>Peterson 2008 (<i>Complicated urinary tract infections or acute pyelonephritis</i>) 5 day, levofloxacin 750 mg daily vs. 10 day, ciprofloxacin 400/500 mg twice daily</p> <p><u>Microbiologic eradication at end of treatment</u> 88.3% vs. 86.7% (1.6; 95% CI 8.8 to 4.1)</p>	Studies of fluoroquinolones have demonstrated that short courses are very effective. Recent data on other classes of antibiotics such as beta-lactams are lacking, and more studies are needed before recommending short courses (7 days or less) of other antibiotic classes.	no study protocol, pre-defined population was changed, only one database used, complete search strategy not reported, no additional hand search, no risk of bias assessment <u>Conflict of interest</u> JCG has received research grants from Merck; served as a consultant for Achaogen, Allergan, Astellas, Cempra, Cidara, CutisPharma, Merck, Paratek, Shionogi, Tetrphase, Theravance, and The Medicines Company; and serves on speakers' bureaus for Allergan, Astellas, Merck, and The Medicines Company <u>Funding</u> None.	1a - RoB: high

						<p><u>Clinical success at end of treatment</u> 91.3% vs. 87.1% (4.2; 95% CI 9.6-1.2)</p> <p>Sandberg 2012 (<i>acute pyelonephritis</i>) 7 day, ciprofloxacin 500 mg twice daily vs. 14 day, ciprofloxacin 500 mg twice daily Clinical cure: 97% vs 96% [-0.9%; 90% CI -6.5-4.8]</p>			
<p>Berti 2018 [55]</p> <p><i>keine Pubmed-ID</i></p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=4 RCTs</p> <p>Search date: up to June 2016</p> <p>Studies were conducted in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europe (n=3) • USA (n=1) 	<p>To compare effectiveness and tolerability of short- versus long-course treatment with the same antibiotic agent in patients with acute pyelonephritis.</p>	<p>n=439 patients, ≥ 18 and older with acute pyelonephritis</p>	<p>Short-term antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> • ampicillin • trimethoprim - sulfathoxazole • β-lactams • (pivampicillin/pivmecillinam) • fluoroquinolones • fleroxacin • ciprofloxacin 	<p>Long-term antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> • ampicillin • trimethoprim - sulfathoxazole • β-lactams • (pivampicillin/pivmecillinam) • fluoroquinolones • fleroxacin • ciprofloxacin 	<p>Short vs. long antibiotic therapy</p> <p><u>Clinical success</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=1.01 (95% CI: 0.96-1.07, I2= 0%), p=0.67 <p><u>Microbiological success</u></p> <p>RR=0.99 (95% CI: 0.92-1.07, I2=0%), p=0.80</p> <p><u>Clinical relapse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=1.20 (95% CI: 0.43-3.30, I2=0%); p=0.73) <p><u>Microbiological relapse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=2.39 (95% CI: 1.19-4.38, I2=0%); p=0.01) <p><u>Microbiological recurrence or reinfection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=2.40 (95% CI: 0.68-8.49, I2=0%); p=0.18) <p><u>Adverse event</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=0.63 (95% CI: 0.39-1.02, I2=0%); p=0.06) 	<p>Short-term treatment for acute pyelonephritis seems to be equivalent to long-term treatment in terms of clinical and microbiological success at the end of treatment or tolerability. The only relevant difference is the frequency of recurrence of the same biological germ up to 4-6 weeks after the end of treatment, which is significantly higher with the short-term therapy.</p>	<p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> Was not reported.</p> <p><i>pregnant women and patients, both hospitalized and outpatients, with anatomical or functional abnormalities of the urinary tract, permanent bladder catheter, immunosuppressed, oncological and diabetic were also considered</i></p>	<p>1a</p> <p>RoB: low</p>

<p>Catrrall 2018 [56] 30191339</p>	<p>Systematic review n=5 RCTs search date: October/Nov ember 2016 USA/Europe</p>	<p>Determine the clinical efficacy and safety of oral antibiotics for the treatment of pyelonephritis in adults.</p>	<p>n=1003 adults with pyelonephritis</p>	<p>Antibiotics (cefacor, ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, loracarbef, norfloxacin, rufloxacin, trimethoprim- sulfamethoxazole)</p>	<p>Clinical and microbiological cure <u>Cefacor, ciprofloxacin, levofloxacin, loracarbef and norfloxacin</u> • 5-9 days: 84 to 95% • 4-6 weeks: 83 to 95%</p> <p><u>Beta-lactam antibiotics</u> • 5-9 days: 76 and 50% (cefacor) • 4-6 weeks: 81 and 64% (loracarbef)</p> <p><u>Ciprofloxacin and levofloxacin</u> • 5-9 days: 85 to 94% • 4-6 weeks: 72 to 87%</p> <p>Adverse events <u>Ciprofloxacin (n=3)</u> • overall: 0%, 8% and 24% • most commonly: gastrointestinal- related adverse events</p> <p><u>Trimethoprim- sulfamethoxazole (n=1)</u> • overall: 33% • most commonly: headaches</p> <p><u>Levofloxacin (n=1)</u> • overall: 2%</p>	<p>In summary, our review has identified clinical data in support of oral norfloxacin and cefacor for the outpatient treatment of pyelonephritis. Further, high- quality RCTs are required to investigate the role of these antibiotics in the oral antibiotic management of pyelonephritis.</p>	<p>inclusion criteria unclear: "We did not include being male" vs. Table 1 with 13-43% males in 4 studies, unclear if efforts were made to minimise error in risk of bias assessment, no funnel plot</p> <p><i>Significant heterogeneity between all aspects of the trial designs was identified, with all studies having a potential for bias.</i></p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> Was not reported.</p> <p>not included: diabetic, pregnant women</p>	<p>1a - RoB: high</p>	
<p>Carey 2020 [22] 32270403</p>	<p>Systematic Review N= 5 RCTs -Germany, - Pakistan, - Switzerland, - Norway/</p>	<p>Comparing NSAIDs with antibiotics for treatment of uncomplicated UTIs in adult women.</p>	<p>N= 1309 adult women with uncomplicated UTI</p>	<p>NSAID (Ibuprofen, placebo Granules, Potassium Citrate, Flurbiprofen, Diclofenac) →partly plus placebo</p>	<p>Antibiotics (Ciprofloxacin, Fosfomycin- tamol, Norfloxacin, Pivmecillinam) →partly plus placebo</p>	<p>Primary Outcome: Symptom Resolution <u>Symptom resolution by day 3 or 4 (post- randomization) in %:</u> Bleidorn 2010: day 4 • NSAIDs (n= 21 (58%) vs. Antibiotics (n= 17 (52%))</p>	<p>For the outcomes of symptom resolution and complications in adult women with UTI, evidence favors antibiotics over NSAIDs.</p>	<p>Four studies included adult women over the age of 18 while one study included women over the age of 15.</p> <p>Age range: 15-70</p> <p>Conflict of Interest: The findings and</p>	<p>1a RoB: low</p>

<p>Denmark/ Sweden</p> <p>inception until January 2020</p>						<ul style="list-style-type: none"> RD*: 9 (95% CI – 13 to 31) p = 0.744 for difference <p>Gágyor 2015: day 4; Kronenberg 2017: day 3; Vik 2018: day 4</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAIS (n= 233) vs. Antibiotics (n= 356) RD*: (95% CI) 17 to 35 % points higher in the antibiotic group compared with the NSAID group. <p><u>Symptom resolution at the end of the trial (day 5 post-randomization)</u></p> <p>Jamil 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAIS: 1.4 vs. Antibiotics: 1.9; p = 0.13 <p><u>Number Needed to Treat Antibiotics vs. NSAIDs to achieve symptom resolution in one additional patient by days 3 to 4 post-randomization (3 RCTs): range: 3.0 to 6.4.</u></p> <p>Secondary Outcomes: <u>Women receiving antibiotics for any reason during study period:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID n= 85 (35%); antibiotics n= 	<p>In sum: The use of antibiotics as first-line treatment for uncomplicated UTI for both symptom resolution and prevention of pyelonephritis.</p>	<p>conclusions in this manuscript are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the Department of Veterans Affairs.</p> <p>Fund: ?</p> <p>Three studies were at low risk of bias, one had an unclear risk of bias, and one was at high risk of bias.</p> <p>*Positive numbers= higher rates of symptom resolution among patients receiving antibiotics vs. NSAIDs **Positive numbers= higher rates of antibiotic use in the NSAID group *** Positive numbers = higher rates of pyelonephritis in the NSAID group</p>	
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • 243 (100%) • RD** : - 65 (95% CI - 71 to - 59) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAID n= 82 (62%); antibiotics n= 118 (98%) • RD** : - 37 (95% CI - 46 to - 28) <p><u>Rates of pyelonephritis:</u></p> <p>Gágyor 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAID n= 5 (2%); antibiotics n= 1 (0.4%) • RD***: 1.7 (95% CI - 0.3 to 3.6) <p>Kronenberg 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAID n= 6 (5%); antibiotics n= 0 (0%) • RD***: 5 (95% CI 1 to 8) <p>Vik 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAID n= 7 (4%); antibiotics n=0 (0%) • RD***: 4 (95% CI 1 to 8) <p><u>Number Needed to Treat:</u> <i>Antibiotics vs. NSAIDs to prevent one additional case of Pyelonephritis by Day 28 to 30 (3 RCTs):</i> range: 22.2 to 62.1 →2 RCTs: patients who</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						received antibiotics had lower rates of pyelonephritis compared with those who received NSAIDs.			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

7.4 Prävention

Schlüsselfrage									
Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerung des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Ghuri 2018 [57] 29653573	Systematic review n=4 RCTs; n=4 observational studies Search date: up to July 2017	The aim of this study was to systematically review the literature to identify and evaluate potential measures to prevent UTIs in pregnant women.	Pregnant Women	Non-antibiotic prevention measures	Any	<p>Incidence of bacteriuria or UTI</p> <p><u>Hygiene behaviour</u> (n=2 studies: Amiri 2009; Elzayat 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> Both studies show that hygiene behaviours are associated with the incidence of UTIs. <p>Amiri 2009 (observational case-control study, n=250 pregnant women):</p> <ul style="list-style-type: none"> Sexual activity > thrice a week (OR=5.62; 95% CI: 3.10–10.10) 	All the approaches identified in this review are reported to be safe and effective. However apart from hygiene behaviours, the evidence behind these approaches is not robust enough to be recommended in practice.	<p>No protocol, only one author screened the papers for eligibility for the systematic review, no information on the data extraction process, search terms were limited to prevention (terms such as prophylaxis were not used)</p> <p><u>Funding</u> This work was supported by the University of Reading as a PhD studentship for F.G.</p>	<p><u>For the intervention:</u></p> <p>Hygiene behaviour: 3a -</p> <p>Cranberry juice: 1a -</p> <p>Immuni-sation: 2a -</p>

					<ul style="list-style-type: none"> • Not voiding the bladder after intercourse (OR=8.62; 95% CI: 6.66–16.66) • Washing genital area from back to front (OR=-2.96; 95% CI: 1.66–5.28) <p>Elzayat 2017 (observational study, n=170 pregnant women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was an association between sexual activity and incidence of ASB and 14% of women with ASB reported sexual activity > twice per week (p=0.01). • There was also an association between direction of wiping and 15% of women with ASB reported wiping their genitals from back to front (p=0.03). <p><u>Cranberry juice</u></p> <p>(n=2 studies; Wing 2008, Essadi 2010)</p> <p>Wing 2008 (Pilot RCT, n=188 pregnant women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Authors concluded that cranberries provide 	<p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors declare that they have no competing interests.</p>	<p>Ascorbic acid:</p> <p>1a -</p> <p>Canephron® N:</p> <p>2a -</p> <p>RoB: high</p>
--	--	--	--	--	---	--	---

						<p>protection against ASB as well as symptomatic infections.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 57% reduction in bacteriuria compared to placebo • 41% reduction in all UTIs compared to placebo <p>Essadi 2010 (RCT, n=760 pregnant women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70.5% of patients who drank cranberry juice showed a significant reduction ($p < 0.05$) in frequency of UTI compared to 32.16% who drank water • Of women who developed symptomatic UTI, 4.12% delivered prematurely <p><u>Immunisation</u></p> <p>(n=2 studies; Baertschi 2003, Grischke 1987)</p> <p>Baertschi 2003 (before and after study, n=62 pregnant women):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacterial extract (OM-8930) significantly reduced the recurrence of UTIs 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>from 52.5% to 19.4% (p=0.002)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of people needing antibiotic treatment reduced from 55.7% to 12.9% (p=0.0002) • Duration of antibiotic treatment reduced from a mean of 3.2 to 2 days (p= 0.0016) <p>Grischke 1987 (comparative randomised trial, n=400 pregnant and non-pregnant women)</p> <p>Vaccine preparation Solco-Urovac® vs. nitrofurantoin or another appropriate antibiotic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solco-Urovac®: 28/200 infections • nitrofurantoin or another appropriate antibiotic: 84/198 infections (p≤0.001). <p><u>Ascorbic acid</u></p> <p>(n=1 randomised trial, Ochoa-Brust 2007, n=110 pregnant women)</p> <p>Group A: ferrous sulphate (200 mg), folic acid (5 mg) and ascorbic acid (100 mg) daily for 3</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>mo vs.</p> <p>Group B: ferrous sulphate (200 mg) and folic acid (5 mg) daily for 3 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • group A: 12.7% infections • group B: 29.1% infections <p>OR=0.35 (CI 95%: 0.13-0.91), p=0.03</p> <ul style="list-style-type: none"> • The number needed to treat was 6. • The authors concluded that pregnant women in areas with high rates of antimicrobial resistance should take ascorbic acid during gestation to prevent UTIs. <p><u>Canephron® N</u></p> <p>(n=1 cohort study, Ordzhonikidze 2009, n=300 pregnant women)</p> <p>Group 1: n=160 women with an exacerbation of pyelonephritis received Canephron® N in combination with standard therapy (antibiotics).</p> <p>Group 2: n=140 women with chronic history of urinary tract disease</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>received Canphron®N alone for prevention. The dose of Canephron® N was two tablets three times a day</p> <p>Frequency of exacerbation of pyelonephritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1: 10–6.25% • Group 2: 3–2.1% <ul style="list-style-type: none"> • The authors state that there was a 1.5-fold decrease in the frequency of infectious complications in the first group and a 1.3-fold decrease in the second group when comparing results to previous years. 			
Special dietary & fluid intake									
<p>Zaragoza-Martí 2022 [58]</p> <p>35433794</p>	<p>Systematic review</p> <p>n=14 studies (of these 2 RCTs reported on UTIs)</p> <p>Search period:</p>	<p>The aim of this study was to conduct a systematic review of the literature to study the effects of Mediterranean diet during the gestational period.</p>	<p><u>Assaf-Balut 2017</u></p> <p>pregnant women at 8–12 gestational weeks</p> <p><u>Assaf-Balut 2019</u></p> <p>pregnant women at 12–14</p>	<p><u>Assaf-Balut 2017 & 2019</u></p> <p>Intervention group had two group sessions where they were instructed to increase their consumption of extra</p>	<p><u>Assaf-Balut 2017 & 2019</u></p> <p>Control group received basic dietary guidelines and was told to limit all types of fat consumption types of</p>	<p><u>Assaf-Balut 2019</u></p> <p>There was a linear association between high, moderate, and low adherence and UTIs</p> <p>OR=0.19 (95% CI: 0.07-0.52); p=0.001</p> <p><u>Assaf-Balut 2017</u></p> <p>Frequency of UTIs</p> <p>OR=0.41 (95% CI: 0.26-</p>	<p>This result may be due to the relationship between Mediterranean diet, inflammation, and immunomodulation. This effect is possibly due to the presence of some food components, such as phenolic compounds and oleic acid.</p>	<p>no study protocol, only articles considered which were published between 2010 and 2020, no information if efforts were made to minimise error in the study selection process and data extraction, no funnel plot</p> <p><u>Funding</u></p> <p>Not reported.</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

	2010-2020		gestational weeks	virgin olive oil and nuts and received 10 l of oil and 2 kg of pistachios in each session	fat consumption	0.64); p=0.001	<u>Assaf-Balut 2019</u> High adherence at the end of the first trimester to the six predefined dietary targets is associated with a reduction in the risk of UTIs. <u>Assaf-Balut 2017</u> Early nutritional intervention with supplemented Mediterranean diet improves several maternal outcomes.	<u>Conflict of interest</u> The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.	
Scott 2020 [59] 31988085	Systematic review and meta-analysis n=8 RCTs Search date: up to Jan 2019	To assess the impact of increased fluid intake in individuals at risk for UTIs, for impact on UTI recurrence (primary outcome), antimicrobial use, and UTI symptoms (secondary outcomes).	n=3979 individuals at risk for UTIs (as defined by each individual trial's inclusion criteria), of any age and sex, who were ambulatory, that is, non-catheterised	Increased fluid intake (e.g., water, D-mannose dissolved in fluid, or juice)	<ul style="list-style-type: none"> No intervention reduced fluid intake compared to the intervention group 	Number of participants with UTIs <u>Increased fluid intake vs. control (at ≤6 or 12 mo)</u> (n=5 RCTs) <ul style="list-style-type: none"> Increased fluid intake: 115/292 Control: 156/242 OR=0.39 (95% CI: 0.15-1.03, I ² =77%), p=0.06 <i>Subgroup analyses</i> <u>Increased fluid intake vs. control at ≤6 mo (n=2</u>	Given the minimal potential for harm of increased fluid intake, this review suggests considering clinically adopting its results and advising patients with recurrent UTIs to drink more to reduce recurrent UTIs. <u>Funding</u> The present systematic review was conducted as part of the work of the Centre of Research Excellence in Minimising Antibiotic Resistance in the Community (CRE-MARC), funded by the National Health and Medical	1a RoB: low	

					<p>RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Increased fluid intake: 18/123 •Control: 70/122; OR=0.13 (95% CI: 0.07-0.25, I²=7%), p<0.00001 <p><u>Increased fluid intake vs. control at 12 mo</u> (n=2 RCTs)</p> <p>Increased fluid intake: 97/169</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control: 86/120; OR=0.72 (95% CI: 0.39-1.35, I²=0%), p=0.31 <p><u>Increased fluid intake ≥200 ml</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Increased fluid intake: 90/243 • Control: 145/217; OR=0.25 (95% CI: 0.11-1.59, I²=58%), p=0.001 <p>Number of participants with antimicrobial use</p> <p><u>Increased fluid intake vs. control</u></p>	<p>Research Council (NHMRC), Australia (grant reference number: GNT1153299). The funder had no involvement in this systematic review.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors have declared no competing interests.</p> <p><i>Nearly all trials included 100% females, with the exception of a crossover trial that took place in nursing homes that included 68% females</i></p> <p><i>Mean age of the participants in the included studies ranged from 7.5 y to 85 y</i></p>
--	--	--	--	--	---	--

						(n=3 RCTs)			
						<ul style="list-style-type: none"> Increased fluid intake: 76/222 Control: 78/148; OR=0.52 (95% CI: 0.25-1.07, I²=0%), p=0.08 			
Phytotherapy									
Kranz 2022 [60] 35101170	Systematic review n=12 RCTs (10 RCTs on prevention) Search date: Jan 2011-Aug 2021	In this review, we aim to pool the current evidence concerning phytotherapeutic agents in the treatment and prevention of recurrent uncomplicated cystitis in adults.	<ul style="list-style-type: none"> healthy adults (>16 years) with a history of recurrent uncomplicated cystitis or adults (+16 years) with an acute episode of recurrent cystitis n=1797 participants	phytotherapy as monotherapy or as combination therapy (any mode of administration)	<ul style="list-style-type: none"> medication (e.g., antibiotics, analgesics) non-pharmaceutical interventions (e.g., diet, lifestyle, acupuncture) placebo no treatment 	<ul style="list-style-type: none"> No trial included men or pregnant women. <p>Cranberry products vs. placebo</p> (n=5 RCTs) <u>Maki 2016</u> Cranberry drink vs. placebo	Phytotherapeutic agents are an option for the treatment and prevention of recurrent cystitis in women. Given the heterogeneous state of the evidence on phytotherapy, no dependable recommendations can now be made for the clinical management of these patients with respect to phytotherapeutic agents.	Only articles considered that were published between 2011-2021, no rationale is given to support this restriction <u>Funding</u> Not reported. <u>Conflict of interest</u> PD Dr. med. habil. Kranz has served as a paid consultant for, and received lecture honoraria from, Bionorica. Prof. Dr. med. Wagenlehner has served as a paid consultant for, and received lecture honoraria and reimbursement of travel expense	1a RoB: low

					<p>vs. 67</p> <p>Total UTI with pyuria: 32 vs. 53</p> <p>Incidence ratio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UTI: 0.61 (95% CI: 0.41-0.91); p=0.016. • UTI with pyuria: 0.63 (95% CI:0.40-0.97); p=0.037 <p>Adverse events: Serious adverse events were probably not related to the treatments.</p> <p><u>Vostalova 2015</u></p> <p>Cranberry capsules vs. placebo Within 6 mo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 UTI: 11% (9/83) vs. 26% (24/93); p=0.04. • 2 UTI: 1% (1/83) vs. 6% (6/93) <p>Relative risk reduction: 58%</p> <p>Cumulative incidence of UTI over 6 mo: 9% vs. 19%</p> <p><u>Takahashi 2013</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>rUTI</p> <ul style="list-style-type: none"> total: 27% (22/82) vs. 39% (34/88); p=0.1300 <50 years: 22% (6/27) vs. 12% (3/25); p=0.3623 ≥50 years: 29% (16/55) vs. 49% (31/63); p=0.0425 <p>Multivariate analysis (≥=50 years): HR: 1.037 (95% CI; 1.002–1.073); p=0.038</p> <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p><u>Stapleton 2012</u></p> <p>Cranberry juice vs. placebo</p> <p>UTI in follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> total: 28% (33/120) vs. 30% (17/56); p=0.70 >1 UTI: 8% (10/120) vs. 7% (4/56) <p>Cumulative UTI rate at 6 mo: 0.29 (95% CI: 0.21–0.38) vs. 0.37 (95% CI: 0.25– 0.54); p=0.82</p> <p>Adjusted HR for UTI:</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>0.68 (95% CI:0.33-1.39); p=0.29</p> <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p><u>Sengupta 2011</u></p> <p>Cranberry capsule vs. no treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry (total): 41% (18/44) complete resolution of urologic symptoms • Untreated: no improvement <p>Use of the emergency drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry (low dose): 10% (2/21) • Cranberry (high dose): 9% (2/23) • Untreated: 25 % (4/16) <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p>TMP-SMX vs. cranberry</p> <p><u>Beerepoot 2011</u></p> <p>After 12 mo: Mean number of rUTIs: 1.8 (95% CI: 0.8-2.7) vs. 4.0 (95% CI: 2.3-5.6); p=0.02.</p> <p>After 15 mo Mean number of rUTIs:</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>0.5 (95% CI: 0.3-0.7) vs. 0.7 (95% CI: 0.4-0.9); p=0.30</p> <p>Serious adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX: 0.91% (1/110) Stevens-Johnson syndrome • Cranberry: none <p>Seidlitzia rosmarinus vs. placebo</p> <p><u>Kamalifard 2020</u></p> <p>Cystitis incidence rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At 2 months: 19% (11/58) vs. 55% (32/58); OR: 0.19 (95% CI: 0.08-0.43); p<0.001. • At 4 months: 22% (13/58) vs. 57% (33/58); OR: 0.21 (95% CI:0.98-0.49); p<0.001 • At 6 months: 33% (19/58) vs. 73% (43/59); OR: 0.18 (95% CI: 0.08-0.40); p<0.001. <p>Incidence of recurrent cystitis:</p> <p>4% (8/58) vs. 66% (39/59); OR: 0.08 (95% CI: 0.03-0.20); p<0.001</p> <p>Adverse events: No side effects were</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>observed in either group</p> <p>Combined preparations</p> <p><u>Murina 2021</u></p> <p>Cranberry, Lactobacillus paracasei LC11, D-mannose vs. no treatment</p> <p>No UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 65.8% (12/19) • Cranberry group 2: 68.8% (13/19) • Control group: 36.9% (6/17); p=0.05 <p>1 UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 18.2% (4/19) • Cranberry group 2: 15.6% (3/19) • Control group: 10.2% (2/17) • Not significant <p>≥=2 UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 16% (3/19) • Cranberry group 2: 15.6% (3/19) • Control group: 52.9% (9/17); p<0.01 <p>Adverse events: No</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>adverse events</p> <p><u>Bruyère 2019</u></p> <p>600 mg cranberry extract, 400 mg propolis, 5 mg zinc vs. placebo</p> <p>≥1 cystitis: 2.3 ± 1.8 vs. 3.1 ± 1.8; p=0.09</p> <p>No clinically relevant change in quality of life</p> <p>Adverse events</p> <p>Serious adverse events were probably not related to treatment</p>			
<p>Xia 2021 [61]</p> <p>34473789</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=23 RCTs</p> <p>Search date: up to Jun 2021</p>	<p>This study aims to update and determine cranberry effects as adjuvant therapy on the recurrence rate of UTIs in susceptible groups.</p>	<p>n=3979 participants with recurrent UTIs, elderly men and women, pregnant women, children, participants with indwelling catheter, and participants with neuropathic bladder</p>	<p>cranberry-containing products</p> <p>n=1978 participants</p>	<p>placebo or non-placebo control group</p> <p>n=2001 participants</p>	<p>UTI cumulative incidence (n=23 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry intervention: 427/1978 • Control: 574/2001 RR=0.70 (95% CI: 0.59-0.83; I²=48%); p<0.01 <p><i>Subgroup analyses</i></p> <p><u>≤ 18 y</u> (n=19 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry intervention: 393/1978 • Control: 515/1803 RR=0.72 (95% CI: 0.60-0.87; I²=50.4%) <p><u>Women with rUTIs</u> (n=8)</p>	<p>Our meta-analysis demonstrates that cranberry supplementation significantly reduced the risk of developing UTIs in susceptible populations. Cranberry can be considered as adjuvant therapy for preventing UTIs in susceptible populations.</p>	<p>no study protocol, no information if efforts were made to minimise error in the study selection process and risk of bias assessment</p> <p><u>Funding</u></p> <p>The author(s) received no specific funding for this work.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors have declared that no competing interests exist.</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

						<p>RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry intervention: 152/672 • Control: 204/671 <p>RR=0.68 (95% CI: 0.56-0.81; I²=56.60%)</p> <p><u>Pregnant women</u> (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry intervention: 11/125 • Control: 14/126 <p>RR=0.79 (95% CI: 0.37-1.67; I²=0%)</p> <p><u>Elderly patients</u> (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry intervention: 134/615 • Control: 190/659 <p>RR=0.89 (95% CI: 0.75-1.05; I²=60.5%)</p>			
Tambunan 2019 [62] No PMID	Systematic review and meta-analysis n=9 RCTs	This meta-analysis was aimed to assess the effectiveness, safety, and adherence of cranberry as a prophylactic drug for treating rUTI.	n=1542 non-pregnant women aged ≥18 years with a history of UTI	cranberry derivatives (capsule or juice)	placebo and antibiotic prophylaxis	<p><u>Cranberry vs. placebo for rUTI treatment</u> (n=7 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 174/792 • Placebo: 199/750 <p>RR=0.81 (95% CI: 0.67-0.96, I²=41%); p=0.02</p> <p><u>Cranberry juice vs. placebo for rUTI treatment</u> (n=5 studies)</p>	Cranberry, especially cranberry capsule consumption, had a significant effect in reducing the incidence of rUTI compared with placebo, with good adherence rates, and minor adverse events. In contrast, although antibiotic use had a greater efficacy, it was associated with a	No study protocol, no search date reported, complete search strategy not reported, no information if efforts were made to minimise error in the data extraction and risk of bias assessment, no funnel plot	1a - RoB: high

					<ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 141/617 • Placebo: 147/564 <p>RR=0.85 (95% CI: 0.70–1.04, I²=40%); p=0.12</p> <p><u>Cranberry capsule vs. placebo for rUTI treatment</u></p> <p>(n=2 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 33/175 • Placebo: 52/186 <p>RR=0.67 (95% CI: 0.45–0.98, I²=65%); p=0.004</p> <p><u>Cranberry vs. antibiotic for rUTI treatment</u></p> <p>(n=2 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 82/163 • Cranberry capsule: 107/173 RR=0.83 (95% CI: 0.70–0.98, I²=67%); p=0.03 <p><u>Adverse events</u></p> <p>Overall</p> <ul style="list-style-type: none"> • Most of the participants experienced minor adverse events <p>Stapleton 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • No serious adverse events in both study groups (cranberry juice vs. placebo juice) <p>Rate of minor adverse</p>	<p>higher risk of severe adverse events.</p>	<p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors affirm no conflict of interest in this study.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

					<p>events:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry juice: 24.2% • placebo: 12.5% <p>p=0.07</p> <p>McMurdo 2009</p> <p>trimethoprim vs. cranberry capsule</p> <ul style="list-style-type: none"> • itch/rash and loss to follow-up occurred more commonly in the trimethoprim group • gastrointestinal symptoms were equally common in both groups • Other adverse events were comparable between groups <p>Beerepoot 2013</p> <p>trimethoprim-sulfamethoxazole vs. cranberry</p> <ul style="list-style-type: none"> • minor adverse effects (rash and gastrointestinal symptoms) with no significant differences between both groups • trimethoprim-sulfamethoxazole group: one subject experienced a severe adverse event (Stevens-Johnson syndrome) 		
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>Fu 2017 [63] 29046404</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=7 RCTs</p> <p>Update search date: Jan 2010-Jul 2017</p> <p>(Literature before 2011 was obtained from 2 published systematic reviews)</p>	<p>We undertook this systematic review and meta-analysis to evaluate the evidence of cranberry in the prevention of UTI among generally healthy women.</p>	<p>n=1498 generally healthy nonpregnant women aged ≥ 18 y with a history of UTI</p>	<p>Cranberry intervention n=798</p>	<p>Placebo or nontreatment control n=702</p>	<p>Pooled cumulative incidence of UTI & risk reduction of recurrence</p> <p>Overall analysis: (n=7 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 165/796 • Placebo/control: 186/702 <p>Reduction of the risk of UTI recurrence: 26% RR=0.74 (95% CI: 0.55-0.98; $I^2=54\%$), p=0.04</p> <p>Subgroup analysis:</p> <p><u>Culture-confirmed UTI:</u> (n=5 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 100/504 • Placebo/control: 98/408 <p>RR=0.71 (95% CI: 0.45-1.12; $I^2=68\%$), p=0.01</p> <p><u>Form of cranberry:</u></p> <p><u>Juice</u> (n=6 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 146/663 • Placebo/control: 162/609; <p>RR=0.79 (95% CI: 0.59-1.06; $I^2=50\%$), p=0.075</p> <p><u>Capsule or tablet</u> (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 18/133 • Placebo/control: 	<p>In summary, our meta-analysis suggests that cranberry can be a potential nonpharmacologic approach for generally healthy women to prevent an uncomplicated recurrent UTI. However, studies were generally small, with only 2 having >300 participants, and further studies are needed to confirm these findings</p>	<p>Literature published before January 2011 was obtained from 2 published systematic reviews with search dates of Nov 2011 and Jul 2012. The Inclusion/exclusion criteria of these systematic reviews were not reported.</p> <p>Studies with high risk of bias were not accounted for in sensitivity analyses.</p> <p>In some included studies women with an active UTI and unknown history were enrolled and the subsequent UTI was considered a recurrent UTI; other studies relied on a history of UTI in the preceding 6 or 12 mo, with a variable number of previous UTI episodes.</p> <p><u>Funding</u></p> <p>Supported by a grant from Ocean Spray Cranberries Inc. to DL.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>Author disclosures: ZF, DT, and MC, no conflicts of</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>
--------------------------------------	--	--	---	---	--	---	---	--	------------------------------

					<p>40/143; RR=0.48 (95% CI: 0.29-0.79; I²=0%), p=0.57</p> <p><u>Follow-up duration 6 mo</u></p> <p>(n=6 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 146/696 • Placebo/control: 170/652; <p>RR=0.76 (95% CI: 0.55-1.04; I²=59%), p=0.03</p> <p><u>Follow-up duration 12 mo</u></p> <p>(n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 31/146 • Placebo/control: 35/95; <p>RR=0.61 (95% CI: 0.40-0.91; I²=0%), p=0.92</p> <p><u>UTI status at baseline</u></p> <p><u>Free of UTI</u></p> <p>(n=4 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 94/488 • Placebo/control: 107/387; <p>Reduction of the risk of UTI recurrence: 26%</p> <p>RR=0.65 (95% CI: 0.51, 0.84; I²=10%), p=0.35</p> <p><u>Active UTI episode at baseline & then treated with antibiotics before UTI recurrence assessment (n=3 studies)</u></p>	<p>interest. DL has received grant funding from Ocean Spray Cranberries. The funding source had no role in the study design, conduct, or interpretation and reporting</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<ul style="list-style-type: none"> • Cranberry: 71/308 • Placebo/control: 79/315; RR: 0.84 (95% CI: 0.47-1.50; I ² =73%), p=0.025 Adverse events/tolerance <ul style="list-style-type: none"> • n=2 RCTs showed a higher number of participants reporting adverse events in the cranberry vs. placebo/control group • n=1 RCT showed similar numbers of participants reporting adverse events in both groups • gastrointestinal disturbances were the most commonly reported complaint • no serious adverse events occurred • overall interventions were considered to be well tolerated 			
Luis 2017 [64] 28288837	Systematic review and meta-analysis n=25 studies (n=22 RCTs, n=1	We sought to clarify the association between cranberry intake and the prevention of urinary tract infections.	n=4947 patients at certain risk for repeated UTIs, including children and elderly patients, long-term care facility residents, patients with	Cranberry products	Placebo	Incidence of repeated UTIs <u>Cranberry treatment vs. placebo</u> <i>Overall</i> WRR=0.675 (95% CI: 0.552-0.797, I ² =58.17); p<0.0001 <i>Subgroup analyses</i>	The results of the current study could be used by physicians to recommend cranberry ingestion to decrease the incidence of urinary tract infections, particularly in individuals with recurrent urinary	no study protocol, no clear inclusion and exclusion criteria defined, complete search strategy not reported, no risk of bias assessment for three non-RCTs, no information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment	1a - RoB: high

<p>observational study, n=1 non-randomized, n=1 registry, supplement and pilot study)</p> <p>Search date: up to September 2016</p>			<p><i>cancer or spinal cord injury, and patients on clean intermittent catheterization</i></p>			<p><u>rUTIs</u> (n=15 studies) WRR=0.645 (95% CI: 0.523-0.796 I²=60.406%); p<0.0001</p> <p><u>Middle-aged adults (36-55y)</u> (n=10 studies) WRR=0.565 (95% CI: 0.449-0.711, I²=44.10%); p<0.0001</p> <p><u>Older adults (>55 y)</u> (n=5 studies) WRR=0.883 (95% CI: 0.697-1.119, I²=24.61%); p=0.304</p> <p><u>Elderly patients (≥60 y)</u> (n=1 study, McMurdo 2005) WRR=0.505 (95% CI: 0.209-1.224, I²=not applicable); p=0.130</p> <p><u>Pregnant women</u> (n=1 study; Wing 2008) WRR=0.792 (95% CI: 0.371-1.687, I²=not applicable); p=0.545</p> <p><u>Male (patients with prostatic adenocarcinoma or</u></p>	<p>tract infections.</p>	<p><u>Funding</u> Supported by Universidade da Beira Interior and bank Santander/Totta protocol post-doctoral research fellowship BIPD/ICI-FC-BST-UBI 2016</p> <p><u>Conflict of interest</u> No direct or indirect commercial incentive associated with publishing this article.</p> <p><i>3 of the 25 included studies were divided into 2 trials for a total of 28 studies.</i></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--------------------------	--	--

						spinal cord injury) (n=2) WRR=0.364 (95% CI: 0.232-0.571, I ² =0%); p<0.0001			
Acupuncture									
Qin 2020 [35] 32406571	Systematic review and meta-analysis n=5 RCTs (n=2 studies evaluated acupuncture as prophylactic therapy, n=3 studies recruited women during the acute infection stage) Search date: up to 2019	This systematic review of RCTs assessed the effects and safety of acupuncture therapies for uncomplicated rUTI in women.	Women aged ≥18 y with a diagnosis of uncomplicated rUTI	Manual acupuncture (8 sessions over 4 weeks) n=94	No treatment n=41 Sham acupuncture n=26	<i>In the following only the studies are considered that evaluated acupuncture as prophylactic therapy</i> UTI recurrence <u>Acupuncture vs. no treatment</u> (n=2 RCTs, Alraek 2002, Aune 1998) • Acupuncture: 25/94 • No treatment: 28/41; RR=0.39 (95% CI: 0.26–0.58; I ² =0%), p<0.00001; low certainty evidence) <u>Acupuncture vs. sham</u> (n=1 RCT, Aune 1998) • Acupuncture: 7/27 • Sham: 15/26 RR=0.45 (95% CI: 0.22–0.92, heterogeneity not applicable, p=0.03; moderate certainty evidence) Adverse events	Acupuncture appeared to be beneficial for treatment and prophylaxis of rUTIs, noting the limitations of the current evidence.	<i>Confidence in these results is limited due to the lack of detail reported and high risk of bias due to lack of blinding</i> <i>Planned sensitivity and subgroup analyses could not be conducted due to the small number of included studies</i> <u>Funding</u> The study was supported by China-Australia International Research Centre for Chinese Medicine (CAIRCCM) (International Cooperation Project, Grant Number 2012DFA31760) and the National Natural Science Foundation of China (NSFC) (Grant Number 81873261). The funding source was not involved in the process	1a RoB: low

						<p><u>Acupuncture</u> (1=RCT)</p> <p>Overall: 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3/27: feeling warm in the legs • 2/27: gastrointestinal discomfort • 2/27: more frequent menstruation • 1/27: dizziness <p><u>Sham</u> (1=RCT)</p> <p>Overall: 7/26</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2/26: sensation of warmth in the legs • 2/26: gastrointestinal discomfort • 1/26: pain • 1/26: less frequent menstruation • 1/26: less climacteric discomfort 	<p>of the study.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The funding source was not involved in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation, review or approval of the manuscript and decision to submit the manuscript for publication. Completed disclosure of interests forms are available to view online as supporting information.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Suchbegriffe									
Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Phytotherapy									
Kranz, 2022 [60] 35101170	Systematic review n=12 RCTs (10 RCTs on prevention) Search date: Jan 2011-Aug 2021	In this review, we aim to pool the current evidence concerning phytotherapeutic agents in the treatment and prevention of recurrent uncomplicated cystitis in adults.	<ul style="list-style-type: none"> healthy adults (>16 y) with a history of recurrent uncomplicated cystitis or adults (+16 y) with an acute episode of recurrent cystitis n=1797 participants	phytotherapy as monotherapy or as combination therapy (any mode of administration)	<ul style="list-style-type: none"> medication (e.g. antibiotics, analgesics) non-pharmaceutical interventions (e.g., diet, lifestyle, acupuncture) placebo no treatment 	<ul style="list-style-type: none"> No trial included men or pregnant women. <p>Cranberry products vs. placebo (n=5 RCTs)</p> <p><u>Maki 2016</u></p> <p>Cranberry drink vs. placebo</p> <p>Reported symptomatic UTI episodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0: 82% (152/185) vs. 73% (138/188) 1: 15% (27/185) vs. 19% (36/188) 2: 3% (6/185) vs. 6% (11/188) 3: 0% (0/185) vs. 2% (3/188) ≥1: 18% (33/185) vs. 27% (50/188) <p>Total number of UTIs: 39 vs. 67</p> <p>Total UTI with pyuria: 32</p>	Phytotherapeutic agents are an option for the treatment and prevention of recurrent cystitis in women. Given the heterogeneous state of the evidence on phytotherapy, no dependable recommendations can now be made for the clinical management of these patients with respect to phytotherapeutic agents.	<p>Only articles considered that were published between 2011-2021, no rationale is given to support this restriction</p> <p><u>Funding</u></p> <p>Not reported.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>PD Dr. med. habil. Kranz has served as a paid consultant for, and received lecture honoraria from, Bionorica. Prof. Dr. med. Wagenlehner has served as a paid consultant for, and received lecture honoraria and reimbursement of travel expense.</p>	1a RoB: low

					<p>vs. 53</p> <p>Incidence ratio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UTI: 0.61 (95% CI: 0.41-0.91); p=0.016. • UTI with pyuria: 0.63 (95% CI:0.40-0.97); p=0.037 <p>Adverse events:</p> <p>Serious adverse events were probably not related to the treatments.</p> <p><u>Vostalova 2015</u></p> <p>Cranberry capsules vs. placebo</p> <p>Within 6 mo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 UTI: 11% (9/83) vs. 26% (24/93); p=0.04. • 2 UTI: 1% (1/83) vs. 6% (6/93) <p>Relative risk reduction: 58%</p> <p>Cumulative incidence of UTI over 6 mo: 9% vs. 19%</p> <p><u>Takahashi 2013</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>rUTI</p> <ul style="list-style-type: none"> total: 27% (22/82) vs. 39% (34/88); p=0.1300 <50 years: 22% (6/27) vs. 12% (3/25); p=0.3623 ≥50 years: 29% (16/55) vs. 49% (31/63); p=0.0425 <p>Multivariate analysis (≥=50 y):</p> <p>HR: 1.037 (95% CI; 1.002–1.073); p=0.038</p> <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p><u>Stapleton 2012</u></p> <p>Cranberry juice vs. placebo</p> <p>UTI in follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> total: 28% (33/120) vs. 30% (17/56); p=0.70 >1 UTI: 8% (10/120) vs. 7% (4/56) <p>Cumulative UTI rate at 6 mo:</p> <p>0.29 (95% CI: 0.21–0.38) vs. 0.37 (95% CI: 0.25–0.54); p=0.82</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>Adjusted HR for UTI: 0.68 (95% CI:0.33-1.39); p=0.29</p> <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p><u>Sengupta 2011</u> Cranberry capsule vs. no treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry (total): 41% (18/44) complete resolution of urologic symptoms • Untreated: no improvement <p>Use of the emergency drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry (low dose): 10% (2/21) • Cranberry (high dose): 9% (2/23) • Untreated: 25% (4/16) <p>Adverse events: No serious adverse events</p> <p>TMP-SMX vs. cranberry <u>Beerepoot 2011</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>After 12 mo:</p> <p>Mean number of rUTIs: 1.8 (95% CI: 0.8–2.7) vs. 4.0 (95% CI: 2.3–5.6); p=0.02.</p> <p>After 15 mo</p> <p>Mean number of rUTIs: 0.5 (95% CI: 0.3–0.7) vs. 0.7 (95% CI: 0.4–0.9); p=0.30</p> <p>Serious adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX: 0.91% (1/110) Stevens-Johnson syndrome • Cranberry: none <p>Seidlitzia rosmarinus vs. placebo</p> <p><u>Kamalifard 2020</u></p> <p>Cystitis incidence rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At 2 mo: 19% (11/58) vs. 55% (32/58); OR=0.19 (95% CI: 0.08-0.43); p<0.001. • At 4 mo: 22% (13/58) vs. 57% (33/58); OR=0.21 (95% CI:0.98-0.49); p<0.001 • At 6 mo: 33% (19/58) vs. 73% (43/59); OR=0.18 (95% CI: 0.08-0.40); 		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>p<0.001.</p> <p>Incidence of recurrent cystitis:</p> <p>4% (8/58) vs. 66% (39/59); OR=0.08 (95% CI: 0.03-0.20); p<0.001</p> <p>Adverse events</p> <p>No side effects were observed in either group</p> <p>Combined preparations</p> <p><u>Murina 2021</u></p> <p>Cranberry, Lactobacillus paracasei LC11, D-mannose vs. no treatment</p> <p>No UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 65.8% (12/19) • Cranberry group 2: 68.8% (13/19) • Control group: 36.9% (6/17); p=0.05 <p>1 UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 18.2% (4/19) • Cranberry group 2: 15.6% (3/19) • Control group: 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>10.2% (2/17) Not significant</p> <p>≥=2 UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cranberry group 1: 16% (3/19) • Cranberry group 2: 15.6% (3/19) • Control group: 52.9% (9/17); p<0.01 <p>Adverse events: No adverse events</p> <p><u>Bruyère 2019</u></p> <p>600 mg cranberry extract, 400 mg propolis, 5 mg zinc vs. placebo</p> <p>≥1 cystitis:</p> <p>2.3 ± 1.8 vs. 3.1 ± 1.8; p=0.09</p> <p>No clinically relevant change in quality of life</p> <p>Adverse events</p> <p>Serious adverse events were probably not related to treatment</p>			
Probiotics									
New 2022 [37]	Systematic review n=9 studies	We conducted a systematic review of literature to assess the role of probiotics in	n=772 female adults with urinary tract infections	probiotics	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • antibiotics • cranberry supplements 	Reduction in UTI demonstrated by 2 studies:	There exists only limited clinical evidence to support the role of probiotics in the management	no study protocol, MeSH terms named in the paper are not included in the example search strategy, no information if efforts were made to minimise	1a - RoB: high

35156175	(n=7 RCTs, n=2 cohort studies) Search date: Jan 1990-Apr 2021	management of UTIs.	<u>Mean age</u> 34.2 y (18-65 y)			<p><u>Koradia 2019</u></p> <p>BKPro-Cyan (Lactobacillus acidophilus PXN 35, Lactobacillus plantarum PXN 47, cranberry extract) one capsule twice a day vs. placebo</p> <p>Recurrent UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 4/44 (9.1%) • Placebo: 15/45 (33.3%) <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 1/44 abdominal distension; 2/44 diarrhoea • Placebo: None. <p><u>Stapleton 2011</u></p> <p>Lactobacillus crispatus (Lactin-V; Vaginal suppositories once daily for 5 days followed by once weekly for 10 weeks) vs. placebo</p> <p>Development of UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 7/48 (14.5%) • Placebo: 13/48 	of rUTIs, and based on the current evidence, probiotics can be a potential measure to reduce rUTIs	<p>error in the data extraction process and risk of bias assessment, unclear which RoB tool was used for the cohort studies, no funnel plot</p> <p><u>Funding</u></p> <p>Not reported.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors declare no competing interests.</p>	
----------	--	---------------------	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--

					<p>(27%)</p> <p>Adverse events</p> <p>Probiotics: Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 56% described AE which include vaginal discharge/ itch and mild abdominal discomfort • Placebo: 50% (25) described AE which include vaginal discharge/ itch and mild abdominal discomfort <p>Recurrent UTI:</p> <p>n=7 studies showed no significant reduction in the risk of rUTI (Baerheim 1994; Kontiokari 2001; Reid 2003; Czaja 2007; Beerepoot 2011; Pugliese 2020; Wolff 2020)</p> <p>Adverse events (all studies)</p> <p>Vaginal discharge or irritation, abdominal discomfort and gastrointestinal symptoms were the most documented with similar rates across all the</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>studies where AEs occurred.</p> <p>Treatment withdrawal or exclusion due to adverse events (across all studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotics: 16 • Control: 9 			
Abdullatif 2021 [65] 34671514	Systematic review and meta-analysis n=3 RCTs Search date: 2001-2021	The current systematic review and meta-analysis was conducted to evaluate the efficacy of probiotics for prophylaxis in UTIs in premenopausal women.	n=284 premenopausal adult women with a history of one or more UTI within the 12 mo before entering the study	probiotics (Supplements included oral gelatin capsules, beverages, or vaginal suppositories)	placebo	<p>UTI recurrence</p> <p>(n=3 studies, n=284 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> • treatment group: 21.3% (30/141) • placebo group: 32.2% (46/143) <p>RR=0.59 (95% CI: 0.26-1.33, I²=70%); p=0.20</p>	Probiotics did not demonstrate a significant benefit in reducing UTI recurrence compared to placebo in premenopausal women	<p>no study protocol</p> <p><u>Funding</u></p> <p>None.</p> <p><u>Conflicts of interest</u></p> <p>None.</p>	1a RoB: low
D-mannose									
Kyriakides 2021 [66] 32972899	Systematic review n=8 studies (n=4 RCTs; n=2 prospective cohort studies; n=2 laboratory studies) Search date: up to Feb	We performed a systematic review to assess the effect of D-mannose in the prevention of rUTIs.	n=695 participants from 6 clinical studies <u>Mean age</u> 46 y (range 42-50)	D-mannose n=292	Control or antibiotic	<p>Results of the clinical trials (n=6)</p> <p>UTI-associated symptoms</p> <p>n=5 studies (Kranjčec 2014, Porru 2014, Domenici 2016, Del Popolo 2018, Phé 2017) reported that D-mannose significantly decreased UTI-associated symptoms</p>	D-mannose improved quality of life and significantly reduced recurrent UTIs in both catheter and non-catheter users. D-mannose was effective in reducing the incidence of recurrent UTIs and prolonging UTI-free periods, which consequently	no study protocol, inclusion and exclusion criteria not clearly defined, no additional hand search, complete search strategy not reported, no information if efforts were made to minimise error in the data extraction process, baseline characteristics for the 2 laboratory studies not reported, no risk of bias assessment, no funnel plot	1a - RoB: high

	2020					<p><u>Palleschi 2017</u></p> <p>Reported no difference between the nutraceutical (D-mannose, N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract) vs. antibiotic groups</p> <p>Time to recurrence</p> <p>n=3 studies (Kranjčec 2014, Porru 2014, Domenici 2016) showed that the time to recurrence was significantly longer among patients who received D-mannose than for the comparative groups</p> <p>Quality of life</p> <p><u>Domenici 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> D-mannose was effective in reducing UTI incidence in a 6-mo period and consequently in increasing quality of life 	<p>increased quality of life.</p> <p>This review confirms the potential role of D-mannose as an alternative or supplementary strategy for rUTI treatment.</p>	<p><u>Funding</u></p> <p>Not reported</p> <p><u>Conflicts of interest</u></p> <p>The authors have nothing to disclose.</p>	
Lenger 2020 [67] 32497610	Systematic review and meta-analysis n=8 studies	Our objective was to systematically review and combine data from published original literature	women (age of 18 y or older) receiving care in an outpatient setting for	D-mannose	Placebo, antibiotic, supplement or probiotic	<p>Recurrent UTI</p> <p><i>3 studies included in the meta-analysis</i></p> <p><u>D-mannose vs. placebo/control</u> (n=2 studies; Domenici 2016,</p>	D-mannose appears protective for recurrent UTI (vs. placebo) with possibly similar effectiveness as antibiotics.	no information if efforts were made to minimise error in the data extraction process and the risk of bias assessment, high level of bias of the included studies was not	1a - RoB: high

	<p>(n=2 RCTs, n=1 randomized cross-over trial, n=4 prospective cohort studies, n=1 retrospective cohort study)</p> <p>Search date: up to 15th Apr 2020</p>	<p>evaluating the effectiveness of D-mannose compared to other agents for rUTI prevention in adult women. Secondary objectives were to evaluate side effects and compliance with D-mannose use.</p>	<p>rUTI</p>			<p>Kranjčec 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • D-mannose: 16/125 • Placebo/control: 69/123 <p>RR=0.23 (95% CI: 0.14-0.37; I²=0%); p<0.0001</p> <p><u>D-mannose vs. antibiotic</u> (n=2 studies; Porru 2014, Kranjčec 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • D-mannose: 27/163 • Antibiotic: 76/163 <p>RR=0.39 (95% CI: 0.12-1.25; I²=88%); p=0.1126</p> <p>Adverse events</p> <p>no significant side effects (n=3 studies, Porru 2014, Domenici 2016, Del Popolo 2018)</p> <p><u>Kranjčec 2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • D-mannose: 8/103 diarrhea (7.8%); no nausea, headache, skin rash, or vaginal burning • Nitrofurantoin: 27.2% reported adverse events: Diarrhea (n=10) Nausea (n=6), Headache (n=3), Skin rash (n=1), Vaginal burning (n=9) <p>RR=0.276 (95% CI: 0.132-0.574); p<0.0001)</p>	<p>Overall, D-mannose appears well tolerated with minimal side effects - only a small percentage experiencing diarrhea.</p>	<p>sufficiently addressed</p> <p><u>Del Popolo 2018</u></p> <p>includes patients with neurogenic bladder patients with multiple sclerosis</p> <p><u>Funding</u></p> <p>Dr. Sutcliffe was supported by the Foundation for Barnes-Jewish Hospital, CTSA Grant UL1TR002345, and the Alvin J. Siteman Cancer Center (P30 CA091842). Dr. Bertolet was supported through the National Institutes of Health Grant Number UL1TR001857.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors report no conflicts of interest.</p>	
--	---	---	-------------	--	--	--	---	---	--

Estrogen									
Chen 2021 [68] 32564121	Systematic review and meta-analysis n=8 RCTs Search date: up to Dec 2019	The aim of this review was to evaluate current data and evidence to elucidate the efficacy of estrogen treatment as non-antimicrobial prophylaxis for rUTIs in postmenopausal women. Vaginal pH and hormone-associated adverse events were also analyzed to evaluate the safety of the treatment.	n=4702 postmenopausal women with rUTIs	Estrogen n=2367	Placebo n=2335	rUTIs <u>Vaginal estrogen vs. placebo</u> (n=5 RCTs, n=1936 patients) <ul style="list-style-type: none"> Vaginal estrogen: 98/993 Placebo: 227/934 RR=0.42 (95% CI: 0.30-0.59, I ² =64%); p<0.00001 <u>Oral estrogen vs. placebo</u> (n=3 RCTs; n=2766 patients) <ul style="list-style-type: none"> Oral estrogen: 163/1374 Placebo: 149/1392 RR=1.11 (95% CI: 0.92-1.35, I ² =0%); p=0.28 Adverse events <ul style="list-style-type: none"> associated with vaginal estrogen therapy included vaginal discomfort, irritation, burning, and itching Vaginal estrogen: 29/165 Placebo: 7/159 RR=3.06 (95% CI: 0.79-11.90, I ² =55%); p=0.11	Compared with placebo, vaginal estrogen treatment could reduce the number of rUTIs and lower the vaginal pH in postmenopausal women.	no study protocol, complete search strategy not reported, no information if efforts were made to minimise error in the study selection process and risk of bias assessment, no funnel plot <u>Funding</u> None. <u>Conflict of interest</u> None.	1a - RoB: high

<p>Dueñas-Garcia, 2016 [69]</p>	<p>Systematic review n=9 RCTs Search date: 1970-2015</p>	<p>The purpose of this systematic review was to evaluate and summarize pharmacological interventions evaluated in randomized clinical trials designed to prevent recurrent episodes of UTIs in postmenopausal women.</p>	<p>postmenopausal women with rUTI</p>	<p>pharmacological interventions</p>	<p>pharmacological interventions or placebo</p>	<p>Topical Estrogen (5 RCTs, n=596 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaginal estrogen appeared to be inferior to continuous oral antibiotic suppression <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> most common adverse effects involved local reactions with itching or burning with a range of 0% to 36% for treatment groups and placebo groups <p>Systemic Estrogen (estriol) (2 RCTs, Cardozo 1998; Kirkengen 1992; n=112 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Both studies showed no significant reduction in episodes of UTIs when compared with placebo <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> Kirkengen 1992 reported no side effects Cardozo 1998 reported breast tenderness and postmenopausal bleeding 	<p>This review supports the use of antibiotic suppression, vaginal estrogen, and oral lactobacillus for prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women.</p> <p>However, the overall dearth of data suggests that this is an important but understudied population.</p>	<p>complete search strategy was not reported, no efforts were made to minimise error in: the study selection process, the data extraction and risk of bias assessment, no funnel plot</p> <p><u>CAVE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> the number of patients of the two estrogen studies amounts to 112 some incorrectly assigned reference numbers <p><u>Funding</u></p> <p>None.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>None.</p>	<p>1a - RoB: high</p>
-------------------------------------	--	--	---------------------------------------	--------------------------------------	---	---	--	---	--------------------------------

						<p>Antibiotics</p> <p>(n=3 RCTs, Zhong 2011; Raz 2003; Beerepoot 2012; n=491 patients)</p> <p><u>Beerepoot 2012</u></p> <p>No significant difference in outcome using sulfamethoxazole plus trimethoprim vs. vaginal lactobacilli</p> <p>(MD=2.9 vs. 3.3, p=0.42)</p> <p><u>Zhong 2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • continuous vs. intermittent dosing of various antibiotics • continuous group showed a higher number of UTIs over 1 year of follow-up (59.4% vs. 35.5%; p<0.05) • as well as a higher rate of side effects <p><u>Raz 2003</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin vs. estriol pessary patients using nitrofurantoin suppression had fewer UTIs compared to estriol pessary users (48 vs. 124, p<0.0003). 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vaccines									
Prattley, 2020 [70] 31806578	Systematic review n=17 studies (n=12 RCTs, n=2 prospective cohort studies, n=2 retrospective cohort studies, n=1 cross over trial) search date: up to Jul 2018	To systematically review the role of vaccines in the treatment of rUTIs, looking at efficacy, adverse events, and discontinuation from treatment.	n=3228 patients with rUTIs	Vaccine group (n=1970 participants) • Uromune • UroVaxom • Solco-Urovac • ExPEC4V	Comparison (n=1258 participants)	<p>Short term efficacy (≤ 6 mo)</p> <p>Vaccine vs. placebo (n=12 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccine: 392/1048 Placebo: 794/940; OR=0.17 (95% CI: 0.06–0.50, $I^2=92\%$); $p=0.001$ <p>UroVaxom vs. placebo</p> <p>OR=0.29 (95% CI 0.10–0.87)</p> <p>Efficacy of Solco-Urovac with booster</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccine: 37/75 Placebo: 59/73; OR=0.23 (95% CI: 0.11–0.48, $I^2=0\%$); $p<0.0001$ <p>Efficacy of Solco-Urovac without booster</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccine: 54/72 Placebo: 59/73; OR=0.71 (95% CI: 0.32–1.58, $I^2=0\%$); $p=0.41$ <p>Long term efficacy (>6</p>	Vaccines seem to have a short-term role in the prevention of recurrent urinary tract infections with tolerable side effects.	no study protocol, complete search strategy not reported, no additional hand search, no information if efforts were made to minimise error in the study selection process and risk of bias assessment, no funnel plot, unclear if a risk of bias assessment for the cross-over trial was carried out	1a - RoB: high

CAVE:

- Table 4 and 5 are the same
- The tables with the risk of bias results of the cohort studies and the overall safety profile are missing

Solco-Urovac was the only vaccine to demonstrate a lack of heterogeneity

Funding

None.

Conflict of interest

					<p>mo)</p> <p>Vaccince vs. placebo (n=8 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccine: 343/1032 • Placebo: 759/1000; OR=0.20 (95% CI: 0.06-0.59, I²=93%); p=0.004 <p>UroVaxom vs. placebo (>6 mo)</p> <p>(n=7 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccince: 255/604 • Placebo: 338/582; OR=0.36 (95% CI: 0.14-0.92, I²=91%); p=0.03 <p>Adverse events</p> <p>the adverse effect profile for each individual vaccine is reportedly good with no severe adverse events being recorded for any vaccine</p> <p><u>Withdrawal/exclusion due to adverse events</u> (n=11, n=2 Uromune, n=9 UroVaxon)</p> <ul style="list-style-type: none"> • reasons unclear (n=7) • rash, incompatibility with lifestyle, gastrointestinal upset, 	None.	
--	--	--	--	--	--	-------	--

						and nausea and erythema (n=4)			
Nickel 2020 [71] 33626320	Systematic review n=5 (n=2 retrospective cohort studies; n= 3 prospective cohort studies) Literature search: Jan 2010-Mar 2020	We systemically reviewed the role of Uromune in the prevention of rUTI in an attempt to understand its potential role for Canadian women suffering from this condition.	n=1907 women with uncomplicated rUTI	Uromune (n=1408)	antibiotic prophylaxis (n=499)	UTI-free rate % (n) <u>Lorenzo-Gómez et al (2013)</u> Uromune (3 mo treatment) [n=159 subjects] vs. SMX/TMP (6 mo treatment) [n=160 subjects] At 3 mo study period, • Uromune: 63.5% (101) • SMX/TMP: 5.6% (9) p<0.0001 At 9 mo study period, • Uromune: 56.6% (90) • SMX/TMP: 2.5% (4) p<0.0001 15 mo study period, • Uromune: 34.6% (55) • SMX/TMP: 0 (0) p<0.0001 <u>Lorenzo-Gómez et al (2015)</u> Uromune (3 mo treatment) [n= 360 subjects] vs. SMX/TMP or nitrofurantoin (6 mo treatment) [n=339 subjects] 12 mo study period	Although these findings require confirmation in currently active, prospective clinical studies, including a randomized placebo-controlled trial, Uromune may be an alternative to antibiotics to prevent rUTI in Canadian women. The novel sublingual spray vaccine, Uromune, appears to be a safe and effective alternative to repeated or long-term dosing of antibiotics to prevent rUTI in Canadian women.	no protocol, no information about potential /inclusion exclusion criteria concerning the language of the publications, complete search strategy was not reported, no information if the data selection process was conducted independently by the two authors, no detailed information if two independent authors conducted the risk of bias assessment, included studies show a significant potential for reporting bias <i>One presented study included women with uncomplicated and complicated rUTI (53.6% of 166 participants was categorized as uncomplicated UTI)</i> <u>Funding</u> Not reported. <u>Conflict of interest</u> Dr. Nickel has been a	2a - RoB: high

					<p>(Follow-up period begins after completion of vaccination)</p> <p>Uromune: 90.3% (325)</p> <p>SMX/TMP or nitrofurantoin: 0 (0)</p> <p>p<0.0001</p> <p><u>Yang et al (2018)</u></p> <p>Uromune (3 mo treatment; n=75 subjects)</p> <p>12 mo study period: 78.7% (59)</p> <p><u>Ramírez-Sevilla et al (2019)</u></p> <p>Uromune (3 mo treatment; n=648 subjects)</p> <p>3 mo study period: 45.4 (294)</p> <p>6 mo study period: 32.7 (212)</p> <p><u>Carrión-López et al (2020)</u></p> <p>Uromune (3 mo treatment; n=166 subjects)</p> <p>3 mo study period: 74.4 (124)</p> <p>6 mo study period:</p>	<p>consultant for Alivio, Farr Labs, Inmunotek, Kanglaite, MicroGenDx, Redleaf Medical, Seikagaku Corp, TEVA, Urogen Pharma, and Valensa Int; has participated in scientific studies/trials supported by CIHR, Inmunotek, MicroGenDx, NIH, and Redleaf Medical; and is the Editor of AUA Update Series. Dr. Saz-Leal is an employee of Inmunotek. Dr. Doiron reports no competing personal or financial interests related to this work.</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

					<p>68.1(113)</p> <p>12 mo study period: 52.4 (87)</p> <p>24 mo study period: 44.5 (43/96)</p> <p>Those with uncomplicated UTIs had fewer rUTI after vaccination compared to those with complicated UTIs:</p> <p>coefficient β 0.40 (95% CI: -0.8- -0.14) $p=0.015$</p> <p>Adverse events</p> <p>The overall safety data from these five studies did not indicate any major safety concerns.</p> <p><u>Lorenzo-Gómez et al (2013) & Lorenzo-Gómez et al (2015)</u></p> <p>No adverse events reported</p> <p><u>Yang et al (2018)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • one serious adverse event (allergic reaction) • seven minor adverse events (post-nasal drip, stinging around mouth, pruritus over old BCG scar, pruritus over abdomen, intermittent abdominal pain, mild nausea, and 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>exacerbation of underlying asthma) were reported</p> <p><u>Ramírez-Sevilla et al (2019)</u></p> <p>minor side effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dry mouth (8 subjects) • gastritis (4 subjects) • general illness (4 subjects) <p><u>Carrión-López et al (2020)</u></p> <p>minor side effects</p> <p>glossitis (2 subjects) and one flareup of rheumatoid arthritis, which was not believed to be associated with treatment</p>			
<p>Aziminia 2019 [72]</p> <p>30378242</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=10 RCTs</p> <p>search date: up to Jan 2018</p>	<p>To systematically review the evidence regarding the efficacy of vaccines or immunostimulants in reducing the recurrence rate UTIs.</p>	<p>n=1537 adult (>18 years) male and female participants with a history of recurrent UTIs, as defined by the study authors, were eligible.</p>	<p>vaccines or immunostimulants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urovac • ExPEC4V • Uro-Vaxom 	<p>Placebo</p>	<p>UTI recurrence rate (n=10 RCTs)</p> <p>Vaccine vs. control</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccine: 354/775 • Control: 440/720 <p>RR=0.74 (95% CI: 0.67-0.81, I²=84%); p<0.001</p> <p><i>low quality of evidence</i></p> <p>UTI recurrence rate at 3 mo, Uro-Vaxom vs. placebo (n=4 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uro-Vaxom: 127/297 	<p>While there is evidence for the efficacy of vaccines in patients with recurrent UTIs, significant heterogeneity amongst these studies renders interpretation and recommendation for routine clinical use difficult at present.</p>	<p>no information if efforts were made to minimise error in the data collection process, no funnel plot</p> <p><i>lack of subgroup analysis, including no differentiation between male and female participants</i></p> <p><i>pregnant women and patients with uncontrolled diabetes mellitus were</i></p>	<p>1a</p> <p>RoB: low</p>

					<ul style="list-style-type: none"> Placebo: 187/294 RR=0.67 (95% CI: 0.57-0.78, I²=92%); p<0.001 <p><i>low quality of evidence</i></p> <p>UTI recurrence rate at 6 mo, Uro-Vaxom vs. placebo (n=6 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Uro-Vaxom: 246/583 Placebo: 305/565 <p>RR=0.78 (95% CI: 0.69-0.88, I²=86%); p<0.001</p> <p><i>low quality of evidence</i></p> <p>All UTI recurrence rate at 20 weeks, Urovac vs. placebo (n=5 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Urovac: 88/147 Placebo: 92/116 <p>RR=0.75 (95% CI: 0.63-0.89, I²=0%); p<0.001</p> <p><i>low quality of evidence</i></p> <p>Incidence of AEs, vaccine vs. placebo (n=5 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccine: 326/690 Control: 323/688 <p>RR=1.03 (95% CI: 0.95-1.13, I²=4%); p=0.48</p> <p><i>low quality of evidence</i></p>	<p><i>excluded</i></p> <p><u>Funding</u></p> <p>None.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>None.</p>			
Antibiotics									
Jent 2022	Systematic review and	The objective of this systematic	men or women aged	antibiotic prophylaxis	placebo or a comparator	Antibiotic prophylaxis for rUTI	For the time being, this meta-	no information if efforts were made to minimise	1a

<p>[73] 35899289</p>	<p>meta-analysis n=23 RCTs Search date: October 13, 2020</p>	<p>review and meta-analysis was to systematically assess the efficacy and safety of antibiotic prophylaxis for the prevention of RUTI in adults.</p>	<p>≥12 y with either ≥2 episodes of lower UTI within the last 6 mo or ≥3 in the course of the past y</p>		<p>antibiotic</p>	<p><u>Antibiotics vs. placebo</u> (n=11 studies; 746 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotics: 33/400 (8%) • Placebo: 225/346 (65%) <p>RR=0.15 (95% CI: 0.08–0.29, I²=64%); p<.001</p> <p>overall risk reduction: 55%</p> <p>NNT=1.81 (95% CI: 1.67– 2.17)</p> <p><u>Antibiotics controlled excluding cinoxacin vs. placebo</u> (n=6 studies; 520 patients)</p> <p>RR=0.11 (95% CI: 0.07–0.17); p<.001</p> <p>overall risk reduction: 61%</p> <p>NNT=1.64</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other antibiotic</u> (n=7 studies; 486 patients)</p> <p>RR=1.01 (95% CI: 0.74–1.37; I²=64%); p=0.97</p> <p><u>TMP (± SMZ) vs. other antibiotic</u> (n=4 studies, 176 patients)</p> <p>RR=1.34 (95% CI: 0.89–2.03); p=0.16</p>	<p>analysis confirms that antibiotic prophylaxis is an effective prevention strategy for rUTIs and that a number of antimicrobial substances can be used with similar likelihood of success. The prophylactic effect seems, though, to be limited to the period of antibiotic intake, and the effectiveness of antibiotic prophylaxis should be weighed against concerns for resistance selection.</p>	<p>error in the data selection process, heterogeneity was not presented for all analyses</p> <p><u>CAVE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Appendix figure 7 shows a different number of patients considered in the pooled analysis for Nitrofurantoin vs. another antibiotic than presented in table 1 <p><i>only two studies also allowed the inclusion of men</i></p> <p><u>Funding</u></p> <p>This study had no external funding source; article access fees were covered by the department.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>Dr. Trautner’s work is supported in part by the Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, and the Center for Innovations in Quality, Effectiveness and</p>	<p>RoB: low</p>
--------------------------	--	--	--	--	-------------------	--	--	---	---------------------

					<p><u>Norfloxacin vs. another antibiotic</u></p> <p>(n=3 studies, 239 patients)</p> <p>RR=1.17 (95% CI: 0.43-1.70); p=0.66</p> <p><u>Continuous vs. intermittent</u></p> <p>(n=3 studies, 564 patients)</p> <p>RR=1.78 (95% CI: 0.62-5.09); p=0.28</p> <p><u>Intermittent vs. placebo</u></p> <p>(n=1 study, 25 patients)</p> <p>RR=0.15 (95% CI: 0.04-0.55); p=0.004</p> <p>Adverse events</p> <p><u>Non-severe adverse events with antibiotic prophylaxis</u></p> <p>RR=3.42 (95% CI: 2.16-5.43; NNH=7.89)</p> <p><u>Severe adverse events with antibiotic prophylaxis vs. placebo</u></p> <p>RR=3.22 (95% CI: 1.32-7.89; NNH=30.97)</p> <ul style="list-style-type: none"> • most commonly reported adverse events with antibiotic prophylaxis: 	Safety (CIN 13-413).	
--	--	--	--	--	--	----------------------	--

					<ul style="list-style-type: none"> ○ gastrointestinal complaints (including nausea) and oral or vaginal candidiasis <p>Allergic reactions occurred with the following antibiotics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • norfloxacin (5 patients), cinoxacin (3) • nitrofurantoin (7) • trimethoprim-sulfamethoxazole/trime thoprim (2). <p>Skin rashes were described with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cinoxacin (4), • nitrofurantoin (2) • trimethoprim-sulfa- methoxazole/trimethop rim (1) • cephalixin (1) • fosfomycin (1) • a nonidentifiable antibiotic (5) • placebo (2) <p>Neither renal insufficiency nor <i>C. difficile</i> enterocolitis was mentioned as a possible adverse event in the included studies, also suggesting underreporting of AEs.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>Ahmed 2017 [74] 28554926</p>	<p>Systematic review and meta-analysis n=3 RCTs Literature search: up to 2016 Recruitment countries: Croatia, Israel, Netherlands</p>	<p>To determine the clinical effectiveness and safety of long-term antibiotic therapy for preventing recurrent UTIs in older adults.</p>	<p>n= 534 postmenopausal women with rUTI</p>	<p>Long-term antibiotic therapy (defined as antibiotic dosing for at least 6 mo)</p>	<p>Non-antibiotic intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> vaginal oestrogens (n=150) oral lactobacilli (n=238) D-mannose powder (n=94) 	<p>Frequency of UTI recurrences during the prophylaxis period</p> <p><i>Pooled analysis</i></p> <p><u>Antibiotic vs. non-antibiotic</u> (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotic: 97/228 Non-antibiotic: 138/254 <p>RR=0.76 (95% CI: 0.61-0.95; I²=20%); p=0.29</p> <p><i>Narrative analyses</i></p> <p>Beerepot, 2012</p> <p><u>480 mg trimethoprim-sulfamethoxazole vs. capsule of lactobacilli for 12 mo (n=1)</u></p> <p>Microbiologically-confirmed UTI episodes per patient-year</p> <ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-sulfamethoxazole: 1.2 Capsule of lactobacilli: 1.8 <p>MD=0.6 episodes (95% CI: 0.0-1.4); p=0.02</p> <p>Microbiologically confirmed UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Trimethoprim-sulfamethoxazole: 49.4% Capsule of lactobacilli: 62.9% 	<p>Findings from three small trials with relatively short follow-up periods suggest long-term antibiotic therapy reduces the risk of recurrence in postmenopausal women with recurrent UTI. We did not identify any evidence to inform several clinically important scenarios including, benefits and harms in older men or frail care home residents, optimal duration of prophylaxis, recurrence rates once prophylaxis stops and effects on urinary antibiotic resistance.</p>	<p>KSR-Bewertung</p> <p>(https://ksrevidence.com/index.php?recordID=KSRA35758#recordpage)</p> <p>Studies were restricted based on publication format and language, meaning relevant studies may have been missed. Only a single author was involved in study screening and data extraction, meaning that bias may have been introduced. Insufficient study characteristics were provided, making it challenging for the reader to interpret results. Study heterogeneity was high for adverse event outcomes.</p> <p><i>Slightly differing information on the literature search period: abstract till August 2016 and in the method part it is stated March 2016</i></p> <p>Funding</p> <p>This report is independent research arising from the National Institute of Health Research (NIHR) Doctoral Research Fellowship awarded to Haroon</p>	<p>1a - RoB: high</p>
--	--	--	--	--	---	---	---	---	--------------------------------

					<p>RR=0.79 (95% CI: 0.63-1.0)</p> <p>Microbiologically confirmed UTI episodes 3 mo after cessation of prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimethoprim-sulfamethoxazole: 0.1 • Capsule of lactobacilli: 0.2 <p>MD=0.0 (95% CI: -0.1-0.3); p=0.64</p> <p>Raz, 2003</p> <p><u>nitrofurantoin (100g) for 9 mo vs. vaginal oestrogen pessaries</u></p> <p>UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoin: 42.3% • Vaginal oestrogen pessaries: 64.6% <p>RR 0.65 (95% CI: 0.8-0.90)</p> <p>Kranjčec, 2014</p> <p><u>Nitrofurantoin (50g) for 6 mo vs. D-mannose powder (2g)</u></p> <p>UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoin: 24% • D-mannose: 19% <p>RR=1.24 (95% CI: 0.57-</p>	<p>Ahmed, and supported by Health and Care Research Wales (HCRW). The views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NIHR, NHS Wales, HCRW or the Welsh Government. The funders had no role in the design or preparation of this manuscript.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>None declared.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>2.69)</p> <p>Adverse events</p> <p><i>Pooled analysis</i></p> <p>Mild adverse events (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 118/242 • Non-antibiotic: 107/261 <p>RR=1.52 (95% CI: 0.76- 3.03, I²=86%); p=0.23</p> <p>Serious adverse events resulting in treatment withdrawal (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 21/200 • Non-antibiotic: 22/209 <p>RR=0.90 (95% CI: 0.31- 2.66, I²=67%); p=0.85</p> <p>Effect of long-term antibiotic therapy on bacterial resistance</p> <p><u>Beerepoot, 2012</u></p> <p>% of urinary and faecal E coli isolates that were resistant to trimethoprim- sulfamethoxazole, trimethoprim and amoxicillin:</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<ul style="list-style-type: none"> • baseline: 20%–40% • after 1 mo of treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole: 80%–95% 			
Köves 2017 [30] 28754533	Systematic review and meta-analysis n=50 studies (1 RCT on women with rUTI treated for asymptomatic bacteriuria) Search date: Jan 2000–Nov 2016	To synthesise evidence about benefits and harms of treating asymptomatic bacteriuria in relevant patient groups	<i>In the following one identified study encompassing patients with rUTIs treated for ABU is considered (Cai 2012)</i> n=673 women (between 18–40 y of age) with asymptomatic bacteriuria and rUTI	Antibiotic (n=361)	No treatment (n=312)	<p>Recurrence at 1 y follow-up</p> <p>(n=1 RCT, Cai 2012; data extracted from the original paper)</p> <p><u>antibiotic treatment vs. no treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 169/361 (73.1%) • No treatment: 41/312 (14.7%) <p>RR=3.17 (95% CI, 2.55–3.90; p< .0001)</p>	<p>Antibiotics:</p> <p>No evidence of benefit for patients with recurrent urinary tract infection (UTI). Asymptomatic bacteriuria can play a protective role in preventing recurrent UTIs</p>	<p><u>CAVE:</u></p> <p>Köves et al 2017 made mistakes in the data extraction process. The values of Supplementary Table 1 and the original study of Cai 2012 are mixed up. Moreover, the reported RR=0.28 (95% CI: 0.21–0.38) does not correspond to the RR at 1 y in the original paper RR=3.17 (95% CI, 2.55–3.90; p< .0001)</p> <p><u>Funding</u></p> <p>None.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>None.</p>	<p><i>For the subgroup of patients with rUTI:</i></p> <p>1a -</p> <p>RoB: high</p>
Muller 2017 [75] 27542332	Systematic review and meta-analysis	To assess the efficacy and safety of Nitrofurantoin in the prophylaxis of	n=3052 human patients of all ages and both genders in all	Oral nitrofurantoin at any dose and any	Placebo, no treatment, a different drug, Nitrofurantoin at a	<p><i>In the following only the results for adult patients with rUTI are presented</i></p> <p>Long-term prophylaxis</p>	When used for the prevention of UTI, nitrofurantoin's clinical efficacy appears	no study protocol, complete search strategy not reported, no additional hand search, no funnel plot	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

	<p>n=26 controlled clinical trials</p> <p>Literature search: 1946-2015</p> <p>Recruitment countries: Australia, Belgium, Chile, Croatia, Denmark, Finland, Germany, India, Israel, United Kingdom, United States of America</p>	<p>UTI.</p>	<p>settings</p>	<p>duration for primary or secondary prophylaxis of UTI</p>	<p>different dose, frequency, or duration</p>	<p>(subgroup analyses)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. quinolones</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin: 25/84 Quinolones: 15/102 <p>RR=2.26 (95% CI: 0.73-7.00, I²=61%); p=0.16</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. methamine hippurate</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin: 24/67 Methamine hippurate: 66/129 <p>RR=0.6 (95% CI: 0.43-0.85, I²=0%); p=0.004</p> <p>Adverse events (long-term use)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. quinolones</u> (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin: 24/112 Quinolones: 18/118 <p>RR=1.37 (95% CI: 0.79-2.36, I²=0%); p=0.26</p>	<p>equivalent to that of other antibiotics. Although its non-severe toxicity profile appears somewhat less favorable than those of comparators, severe toxicity is rare. Clinicians should be aware, however, that the risk of severe toxicity seems to increase with the duration of nitrofurantoin prophylaxis.</p>	<p><u>Funding</u></p> <p>This work was supported in part by the European Commission under the Life Science Health Priority of the 7th Framework Programme (AIDA grant agreement 278348).</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors have no conflicts of interest to declare.</p>	
--	---	-------------	-----------------	---	---	--	---	---	--

						<p><u>Nitrofurantoin vs. methamine hippurate</u> (n=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin: 24/67 Methamine hippurate: 9/129 <p>RR=4.22 (95% CI: 2.06-8.67, I²=0%); p<0.0001</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. trimethoprim/sulfamethoxazole</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrofurantoin: 1/6 Trimethoprim/sulfamethoxazole: 1/13 <p>RR=2.17 (95% CI: 0.16-19.10); p=0.56</p>			
<p>Dueñas-García, 2016</p> <p>[69]</p>	<p>Systematic review</p> <p>n=9 RCTs</p> <p>Search date: 1970-2015</p> <p>Recruitment</p>	<p>The purpose of this systematic review was to evaluate and summarize pharmacological interventions evaluated in randomized clinical trials designed to prevent recurrent episodes of</p>	<p>postmenopausal women with rUTI</p>	<p>pharmacological interventions</p>	<p>pharmacological interventions or placebo</p>	<p>Topical Estrogen (5 RCTs, n=596 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaginal estrogen appeared to be inferior to continuous oral antibiotic suppression <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> most common adverse effects involved local reactions 	<p>This review supports the use of antibiotic suppression, vaginal estrogen, and oral lactobacillus for prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women. However, the overall dearth of data suggests that this is an</p>	<p>complete search strategy was not reported, no efforts were made to minimise error in: the study selection process, the data extraction and risk of bias assessment, no funnel plot</p> <p><u>CAVE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> the number of patients of the two 	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

	countries: China, Israel, Netherlands, United Kingdom, Norway, Italy	UTIs in postmenopausal women.			<p>with itching or burning with a range of 0% to 36% for treatment groups and placebo groups</p> <p>Systemic Estrogen (estriol)</p> <p>(2 RCTs, Cardozo 1998; Kirkengen 1992; n=112 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Both studies showed no significant reduction in episodes of UTIs when compared with placebo <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> Kirkengen 1992 reported no side effects Cardozo 1998 reported breast tenderness and post- menopausal bleeding <p>Antibiotics</p> <p>(n=3 RCTs, Zhong 2011; Raz 2003; Beerepoot 2012; n=491 patients)</p> <p><u>Beerepoot 2012</u></p> <p>No significant difference in outcome using sulfamethoxazole plus trimethoprim vs. vaginal</p>	important but understudied population.	<p>estrogen studies amounts to 112</p> <ul style="list-style-type: none"> some incorrectly assigned reference numbers <p><u>Funding</u></p> <p>None.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>None.</p>	
--	---	-------------------------------------	--	--	---	--	---	--

						<p>lactobacilli</p> <p>(MD=2.9 vs. 3.3, p=0.42)</p> <p><u>Zhong 2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • continuous vs. intermittent dosing of various antibiotics • continuous group showed a higher number of UTIs over 1 y of follow-up (59.4% vs. 35.5%; p<0.05) • as well as a higher rate of side effects <p><u>Raz 2003</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin vs. estriol pessary patients using nitrofurantoin suppression had fewer UTIs compared to estriol pessary users (48 vs. 124, p<0.0003). 			
Price 2016 [76]	Systematic review and meta-analysis	The objective of this review was to provide current pooled estimates of randomized control trials comparing the effects of nitrofurantoin vs other agents	n=1063 women with recurrent UTI aged 18-85 y who are receiving care in an outpatient setting	Nitrofurantoin	Trimethoprim, cefaclor, sulfamethoxazole/trimethoprim, cefixime, vaginal estrogen, estrogen of all types, cranberry	<p>Clinical cure</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u></p> <p>Pooled analysis (9 RCTs, n= 673 patients)</p> <p>RR=1.06 (95% CI: 0.89-1.27, I²=65%)</p>	Nitrofurantoin had similar efficacy but a greater risk of adverse events than other prophylactic treatments. Balancing the risks of adverse events, particularly	Forest plots were not presented for the separate analyses comparing nitrofurantoin with the different types of antibiotic agents	1a
27457111	n=12 RCTs Search							<p><i>A large number of the included trials did not have a blinded design, and</i></p>	RoB: low

<p>period: up to Jan 31th, 2015</p> <p>Recruitment countries: United States, England, Finland, Denmark, Germany, Peru, Poland, and Israel</p>	<p>in reducing recurrent urinary tract infections in adult, nonpregnant women and assess relative adverse side effects.</p>				<p>supplements , bladder instillations, or fosfomycin</p>	<p>Microbiological cure</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u></p> <p>Pooled analysis (12 RCTs, n=1063 patients)</p> <p>RR=1.06, 95% CI: 0.90-1.26, I²=76%)</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference was found regarding microbiological success between patients treated with nitrofurantoin vs. those treated with comparator(s) in the separate analysis comparing nitrofurantoin with each of the different types of antibiotic agents used <p><u>Short prophylaxis (daily 6 mo nitrofurantoin regimens)</u></p> <p>Nitrofurantoin vs. other agents</p> <p>5 RCTs, n=305 patients)</p> <p>RR=0.93 (95% CI: 0.76-1.14, I²=56%)</p> <p><u>Longer prophylaxis</u></p>	<p>gastrointestinal symptoms, with potential benefits of decreasing collateral ecological damage should be considered if selecting nitrofurantoin.</p>	<p><i>limited information regarding allocation concealment was reported. Therefore, selection bias might have influenced the findings.</i></p> <p>CAVE:</p> <p><i>The majority of the trials were old (published between 1977 and 2007).</i></p> <p><i>In an era of increasing antibiotic resistance, this may compromise the extrapolation of the meta-analysis findings in current outpatient practice.</i></p> <p><i>3 studies enrolled men in addition to women (less than 20% male) and 9 were undertaken exclusively in female patients.</i></p>	
---	---	--	--	--	---	---	--	---	--

					<p>(regimes greater than 6 mo)</p> <p>Nitrofurantoin vs. other agents</p> <p>7 RCTs, n=758 patients)</p> <p>RR=1.01 (95% CI: 0.90-1.13, I²=84%)</p> <p>Microbiological infection during prophylaxis</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. comparator(s)</u></p> <p>Pooled analysis (10 RCTs, n=897 patients)</p> <p>RR=1.08, 95% CI: 0.66-1.76, I²=71%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no significant difference found between patients treated with nitrofurantoin vs. those treated with comparator(s) in the separate analyses regarding microbiological infection during prophylaxis <p>Adverse events</p> <p><u>Nitrofurantoin vs.</u></p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p><u>trimethoprim</u></p> <p>Pooled analysis (3 RCTs, n=265 patients)</p> <p>RR=2.03, 95% CI: 1.12-3.70, I²=5%)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. methenamine hippurate</u></p> <p>Pooled analysis (2 RCTs, n=244 patients)</p> <p>RR=4.17, 95% CI: 2.11-8.25, I²=0%)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u></p> <p>Pooled analysis (10 RCTs, n=948 patients)</p> <p>RR=1.83, 95% CI: 1.18-2.84, I²=54%)</p> <p>The majority of these adverse events were gastrointestinal symptoms</p> <p>Study withdrawal because of adverse events</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u></p> <p>Pooled analysis (10</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>RCTs, n=1002 patients)</p> <p>RR=2.14, 95% CI: 1.29-3.56, I²=8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference was found in study withdrawals because of adverse events in the separate analyses 			
Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate									
<p>Reddy 2022</p> <p>[77]</p> <p>34982189</p>	<p>Systematic review</p> <p>n=13 studies (n=2 RCTs, n=4 prospective studies, n=6 retrospective studies, and n=1 study that used both retrospective and prospective analysis)</p> <p>Search date: to April 2021</p> <p>Recruitment</p>	<p>The aim of this systematic review is to recapitulate all available data on the efficacy of IVAs in the management of uncomplicated rUTIs.</p>	<p>n=764 female and male patients over the age of 18 with uncomplicated rUTI</p> <p><u>Median age</u></p> <p>53.1 y (27-80 y)</p>	<p>intravesical administration of antimicrobial treatment</p> <p>(HA+ chondroitin sulfate; gentamicin)</p>		<p>Overall</p> <ul style="list-style-type: none"> reduction in UTI frequency in 12/13 studies 10/13 studies showing a statistically significant decrease <p>gentamicin IVA (n=3 studies; Chernyak 2020; Stalenhoef 2019; Abrams 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> 3/3 gentamicin studies (87 participants) reported decreases in UTI recurrence after completion of the IVA instillations compared with before IVA <p><u>Chernyak 2020</u></p> <p>Reduction mean UTI frequency:</p>	<p>The IVAs gentamicin and hyaluronic acid with chondroitin sulphate demonstrated efficacy in the management of uncomplicated rUTIs, mostly in women.</p>	<p>no study_protocol, no clear outcome definition: "to recapitulate all available data", complete search strategy not reported, no information if efforts were made to minimise error in the data selection process and risk of bias assessment, no funnel plot</p> <p><u>Funding</u></p> <p>No funds, grants, or other support was received.</p> <p><u>Conflicts of interest</u> None.</p> <p><i>Mostly women</i></p>	<p>2a -</p> <p>RoB: high</p>

	countries: Austria, Greece, Italy, Netherlands, United Kingdom					<p>2.5 to 1.5 UTIs (p=0.025)</p> <p><u>Stalenhoef 2019</u></p> <p>Reduction mean UTI frequency: 4.8 to 1.2 (p<0.001)</p> <p>hyaluronic acid (n=10 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> 9/10 studies with IVA of HA and chondroitin sulfate, (674 participants) reported a decrease in UTI recurrence <p>Eleven participants reported gentamicin-resistant infections after IVA treatment.</p>			
Goddard 2018 [78] 29181550	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=8 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> n=2 RCTs n=6 nonrandomized studies 	The objective was to assess the efficacy of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, for recurrent urinary tract infections in adult female patients using a systematic	n=800 adult female patients with documented history of rUTI and who received HA, CS or HA+CS	intravesical hyaluronic acid (HA), chondroitin sulfate (CS) or HA+CS	Placebo, standard of care prophylaxis, retrospective patient review	<p>mean UTI rate per patient-y (n=7 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> HA/HA+CS vs. control MD=-2.56 (95% CI: -3.86-1.26, I²=98.8%); p<0.001 <p>time to first UTI recurrence (in days) (n=6 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> HA/HA+CS vs. 	HA ± CS appears to reduce the rate of UTI and increase the time to recurrence in women with rUTI.	<p>no information if efforts were made to minimise error in the data selection process and risk of bias assessment</p> <p><i>The high heterogeneity among studies and the likelihood of publication bias are limitations that may lessen the validity and robustness of the</i></p>	2a - RoB: high

	Search date: up to November 2016	review and meta-analysis.				control MD=130.05 days (95% CI: 5.84-254.26, I ² =99.9%); p=0.04 Percentage of patients with UTI recurrence during follow-up (n=3 RCTs) • HA+CS vs. control RR=0.75 (95% CI: 0.57- 0.99; I ² =75,2%); p=0.043 Number of 3-day voids and SF-36 outcomes did not show significant differences between the HA+CS and control groups		<i>results.</i> <u>Conflict of interest</u> None. <u>Funding</u> The funding for this study was provided by IBSA Institut Biochimique SA, Switzerland.	
Methenamine salts									
Bakhit 2021 [79] 34001538	systematic review and meta- analysis n=6 RCTs Search date: up to 2020	To systematically review RCTs of adult women in the community with a history of recurrent UTIs and who use methenamine hippurate prophylactically.	n=557 adult women (aged ≥18 y) with a history of recurrent or confirmed UTIs	methenamin e hippurate	Placebo/ no treatment or any antibiotic	Prevention of UTI (n=6 studies, n=557 participants) <i>Patients remaining asymptomatic after 6 or 12 mo:</i> <u>Methenamine hippurate vs. antibiotics</u> (n=3 RCTs) • Methenamine Hippurate: 37/124 • Antibiotic: 49/106 RR=0.65 (95% CI: 0.40-	There is insufficient evidence to be certain of the benefits of methenamine hippurate to prevent UTI.	<i>The included studies also featured: considerable clinical and statistical heterogeneity; poor reporting of bacterial resistance as one of the harms of using antibiotics in trials with an antibiotic arm; and general unclear risk of bias.</i> <u>Funding</u> No funding or other material support was sought or received to	1a RoB: low

					<p>1.07; $I^2=49\%$; $p=0.09$</p> <p><u>Methenamine hippurate</u> <u>vs. control</u> (n=3 RCTs)</p> <p>(Placebo or antiseptic iodine perineal wash)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methenamine Hippurate: 15/39 • Antibiotic: 14/33 <p>RR=1.0 (95% CI: 0.27-3.66; $I^2=78\%$); $p=1.00$</p> <p><i>Patients remaining abacteriuric after 12 mo:</i></p> <p><u>Methenamine hippurate</u> <u>vs.</u></p> <p><u>any antibiotic</u> (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methenamine Hippurate: 53/81 • Antibiotic: 51/63 <p>RR=0.80 (95% CI: 0.62-1.03, $I^2=23\%$); $p=0.08$</p> <p><i>Number of symptomatic UTI episodes after 6 or 12 mo:</i></p> <p><u>Methenamine hippurate</u> <u>vs. any antibiotic</u> (n=2 RCTs)</p> <p>RR=1.95 (95% CI: 0.87-4.38. $I^2=82\%$); $p=0.10$</p> <p><u>Methenamine hippurate</u> <u>vs. placebo or antiseptic</u></p>	<p>perform this work specifically.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>The authors have declared no competing interests.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p><u>iodine perineal wash</u> (n=2 RCTs)</p> <p>RR 0.56 (95% CI: 0.13-2.35, I²=93%); p=0.42</p> <p><i>Number of bacteriuric episodes after 12 mo:</i></p> <p><u>Methenamine hippurate vs.</u></p> <p><u>any antibiotic</u> (n=2 RCTs)</p> <p>RR 2.09 (95% CI: 0.72-6.09, I²=71%); p=0.18</p> <p>Adverse events</p> <p>The most common adverse events reported in all studies were nausea, headache, and abdominal pain</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. antibiotic</u> (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methenamine hippurate:19/128 • any antibiotic: 30/127 <p>OR=0.77 (95% CI: 0.11-5.46; I²=87%), p=0.79</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. placebo or antiseptic iodine perineal wash</u> (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methenamine hippurate:6/55 • any antibiotic: 2/27 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>OR=1.32 (95% CI: 0.23-7.77, I²=0%); p=0.76</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. any comparator (n=5 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • methenamine hippurate: 25/183 • any antibiotic: 32/154 <p>OR=0.89 (95% CI: 0.21-3.67, I²=76%); p=0.87</p>			
Escherichia coli									
Taha Neto 2016 [80]	systematic review with meta-analysis	To evaluate the efficacy of Escherichia coli extract (OM-89) in the prophylaxis of recurrent uncomplicated urinary tract infection (UTI) through a contemporary systematic review and meta-analysis.	n=794 patients	OM-89 group n=396	control group n=392	<p><u>Bacteriuria at 3 mo (n=3 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OM-89 group: 18.4% (29/157) • control group: 45.7% (70/153) <p>OR=0.28 (95% CI: 0.17, 0.46, I²=78%); p<0.00001</p> <p><u>Bacteriuria at 6 mo (n=3 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OM-89 group: 13.2% (21/159) • control group: 29.4% (45/153) <p>OR=0.36 (95% CI: 0.20-0.65, I²=41%); p=0.0007</p> <p><u>Dysuria at 6 mo (n=5 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OM-89 group: 7.5% (29/385) • control group: 	Current literature on prospective randomized controlled trials evaluating the use of oral OM-89 vaccine in the recurrent urinary tract infection prophylaxis is of low quality, limited to the first six mo only and with variable definition of bacteriuria and UTI. Although all studies show benefit in favor of vaccine, no robust trial was identified, resulting in a high heterogeneity in the data analyzed.	no study protocol, inclusion criteria for patients and search date not reported, complete search strategy not reported (noticeably few hits), no information if efforts were made to minimise error in the study selection process, data collection process and risk of bias assessment, study characteristic of the included studies not reported, 10 papers excluded because of poor quality (references and bias assessment not reported), results of sensitivity analysis not shown	1a - RoB: high

						<p>18.9% (73/385) OR=0.35 (95% CI: 0.22-0.55, I²=0%); p<0.00001</p> <p><u>Acute cystitis at 6 mo (n=4 RCTs)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OM-89 group: 45% (145/322) • control group: 65.4% (212/324) <p>OR=0.43 (95% CI: 0.31-1.30, I²=77%); p<0.00001</p>		<p>Not reported.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>Not reported.</p>	
Vitamin D									
<p>Deng 2019 [81]</p> <p>30814089</p>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=9 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT (n=1) • case control (n=6) • cross-control (n=2) <p>Search date: up to march 2018</p>	<p>Whether or not Vitamin D deficiency is associated with UTI.</p>	<p>n=1921 participants</p> <ul style="list-style-type: none"> • 580 patients with UTI • 1341 without UTI 	<p>insufficient Vitamin D</p>	<p>sufficient Vitamin D</p>	<p>Relationship between insufficient Vitamin D and risk of UTI (n=7 studies)</p> <p>SMD=-1.647 (95% CI: -2.692 -0.602); p<0.001</p> <p>Relationship between insufficient Vitamin D and risk of UTI (n=8 studies)</p> <p>OR=3.01 (95% CI: 2.31-3.91); p<0.001</p> <p>The reviewed studies showed limited evidence of heterogeneity (I²=49.5%; P=0.054).</p>	<p>Our results showed that a deficiency in Vitamin D may increase the risk of UTI. More clinical trials and studies are needed to determine the effects of Vitamin D supplements on the prevention of UTIs.</p> <p>According to these findings, healthcare providers should encourage the public to follow the guidelines for the daily intake of Vitamin D.</p>	<p>no study protocol, the search strategy does not include MeSH-Terms, no risk of bias assessment</p> <p><i>Four studies focused on the association of Vitamin D levels and UTI in children, while three studies investigated the association in adults.</i></p> <p><u>Funding</u></p> <p>Not reported.</p> <p><u>Conflict of interest</u></p> <p>Not reported.</p>	<p>2b -</p> <p>RoB: high</p>

Asia, Europe								
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüsselfrage									
Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Jent 2022 [73] 35899289	Systematic review and meta-analysis n=23 RCTs Search date: October 13, 2020	The objective of this systematic review and meta-analysis was to systematically assess the efficacy and safety of antibiotic prophylaxis for the prevention of RUTI in adults.	men or women aged ≥ 12 y with either ≥ 2 episodes of lower UTI within the last 6 mo or ≥ 3 in the course of the past y	antibiotic prophylaxis	placebo or a comparator antibiotic	<p>Antibiotic prophylaxis for rUTI <u>Antibiotics vs. placebo</u> (n=11 studies; 746 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotics: 33/400 (8%) Placebo: 225/346 (65%) <p>RR=0.15 (95% CI: 0.08–0.29, $I^2=64\%$); $p<.001$ overall risk reduction: 55% NNT=1.81 (95% CI: 1.67– 2.17)</p> <p><u>Antibiotics controlled excluding cinoxacin vs. placebo</u> (n=6 studies; 520 patients) RR=0.11 (95% CI: 0.07–0.17); $p<.001$</p> <p>overall risk reduction: 61% NNT=1.64</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. another antibiotic</u> (n=7 studies; 486 patients) RR=1.01 (95% CI: 0.74–1.37; $I^2=64\%$); $p=0.97$</p>	For the time being, this meta-analysis confirms that antibiotic prophylaxis is an effective prevention strategy for rUTIs and that a number of antimicrobial substances can be used with similar likelihood of success. The prophylactic effect seems, though, to be limited to the period of antibiotic intake, and the effectiveness of antibiotic prophylaxis should be weighed against concerns for resistance selection.	<p>no information if efforts were made to minimise error in the data selection process, heterogeneity was not presented for all analyses</p> <p>CAVE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Appendix figure 7 shows a different number of patients considered in the pooled analysis for Nitrofurantoin vs. another antibiotic than presented in table 1 <p><i>only two studies also allowed the inclusion of men</i></p> <p><u>Funding</u> This study had no external funding source; article access fees were covered by the department.</p>	1a RoB: low

						<p><u>TMP (± SMZ) vs. another antibiotic</u> (n=4 studies, 176 patients) RR=1.34 (95% CI: 0.89–2.03); p=0.16</p> <p><u>Norfloxacin vs. another antibiotic</u> (n=3 studies, 239 patients) RR=1.17 (95% CI: 0.43–1.70); p=0.66</p> <p><u>Continuous vs. intermittent</u> (n=3 studies, 564 patients) RR=1.78 (95% CI: 0.62–5.09); p=0.28</p> <p><u>Intermittent vs. placebo</u> (n=1 study, 25 patients) RR=0.15 (95% CI: 0.04–0.55); p=0.004</p> <p>Adverse events <u>Non-severe adverse events with antibiotic prophylaxis</u> RR=3.42 (95% CI: 2.16–5.43; NNH=7.89)</p> <p><u>Severe adverse events with antibiotic prophylaxis vs. placebo</u> RR=3.22 (95% CI: 1.32–7.89; NNH=30.97)</p> <ul style="list-style-type: none"> • most commonly reported adverse events with antibiotic prophylaxis: <ul style="list-style-type: none"> ○ gastrointestinal 	<p><u>Conflict of interest</u> Dr. Trautner’s work is supported in part by the Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, and the Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety (CIN 13-413).</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>complaints (including nausea) and oral or vaginal candidiasis</p> <p>Allergic reactions occurred with the following antibiotics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • norfloxacin (5 patients), cinoxacin (3) • nitrofurantoin (7) • trimethoprim-sulfamethoxazole/trimethoprim (2). <p>Skin rashes were described with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cinoxacin (4), • nitrofurantoin (2) • trimethoprim-sulfamethoxazole/trimethoprim (1) • cephalexin (1) • fosfomycin (1) • a nonidentifiable antibiotic (5) • placebo (2) <p>Neither renal insufficiency nor <i>C. difficile</i> enterocolitis was mentioned as a possible adverse event in the included studies, also suggesting underreporting of AEs.</p>			
Ahmed 2017 [74] 28554926	Systematic review and meta-analysis n=3 RCTs Literature search: up to 2016 Recruitment	To determine the clinical effectiveness and safety of long-term antibiotic therapy for preventing recurrent UTIs in	n=534 postmenopausal women with rUTI	Long-term antibiotic therapy (defined as antibiotic dosing for at least 6 mo).	Non-antibiotic intervention •vaginal oestrogens (n=150) •oral lactobacilli (n=238)	Frequency of UTI recurrences during the prophylaxis period <i>Narrative analyses</i> Beerepoot, 2012 <u>480 mg trimethoprim-sulfamethoxazole vs. capsule of lactobacilli for</u>	Findings from three small trials with relatively short follow-up periods suggest long-term antibiotic therapy reduces the risk of recurrence in postmenopausal	KSR-Bewertung (https://ksrevidenc.e.com/index.php?recordID=KSRA35758#recordpage) Studies were restricted based on publication format	1a - RoB: high

	countries: Israel, the Netherlands, Croatia	older adults			<ul style="list-style-type: none"> •D-mannose powder (n=94) 	<p><u>12 mo (n=1)</u></p> <p>Microbiologically-confirmed UTI episodes per patient-year</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimethoprim-sulfamethoxazole: 1.2 • capsule of lactobacilli: 1.8 <p>MD=0.6 episodes (95% CI: 0.0-1.4); p=0.02</p> <p>Microbiologically confirmed UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimethoprim-sulfamethoxazole: 49.4% • capsule of lactobacilli: 62.9% <p>RR=0.79 (95% CI: 0.63-1.0)</p> <p>Microbiologically confirmed UTI episodes 3 mo after cessation of prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimethoprim-sulfamethoxazole: 0.1 • capsule of lactobacilli: 0.2 <p>MD=0.0 (95% CI: -0.1-0.3); p=0.64</p> <p>Raz, 2003 <u>nitrofurantoin (100g) for 9 mo vs. vaginal oestrogen pessaries</u></p> <p>UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin: 42.3% • vaginal oestrogen pessaries: 64.6% <p>RR 0.65(95% CI: 0.8-0.90)</p>	<p>women with recurrent UTI. We did not identify any evidence to inform several clinically important scenarios including, benefits and harms in older men or frail care home residents, optimal duration of prophylaxis, recurrence rates once prophylaxis stops and effects on urinary antibiotic resistance.</p>	<p>and language, meaning relevant studies may have been missed. Only a single author was involved in study screening and data extraction, meaning that bias may have been introduced. Insufficient study characteristics were provided, making it challenging for the reader to interpret results. Study heterogeneity was high for adverse event outcomes.</p> <p><i>Slightly differing information on the literature search period: abstract till August 2016 and in the method part it is stated March 2016</i></p> <p><u>Funding</u> This report is independent research arising from the National Institute of Health Research (NIHR) Doctoral Research Fellowship awarded to Haroon Ahmed, and supported by Health and Care Research Wales (HCRW). The views</p>
--	---	--------------	--	--	--	---	--	--

					<p>Kranjčec, 2014 <u>Nitrofurantoin (50g) for 6 mo vs. D-mannose powder (2g)</u> UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin: 24% • d-mannose: 19% <p>RR=1.24 (95% CI: 0.57-2.69)</p> <p>Adverse events <i>Pooled analysis</i> Mild adverse events (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 118/242 • Non-antibiotic: 107/261 <p>RR=1.52 (95% CI: 0.76-3.03, I²=86%); p=0.23</p> <p>Serious adverse events resulting in treatment withdrawal (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 21/200 • Non-antibiotic: 22/209 <p>RR=0.90 (95% CI: 0.31-2.66, I²=67%); p=0.85</p> <p>Effect of long-term antibiotic therapy on bacterial resistance</p> <p><u>Beerepoot, 2012</u> % of urinary and faecal E coli isolates that were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim and amoxicillin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baseline: 20%-40% • after 1 mo of treatment with 	<p>expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NIHR, NHS Wales, HCRW or the Welsh Government. The funders had no role in the design or preparation of this manuscript.</p> <p><u>Conflict of interest</u> None declared.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						trimethoprim-sulfamethoxazole: 80%-95%			
Muller 2017 [75] 27542332	Systematic review and meta-analysis n=26 controlled clinical trials Literature search: 1946-2015 Recruitment countries: Australia, Belgium, Chile, Croatia, Denmark, Finland, Germany, India, Israel, United Kingdom, United States of America	To assess the efficacy and safety of Nitrofurantoin in the prophylaxis of UTI.	n=3052 human patients of all ages and both genders in all settings	Oral nitrofurantoin at any dose and any duration for primary or secondary prophylaxis of UTI	Placebo, no treatment, a different drug, Nitrofurantoin at a different dose, frequency, or duration	<i>In the following only the results for adult patients with rUTI are presented</i> Long-term prophylaxis (subgroup analyses) <u>Nitrofurantoin vs. quinolones</u> (n=3) • Nitrofurantoin: 25/84 • Quinolones: 15/102 RR=2.26 (95% CI: 0.73-7.00, I ² =61%); p=0.16 <u>Nitrofurantoin vs. methamine hippurate</u> (n=2) • Nitrofurantoin: 24/67 • Methamine hippurate: 66/129 RR=0.6 (95% CI: 0.43-0.85, I ² =0%); p=0.004 Adverse events (long-term use) <u>Nitrofurantoin vs. quinolones</u> (n=3) • Nitrofurantoin: 24/112 • Quinolones: 18/118 RR=1.37 (95% CI: 0.79-2.36, I ² =0%); p=0.26 <u>Nitrofurantoin vs. methamine hippurate</u> (n=2) • Nitrofurantoin: 24/67 • Methamine hippurate: 9/129 RR=4.22 (95% CI: 2.06-8.67, I ² =0%); p<0.0001 <u>Nitrofurantoin vs.</u>	When used for the prevention of UTI, nitrofurantoin's clinical efficacy appears equivalent to that of other antibiotics. Although its non-severe toxicity profile appears somewhat less favourable than those of comparators, severe toxicity is rare. Clinicians should be aware, however, that the risk of severe toxicity seems to increase with the duration of nitrofurantoin prophylaxis.	no study protocol, complete search strategy not reported, no additional hand search, no funnel plot <u>Funding</u> This work was supported in part by the European Commission under the Life Science Health Priority of the 7 th Framework Programme (AIDA grant agreement 278348). <u>Conflict of interest</u> The authors have no conflicts of interest to declare.	1a - RoB: high

						<p><u>trimethoprim/sulfamethoxazole</u> (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoin: 1/6 • Trimethoprim/sulfamethoxazole: 1/13 <p>RR=2.17 (95% CI: 0.16-19.10); p=0.56</p>		
Price 2016 [76] 27457111	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n=12 RCTs (Secondary prevention was the goal of n=11 RCTs)</p> <p>Search period: up to Jan 31th, 2015</p> <p>Recruitment countries: United States, England, Finland, Denmark, Germany, Peru, Poland, and Israel</p>	<p>The objective of this review was to provide pooled estimates of randomized control trials comparing the effects of nitrofurantoin vs other agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult, nonpregnant women and assess relative adverse side effects.</p>	<p>n=1063 women with recurrent UTI aged 18-85 y who are receiving care in an outpatient setting</p>	<p>Nitrofurantoin</p>	<p>Trimethoprim, cefaclor, sulfamethoxazole/trimethoprim, cefixime, vaginal estrogen, estrogen of all types, cranberry supplements, bladder instillations, or fosfomycin</p>	<p>Clinical cure <u>Nitrofurantoin vs. other agents</u> Pooled analysis (9 RCTs, n= 673 patients) RR=1.06 (95% CI: 0.89-1.27, I²=65%)</p> <p>Microbiological cure <u>Nitrofurantoin vs. other agents</u> Pooled analysis (12 RCTs, n=1063 patients) RR=1.06, 95% CI: 0.90-1.26, I²=76%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference was found regarding microbiological success between patients treated with nitrofurantoin vs. those treated with comparator(s) in the separate analysis comparing nitrofurantoin with each of the different types of antibiotic agents used <p><u>Short prophylaxis (daily 6 mo nitrofurantoin regimens)</u> Nitrofurantoin vs. other agents</p>	<p>Nitrofurantoin had similar efficacy but a greater risk of adverse events than other prophylactic treatments. Balancing the risks of adverse events, particularly gastrointestinal symptoms, with potential benefits of decreasing collateral ecological damage should be considered if selecting nitrofurantoin.</p>	<p>1a</p> <p>RoB: low</p>

					<p>5 RCTs, n=305 patients) RR=0.93 (95% CI: 0.76-1.14, I²=56%)</p> <p><u>Longer prophylaxis (regimes greater than 6 mo)</u> Nitrofurantoin vs. other agents 7 RCTs, n=758 patients) RR=1.01 (95% CI: 0.90-1.13, I²=84%)</p> <p>Microbiological infection during prophylaxis <u>Nitrofurantoin vs. comparator(s)</u> Pooled analysis (10 RCTs, n=897 patients) RR=1.08, 95% CI: 0.66-1.76, I²=71%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was no significant difference found between patients treated with nitrofurantoin vs. those treated with comparator(s) in the separate analyses regarding microbiological infection during prophylaxis <p>Adverse events <u>Nitrofurantoin vs. trimethoprim</u> Pooled analysis (3 RCTs, n=265 patients) RR=2.03, 95% CI: 1.12-</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>3.70, I²=5%)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. methenamine hippurate</u> Pooled analysis (2 RCTs, n=244 patients) RR=4.17, 95% CI: 2.11-8.25, I²=0%)</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u> Pooled analysis (10 RCTs, n=948 patients) RR=1.83, 95% CI: 1.18-2.84, I²=54%) The majority of these adverse events were gastrointestinal symptoms</p> <p>Study withdrawal because of adverse events</p> <p><u>Nitrofurantoin vs. other agents</u> Pooled analysis (10 RCTs, n=1002 patients) RR=2.14, 95% CI: 1.29-3.56, I²=8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference was found in study withdrawals because of adverse events in the separate analyses 		
--	--	--	--	--	---	--	--

7.5 Geriatrie

Schlüsselfrage									
Geriatrie-Diagnostik: Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patienten-Merkmale	Indextest	Referenztest	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Eriksen 2016 [82]	Systematic review n=6 studies (5 cross-sectional, 1 case-control study) Canada, England, Israel, Sweden, USA Search date: January 2015	Investigate whether or not urine dipstick is a reliable tool to diagnose urinary tract infection in the elderly patients in nursing homes and home care services.	1458 participants over 65 y	Urine dipstick	Urine culture	Sensitivity Sensitivity varied considerably in the included studies: <ul style="list-style-type: none"> • presence of nitrite or leukocytes or both, had a sensitivity of 72%-100% • Leukocytes alone: 69-98% • Nitrite alone: 54-83% Specificity The specificity varies in the various studies: <ul style="list-style-type: none"> • urine dipstick is positive for leukocytes and nitrite, or for either one: 20-70% • Leukocytes alone: 26-81% • Nitrite alone: 48-100% Positive predictive value <ul style="list-style-type: none"> • both leukocytes and nitrite are present, or when leukocytes or nitrite alone: 31-93% Negative predictive value both leukocytes and nitrite are present, or when leukocytes or nitrite alone: 49-100%	Urine dipstick does not seem to be an appropriate tool in the diagnosis of urinary tract infection among elderly patients. It has low reliability and it cannot differentiate between a urinary infection and asymptomatic bacteriuria.	no study protocol, search filter to find articles with persons aged over 65 y not reported, no efforts were made to minimise error in the study selection and data extraction, no risk of bias assessment, no funnel plot <u>Funding</u> Not reported. <u>Conflict of interest</u> Not reported. <i>patients with catheter not included</i>	3a - RoB: high
Gbinigie et al. (2018) [83]	Systematic review and meta-analysis	To critically appraise and evaluate	N=12039 patients over 65 years in	Symptoms: • Urinary tract	• laboratory-proven urinary tract	ROC Plots - predictors of UTI: Urine incontinence (n= 6) <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 0.41 (95% CI 0.15-0.72) 	There is limited evidence of varying quality appraising the utility of a	<u>Conflict of interest</u> CJH has received expenses and payments for media work. He	3a - RoB: high

<p>29964141</p>	<p>n= 15 studies n= 11 cross-sectional studies n=4 cohort-studies</p> <p>Search date: February 2016-September 2017</p> <p>Studies were conducted in: Iceland (n=1), England (n=1), Netherlands (n=1), Sweden (n=2), Canada (n=1), Finland (n=2), Germany (n=1), USA (n=4), Sweden and Finland (n=2)</p>	<p>the diagnostic value of symptoms and signs in identifying UTI in older adult outpatients, using evidence from observational studies.</p>	<p>(nursing) homes/institutions</p>	<p>symptoms (incontinence, frequency, dysuria, urgency, character of urine, nocturia, difficulty passing urine)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-urinary tract specific symptoms (abdominal signs, chest signs) • Signs (fever, tachycardia, wounds and hypotension) • Markers of functional status • Cognitive status/behavioural 	<p>infection or bacteriuria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physician diagnosis • documented diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Specificity: 0.79 (95% CI 0.52-0.93) • DOR: 2.26 (95% CI 1.98-3.49) • +ve LR: 1.96 (95% CI 1.48-2.60) • -ve: 0.75 (0.56-1.00) <p>Dysuria (n= 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity: 0.13 (95% CI 0.06-0.27) • Specificity: 0.92 (95% CI 0.86-0.96) • DOR: 1.80 (95% CI 1.11-2.92) • +ve LR: 1.70 (95% CI 1.12-2.57) • -ve: 0.94 (95% CI 0.87-1.02) <p>Urinary tract specific symptoms Assessment of both sexes (together): Incontinence and a change in the character of urine were found to be predictors of UTI. 1/3 estimates for dysuria produced a significant result.</p> <p><u>Women:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cloudy urine significant predictor of UTI in women, but not foul smelling urine or haematuria. • 1/4 estimates for urinary incontinence and urinary frequency predicted UTI • 1/6 estimates nocturia predicted UTI • none estimates for dysuria and urgency in women were significant <p><u>Men (n=1 study):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dysuria, cloudy urine, foul smelling urine, urine incontinence, frequency and haematuria was helpful in diagnosing UTI • Nocturia was not a predictor of UTI 	<p>range of symptoms and signs in diagnosing UTI in older adult outpatients. A number of symptoms and signs traditionally associated with UTI such as urgency, nocturia and abnormal vital signs may be of limited diagnostic value in older adult outpatients. Less classical features, such as inability to perform a range of acts of daily living, might be better predictors of UTI.</p>	<p>has received expenses from the WHO and holds grant funding from the NIHR, the NIHR School of Primary Care Research, The Wellcome Trust and the WHO. On occasion, he receives expenses for teaching EBM and is an NHS GP in the out of hours service in Oxford. AP receives grant funding from the NIHR and occasionally receives expenses for teaching EBM. OAG has received grant funding from the Scientific foundation board of the RCGP, the NIHR SPCR and is currently funded by the Wellcome Trust. JMOM and TRF have received grant funding from the National Institute for Health Research (NIHR) Community Healthcare Medtech and In Vitro Diagnostics Cooperative (MIC), and JMOM has received funding from the NIHR Biomedical Research Centre, Oxford.</p> <p><u>Funding</u> OAG was funded by the Scientific Foundation Board of the Royal College of General Practitioners (Grant number SFB 2016-01), the Wellcome Trust (Grant</p>
-----------------	---	---	-------------------------------------	--	---	--	---	---

				change	<p><u>Non-urinary tract specific symptoms</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • unintentional loss of faeces and bowel incontinence were predictors of UTI in all participants • diarrhoea or abdominal pain did not predict UTI <p><u>Signs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • traditional signs associated with UTI (fever, tachycardia, and hypotension) were not predictors of UTI <p><u>Markers of functional status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examples of disability in performing a number of acts of daily living was a predictor of UTI in all participants were all significant <p><u>Cognitive status, behavioural symptoms and other symptoms:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Markers of cognitive status had limited use in predicting UTI • 1/5 estimates for change in a behaviour produced a significant result • Patient or family request to check for UTI did not help predict UTI <p><u>Women:</u> <u>delirium</u> was a predictor of UTI</p>	<p>number 203921/Z/16/Z) and the National Institute for Health Research School for Primary Care Research (NIHR SPCR). The work of JMOM and TRF was partly funded by the NIHR Community Healthcare Medtech and In Vitro Diagnostics Cooperative (MIC). CJH and AP are funded by the NIHR School of Primary Care Research Evidence Synthesis Working Group (Project number 390). The work of JMOM was also supported by the NIHR Biomedical Research Centre, Oxford. This research is independent of the funders: these funders had no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.</p> <p>No Prospero, so no conclusions about compliance with planned analyses possible; no additional sources to the regular databases were</p>
--	--	--	--	--------	--	--

								used; probably no robust results (no sensitivity analysis although more than 10 studies were included)	
Gbinigie et al. (2019) [84] 31315578	Systematic review N= 11 studies (n=8 prospective diagnostic accuracy, n=2 retrospective, n=1 prospective cohort study) Search date: up to January 2018 Studies were conducted in: USA, Turkey, Taiwan, Canada, Israel, UK,	The aim of this review is to critically appraise and evaluate biomarkers for diagnosing bacterial infections in older adults (aged 65 years and above)	N=11034 patients, aged 65 years and above	urine dipstick, blood analyses	urine culture, blood cultures, biochemical parameters, Mid-stream urine	<p>Results Bacteraemia elevated Procalcitonin (≥ 0.2 ng/mL) may help diagnose bacteraemia in older adults</p> <ul style="list-style-type: none"> • +ve LR range 1.50 to 2.60 • CRP ≥ 50 mg/L only raises the probability of bacteraemia by 5%. <p>Urinary tract infection (UTI) Positive urine dipstick</p> <ul style="list-style-type: none"> • +ve LR range 1.23 to 54.90 • -ve LR range 0.06 to 0.46 <p>Intra-abdominal infection Elevated white blood cell count</p> <ul style="list-style-type: none"> • WBC > 15.5 cells/mm³ leads to a +ve LR range 0.75 to 2.62 (95% CI 1.11–6.19) but only increased the probability of appendicitis by 3%. • may aid differentiation of bacterial infection from other acute illness (+ve LR range 2.14 to 7.12) <p>Tests used to diagnose UTI <u>Reagent strip positive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 2.49 (95% CI: 1.62-3.82) • LR-=0.37 (95% CI: 0.17-0.8) <p><u>Nitrites/leucocytes positive on dipstick</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 1.23 (95% CI: 1.08-1.4) • LR-=0.06 (95% CI: 0-1.03) <p><u>Nitrites positive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 54.90 (95% CI: 3.5-861.29) • LR-=0.10 (95% CI: 0.03-0.38) 	The review contradict Recommendations of SIGN (guidelines for UTI in older adults) and Public Health England, and suggest that a positive urine dipstick for nitrites and leucocytes is helpful in diagnosing UTI in symptomatic older adults . The limited available evidence suggests that many diagnostic tests useful in younger patients, do not help to diagnose bacterial infections in older adults. Until then, symptoms and signs remain the mainstay of diagnosis in community based populations. Further studies in this area are required to corroborate or refute these findings.	<p>Conflict of interest Authors are supported by: National Institute of Health Research NIHR, National Institute of Health Research School for Primary Care (NIHR SPCR), Wellcome Trust, NHS, the Naji Foundation, Rotary Foundation, Clarendon Scholarship, a Goodger and Schorstein Scholarship, WHO</p> <p>Funding Research and is currently funded by the Wellcome Trust.</p> <p>The results of our review were limited by many of the studies having small sample sizes apart from one, the moderate quality, and the limitation to mainly emergency departments.</p> <p>Limited evidence may suggest the diagnostic utility of an elevated PCT may be helpful for diagnosing bacteraemia, a positive urine dipstick may be helpful in diagnosing UTI. Studies written in non English</p>	LoE: 2a - RoB: high

						<p><u>Blood positive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 3.90 (95% CI: 1.65-9.24) • LR-=0.42 (95% CI: 0.23-0.78) <p><u>Protein positive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 2.25 (95% CI: 0.73-6.98) • LR-=0.81 (95% CI: 0.59-1.11) <p><u>Leucocytes positive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 4.50 (95% CI: 1.69-11.99) • LR-=0.46 (95% CI: 0.27-0.8) <p><u>HNP1-3>1.42ng/mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 2.49 (95% CI: 1.29-4.82) • LR-=0.11 (95% CI: 0.01-1.59) <p><u>HD5>0.924 pg/mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 2.13 (95% CI: 1.19-3.84) • LR-=0.12 (95% CI: 0.01-1.79) <p><u>hBD-2>0.034 pg/mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LR+= 4.98 (95% CI: 1.76-14.05) • LR-=0.08 (95% CI: 0.01-1.21) 	<p>The limited evidence of moderate quality suggests that an elevated PCT may be helpful for diagnosing bacteraemia, a positive urine dipstick may be helpful in diagnosing UTI. Although an elevated WBC count has limited utility in diagnosing intra-abdominal infections, it may have utility, along with elevated WBC differentials, in differentiating bacterial infections from other acute illness. Further studies of high quality are urgently needed in this area.</p>	<p>language were excluded which means relevant studies and their outcomes may have been missed in the synthesis.</p>	
Shen & Cui (2021) [85] 34596149	Meta-analysis N=6 studies (n=1 Prospective cross-sectional study, n=1 Retrospective cohort study, n=1 Prospective and retrospective	to evaluate the diagnostic accuracy of an electronic surveillance tool for catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs) in tertiary care	N= 16492 patients with urinary catheterization hospitalized in a tertiary care hospital	Electronic health record system for CAUTI surveillance	manual recording of CAUTI by healthcare professionals	<p>Results for HSU (2016), USA</p> <p>Diagnostic modality: Augmented electronic surveillance, n= 175 patients, mean-age: 72.5</p> <ul style="list-style-type: none"> • TP=32 • FP=139 • FN=0 • TN=10557 • Sensitivity: 1.00 (95% CI: 0.89-1.00) • Specificity: 0.03 (95% CI: 0.01-0.07) 	<p>In all, we found that diagnostic electronic surveillance is highly useful for CAUTIs among hospitalized patients due to its high sensitivity and specificity. Our results suggest that this surveillance modality can be used for CAUTI screenings in</p>	<p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p>No subgroup-analyses for elderly population → indirect evidence!</p> <p>Due to the limited number of eligible studies authors were not able to explore the source of heterogeneity.</p>	2 a - RoB: high

	surveillance, n=2 Prospective, n=1 Retrospective) Search date: up to November 2019 Studies were conducted in: USA (n=5 studies), China (n=1 study)	hospitals					tertiary care hospitals as it is efficient and time-saving.	Publication bias was not performed. No Prospero, so no information can be provided regarding a priori analyses; inadequate search strategy.	
Jameson 2019 [86] 34652709	Mapping/ umbrella review N= 26 describing 36 diagnostic tests	To describe the range of near-patient tests for UTI in older people and their predictive properties.	Older people with UTI	Urinalysis, Griess test for nitrites, Chlorhexidine reaction, Uriscree catalase test, Novel biomarkers, Microscopy, Analytic tools, Biosensors for volatile organic compounds, Genome sequencing tools, Blood tests,	urine and blood cultures, biochemical parameters	17 out of 36 identified diagnostic tests were considered potentially useful in the urgent care context: Urinalysis (nitrites and leucocytes) : sensitivity 59–83%, specificity 79–94% • Uriscree catalase test : sensitivity 50–78%, specificity 98–100% • Lactoferrin : no data • Secretory immunoglobulin A : no data • Xanthine oxidase : sensitivity 100%, specificity 100% • Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells : no data • A-1 microglobulin (a1 Mg) and a1 Mg/creatinine ratio • Cytokine IL-6 : specific to UTI • RapidBac : sensitivity 96%, specificity 94% • MALDI-TOF : sensitivity 67%,	A wide range of existing and novel tests might be useful in diagnosing UTI, but a more limited number are potentially feasible to apply in the urgent care setting. Clinicians should be vigilant about over-reliance on near-patient diagnostic tests when assessing older people with possible UTI. Further studies are required to define optimal approaches for diagnosing UTI in older people in urgent care settings.	Conflict of interest : none Funding : Not reported Authors refer to the article as a mapping review, methodologically this corresponds to an umbrella review. No study protocol, no information on additional method to database searching, grey literature was not searched therefore there is the risk of a lack of detail on emerging tests, only one author conducted the data extraction process without an independent check. The umbrella review just gave a presentation of the	1a - RoB: high

						specificity 100% • Electronic noses: sensitivity 95%, specificity 97% • Colorimetric sensor arrays: sensitivity 91%, specificity 99% • Electro chemical biosensor: sensitivity 92%, specificity 97% • WBC count (blood): no data specific to UTI • CRP: sensitivity 85–97%, specificity 23–58% • ESR: sensitivity 77–93%, specificity 32–64% • Prolactin: 0.25 ng/mL—sensitivity 89–98%, specificity 46–55%; 0.5 ng/mL—sensitivity 71–93%, specificity 55–87%	Near-patient tests for UTI in older people in urgent care settings have been poorly evaluated and have limited predictive properties.	results of the individual included reviews. No further analyses made. To select out tests that could be used in the urgent care setting and with existing technologies (or technology that might be reasonably adapted to the urgent is context—characterised by the need for rapid results (<24 h) and high volumes), we used a consensus building approach. The microbiology team reviewed each of the different tests for their potential use in the urgent care context. Additional discussions were undertaken involving two chemical pathologists to advise upon the blood markers.	
--	--	--	--	--	--	---	---	---	--

Schlüsselfrage									
Geriatric-Therapie: Ist eine antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Köves et al. (2017) [30] 28754533	Systematic review and meta-analysis	to synthesise evidence about benefits and harms	n=7088 patients diabetes mellitus, postmenopa	Antibiotics	No treatment or placebo	<u>Antibiotic treatment vs. no treatment or placebo of ABU in: Elderly, institutionalised patients.</u>	Antibiotics: No evidence of benefit for patients with no risk factors, patients with diabetes mellitus, postmenopausal women, elderly institutionalised	Conflict of interest: None Funding: None Citation mistake in women with rUTI	1a - (here in general unclear) RoB:

	<p>n= 50 study-design in general not clear; studies for elder population are RCTs</p> <p>Search date: January 2000 to November 2016</p> <p>Studies were conducted in: ? (not even mentioned in Suppl.)</p>	of treating ABU in relevant patient groups	usual women, elderly institutionalised patients, recurrent urinary tract infection (UTI), [irrelevant: renal transplants, prior to joint replacement]			<ul style="list-style-type: none"> symptomatic UTI (n=3 RCTs): RR = 0.68, (95% CI: 0.46–1.00, I²=0%); p=0.05 resolution of ABU (n=6 RCTs): RR = 1.33 (95% CI: 0.63–2.79, I²=69%); p=0.45 	<p>patients and treatment was harmful for patients with recurrent urinary tract infection (UTI).</p> <p>The demonstration of lack of benefit in most clinical situations shown by this thorough and methodologically robust systematic review and meta-analysis supports our recommendation of not to treat ABU.</p>	<p>Single-dose versus short-term just in pregnant women</p> <p>Forrest Plot of low birth weight is missing</p> <p>Lot of low evidence in the studies.</p> <p>No Funnel Plot or Sensitivity-analysis. many included studies were conducted in previous decades, the methods used in the trials were often unclear. This resulted in an overall high RoB and confounding across studies.</p>	high
Krzyzaninik (2022) [87] 35940886	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>n= 9 RCTs</p> <p>Search date: from inception until November 2021</p> <p>Studies</p>	To find, appraise, and synthesise studies that reported the effectiveness, harms, and adverse events associated with antibiotic treatment for	n= 1391 participants residing in RACFs, who were diagnosed with an ASB or bacteriuria	therapeutic or prophylactic antibiotic treatment of any type, dose, duration, or administered by any route of delivery	placebo, and no therapy control groups	<p>Elderly population: > 81.8 years development of UTI symptoms (n=4 RCTs; 317 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotics: 36/176 No antibiotic: 27/141 <p>RR=1.18 (95% CI: 0.45-3.07, I² = 67%); p = 0.73)</p> <p>mortality (n=7 RCTs, n= 310 participants) antibiotics vs. no antibiotics</p>	<p>Overall, although antibiotic treatment was associated with bacteriological cure, it was also associated with significantly more adverse effects. The harms and lack of clinical benefit of antibiotic use for older patients in RACFs may outweigh the benefits. To provide a better indication of the effectiveness and safety of antibiotics in RACF-based patients, further primary studies are warranted.</p>	<p>Conflict of interest: None</p> <p>Funding: None</p> <p>Supplementary figures not found!</p> <p>only a small number of RCTs with relatively small sample sizes are included; limited to nursing home settings (based in an RACF); high heterogeneity across the included</p>	1a - RoB: high

	were conducted in: USA, Greece, Canada,	older patients with ASB residing in RACFs				<ul style="list-style-type: none"> • <u>At 6 mo:</u> RR=0.53 (95% CI: 0.16-1.71, I² = 0%); p=0.29, • <u>1-3y:</u> RR=1.10 (95% CI: 0.74-1.66, I²=0%); p = 0.63, • <u>5-9y:</u> RR=0.93 (95% CI: 0.74-1.18, I²= 0%); p = 0.55 <p>Adverse events (n=4 RCTs; 303 participants)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotics: 11/169 • No antibiotics: 1/134 <p>RR=5.62 (95% CI: 1.07-29.55, I²=0%); p=0.04</p> <p>Complications (epididymo-orchitis and bacteraemia) (2 RCTs; 81 participants) (supplementary S3 not found) →no difference between groups in the number of participants experiencing complications: RR 1.89, 95% CI = 0.77 to 4.63, P = 0.16, I² = 0%)</p> <p>Bacteriological cure (n=9 RCTs; 888</p>	<p>studies.</p> <p>No prospero, so compliance with corresponding analysis etc. was not comprehensible.</p>	
--	---	---	--	--	--	---	--	--

						participants) <ul style="list-style-type: none"> Antibiotics: 271/496 no antibiotics: 76/392 RR= 1.89 (95% CI: 1.08-3.32, I ² = 81%); p=0.03			
Liu 2021 [88] 32763348	Systematic review and meta-analysis 8 RCTs Search date: through March/April 2020 Countries: not mentioned	To investigate the effect of antibiotic prophylaxis for consequent urinary tract infections (UTIs) after extraction of urinary catheter and further explore the association between the outcome and clinical characteristics of patients.	(n= 997) Patients with a duration of catheterization ≤14 days, specified definition of UTIs, antibiotic prophylaxis which was administered presently after the extraction of catheters rather than before it.	antibiotic prophylaxis (ciprofloxacin, Nitrofurantoin, TMP/SMX, cefotaxime)	No prophylaxis	<u>Effect of antibiotic prophylaxis for UTIs after removal of catheters</u> Older than 60 (6 RCTs): Antibiotics (n=443) vs. no antibiotics (n= 427) <ul style="list-style-type: none"> RR = 0.50, (95% CI: 0.33-0.76), P < 0.05, I² = 29% Ciprofloxacin (n= 2 RCTs): Berrondo 2019 (167 laparoscopic radical prostatectomy; 2 doses, first before removal, second after removal; cases experimental: 3/83; cases control: 5/84; follow-up: 6 weeks; mean age older than 60; male) <ul style="list-style-type: none"> RR 0.61 (95% CI 0.15-2.46) Fang 2014 (dose: not reported; 160 laparoscopic radical Prostatectomy; cases experimental: 4/80; cases control: 9/80; mean age older than 60; follow-up time;	Patients with catheters removed might get benefit from antibiotic prophylaxis as a result of fewer consequent UTIs, and those who have advanced age (over 60 years old) or long-term catheterization (over 5 days) could get more benefit from prophylaxis. And TMP/SMX could be a good choice of prophylaxis for UTIs after extraction of urinary catheters. This approach should apply to high-risk patients (advanced age or long-term catheterization) due to the potential harm of widespread antibacterial agents such as side effects and bacterial resistance. Further research should reach a consensus of study design protocols (types of antibiotic agents, duration of catheterization, observation time, etc.) to provide more convincing evidence. Meanwhile, clinicians must prescribe antibiotics cautiously according to the risk factors of their patient population.	Funding: This study was found by 1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZYGD18011, ZY2016104). Conflicts of interest: None Only 2 of the included studies comprised nonsurgical YOUNGER patients in hospital, and separate analyses of these 2 studies alone did not show benefit of the prophylaxis. → Presented population were all surgery patients! No Prospero, so analyses determined a priori cannot be reviewed; no information whether ROB was evaluated by 2 independent reviewers	1 a - RoB: high

					<p>1,4,8 weeks male only)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.44 (95% CI 0.14-1.38) <p><u>TMP/SMX or Ciprofloxacin (2 RCT):</u></p> <p>Van Hees 2011 (91 general surgery, ciprofloxacin (n=31) or TMP/SMX (n=24) x1 dose before removal; cases experimental: 1/55; cases control: 1/36; follow up: 2 weeks; mean age older than 60; mixed gender)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.65 (95% CI 0.04-10.13) <p>Pfefferkorn 2009 (205 abdominal surgery; TMP/SMX (3 doses, first before removal) or ciprofloxacin; cases experimental: 5/103; cases: 22/102; follow up: 22/102 4 +/-2 days after catheter removal; mean age older than 60; mixed gender)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.23 (95% CI 0.09-0.57) <p><u>Cefotaxime (1 RCT)</u></p> <p>Grabe 1984 (96 transurethral prostatectomy 3 doses, two daily, first before removal; cases experimental: 3/47; cases control: 8/49;</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>follow-up: 1 week; mean age older than 60; male) →no data</p> <p><u>Nitrofurantoin</u> (1 RCT) Lavelle 2019 (151 pelvic reconstructive Surgery; 100mg once daily; cases experimental: 13/75; cases control: 13/76; mean age older than 60; follow-up: 6 weeks, female) →no data!</p> <p><u>Catheters for more than 5 days</u> (n= 4 RCTs) (Berrondo, Fang, Van Hees, Pfefferkorn)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotics (n= 321) vs. no antibiotics (n= 302) <p>RR = 0.34, (95% CI: 0.19-0.63), P< 0.01, I² = 0%.</p> <p><u>catheters < 5 days</u> (n= 2 RCTs) Lavelle 2019 (s. above)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 1.01 (95% CI 0.50-2.04) <p>Grabe 1984 (s. above)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.39 (95% CI 0.11 – 1.39) 			
Zeng 2020 [89]	Systematic review search: up to	This review aimed to outline the diagnostic, treatment	n=64 publications people over 65 years	<ul style="list-style-type: none"> Cranberry juice Hormonal Fluid intaking D-Mannose Vaccine 	Long-term urinary catheter <ul style="list-style-type: none"> Antimicrobial-coated catheters could slightly decrease the 	Management of UTI in elderly patients with long-term catheter remains challenging. There is evidence that prophylactic antibiotics are able to reduce	no study protocol, no complete search strategy and study characteristics of the included studies reported, no information	1a - (for the present ed results)

32221713	March 2019	, and prevention of UTI in the frail aging population.		<ul style="list-style-type: none"> Antibiotics 	<p>risk of catheter-associated UTI (disadvantages: more frequent catheter removal, more uncomfortable caused by catheter, and higher costs)</p> <ul style="list-style-type: none"> Systemic antibiotic prophylaxis does not reduce rates of bacteriuria, catheter-associated UTI, or death, and should not be recommended. 	risk of recurrent UTI in correctly selected elderly patients.	<p>if efforts were made to minimise error in data collection, no risk of bias assessment, unclear if all identified studies are included in the review, no funnel plot, bias risk of the included studies is not addressed</p> <p><u>Funding</u> National Natural Science Foundation of China (No. 81870483 and No. 81800625), and Natural Science Foundation of Guangdong Province (2018A030310296)</p> <p><u>Conflict of interest</u> The authors declare that they have no conflict of interest.</p>	RoB: high
----------	------------	--	--	---	---	---	---	-----------

Schlüsselfrage

Geriatric-Therapie: Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patienten-Merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Juthani-Mehta M 2016 [90] 27787564	RCT N= 185 English-speaking, female, nursing home	To test the effect of two oral cranberry capsules once per day on presence	N=185 Female, nursing home residents, age 65 or older, with or without	N= 92 Once per day two oral cranberry capsules, each capsule	N= 93 Placebo	<p>Mean age 86.4 years (± 8.2) Treatment (n= 92): Age: 87.1 ±8.4 Control (n= 93): 85.6 ±8.0 <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (unadjusted)</u> overall over 1 year treatment group:</p> <ul style="list-style-type: none"> 25.5% (95% CI 18.6, 33.9) of the control group: 	After adjusting for missing data and covariates, there was no statistically significant difference in presence of	Funding: The funder (National Institutes of Health, National Institute on Aging, R01 AG041153, as well as K07 AG030093 and the Claude D. Pepper Older Americans Independence	1b Rob: low

	<p>residents, age 65 or older USA</p> <p>August 24, 2012 through October 7, 2014</p> <p>six follow-up time points (months 2-12).</p>	<p>of bacteriuria plus pyuria among women residing in (n=21) nursing homes</p>	<p>bacteriuria and pyuria at baseline</p>	<p>containing 36mg of the active ingredient proanthocyanidin (i.e., 72mg total, equivalent to 20 ounces of cranberry juice)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • 29.5% (95% CI 22.2, 37.9) of the <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (adjusted GEE model):</u> • treatment (T) vs. control groups (CG): • 29.1% vs. 29.0%; • OR 1.01, (95% CI 0.61, 1.66; p=0.984). • <u>number of symptomatic UTIs(T vs. CG)</u> • 10 vs. 12 episodes <p>Adverse effects:</p> <p><u>rates of death (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 vs. 16, 20.4 vs. 19.1 deaths/100 person-years, • RR 1.07 (95% CI 0.54, 2.12), <p><u>hospitalization (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 vs. 50 episodes, 39.7 vs. 59.6 hospitalizations/100 person-years, • RR 0.67, (95% CI 0.32, 1.40), <p><u>bacteriuria associated with multi-drug resistant gram-negative bacilli (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 vs. 24 episodes, 10.8 vs. 28.6 episodes/100 person-years, • RR 0.38, 0.10, 1.46, <p><u>antibiotics administered for suspected UTI (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 692 vs. 909 antibiotic days, 8.3 vs. 10.8 antibiotic days/person-year, • RR 0.77, (95% CI 0.44, 1.33), <p><u>total antimicrobial utilization (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1415 vs. 1883 antimicrobial days, 17.0 vs. 22.4 antimicrobial days/person-year, • RR 0.76, (95% CI 0.46, 1.25). 	<p>bacteriuria plus pyuria between the treatment (29.1%) and control (29.0%) groups over 1 year.</p> <p>Among older women residing in nursing homes, administration of cranberry capsules, compared with placebo, resulted in no significant difference in presence of bacteriuria plus pyuria over 1 year.</p>	<p>Center P30 AG021342) had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. The cranberry and placebo capsule manufacturer had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.</p> <p>Conflicts of Interest: None</p> <p>High loss to follow-up in both groups (reasons not <input type="checkbox"/> fully described)</p>	
<p>Jones 2019 [91] 30359646</p>	<p>Systematic Review</p> <p>N= 21 studies (4 RCT, 15 before-after study, 1 cross-sectional,</p>	<p>To examine effectiveness of behavioural interventions to reduce E. coli bacteraemia and/or symptomatic UTIs for</p>	<p>Older adults (65+) in hospital or community care settings.</p>	<p>All behavioural interventions.</p>	<p>None specified</p>	<p>Outcomes: Symptomatic UTI and E. coli bacteraemia.</p> <p>N= 6 multi-faceted hospital interventions including education, with audit and feedback or reminders reduced UTIs but only n= 3 supplied statements of significance:</p> <p>Dickson 2016: decreasing <u>catheter-associated UTI (CAUTI)</u> by 88% (F (1,20) = 7.25).</p>	<p>The heterogeneity of studies means that one effective intervention cannot be recommended. We suggest that feedback should be considered because it</p>	<p>Conflict of interest statement</p> <p>L. Jones and C. McNulty work for Public Health England's Primary Care Unit and are involved in the development and evaluation of the TARGET Antibiotics Toolkit.</p>	<p>3a - RoB: high</p>

	<p>1 non-randomized trial)</p> <p>Conducted in: USA, Netherlands, Italy, France, Australia, Taiwan, UK, Canada</p> <p>from 1990-summer 2017</p>	older adults.				<p>Smith 2009: <u>reductions in CAUTI</u> from 11.17 to 10.53 during Phase I and by 0.39 during Phase II ($\chi^2 = 254$).</p> <p>Van Gaal 2011: <u>fewer UTIs per patient week</u> (RR = 0.39).</p> <p>N= 2 hospital studies of <u>online training and catheter insertion and care simulations</u> decreased CAUTIs from 33 to 14 and from 10.40 to 0. Increasing nursing staff, community continence nurses, and catheter removal reminder stickers reduced infection.</p> <p>N= 0 studies <u>examining prevention</u> of E. coli bacteraemias.</p>	<p>facilitated reductions in UTI when used alone or in multi-faceted interventions including education, audit or catheter removal protocols. Multi-faceted education is likely to be effective.</p> <p>Catheter removal protocols, increased staffing, and patient education require further evaluation.</p>	<p>Funding source This work was funded by Public Health England's Primary Care Unit.</p> <p>Narrative synthesis approach was chosen due to the heterogeneity of studies included in the review such as the intervention types, methodologies used, and data collected.</p> <p>Studies were excluded if interventions aimed at reducing asymptomatic bacteriuria, as this is very common in the elderly and treatment with antibiotics does not reduce mortality or symptomatic episodes</p> <p>Reviewed studies: all lacked methodological quality</p> <p>Missing 2 independent reviewers to minimize errors in study selection as well as risk of bias assessment.</p>	
<p>Aliyu 2022 [92]</p> <p>34075829</p>	<p>N= 19 studies (n= 1 RCT; n= 5 cluster RCTs; n= 13 quasi experimental)</p>	<p>To assess ASPs in Nursing homes and their effects on antibiotic use, multi-</p>	<p>Residents of NHs or long-term care facilities</p>	<p>Antibiotic Stewardship Interventions (education, antibiotic pocket cards,</p>	<p>persons who received the intervention, some were just</p>	<p><u>Inappropriate Antibiotic use in Nursing Home Residents</u> <u>Type of infection measured: UTI</u> (n= 4 studies; studies & design unclear)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pooled result: 24.4 (95% CI 15.1-33.8) <p><u>Metaanalysis (10 studies):</u> <u>Inappropriate antibiotic use decreased</u></p>	<p>ASP interventions led to a 13.8% decline in inappropriate antibiotic use suggesting the need for enhanced ASP implementation.</p>	<p>No definition of the mean age of the nursing home residents. →No age-subgroup-analysis concerning the specific outcomes</p> <p>Overall, the risk of bias of the body of studies</p>	<p>LoE: 3a</p> <p>RoB: low</p>

	Search: 1988 to 2020 USA	resistant organisms, antibiotic prescribing practices, and resident mortality.		videos, and group discussions in nursing homes →details s. Article p. 895)	physicians while the comparison group included physicians, nurses and pharmacists. Some facilities practiced standard care while the comparison group practiced the new intervention.	<p>following ASP intervention in eight studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pooled decrease: 13.8% (95% CI: [4.7, 23.0]) • $I^2 = 99.9\%$; Cochran Q = 166,837.8, $p < .001$ 	<p>Decrease in inappropriate antibiotic use was highest in studies that examined antibiotic use for urinary tract infection (UTI).</p> <p>Among the interventions to reduce inappropriate antibiotic use, education and algorithms promoting antibiotic stewardship for UTIs were most effective.</p> <p>Evidence surrounding ASPs in NH is weak, with recommendations suited for UTIs.</p>	<p>included in the systematic review was weak to moderate.</p> <p>Methodological weaknesses noted in the included studies Findings of this article must be interpreted with caution due to methodological weaknesses noted in the included studies.</p> <p>Funding: None</p> <p>Declaration of Conflicting Interests: None</p>	
--	-----------------------------	--	--	--	---	--	---	--	--

Schlüsselfrage									
Geriatric-Therapie: Welche Antibiotika kommen für die Therapie einer unkomplizierten Zystitis in Frage?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Dawson-Hahn 2017 [93]	review of systematic reviews	To summarize the evidence comparing the	(6 studies; n= 431) Older women with acute uncomplicated	antibiotic prescriptions described as short course	longer duration courses of antibi	Acute uncomplicated UTI in older women (Lutters 2008, RCT; n= 431 (>60 years)) Short (3-6 days) versus long courses (7-14 days) in:	There was no significant difference in the rates of clinical cure in participants given short (3-6 days) versus longer courses (7-14 days) when comparing	Funding: CCB is supported by the National Institute for Health Research Health Protection Research Unit, Healthcare Associated	1a - RoB: high

28486675	<p>N= 9 SR of RCTs → 1 system. Review for women >60 years</p> <p>Canada, Denmark, France, Germany, Ireland, Israel, Italy, the Netherlands</p> <p>Search: inception until April 2016</p>	effectiveness of short and long courses of oral antibiotics for infections treated in outpatient settings.	ed lower tract urinary tract infection		otics	<p><u>comparing different antibiotics</u> (4 studies; n= 395 patients):</p> <ul style="list-style-type: none"> RR* 0.98, (95% CI: 0.62, 1.54) <p><u>Bacteriological persistent UTI at 2 weeks</u> (3 studies; n= 431 →suppl. table 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR* 0.85 (95% CI: 0.29, 2.47) <p><u>Bacteriological persistent UTI >2 weeks</u> (3 studies; n= 470→ suppl. table 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR* 0.85 (95% CI: 0.54, 1.32) <p><u>Discontinuation due to adverse reactions</u> (2 studies; n=406→suppl. table 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR* 0.11, (95% CI: 0.01, 1.97) <p><u>Reinfection (long term)</u> (n= 2 studies; n= 405→suppl. table 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> RR* 1.30 (95% CI: 0.42, 4.01) <p>[*RR > 1 supports long course]</p>	<p>different antibiotics. In addition, rates of bacteriological persistence of UTI at ≥2 weeks and adverse drug reactions were equivalent among women treated with short and long courses.</p> <p>The impact on antibiotic resistance and associated treatment failure requires further study.</p>	<p>Infections and Antimicrobial Resistance, at the University of Oxford. EED-H's time was supported by the Ruth L. Kirschstein National Research Service Award (#T32HP10002). All other funding was provided by departmental support.</p> <p>Conflict of interest: none.</p> <p>Indirect evidence (no subgroup-analysis of the elderly population)</p> <p>Moderate quality of included studies within reviews</p> <p>No Prospero, so it remains unclear to what extent a priori fixed analyses were performed; no other sources searched in addition to electronic search; presumably no robust results or tests performed accordingly</p>	
Drekonja, D. M., et al. (2021) [94] 34313686	RCT (Randomized, double-blind, placebo-controlled Noninferiority trial)	To determine whether 7 days of treatment is noninferior to 14 days when using ciprofloxacin	N= 272 men with presumed symptomatic UTI treated with ciprofloxacin or trimethoprim/sulfameth	(n = 136) Group 1: 7 days of antimicrobial treatment*	(n = 136) Group 1: ... to receive continued	<p>272 men (median [interquartile range] age, 69 [62-73] years</p> <p>Intervention-Group Age, median (IQR), y 70 (62-73)</p> <p>Control-Group Age, median (IQR), y 70 (62-</p>	The findings support the use of a 7-day course of ciprofloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole as an alternative to a 14-day course for treatment of afebrile men with suspected UTI.	<p>Role of the Funder/Sponsor: The funding organization (VA Merit Review Program, grant number I01BX007080.) reviewed the design and conduct of the study. The funder had no role in the collection, management,</p>	1 b RoB: low

<p>N= 272 men</p> <p>USA</p> <p>April 2014 through December 2019 and from January 2018 through December 2019</p> <p>final follow-up, January 28, 2020</p>	<p>n or trimethoprim/sulfamethoxazole to treat urinary tract infection (UTI) in afebrile men.</p>	<p>oxazole</p>	<p>Group 2: 7 days of antimicrobial treatment *</p> <p>*with ciprofloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole</p>	<p>7-day placebo group (placebo on day 8 through 14)</p> <p>Group 2: ... to receive continued 7-days antibiotic therapy</p>	<p>75)</p>	<p>Resolution of UTI symptoms 14 days after stopping active antimicrobials As-treated population (primary analysis): <u>Symptom resolution</u> (participants/%) 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 122/131 (93.1%) vs. 111/123 (90.2%) • difference, 2.9% [1-sided 97.5% CI, -5.2% to ∞] <p>As-randomized analysis: <u>Symptom resolution</u> (participants/%) 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125/136 (91.9%) vs. 123/136 (90.4%) • difference, 1.5% [1-sided 97.5% CI, -5.8% to ∞] <p>Recurrence of UTI symptoms within 28 days of stopping study medication (secondary outcome) As-treated population: <u>Recurrence of UTI symptoms</u> (participants/%): 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13/131 (9.9%) vs. 15/123 (12.9%) • difference, -3.0% [95% CI, -10.8% to 6.2%]; P = .70 		<p>analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.</p> <p>Conflict of Interest Disclosures: Dr Trautner reports research and consulting funding from Genentech and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases for COVID trials; consultancy fees from Genentech; and grants from the US Department of Veterans Affairs (VA) Rehabilitation Research & Development Service and the Agency for Healthcare Research and Quality. Ms Amundson reports receiving salary support for this trial during the conduct of the study from VA Merit Review grants. Dr. Johnson reports grant support from Allergan/Actavis, Cipla/Achaogen, Melinta, Merck, Shionogi, Synitron, Tetrphase; consulting fees from Crucell/Janssen; and pending patents for 2 E coli strain tests. No other conflicts were reported.</p>	
---	---	----------------	--	--	------------	--	--	---	--

						<p>As-randomized population: <u>Recurrence of UTI symptoms</u> (participants/%): 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14/136 (10.3) vs. 23/136 (16.9) • difference, -6.6 (-15.5 to 2.2); P = .20 <p><u>Adverse events</u> (participants/%): 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <p>any adverse event: As-treated-population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26/131 (19.8%) vs 29/123 (23.6%) <p>As-randomized population vs. as-treated population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22.4% vs 21.7% <p>Adverse event for each group in the as-randomized population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28/136 (20.6%) vs. 33/136 (24.3%) <p>Individual adverse events: full text table 4</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Schlüsselfrage									
Geriatric-Therapie: Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Malaisri, C., et al. (2017) [95]	RCT (prospective randomized controlled)	To compare the clinical and bacteriological efficacy of	N= 36 patients with acute pyelonephriti	Sitafloxacin	Ertapenem.	Median (IQR), years Sitafloxacin (n= 19 (52.8%)) <ul style="list-style-type: none"> • 72.3 (51.9-78.7) 	In conclusion, our study demonstrated favorable clinical	Conflict of interest: none Funding: not	1b - RoB: High

28587974	<p>trial) N= 36 patients Thailand November 2012 to June 2015</p> <p>Follow-up: laboratory monitoring at day 3 and day 10; day 7 clinical assessment of treatment outcomes; day 30, UA and UC</p>	sitafloracin and ertapenem for non-bacteremic acute pyelonephritis caused by ESBL-EC for 10 days.	s caused by ESBL-E			<p>Ertapenem (n = 17 (47.2%))</p> <ul style="list-style-type: none"> 65.0 (52.7e77.8) <p>P= 0.912</p> <p>Baseline characteristics - previous urinary catheter insertion: <u>Sitafloracin vs. Ertapenem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 15.8% vs. 52.9%, p = 0.018 <p>Signs and symptoms <u>Sitafloracin vs. Ertapenem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 68.4% vs. 29.4%, p ¼ 0.019 <p>Clinical cure <u>Sitafloracin vs. Ertapenem</u> Day 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> 19 (100.0) vs. 16 (94.1), p= 0.472 <p>Failure at day 10: none Died:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 (0.0) vs. 1 (5.9); p= 0.472 <p>Recurrence at day 30:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 (10.5) vs. 0 (0.0); p= 0.607 <p>Bacteriological outcomes <u>Sitafloracin vs. Ertapenem</u></p> <p>Eradication at day 10</p> <ul style="list-style-type: none"> 16 (84.2) 12 (70.6), p= 0.532 <p>Persistence at day 10</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 (10.5) vs. 0 (0.0); p= 0.487 <p>Both groups: No significant adverse effects.</p>	and microbiological outcomes for sitafloracin as a switch therapy in the majority of patients with non-bacteremic acute pyelonephritis caused by ESBL-EC. A treatment regimen of carbapenem followed by sitafloracin was effective and well-tolerated among patients with acute pyelonephritis. Sitafloracin may be considered as an alternative choice of switch therapy in this clinical setting. A large prospective study to determine the clinical efficacy of sitafloracin for treatment of ESBL-producing gram-negative bacterial infections is warranted.	<p>mentioned</p> <p>The patient-trail was performed as a pilot study.</p> <p>Indirect evidence: range of patient-population is not precisely geriatric (just IQR is above 65+)</p> <p>Bacteriological/microbiological data was misrepresented in the abstract/text. Data listed here are from table3 (full text)</p> <p>Open-label, loss to follow-up reasons not fully described</p>	
Mir, M. A., et al.	RCT (phase 3,	To show the noninferiority of	(n= 143) Patients	CSE, 1034 (N = 74)	Meropenem (N = 69)	Age ≥65 Mixed patient population (cUTI and	CSE met the primary objective	Funding: This work was funded by Venus	1b -

<p>(2019) [96] 31433059</p>	<p>prospective, randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group, noninferiority trial)</p> <p>December 2013 and April 2017</p> <p>India</p> <p>n= 143 patients</p>	<p>CSE to meropenem at the test-of-cure visit (8–12 days after the end of therapy), with a noninferiority margin of 10%.</p>	<p>aged ≥18 years with a diagnosis of complicated urinary tract infections (cUTIs), including acute pyelonephritis (AP)</p>	<p>CSE-1034 is a novel antibiotic adjuvant entity (AAE). CSE is a novel combination of ceftriaxone, sulbactam, and disodium ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) with activity against multidrug-resistant Gram-negative pathogens.</p>		<p>pyelonephritis patients)</p> <p>CSE: n= 4 (5.4) Meropenem: n= 8 (11.6)</p> <p><u>Subgroup Analysis at TOC visit (mMITT N= 143) (Suppl. S 10):</u> Symptom resolution: <u>Age:</u> 65< Age <74 <u>CSE-1034:</u> 0.500 <u>Meropenem:</u> 0.857 <u>Difference in proportions:</u> -0.357 (95% CI - 0.836:0.257) <u>Age:</u> 75< Age <90 <u>CSE-1034:</u> 1.000 <u>Meropenem:</u> 1.000 <u>Difference in proportions:</u> 0.000 (95% CI Not estimate)</p> <p>Per-patient microbiological eradication and symptomatic resolution: <u>Age:</u> 65< Age <74 <u>CSE-1034:</u> 0.500 <u>Meropenem:</u> 0.857 <u>Difference in proportions:</u> -0.357 (95% CI - 0.836:0.257) <u>Age:</u> 75< Age <90 <u>CSE-1034:</u> 1.000 <u>Meropenem:</u> 1.000 <u>Difference in proportions:</u> 0.000 (95% CI Not estimate)</p>	<p>of showing noninferiority against meropenem in the treatment of patients with cUTI, including AP. The susceptibility profile of pathogens isolated in this study highlights the increasing antibiotic resistance trend and warrant a need for new effective antimicrobials. The results support the use of CSE as a potential alternative to carbapenems in the treatment of patients with cUTI or AP, including infections caused by ESBL-producing Gram-negative bacteria. Sensitivity analyses of the primary endpoints were generally consistent across baseline patient characteristics, and the point estimates of the</p>	<p>Remedies Limited. Medical writing support was provided by JSS Medical Research India Limited, funded by Venus Remedies Limited.</p> <p>conflicts of interest: M. A. M., S. C., and A. P. are employees of Venus Remedies Limited. CSE is being developed by Venus Remedies Limited. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.</p> <p>Allocation concealment not clearly described, microbiologic modified intent-to-treat analysis used for statistical analysis</p>	<p>RoB: high</p>
--	--	--	--	--	--	---	--	--	------------------

						Favorable per-patient microbiological response Age: 65 < Age < 74 CSE-1034: 0.500 Meropenem: 0.857 <u>Difference in proportions:</u> -0.357 (95% CI - 0.836:0.257) Age: 75 < Age < 90 CSE-1034: 1.000 Meropenem: 1.000 <u>Difference in proportions:</u> 0.000 (95% CI Not estimate)	treatment difference generally favored CSE; the exception being patients in the age group of 65–74.		
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Schlüsselfrage

Geriatric-Prävention: Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?

Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Juthani-Mehta M 2016 [90] 27787564	RCT N= 185 English-speaking, female, nursing home residents , age 65 or older USA August	To test the effect of two oral cranberry capsules once per day on presence of bacteriuria plus pyuria among	N=185 Female, nursing home residents, age 65 or older, with or without bacteriuria and pyuria at baseline	N= 92 Once per day two oral cranberry capsules, each capsule containing 36mg of the active ingredient	N= 93 Placebo	Mean age 86.4 years [\pm 8.2]) Treatment (n= 92): Age: 87.1 \pm8.4 Control (n= 93): 85.6 \pm8.0 <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (unadjusted)</u> overall over 1 year treatment group: <ul style="list-style-type: none"> • 25.5% (95% CI 18.6, 33.9) of the control group: • 29.5% (95% CI 22.2, 	After adjusting for missing data and covariates, there was no statistically significant difference in presence of bacteriuria plus pyuria between the treatment (29.1%) and control (29.0%) groups over 1 year. Among older women residing in nursing homes, administration of cranberry capsules, compared with placebo, resulted in no significant difference in presence of	Funding: The funder (National Institutes of Health, National Institute on Aging, R01 AG041153, as well as K07 AG030093 and the Claude D. Pepper Older Americans Independence Center P30 AG021342) had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the	1b Rob: low

<p>24, 2012 through October 7, 2014</p> <p>six follow-up time points (months 2-12).</p>	<p>women residing in (n=21) nursing homes</p>			<p>proanthocyanidin (i.e., 72mg total, equivalent to 20 ounces of cranberry juice)</p>	<p>37.9) of the <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (adjusted GEE model):</u> treatment (T) vs. control groups (CG):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29.1% vs. 29.0%; • OR 1.01, (95% CI 0.61,1.66; p=0.984). <p><u>number of symptomatic UTIs(T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 vs. 12 episodes <p>Adverse effects: <u>rates of death (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 vs. 16, 20.4 vs. 19.1 deaths/100 person-years, • RR 1.07 (95% CI 0.54, 2.12), <p><u>hospitalization (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 vs. 50 episodes, 39.7 vs. 59.6 hospitalizations/100 person-years, • RR 0.67, (95% CI 0.32, 1.40), <p><u>bacteriuria associated with multi-drug resistant gram-negative bacilli (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 vs. 24 episodes, 10.8 vs. 28.6 episodes/100 person-years, • RR 0.38, 0.10, 1.46, <p><u>antibiotics administered for suspected UTI (T vs. CG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 692 vs. 909 antibiotic days, 8.3 vs. 10.8 antibiotic days/person-year, • RR 0.77, (95% CI 	<p>bacteriuria plus pyuria over 1 year.</p>	<p>data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. The cranberry and placebo capsule manufacturer had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.</p> <p>Conflicts of Interest: None</p> <p>High loss to follow-up in both groups (reasons not <input type="checkbox"/> fully described)</p>	
---	---	--	--	--	--	---	---	--

						0.44, 1.33), <u>total antimicrobial utilization (T vs. CG)</u> • 1415 vs. 1883 antimicrobial days, 17.0 vs. 22.4 antimicrobial days/person-year, RR 0.76, (95% CI 0.46, 1.25).			
Wu 2020 [97] 31971291	Systematic Review N= 4 studies (n= 2 Quasi-experimental, n= 1 descriptive study; n= 1 RCT) Serach: 2008–2018. Conducted in: Taiwan, USA, Australia, Netherlands	Aim is to assess the effectiveness of nurse-led interventions to prevent urinary tract infection , including catheter-associated urinary tract infection , in older adults in RACFs	older adults (65 years of age or over) living in RACFs, were included [regardless of their mobility, cognitive impairment or the presence of urinary catheters]	nurse-led interventions a) the appointment of advanced practice nurses, (b) those focused on a single specific nursing intervention, and (c) implementation of a multicomponent nursing intervention.	None or fluid intake	Lin 2013 (quasi-experimental, age in INT & CON: 75.2 ± 11.9 years, urinary cath.: no (excluded); Nursing homes) <u>INT: (n = 30) Increase daily fluids to greater than 1,500 ml (6-week follow-up) vs. CON: (n = 44)</u> <u>Maintained fluid:</u> ASB-prevalence significantly reduced between baseline and 6-week follow-up (p < .001) for both groups of participants. No significant difference between pre- and postintervention in asymptomatic bacteriuria. Compared to the control group, the intervention group had significantly greater improvement on daily fluid intake (p < .001). Morrison-Pandy 2015 (descriptive study; age in INT & CON: 79.6 ± 8.07(range 66–90) years; urinary cath.: no	Nurses are leaders in health care and are well placed to lead prevention of urinary tract infections in residential aged care; however, evidence of the effectiveness of a nurse-led approach is limited. High-quality randomised controlled trials are warranted to address the knowledge gap and advance practice in this area. <u>Relevance to clinical practice:</u> When developing an effective nurse-led intervention programme, the programme should be grounded in nurse-led principles and consider the complex staffing factors to ensure that nurse-led programmes are tailored to an effective level. Due to the relative lack of currently available evidence regarding the effectiveness of nurse-led interventions for reducing catheter-associated urinary tract infection in older adults in RACFs, this review is limited to only addressing review question 1preventing CAUTI in older	Prospero: CRD42018096889 Narrative summary to give an overview of current approaches and outcomes concerning nurse-led interventions for preventing urinary tract infections in older adults in residential aged care facilities. Conflict of Interest: None Funding information: This project was funded by research capacity-building seed funding from Griffith University. The funding body had no role in study design; collection; analysis or interpretation of the data; report writing or decisions on publication. There was no external funding. Highly heterogeneous included studies → it was impossible to determine	2a RoB: low

					<p>(excluded); long-term care facilities) <u>INT (n= 89): NPs provided evidence-based supportive strategies including increasing fluid intake and voiding frequency, and/or drinking cranberry juice</u> (no control). Postemployment of a NP, significantly greater improvement in management of aUTI with the following supportive strategies: increased fluids (p < .001), frequent toileting (p < .001), and cranberry juice (p < .05). No significant differences in antibiotic prescribing rates from pre- to postemployment of the NP</p> <p>Stuart et al. 2015 Quasi-experimental (urinary cath., age and sample size were not reported; Residential aged care facilities (RACFs) and hostel) <u>INT (n= not reported): A nurse-led antimicrobial stewardship intervention (3-month follow-up) including an education programme, which highlights the importance of using antibiotics appropriately</u> (no control) Post-CNC-led intervention, there was a statistically significant</p>	<p>adults in RACFs.</p>	<p>the most effective intervention approach.</p> <p>Limited available studies.</p> <p>Studies published in English → increases the risk of publication bias.</p> <p>Review is unable to provide a summary of evidence of nurse-led intervention for CAUTI in older adults in RACFs due to insufficient studies in the field.</p>	
--	--	--	--	--	--	-------------------------	--	--

					<p>decrease in OBDs for UTI (p < .001). Antibiotic usage was significantly reduced (p < .001)</p> <p>van Gaal et al. (2011) Cluster RCT; urinary cath.: not reported; nursing homes <u>INT(n = 196; age: 80 ± 10.9 years): Patient safety programme (SAFE or SORRY?) (9-month follow-up)</u> <u>1.) Nurse education; 2.) patient involvement; 3.) nurses register patients's feedback vs. CON: usual care (n = 196; age: 79 ± 10.5 years)</u></p> <p>Incidence of UTI between groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.85, 95% CI: 0.43-1.67 <p>Fewer pressure ulcers per patient-week:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR= 0.34, 95% CI: 0.15-0.76) and • falls per patient-week: RR = 0.63, 95% CI: 0.35-1.16) for intervention group compared to control. <p>Incidence of adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.67, 95% CI: 0.47-0.97) for the intervention group compared to control. 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						None of the included studies reported outcomes for change in mental status (e.g. confusion or delirium), unusual behaviour changes or falls.			
Meddings 2017 [98] 28459908	Systematic Review N= 19 (8 RCTs, 10 non-randomized interventions, 1 non-randomized intervention with current controls) Search: through June 22, 2015	Strategies to reduce UTIs/CAUTI in nursing home residents	Participants with or without catheters (i.e., not limited to only catheterized patients) in nursing homes	patients/residents who have undergone interventions → Single and multiple interventions: interventions involving <u>urinary catheter use</u> (improving appropriate use, aseptic placement, maintenance care, prompting removal of unnecessary catheters). <u>Infection prevention</u>	Available reported non-exposed group (either as a pre-intervention assessment/baseline, or concurrent type of control group).	Interventions to reduce UTI, CAUTI or urinary catheter use* Mentes, 2003, US, RCT, 42 elderly residents from 4 nursing homes: 2 VA nursing homes, 2 community nursing homes Strategies to reduce or improve catheter use: None specified Infection prevention strategies: None specified Other strategies: Increase hydration (single intervention, 8 weeks) Reported Outcomes Types: UTI UTI, CAUTI, Bacteriuria Measures: Hydration-linked event of UTI diagnosed by a provider (unclear if symptoms, catheter use or other criteria), preceded by urine specific gravity of ≥ 1.010 + decreased fluid intake Comparison Group: 1 UTI (4.1% of 24 control patients) Intervention: 0 UTI (0% of 25 treatment patients) Urinary catheter use measures: not reported	Several practices, often implemented in bundles, appear to reduce UTI or CAUTI in nursing home residents such as improving hand hygiene, reducing and improving catheter use, managing incontinence without catheters, and enhanced barrier precautions.	Performed narrative! Studies were often underpowered to assess statistical significance; none were pooled given variety of interventions and outcomes. Mean-Age of the "elderly/aged" patients is not mentioned! Limited information about their intervention and on how outcomes were defined Due to large trial heterogeneity among these studies with respect to interventions and outcomes reported. RoB was not identified; risk of bias was not mentioned; heterogeneity of studies was mentioned only in a subordinate sentence. Conflicts of interests: None Financial Support: Agency for Healthcare	3a - RoB: high

				<p><u>n</u> <u>strategie</u> <u>s</u> (hand hygiene, barrier precautio ns, infection control strategie s, infection surveillance, use of standardi zed infection definition s, interventi ons to improve antibiotic use). → defined as facilities providing short- stay skilled nursing care and/or rehabilita tion, as well as long- term care.</p>	<p>Stuart, 2015, Australia, non- randomized trial, Residents in 2 urban <u>aged</u> <u>care facilities</u> 130 beds Strategies to reduce or improve catheter use: None specified Infection prevention strategies: (multiple interventions; pre- and post: à 3 months) Nurse- led antibiotic stewardship program, infection control and surveillance programs. Other strategies: Nurse- physician communications about antibiotics and data Reported Outcomes Types: UTI UTI, CAUTI, Bacteriuria Measures: UTI rates form surveillance data using McGeer's criteria Comparison & intervention group: Data not provided, but text indicates surveillance infection rates surveillance data remained stable over the 2 data collection periods Urinary catheter use measures: not reported</p> <p>Yeung, 2011, China RCT, 1268 <u>elderly</u> <u>residents</u> in 6 nursing homes Strategies to reduce or improve catheter use: None specified</p>	<p>Research and Quality (AHRQ) contract #HHSA290201000025I provided funding for this study which was developed in response to AHRQ Task Order #8 for ACTION II RFTO 26 CUSP for CAUTI in LTC. AHRQ developed the details of the task and provided comments on a draft report, which informed the report submitted to AHRQ in December 2013 used to inform the interventions for a national collaborative (http://www.hret.org/quality/projects/long-term-care-cauti.shtml). Author JM's effort on this project was funded by concurrent effort from her AHRQ (K08 HS19767); JM's other research is funded by AHRQ (2R01HS018334- 04), the NIH-LRP program, the VA National Center for Patient Safety, and the VA Ann Arbor Patient Safety Center of Inquiry; SS's and SK's effort on this project was funded by concurrent effort from the Veterans Affairs National Center for Patient Safety, Patient Safety Center of Inquiry. SK's other research is</p>	
--	--	--	--	---	---	--	--

						<p>Infection prevention strategies: Hand hygiene (single intervention) Other strategies: None specified Reported Outcomes Types: UTI UTI, CAUTI, Bacteriuria Measures: UTIs requiring hospitalization, unclear if with or without catheters Comparison group: <u>Baseline period:</u> 3 UTIs per 32,726 resident-days, calculated as 0.09 per 1,000 resident-days // <u>Follow-up period:</u> 22 UTIs per 81,177 resident-days, calculated as 0.27 per 1,000 resident-days. p=0.06 Intervention: <u>Baseline period:</u> 6 UTIs per 21,862 resident-days, calculated as 0.27 per 1,000 resident-days// <u>Follow-up period:</u> 8 UTIs per 50,441 resident-days, calculated as 0.16 per 1,000 resident-days). p=0.30 Urinary catheter use measures: not reported</p>		funded by a VA Health Services Research and Development Award (RCS 11-222). LM's other research is funded by VA Healthcare System Geriatric Research Clinical Care Center (GRECC), NIA-Pepper Center, NIA (R01AG032298, R01AG041780, K24AG050685-01).	
Bruno 2021 [99] 34684642	Systematic review and meta-analysis N= 19 studies for qualitative synthesis	This study investigated the impact of interventions to improve hydration in	N=165 patients, Acutely unwell patients in hospital or residents in nursing homes (>65 years)	Oral methods to improve hydration or fluid intake	Comparator such as usual care	<p>Results of meta-analysis (n=2 studies) groups receiving interventions to improve hydration consumed 300.93 mL more fluid per day than those in the intervention groups</p> <ul style="list-style-type: none"> MD=300.93 (95% CI: 289.27-312.59, 	The major finding was that behavioural interventions utilising verbal prompting and increased availability or choice of drinks were associated with improvements in fluid intake and hydration. When pooled, interventions can improve fluid intake by approximately 300 mL per day. This is particularly	<p><u>Conflict of interest</u> None.</p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p>N=2 studies for meta-analysis (n=1 RCT, n=1 non randomized clinical trail)</p>	1 a RoB: low

	<p>(n=9 RCTs, n=7 pre-post studies, n=2 non randomized clinical trial, n=1 retrospective analysis)</p> <p>Search date: up to 13 May 2020</p> <p>Studies were conducted in: UK, Taiwan, USA, Japan, Australia,</p>	<p>acutely unwell or institutionalised older adults for hydration and hydration linked events (constipation, falls, urinary tract infections) as well as patient satisfaction.</p>				<p>$I^2=0\%$), $p<0.00001$</p> <p>Results of systematic review (n=19 studies)</p> <p><u>Behavioural Strategies</u> (n=7 studies)</p> <p>Allen et al. 2013 participants consuming nutritional supplements through a</p> <ul style="list-style-type: none"> • glass/beaker (64.6 ± 34.3%) compared • through a straw 57.3 ± 37.0%, • supplement volume $p = 0.027$ <p>Bak et. al 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistically significant increase in fluid intake at breakfast time (Mean intake at breakfast from 139mL (±84 mL) to 205 mL (±12 mL); $p = 0.03$). • this result is not clinically significant, change in intake was only 70 mL <p>Lin et. al 2013 provided unrestricted drinks choice to reduce bacteriuria rates in nursing home residents</p> <ul style="list-style-type: none"> • intervention group from 1449 mL (± 421 mL) to 1732 mL (± 301 mL); $p < 0.01$ • control group from 1539 mL (± 565 mL) to 1548 mL (± 558 	<p>important in the acute clinical setting where a successful intervention could be implemented into practice and result in reduced dehydration related outcomes and length of stay.</p> <p>This is particularly important in the acute clinical setting where a successful intervention could be implemented into practice and result in reduced dehydration related outcomes and length of stay.</p>		
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>mL) per day ($p = 0.643$).</p> <p>Schnelle et al. 2010 offered beverage choices to residents' multiple times a day and compared Intervention vs. Control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 186 mL vs. 56.2 ± 118 mL); $p < 0.001$ <p>Simmons et al. 2001 provided daily verbal prompting to drink</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum osmolality significantly declined in both groups overtime ($p < 0.05$) • fluid intake between meals with each phase of prompting ($p < 0.001$). <p>Spangler et al. 1984 offering beverage choices and assistance with toileting to nursing home residents every 1.5 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinometer scores at baseline indicated 25% of residents were dehydrated (score > 20) • post intervention all residents had scores < 20 indicating absence of dehydration ($p < 0.002$). <p>Tanaka et al. 2009</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>provided residents with beverage choices in between meals and staff offered encouragement to drink</p> <ul style="list-style-type: none"> • after the intervention was implemented (1146.4 ± 365.2) • compared to baseline (881.1 ± 263.8) • p < 0.001 <p><u>Environmental Strategies</u> (n=4 studies)</p> <p>Dunne et al. 2004 assessed the effect of low and high contrast tableware compared to white tableware on fluid intake in nursing home residents with Alzheimer's disease. This occurred as two separate studies one year apart.</p> <ul style="list-style-type: none"> • first study using high contrast red tableware demonstrated a significant mean percent increase of 84% for liquid between baseline and intervention (p = 0.001). • follow up study, the mean percent increase in liquid intake for high contrast blue was 29.8% (p < 0.05) <p>Holzapfel et al. 1996 assigned nursing home residents to three groups where a feeding</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>assistant would provide food and beverages to residents in a specific position (standing, sitting or position chosen by feeding assistant).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically result were observed with fluid intake at day 5 • comparing the control group (choice of position by assistant) and experimental groups (sitting or standing or position chosen by feeding assistant) • no significant result (control vs. experimental group) <p>Kenkmann et al. 2010 implemented a program to increase the availability and choice of drinks as well as improve the social and physical environment at mealtimes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rates of dehydration dropped in both intervention and control care homes (16% to 9% and 46% to 39% respectively) • RR of being dehydrated in an intervention home compared to a control home was 0.36 (CI 0.06 to 2.04, p = 0.25) <p>Robinson and Rosher</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>2002 implemented a five week hydration program (increased availability and choice of drinks using a colourful beverage cart) in a nursing home</p> <ul style="list-style-type: none"> percent of residents meeting the fluid goal was 53% with 24% not meeting the goal every time No significance value was reported. <p><u>Multifaced Strategies (n=3 studies)</u></p> <p>Mentes and Culp 2003 provided 180 mL of fluid with medication administration, providing drinks in between meals as well as offering a one hour time period where non-alcoholic cocktails are served (also known as happy hour) twice a week in the afternoon.</p> <ul style="list-style-type: none"> meeting fluid goals, urine colour and specific gravity did not increase significantly for either intervention or control group (p = 0.08) Incidence of HLEs was 3 events per 63 days of follow-up for the intervention group and 6 events per 60 days of follow-up for the control group but 		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>this was not statistically significant ($p = 0.39$).</p> <p>Smith et al. 2019 utilised a three-pronged approach (providing flavoured water, using larger cups and increased prompting to drink by nurses)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluid intake increased with the mean fluid intake at baseline being 1551 mL • compared to 2225 mL post intervention <p>Wilson et al. 2019 implemented an intervention that included drinks being provided in between main meals, implementation of protected drinks time and increasing choice through a drinks menu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean fluid intake at Home A < 1500 mL per day whilst mean fluid intake at Home B was >1500 mL. • No statistically significant value was reported. • There was no change in the incidence of HLEs however there was a significant decrease in the use of laxatives in both homes ($p < 0.05$) 		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p><u>Nutritional Strategies (n=5 studies)</u></p> <p>Howard et al. 2018 patients with dysphagia who had received nectar thick and textured thin fluids during their hospital stay</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinine and sodium levels significantly vs. nectar thick diet (p = 0.047, p = 0.014 respectively). • Although serum urea increased when on a nectar thick diet this change was not statistically significant (p = 0.07). • When patients changed over to the textured thin liquids, serum urea dropped significantly (p = 0.06) • Creatinine decreased into the normal range, but the change was not significant (p = 0.63). <p>Karagiannis et al. 2011 implemented a water protocol in patients with dysphagia for five days, control group could only consume thickened fluids.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluid intake increased significantly in the intervention group receiving the water protocol (1428 ± 7.0 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>mL to 1767 ± 10.7 mL, $p < 0.01$).</p> <ul style="list-style-type: none"> The number of lung complications was significantly higher in the intervention group with 6 cases reported compared to zero in the control group ($p < 0.05$) <p>McCormick et al. 2006 determine if commercially thickened fluids or fluids thickened at the bedside increased fluid intake and influenced rates of constipation.</p> <ul style="list-style-type: none"> The difference in fluid intake between the two interventions were minimal with 795 mL of pre thickened liquids consumed compared to 785 mL consumed prethickened drinks at the bedside ($p = 0.47$). No changes in constipation rates were observed. <p>Murray et al. 2016 applied the same water protocol as previously described by Karagiannis et al. to patients with dysphagia for two weeks.</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention- vs. control-intake: (1103 ± 215 mL, 1103 ± 247 mL respectively, $p =$ 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

						<p>0.998).</p> <ul style="list-style-type: none"> UTI in control vs. intervention group (p = 0.024). <p>Taylor and Barr 2006 if a 3 day meal pattern compared to a five day meal pattern improved fluid intake.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluid intake was higher at with five meals (698 ± 156 mL) compared to three meals (612 ± 176 mL, p = 0.003). <p>Metaanalysis: Fluid intake (baseline and post intervention) Karagiannis 20211, Lin 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> MD 300.93 mL (95% CI 289.27 mL 312.59 mL, I² = 0%, p < 0.00001) 			
<p>Shepherd 2017 [100]</p> <p>(update from 2010; search inception till 2009)</p> <p>28262925</p>	<p>Systematic Review</p> <p>N= 7 studies (n= 4 RCTs; n=3 randomized cross-over trials)</p> <p>3xUSA, 2xUK, 1xCanada,</p>	<p>To determine if certain washout regimens are better than others in terms of effectiveness, acceptability, complications,</p>	<p>N= 349 Adults, aged (≥65 years) at least 16 years, in any setting (i.e. hospital, nursing/ residential home, community) with an indwelling urethral, suprapubic or perineal catheter in</p>	<p>catheter washouts with water, saline, antiseptic, acidic, antimicrobial or antibiotic solutions alone or in any combination.</p>	<p>not using catheter-washout (cw), another type of cw, routine washout, short intervals, administration of cw, larger volume, weaker solution of washout or</p>	<p>.Airaksinen 1979, RCT; n=40 randomly assigned participants, required a long-term indwelling catheter for a minimum of six months, age range: 50 to 59 years up to 85 to 99 years (treatment 1&2 group). Washout with saline (n=20) versus (control 1 & 2 group) no washout and also different types of silicone catheters (Silicath and Silastic) (n=20) (6 months duration)</p> <p>1. Any catheter</p>	<p>Data from seven trials that compared different washout policies were limited, and generally, of poor methodological quality or were poorly reported. The evidence was not adequate to conclude if washouts were beneficial or harmful. Further rigorous, high quality trials that are adequately powered to detect benefits from washout being performed as opposed to no washout are needed. Trials comparing different washout solutions, washout volumes,</p>	<p>Study funding sources: The included studies were funded by Novobay Pharmaceuticals Inc (Linsenmeyer 2014); Alberta Heritage Foundation for Medical Research and the Canadian Nurses Foundation (Moore 2009); National institute of Aging, National Institutes of Health (Muncie 1989); Paralyzed Veterans of America</p>	<p>1 a -</p> <p>RoB. high</p>

	<p>1xFinland Search: (from last update?) to 23 May 2016</p>	<p>quality of life and critically appraise and summarise economic evidence for the management of long- term indwelling urinary catheterisation in adults.</p>	<p>situ for more than 28 days. Adults whose treatment combined intermittent catheterisation with periods of indwelling catheterisation were included only if the indwelling catheter had been in situ for more than 28 days at the time of data collection.</p>		<p>two or more sequential washout instillations of the same type.</p>	<p>washout versus no washout 1.1. Catheter removal rates due to blockage or infection All participants received new catheters on day 0; participants in both Silicath catheter groups had these replaced at three months. <u>Silicath catheter group with regular irrigation:</u> 5/10 participants required a catheter change in the first three months of the study compared to those with similar catheters who were in the control group (no irrigation) in which 8/10 participants required a catheter change (stated $P < 0.01$). <u>Silastic catheter intervention group:</u> 2/11 participants required a catheter change compared with 2/9 participants in the silastic control group: <ul style="list-style-type: none"> RR 0.67 (95% CI 0.34 to 1.31), $P < 0.50$; 1 study. Moore 2009, RCT; 73 patients with community-dwelling or long-term care adults with long-term indwelling catheters that required changing every three weeks or less, requiring supportive or continuing care; mean age 66.24 years (<i>Contisol</i></p>	<p>and frequencies or timings are also needed.</p>	<p>Spinal Cord Research Foundation (Waites 2006). Three studies did not report funding sources.</p> <p>Declaration of interest: None</p> <p>Evidence was limited/insufficient to determine whether washout regimes were beneficial or harmful in long-term indwelling urinary catheterisation among adults. Limitations with the search meant that relevant studies were likely to have been missed. Further a large number of well-designed adequately powered high-quality RCTs are needed to support these findings</p> <p>Just studies with patients mean age 65+ AND without serious comorbidities are listed.</p>	
--	---	---	---	--	---	---	---	--	--

					<p>group mean 63.92 years, saline group mean 66.24 years, control group mean 68.56 years)</p> <p><u>Parallel group RCT, 3 groups: catheter flush with saline vs acidic solution vs standard care (no washout) (8 weeks)</u></p> <p>1. Any catheter washout versus no washout</p> <p>1.1. Symptomatic UTI</p> <p>No symptomatic UTIs in any study participants in the washout or non-washout groups. Self-reported UTIs (which did not meet the study criteria for symptomatic UTI) were noted in each group (citric acid 5/24, saline 2/18, no washout 3/23, P not reported).</p> <p>1.2 Length of time each catheter in situ (weeks until first catheter change):</p> <ul style="list-style-type: none"> • citric acid 4.57 (SD 2.61) (N = 19); • saline 5.18 (SD 2.90) (N = 16); • no washout 4.55 (SD 2.91, N = 20) (P = 0.642) <p>2. One type of catheter washout solution versus another</p> <p>2.1 Symptomatic UTI (Rate of participants discontinuing the use of washouts due to the</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>development of a symptomatic UTI): No symptomatic UTIs in any group in the trial using the citric acid or saline solutions.</p> <p>2.2 Length of time each catheter in situ</p> <p>(Mean time until first catheter change) No significant difference among trial groups, including the two groups receiving different washout solutions (citric acid versus saline, randomised cross-over trials (n= 136 participants)</p> <p>Kennedy 1992 randomised cross-over trials; 25 elderly women in long-term geriatric care with long-term catheter in situ, mean age 82 years, range 65 years to 100 years</p> <p><u>-3 interventions: A 3 weeks of twice weekly sodium chloride washout, B 3 weeks of twice weekly Suby G washout, C 3 weeks of twice weekly Solution R washout</u></p> <p><u>- allocation by random number tables (i.e. to decide order in which 3 solutions administered)</u></p> <p>(12 weeks)</p> <p>1. One type of catheter washout solution versus another</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>1.1 Length of time each catheter in situ</p> <p>mean days the catheter was in situ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline 16.3 days, • Suby G 14.3 days, • Solution R 14.2 days • P not reported. <p>No standard deviations were reported. Authors reported no significant differences between groups. Only 3 participants retained their catheter for the full length of each trial period.</p> <p>1.2 Catheter removal rates due to blockage or infection</p> <p>100 of 120 study catheters were examined for encrustation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline 18/44 catheters (41%), • Suby G 14/29 catheters (48%), • Solution R 7/27 catheters (26%). <p>→no statistical tests were presented. Time effect was noted such that blocked catheters would be removed early (before they could be examined) thus distorting the data. → Reported: Little difference among the three solutions up to day 10, after which it was felt Solution R did not reduce encrustation. Mean encrustation scores were</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>presented but without standard deviations. → Mean number of episodes of bypassing per week:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline 1.55, • Suby G 1.4, • Solution R 1.9, • P value not reported <p>1.3 Rates of ASB comparing 3 solutions, the percentage of participants with bacteria observed in washout fluid at the end of a washout period with one of the trial solutions were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline 100%, • Suby G 75%, • Solution R 76%. <p>→ differences were not statistically significant (statistical test results were not presented). Further conclusion: treatment with acidic solutions (Suby G and Solution R) did not prevent or reduce urease-producer bacteria. Published data on presence of bacteria were inadequately reported.</p> <p>1.4 Measures of complications or adverse effects percentage of participants in each group who had red blood cells in their washout fluid at the end of each treatment period:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline 21%, • Suby G 17%, • Solution R 14%. • P = 0.028 (higher red 		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>blood cell count in the Suby G group compared to other groups).</p> <p>Furthermore: significant difference among treatment groups for urothelial cells over time (P = 0.068), → unlikely to be clinically significant.</p> <p>2. A stronger solution of washout versus a weaker solution (Comparision of two acidic solutions with different compositions.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • solution R, 6% • Suby G, 3.23% <p>→Other elements of the solutions also differed. Any differences may not be attributable to the strength of the citric acid solution.</p> <p>Muncie 1989, randomised cross-over trials; 44 patients with indwelling urethral catheters in place for 30 consecutive days or longer; mean age 71 years, range 37 years to 88 years, 33 women were aged 65 years or over <u>Single centre cross-over RCT, 2 interventions:</u> <u>Group A: normal saline irrigation, Group B: no irrigation (24 weeks)</u></p> <p>1. Any catheter washout versus no</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>washout</p> <p>1.1 Catheter removal rates due to blockage or infection</p> <p>mean catheter replacement rate per 100 days of catheterisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saline washout periods: mean= 5.5 catheters replaced (n = 32), • no washout periods: mean= 4.7 catheters replaced (n = 32). <p>Daily saline washouts had no significant effect on the incidence of total number of catheter replacements. No details of statistical tests were presented.</p> <p>1.2 Rates of ASB</p> <p>(Urine specimens obtained every 2 weeks).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saline washout periods: mean= 4.0, • no washout periods: mean= 3.8. <p>No test of statistical difference was reported. Percentage of specimens in which each strain was present was similar in the saline washout and no washout periods of the study.</p> <p>1.3 Complications and adverse events</p> <p>episodes of high temperature with possible urinary origin (per 100 days of catheterisation for the three periods) as a</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						proxy for symptomatic UTI: <ul style="list-style-type: none"> • saline washout period: Mean 1.2 (SD 1.3); • no washout period: mean= 0.9 (SD 1.1). (period 1, irrigation versus none; period 2, irrigation versus none): Same results for all episodes of high temperature as well as those of urinary origin. Difference between episodes of high temperature with possible urinary origin as a proxy for symptomatic UTI was not statistically significant, although no details were given.			
Li 2019 [101] 30259542	Systematic review and meta-analysis N= 10 studies (n= 6 case-control studies, n=3 retrospective cohort studies, n= 2 prospective cohort study)	to identify the risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients. We also tried to explore its potential effect on	N= 8785 participants with or without catheter-associated urinary tract infection	615 patients with CAUTI	8,170 patients without CAUTI	Kim et al. 2017 (sample age: 64 (50-74)) <u>effect of gender on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> • OR 1.15 (95% CI 0.49, 2.67) <u>effect of diabetes on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> • OR 1.19 (95% CI: 0.46, 3.04) <u>effect of previous catheterization on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> • OR=2.67 (95% CI: 1.61, 4.42) Vincitorio et al. 2014 (sample age: 85.4 SD 8.5)	Many risk factors are associated with the development of CAUTI in hospitalized patients, which may further cause an increase in patient mortality. Recognizing patients at high risk for CAUTI can target our nursing practice and improve patient safety. Healthcare staff should focus on the identified risk factors for catheter-associated urinary tract infection. Further research is needed to investigate the microbial isolates and focus on the intervention strategies of catheter-associated urinary tract infection, so as to reduce its incidence and related	<u>Conflict of interest</u> None <u>Funding</u> This project was funded by a programme from the Sichuan Department of Science and Technology (Grant number: 2016SZ0062). Indirect evidence: N= 2 studies relevant for geriatric patients. only observational studies included and all data were collected through hospital HIS system or patients'	3 a - RoB: high

	Search date: up to January 2018 Studies were conducted in: Italy, USA, Saudi Arabia, Korea, Serbia, Egypt	patient outcomes if possible.				<u>effect of the duration of catheterization on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> MD=6.40 (95% CI: 3.77, 9.03) <u>effect of gender on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.50 (95% CI 0.89, 2.52) <u>effect of age on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> MD=2.20 (95% CI: -0.82, 5.22) <u>effect of hospital length of stay on CAUTI occurrence</u> <ul style="list-style-type: none"> MD= 7.20 (95% CI: 2.55, 11.85) <u>CAUTI occurrence and related mortality</u> <ul style="list-style-type: none"> OR= 1.86 95% CI: 0.98, 3.53) 	mortality.	<p>medical histories, leading to a varying degree of selection bias and information bias; differing study designs among the included studies; high heterogeneity for most risk factors interfere with the reliable pooling of the data.</p> <p>No prospero, so that no statements can be made about the achievement of the a priori defined goals</p>	
Durant 2017 [102] 28982611	systematic review N= 29 case-control studies (of a single group, with a pre-post design) Searches were limited to studies published	This review aims to discover the effect of nursedriven protocols on the clinical predictors and prevalence of CAUTI.	United States- Patients on a unit, units, or hospital-wide, with a urinary catheter, in a given time period, compared with a retrospective chart review of the same.	nurse-driven protocol on acute care patients in the United States related to CAUTI	compared with prior practice on acute care patients in the United States related to CAUTI	<p>(Only 1 study, that explicitly focused on the elder patients) Gotelli et al, 2008, houses the acute care for the elderly unit and provides nursing care for general medicine patients admitted to the hospital</p> <p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1-y baseline, 3-mo intervention period, 5-mo intervention evaluation period Implementation of an NDP, which involved regular assessment of catheter necessity and 	<p><u>General:</u> Nurse-driven protocols to facilitate appropriate catheter use and timely removal appear to have a positive impact on the clinical predictors and prevalence of CAUTI. However, with only low levels of evidence available and existing research lacking in methodologic integrity, there is a need to improve the study design of quality improvement projects conducted within the patient care setting.</p> <p><u>For elderly patients:</u> indirect evidence.</p>	<p>Fund: not mentioned</p> <p>Conflicts of interest: In addition to being a PhD student at Rockefeller College of Public Affairs & Policy, University at Albany-State University of New York, D.J.D. works for the Healthcare Association of New York State.</p> <p>A qualitative synthesis of data extracted was conducted. The heterogeneity of outcomes and methods</p>	3a - RoB: high

	since 2006. (unclear end of search!) USA					removal by the bedside nurse without a physician order if no indication was identified <u>Results:</u> <ul style="list-style-type: none"> Urinary catheter UR decreased from 24% to 17% pre- to post-intervention; 14 mo later, indwelling urinary catheter use rate dropped to 16.33%, indicating ongoing effectiveness of the intervention The number of CAUTIs remained the same at 5 months, pre- and post-intervention; a reduction in the number of CAUTIs was not shown 		used made a statistical metaanalysis inappropriate. No Prospero, so no conclusions can be made about adherence to a priori planned analyses; inadequate search strategy; no information regarding two independent reviewers (minimizing risk of bias).	
Fasugba 2017 [103] 27986361	N= 14 studies (3 quasi-experimental studies and 11 RCTs) Serach: inception to December 2015 USA, UK, Saudi Arabia, South	To undertake a systematic review of the literature and meta-analysis of studies investigating the effectiveness of antiseptic cleaning before urinary catheter	Patients requiring short- or long-term IDCs or inter-mittent catheterization in hospitals, community settings and long-term care facilities.	antiseptic (povidone-iodine, chlorhexidine or antibacterial); sometimes in addition with alcohol-containing agent	non-antiseptic (water, saline, soap and water, or routine care)	Geriatric population: n= 4 studies (3 RCTs; 1 quasi experimental study) <i>Effect of meatal cleaning on the incidence of catheter-associated urinary tract infections (results stratified by meatal cleaning agent)</i> Carapeti 1996 (RCT; General surgery patients; Intervention mean age: 67.5; Control mean age: 65.3) <u>0.3% CHG and 3% centrimide Savlon solution and 2.84%</u>	Effect of meatal cleaning on the incidence of CAUTIs No subgroup analysis of elderly people → Indirect evidence Effect of alcohol-containing antiseptic agents on the incidence of CAUTIs: Although no specific information was provided on the presence of alcohol in the intervention agents in the included Studies, antiseptic interventions (Carpeti, Duffy, Lynch) may have included alcohol as an agent to deliver the ointment, cream or liquid. Given the difficulty in ascertaining the level of alcohol that intervention agents may contain, further	Demographic data on age of participants was not stated in the majority of papers. The only papers presenting data of geriatric people were old. There was considerable diversity in the types of interventions used, frequency of administration of the intervention, and laboratory definitions of UTI. Funding sources: This study was partially	1 a RoB: low

	Korea, Iran, Australia	insertion and during catheter use for prevention of CAUTIs.			<p><u>isopropyl alcohol, 0.056% benzyl benzoate and terpineol as excipient ingredients (UTI-rates: 7/74) vs. Tap water (9/82) (Once for surgery)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.85 (95% CI 0.30, 2.40) <p>Duffy 1995 (RCT Male veterans in long-term care; Intervention mean age 72.6 (SD= 10.8); Control mean age: 70.9 (SD 12.1)) <u>10% povidoneiodine Betadine Solution and pareth-25-9 as inactive ingredient (UTI-rates: 26/42) vs. Soap and water (UTI-rates: 21/38) (Pre-IC, ~thrice daily)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.54, 3.21) <p>Ibrahim 2002 (RCT, Male transurethral surgery patients; intervention mean age: 66.7 (SD= 10.1), control mean age: 66 (SD 10.4)) <u>Povidoneiodine solution and alcohol containing agent Unclear, assumed no (UTI-rate: 19/64) vs. saline (UTI-rate 18/66) (once/day)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.13 (95% CI 0.53, 2.41) <p>Lynch 1991 (quasi experimental: Male transurethral surgery Patients; intervention</p>	<p>analysis on this potential confounder was not possible.</p> <p>There were no differences in CAUTI rates, although methodological issues hamper generalizability of this finding. Antibacterial agents may prove to be significant in a well-conducted study. The present results provide good evidence to inform infection control guidelines in catheter management.</p>	<p>funded by a seed grant from the Australasian College for Infection Prevention and Control and an Australian Catholic University Health Sciences Vacation Scholarship grant.</p> <p>Conflict of interest: None</p>	
--	------------------------	---	--	--	---	---	---	--

						<p>mean age: 67 (SD= 9.7); control mean age: 68.4 (SD 8.4)) <u>2% polynoxylin Anaflex spray and formaldehyde as active ingredient (UTI-rate: 6/50) vs. no comparator agent-intervention (UTI-rate 11/50) (once/day)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 0.48 (95% CI 0.16, 1.43) <p><i>Effect of using an antiseptic meatal cleaning agent (povidone-iodine, chlorhexidine or antibacterial) vs a non-antiseptic agent (no treatment/ usual care, soap and water, water or saline) on the incidence of catheterassociated urinary tract infections. (same data as above!)</i></p>			
<p>Mitchell 2021 [104] 34103320</p> <p>(Mitchell wrote a joint SR with Fasugba 2017 (see above). This is an update! The exact</p>	<p>updated systematic review and meta-analysis</p> <p>N= 18 RCTs (inkl. n=3 quasi-RCTs)</p> <p>USA, UK,</p>	<p>To present an updated systematic review on the effectiveness of antiseptic cleaning of the meatal area for</p>	<p>patients requiring short-term or long-term indwelling catheters or intermittent catheterisation in hospitals, community settings, and long-term/ aged care</p>	<p>the use of antiseptic , antibacterial agents for cleaning the meatal, periurethral or perineal areas</p>	<p>non-medicated agents (such as soap and water)</p>	<p>Carapeti 1996 (27) (UK, RCT; General surgery patients; Intervention mean age: 67.5; Control mean age: 65.3) <u>0.3% CHG and 3% centrimide Savlon solution and 2.84% isopropyl alcohol, 0.056% benzyl benzoate and terpineol as excipient ingredients (UTI-rates: 7/74) vs. Tap water (9/82) (Once for surgery)</u></p>	<p>There is emerging evidence of the role of some specific antiseptics (chlorhexidine) prior to urinary catheterisation, in reducing CAUTIs, and some potential benefit to the role of antiseptics more generally in reducing bacteriuria.</p>	<p>There was considerable heterogeneity in intervention and population groups.</p> <p>Pooled OR.</p> <p>Just indirect evidence (no subgroup-analysis of elderly patients)</p> <p>Funding: None</p> <p>Competing interests: BM reports personal fees</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

<p>same studies are listed here. Kara 2017 has been added!!!).</p>	<p>Australia, Saudi Arabia, South Korea, Turkey, Iran, Java</p> <p>Search: period between 1 January 2016 and 29 February 2020 (1 January 2016 represents the end date of the search from the initial review)</p>	<p>the prevention of CAUTIs and bacteriuria in patients who receive a urinary catheter.</p>	<p>facilities</p>	<p>before indwelling catheter insertion or intermittent catheterisation or during routine meatal care.</p>	<ul style="list-style-type: none"> OR 0.85 (95% CI 0.30, 2.40) <p>Duffy 1995 (29) (RCT Male veterans in long-term care; Intervention mean age 72.6 (SD= 10.8); Control mean age: 70.9 (SD 12.1)) <u>10% povidoneiodine Betadine Solution and pareth-25-9 as inactive ingredient (UTI-rates: 26/42) vs. Soap and water (UTI-rates: 21/38)</u> (Pre-IC, ~thrice daily) <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.54, 3.21) <p>Ibrahim 2002 (31) (USA, RCT, Male transurethral surgery patients; intervention mean age: 66.7 (SD= 10.1), control mean age: 66 (SD 10.4)) <u>Povidoneiodine solution and alcohol containing agent Unclear, assumed no (UTI-rate: 19/64) vs. saline (UTI-rate 18/66)</u> (once/day) <ul style="list-style-type: none"> OR 1.13 (95% CI 0.53, 2.41) <p>Kara 2017 (32); (Turkey, RCT; ICU, surgical and medical patients) Intervention mean age: 66.34 (SD 14), 63.5 (SD 12); control mean age: 67.96 (12) Sterile water</p> </p></p>		<p>from MSD, grants from Cardinal Health, grants from Senver, outside the submitted work.</p> <p>Prospero: „If sufficient studies are identified, subgroup analyses will be done by sex, age,..“ All 5 studies represents elderly people but no subgroup-analysis of age was done → a priori analysis was different</p>	
---	--	---	-------------------	--	---	--	--	--

						<p><u>10% povidone-iodine vs. sterile water</u> (once daily)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.49 (95% CI 0.13, 1.88) <p>Lynch 1991 (UK, quasi RCT: Male transurethral surgery Patients; intervention mean age: 67 (SD= 9.7); control mean age: 68.4 (SD 8.4))</p> <p>2% polynoxylin Anaflex spray and formaldehyde as active ingredient (UTI-rate: 6/50) vs. no comparator agent-intervention (UTI-rate 11/50) (once/day)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.48 (95% CI 0.16, 1.43) 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Schlüselfrage									
Geriatric-Prävention: Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Duenas-Garcia, O. F., et al. (2016). [69] 26825411	Systematic review n=9 RCTs Search date: 1970-2015	The purpose of this systematic review was to evaluate and summarize pharmacological	postmenopausal women with rUTI	pharmacological interventions	pharmacological interventions or placebo	<p>Antibiotics (n=3 RCTs, Zhong 2011; Raz 2003; Beerepoot 2012; n=491 patients)</p> <p><u>Beerepoot 2012</u> - Sulfamethoxazole plus trimethoprim (mean age, 65.4 ± 8.3 yr) - Vaginal lactobacilli</p>	This review supports the use of antibiotic suppression, vaginal estrogen, and oral lactobacillus for prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women.	complete search strategy was not reported, no efforts were made to minimise error in: the study selection process, the data extraction and risk of bias assessment, no funnel plot <u>CAVE:</u> • some incorrectly assigned reference numbers	1a - RoB: high

	<p>China, Israel, Netherlands, UK, Norway, Italy</p>	<p>interventions evaluated in randomized clinical trials designed to prevent recurrent episodes of UTIs in postmenopausal women.</p>			<p>(mean age, 63.2 ± 8.6 yr)</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference in outcome using sulfamethoxazole plus trimethoprim vs. vaginal lactobacilli (MD=2.9 vs. 3.3, p=0.42) <p><u>Zhong 2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Intermittent antibiotic therapy (mean age, 62.7 ± 7 yr) Continuous antibiotic therapy (mean age, 62.8 ± 7.3 yr) <ul style="list-style-type: none"> continuous vs. intermittent dosing of various antibiotics continuous group showed a higher number of UTIs over 1 year of follow-up (59.4% vs. 35.5%; p<0.05) as well as a higher rate of side effects <p><u>Raz 2003</u></p> <ul style="list-style-type: none"> estrogen pessary (mean age, 68 yr; range, 49–82 yr) Nitrofurantoin (mean age, 66.9 yr; range, 46–84 yr) <p>nitrofurantoin vs. estriol pessary patients using nitrofurantoin</p>		<p><u>Funding</u> None.</p> <p><u>Conflict of interest</u> None.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--	--

						suppression had fewer UTIs compared to estriol pessary users (48 vs. 124, $p < 0.0003$).			
Chwa, A., et al. (2019) [105] 31579504	Systematic Review January 1960 through September 2018 N= 10 studies (6 RCTs; 3 case studies; 1 cohort study) Countries of included studies: not mentioned	to evaluate the existing literature and discuss the use of methenamine in older adults for prevention of UTI.	Patients with a mean age of 58 years and older; receiving methenamine for prevention of UTI (just m. or in combination with a placebo).	methenamine	placebo, when applicable	<p>Incidence of UTI or bacteriuria (methenamine versus placebo, when applicable) (n= 5 studies)</p> <p>Freeman 1968 <u>Methenamine mandelate 1 q QID x 25 months</u> vs. placebo (N= 1 RCT; n= 122 patients; 58% > 60 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> 25% versus 86% <p>Freeman 1975 <u>Methenamine mandelate 1 q QID x 2 years</u> vs. placebo (N= 1 RCT; n= 249 patients; mean age: 59 (21-83))</p> <ul style="list-style-type: none"> 9% versus 40% ($p < 0.001$) <p>Bohensky 1969 <u>Methenamine mandelate 2 q QID x 25 days</u> (n= 1 case series; n= 90 participants; mean age: 81.5 (67-102))</p> <ul style="list-style-type: none"> 28% (no placebo) <p>Parvio 1976 <u>Methenamine hippurate 1 q BID x 6 Months</u> (n= 1 case series; n= 52 participants; mean age:</p>	<p>Recurrent UTI: Included studies shows that evaluated effectiveness of methenamine hippurate or mandelate in recurrent UTI prevention collectively resulted in positive results, with each showing a reduction in incidence of UTI or bacteriuria. The doses ranged from 500 mg twice daily to 1 g four times daily. Although the studies were able to show positive results, a collaborative recommendation for use of methenamine as a preventative strategy at doses lower than the FDA-approved doses remains unclear. All studies reviewed reported reduced rates of bacteriuria, but not all documented the incidence of symptomatic UTI. Bacteriuria may be a risk factor for UTI but does not always lead to a symptomatic UTI.</p> <p>Long-term catheterization The 2 studies provided positive results that supported methenamine hippurate 1 g twice daily</p>	<p>Funding: none</p> <p>Conflict of interests: none</p> <p>Old included studies. Included the reporting of case studies, which could introduce bias and may impact the validity of the findings. Many of the studies were of low quality and did not include statistical analysis to evaluate the significance of the rate of bacteriuria or UTI occurrence.</p> <p>No Prospero → statements on a priori analyses are not available; only one database; no information on 2 independent reviewers regarding minimization of errors in data collection; presumably not all central data to the synthesis were extracted; no RoB tool used and thus no corresponding reviewers; divergences between study types were not adequately considered; no funnel plots or sensitivity analyses; no analyses regarding risk of bias.</p>	1a - RoB: high

						<p>84.7 (65–96))</p> <ul style="list-style-type: none"> 42.5% (no placebo) <p>McAllister 2014 <u>Methenamine hippurate 500 mg BID</u> (Case reports; n= 4 participants; mean age: 89)</p> <ul style="list-style-type: none"> Not applicable <p>Long-term catheterization (n= 2 studies) Kostiala 192 <u>Methenamine hippurate 1 g BID + 0.5 g ascorbic acid TID × 8 days</u> (n= 1RCT; n=123 patients; mean age 75)</p> <ul style="list-style-type: none"> 39% versus 100% at 1 week 77% versus 100% at 2 weeks Both 100% at 6 Weeks <p>Norrman 1976 <u>Methenamine hippurate 1 g BID × 4 months</u> (1 prosp. Cohort study, n= 22 patients; mean age: 75 (70–80))</p> <ul style="list-style-type: none"> 18.2% versus 77.3% 	<p>as an effective off-label prophylactic option to prevent UTI in some patients with long-term need for catheterization. Methenamine hippurate may not be as effective at preventing UTI in patients with catheters compared with patients with recurrent UTI or postgenitourinary surgery, these studies demonstrated that it can delay acute occurrence of UTI postcatheterization in some patients and decrease the future rate of UTI. Also methenamine hippurate was found to be antibiotic-sparing, a quality that may attenuate the development of antibiotic resistance in patients with recurrent UTI.</p> <p>Studies have not evaluated the safety of methenamine in patients with impaired renal function or CrCl <30 ml/min. When selecting a treatment approach to preventing UTI in older adults with adequate renal function, clinicians may consider methenamine as a viable option.</p>		
Bakhit 2021 [79]	systematic review and	To systematically review	n=557 adult women (aged ≥18	methenamine hippurate	Placebo/no treatment	In general n=6 studies, n=557 participants!	There is insufficient evidence to be certain of the benefits of	<i>The included studies also featured: considerable clinical and statistical heterogeneity;</i>	1a RoB:

34001538	meta-analysis n=6 RCTs Search date: up to 2020 UK, Australia, Norway, US	RCTs of adult women in the community with a history of recurrent UTIs and who use methenamine hippurate prophylactically	y) with a history of recurrent or confirmed UTIs		or any antibiotic	<p>N= 3 RCT with data of geriatric people (Gundersen 1986, Høivik 1984, Botros 2020)</p> <p>Prevention of UTI <i>Patients remaining asymptomatic after 6 or 12 mo:</i> <u>Methenamine hippurate vs. antibiotics: (Botros 2020, RCTs; N=92 (AGE: intervention: 70; comparison: 73))</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Methenamine: 15/43 • Any antibiotic: 15/43 <p>RR 1.00 (95% CI 0.56 to 1.78)</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. control (Gundersen 1986, RCTs; N= 30 participants; AGE: intervention: 74.5; Comparator: 74.0) (Placebo or antiseptic iodine perineal wash)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Methenamine Hippurate: 8/14 • Antibiotic: 4/14 <p>RR=2.0 (95% CI: 0.78-5.14)</p> <p><i>Patients remaining abacteriuric after 12 mo:</i> <u>Methenamine hippurate vs. any antibiotic no geriatric data</u></p>	methenamine hippurate to prevent UTI.	<p><i>poor reporting of bacterial resistance as one of the harms of using antibiotics in trials with an antibiotic arm; and general unclear risk of bias.</i></p> <p>Indirect evidence: No subgroup-analysis of older people!</p> <p><u>Funding</u> No funding or other material support was sought or received to perform this work specifically.</p> <p><u>Conflict of interest</u> The authors have declared no competing interests.</p>	low
----------	--	--	--	--	-------------------	---	---------------------------------------	--	-----

						<p><i>Number of symptomatic UTI episodes after 6 or 12 mo:</i> <u>Methenamine hippurate vs. any antibiotic</u> no geriatric data</p> <p>Adverse events The most common adverse events reported in all studies were nausea, headache, and abdominal pain</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. antibiotic</u> (Botros 2020, RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methenamine hippurate: 6/47 • any antibiotic: 4/45 <p>OR= 1.50 (95% CI 0.39 to 5.71)</p> <p><u>Methenamine hippurate vs. placebo or antiseptic iodine perineal wash</u> (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methenamine hippurate: 6/55 • any antibiotic: 2/27 <p>OR=1.32 (95% CI: 0.23-7.77, I²=0%); p=0.76</p>			
Botros 2022 [106] 34115162	RCT N=92 women receiving daily prophylaxis with	1. to find an alternative treatment to a low-dose antibiotic for the	N=92 Women over 18 with a diagnosis of recurrent UTI, having at least two culture-	Methenamine hippurate (as a daily prophylaxis for a minimum	Trimethoprim (as a daily prophylaxis for a minimum of 6 months)	<p>Age overall (n= 92): 71.9±13.0; P= 0.35; postmenopausal: n= 86 (93.5%) p= 0.44 [mean ± standard deviation or n (%)] Trimethoprim (n= 47)</p>	Our findings support the Cochrane review of methenamine hippurate possibly being an effective prevention strategy , especially in the short term. In addition, methenamine hippurate	Study was not blinded and did not include a placebo arm. Open-label Funding: none Conflicts of interest: None	1b - RoB: high

<p>methenamine hippurate or trimethoprim for a minimum of 6 months.</p> <p>June 2016 to May 2018</p> <p>Country: probably US (authors are from the USA)</p> <p>Follow-up: 6 and 12 months after starting treatment.</p>	<p>prevention of recurrent urinary tract infections (UTI)</p> <p>2. to evaluate the difference in rates of reinfection within 1 year when treated with methenamine hippurate for prophylaxis compared with trimethoprim.</p>	<p>positive UTI in the prior 6 months or three in the prior year.</p>	<p>of 6 months)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Age (n =47): 70.6±15.0 • Postmenopausal: n= 43 (91.5) <p><u>Methenamine hippurate (n= 45)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age (n =45): 73.2±10.5 • Postmenopausal: n= 43 (95.6) <p>During prophylaxis [mean ± standard deviation or n (%)]</p> <p><u>Recurrent UTI at 1 year (ITT; trimethoprim n = 43; methenamine n = 43)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Cohort (FC): 56 (65.1) • Trimethoprim (T): 28 (65.1) • Methenamine hippurate (Mh): 28 (65.1) • p= 1.00 <p><u>Recurrent UTI at 1 year (PP trimethoprim n = 40; methenamine n = 46)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 26 (65.0) // Mh: 30 (65.2) • P= 0.98 <p><u>Time to subsequent infection (ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FC: 110±89.1 • T: 100.7±84.4 //Mh: 119.3±94.1 • P= 0.52 <p><u>Time to subsequent infection (PP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 106.5±84.9 // Mh: 113.0±93.9 	<p>may be an acceptable long-term prophylaxis alternative in the prevention of recurrent UTI, with similar adverse effects to trimethoprim. A significantly lower number of infections are seen with initiation of either treatment, with greater than 100 days to subsequent UTI after starting treatment.</p>	<p>variability in follow-up of participants and management at follow-up visits based on both patient and provider preference</p>	
---	---	---	---------------------	--	--	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none"> • P= 0.88 <p><u>Number of UTI recurrences at 1 year (ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FC: 1.7±1.9 • T: 1.5±1.7 //Mh: 1.6±1.9 <ul style="list-style-type: none"> • P= 0.72 <p><u>Number of UTI recurrences at 1 year (PP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 1.8±2.1 // Mh: 1.4±1.5 • P= 0.36 <p>Decrease in number of UTIs per year [mean ± standard deviation or n (%)]</p> <p><u>Full cohort (mean ± standard devi.)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.9 ± 1.8 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.: 1.6 ± 1.8</p> <ul style="list-style-type: none"> • p <0.01 <p><u>Trimethoprim (ITT)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.0 ± 2.1 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.5 ± 1.7 <p><u>Methenamine hippurate (ITT)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.7 ± 1.5 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.6 ± 1.9 <p><u>Trimethoprim (PP)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.3 ± 2.2 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.8 ± 2.1 <p><u>Methenamine hippurate (PP)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.5 ± 1.3 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.4 ± 1.5 <p>Adverse effects and cost factors hindering use:</p> <p>T (n= 47)</p> <p>Mh (n= 45) [n [%]]</p> <p>Diarrhea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 1 (2.1); Mh: 2 (4.4); p= 0.54 <p>Rash:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T:2 (4.3); Mh: 0; p= 0.17 <p>Clostridium difficile colitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 1 (2.1); Mh: 0; p= 0.33 <p>Weakness:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 2 (4.3); Mh: 0; p= 0.17 <p>Abdominal pain:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T:0; Mh: 1 (2.2); p= 0.31 <p>Nephrolithiasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 0; Mh: 1 (2.2); 		
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>p= 0.31 Cost of medication: • T: 0; Mh: 2 (4.4); p= 0.15</p>			
<p>Juthani-Mehta M 2016 [90] 27787564</p>	<p>RCT N= 185 English-speaking, female, nursing home residents , age 65 or older USA August 24, 2012 through October 7, 2014 six follow-up time points (months 2-12).</p>	<p>To test the effect of two oral cranberry capsules once per day on presence of bacteriuria plus pyuria among women residing in (n=21) nursing homes</p>	<p>N=185 Female, nursing home residents , age 65 or older, with or without bacteriuria and pyuria at baseline</p>	<p>N= 92 Once per day two oral cranberry capsules, each capsule containing 36mg of the active ingredient proanthocyanidin (i.e., 72mg total, equivalent to 20 ounces of cranberry juice)</p>	<p>N= 93 Placebo</p>	<p>Mean age 86.4 years [± 8.2]) Treatment (n= 92): Age: 87.1 ±8.4 Control (n= 93): 85.6 ±8.0 <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (unadjusted) overall over 1 year treatment group:</u> • 25.5% (95% CI 18.6, 33.9) of the control group: • 29.5% (95% CI 22.2, 37.9) of the <u>Presence of bacteriuria plus pyuria (adjusted GEE model):</u> treatment (T) vs. control groups (CG): • 29.1% vs. 29.0%; • OR 1.01, (95% CI 0.61,1.66; p=0.984). <u>number of symptomatic UTIs(T vs. CG)</u> • 10 vs. 12 episodes Adverse effects: <u>rates of death (T vs. CG)</u> • 17 vs. 16, 20.4 vs. 19.1 deaths/100 person-years, • RR 1.07 (95% CI 0.54, 2.12), <u>hospitalization (T vs. CG)</u> • 33 vs. 50 episodes, 39.7 vs. 59.6</p>	<p>After adjusting for missing data and covariates, there was no statistically significant difference in presence of bacteriuria plus pyuria between the treatment (29.1%) and control (29.0%) groups over 1 year. Among older women residing in nursing homes, administration of cranberry capsules, compared with placebo, resulted in no significant difference in presence of bacteriuria plus pyuria over 1 year.</p>	<p>Funding: The funder (National Institutes of Health, National Institute on Aging, R01 AG041153, as well as K07 AG030093 and the Claude D. Pepper Older Americans Independence Center P30 AG021342) had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. The cranberry and placebo capsule manufacturer had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. Conflicts of Interest: None High loss to follow-up in both groups (reasons not → fully described)</p>	<p>1b Rob: low</p>

						<p>hospitalizations/100 person-years,</p> <ul style="list-style-type: none"> RR 0.67, (95% CI 0.32, 1.40), <u>bacteriuria associated with multi-drug resistant gram-negative bacilli (T vs. CG)</u> 9 vs. 24 episodes, 10.8 vs. 28.6 episodes/100 person-years, RR 0.38, 0.10, 1.46, <u>antibiotics administered for suspected UTI (T vs. CG)</u> 692 vs. 909 antibiotic days, 8.3 vs. 10.8 antibiotic days/person-year, RR 0.77, (95% CI 0.44, 1.33), <u>total antimicrobial utilization (T vs. CG)</u> 1415 vs. 1883 antimicrobial days, 17.0 vs. 22.4 antimicrobial days/person-year, RR 0.76, (95% CI 0.46, 1.25). 			
Drekonja, D. M., et al. (2021) [94] 34313686	RCT (Randomized, double-blind, placebo-controlled Noninferiority trial) N= 272 men	To determine whether 7 days of treatment is noninferior to 14 days when using ciprofloxacin or trimethoprim	N= 272 men with presumed symptomatic UTI treated with ciprofloxacin or trimethoprim/sulfa	(n = 136) Group 1: 7 days of antimicrobial treatment* Group 2: 7 days of antimicrobial treatment*	(n = 136) Group 1: ... to receive continued 7-day placebo group (placebo on day 8 through	272 men (median [interquartile range] age, 69 [62-73] years Intervention-Group Age, median (IQR), y 70 (62-73) Control-Group Age, median (IQR), y 70 (62-75)	The findings support the use of a 7-day course of ciprofloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole as an alternative to a 14-day course for treatment of afebrile men with suspected UTI.	Role of the Funder/Sponsor: The funding organization (VA Merit Review Program, grant number I01BX007080.) reviewed the design and conduct of the study. The funder had no role in the collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or	1 b RoB: low

	<p>USA</p> <p>April 2014 through December 2019 and from January 2018 through December 2019</p> <p>final follow up, January 28, 2020</p>	<p>m/sulfamet hoxazole to treat urinary tract infection (UTI) in afebrile men.</p>	<p>methoxazole</p>	<p>*with ciprofloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole</p>	<p>14)</p> <p>Group 2: ... to receive continued 7-days antibiotic therapy</p>	<p>Resolution of UTI symptoms 14 days after stopping active antimicrobials</p> <p>As-treated population (primary analysis): <u>Symptom resolution</u> (participants/%)</p> <p>7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 122/131 (93.1%) vs. 111/123 (90.2%) • difference, 2.9% [1-sided 97.5% CI, - 5.2% to ∞] <p>As-randomized analysis: <u>Symptom resolution</u> (participants/%)</p> <p>7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125/136 (91.9%) vs. 123/136 (90.4%) • difference, 1.5% [1-sided 97.5% CI, - 5.8% to ∞] <p>Recurrence of UTI symptoms within 28 days of stopping study medication (secondary outcome)</p> <p>As-treated population: <u>Recurrence of UTI symptoms</u> (participants/%):</p> <p>7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial</p>		<p>decision to submit the manuscript for publication.</p> <p>Conflict of Interest Disclosures: Dr Trautner reports research and consulting funding from Genentech and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases for COVID trials; consultancy fees from Genentech; and grants from the US Department of Veterans Affairs (VA) rehabilitation Research & Development Service and the Agency for Healthcare Research and Quality. Ms Amundson reports receiving salary support for this trial during the conduct of the study from VA Merit Review grants. Dr. Johnson reports grant support from Allergan/Actavis, Cipla/Achaogen, Melinta, Merck, Shionogi, Synitron, Tetrphase; consulting fees from Crucell/Janssen; and pending patents for 2 E coli strain tests. No other conflicts were reported.</p>	
--	---	--	--------------------	---	--	---	--	--	--

					<p>group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13/131 (9.9%) vs. 15/123 (12.9%) • difference, -3.0% [95% CI, -10.8% to 6.2%]; P = .70 <p>As-randomized population: <u>Recurrence of UTI symptoms</u> (participants/%): 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14/136 (10.3) vs. 23/136 (16.9) • difference, -6.6 (-15.5 to 2.2); P = .20 <p><u>Adverse events</u> (participants/%): 7-Day antimicrobial + 7-day placebo group vs 14-day antimicrobial group any adverse event: As-treated-population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26/131 (19.8%) vs 29/123 (23.6%) <p>As-randomized population vs. as-treated population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22.4% vs 21.7% <p>Adverse event for each group in the as-randomized population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28/136 (20.6%) vs. 33/136 (24.3%) <p>Individual adverse events: full text table 4</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Ferrante, K. L., et al. (2021) [107] 31232721</p>	<p>RCT (1:1:1 fashion) N= 35; 34 initiated therapy USA 3-year-duration (exact dates: unclear) Rates of UTI were assessed over the course of the 12-months study in all patients treated. QoL-questionnaires at baseline, 6 months or unblinded. And 12 months. Expected follow-up visits.</p>	<p>To compare the efficacy of 2 commonly used contemporary vaginal estrogen administrations versus placebo for the prevention of urinary tract infection (UTI) in postmenopausal women with a clinical diagnosis of recurrent UTI (rUTI) for 6 months</p>	<p>(N= 35 with 9 dropouts → 26) Postmenopausal women with an active diagnosis of rUTI.</p>	<p>Vaginal Estrogen (estradiol ring (2 mg estradiol placed vaginally every 3 months) or conjugate estrogen cream* (0.625 mg/g) doesd at 0.5 g (0.312 mg) twice a week) *creme patients were asked to return tubes for weighing at months 3,6, 9, 12.</p>	<p>Placebo creme</p>	<p>Demographic Data subjects completing the primary outcome Placebo(n= 11): <u>mean age</u> (SD) 65.73 (12.38) Vag. Estro. (n=15): <u>mean age</u> (SD) 71.25 (8.50) P= 0.220 UTI by 6 months: Vaginal estrogen vs. placebo: <u>ITT (assuming dropout as failures):</u> <ul style="list-style-type: none"> (50% [9/18] vs. 94% [16/17]; p=0.041) <u>As-treated analyses:</u> <ul style="list-style-type: none"> (53% [8/15] vs. 91% [10/11]; p= 0.036) <u>Subgroup-Analyses of the as-treated analyses – RING vs. placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> (38% [3/8] vs. 91% [10/11]; p= 0.041)) <u>Subgroup-Analyses of the as-treated analyses – CREME vs. placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> (71% [5/7] vs. 91% [10/11]; p= 0.245) <p>Decrease of UTI-occurrence in women initially taken placebo and continued on to open-label vaginal estrogen (n=10): <ul style="list-style-type: none"> (90% with UTI preestrogen vs. 30% </p> </p>	<p>Commonly prescribed forms of vaginal estrogen with contemporary dosing schedules prevent UTIs in postmeno-pausal women with an active diagnosis of rUTI. Further study is needed to compare effectiveness between the modes of estrogen delivery.</p>	<p>Data from the abstract (ITT) differ from the full text. Interests: not mentioned Fund: not mentioned Random sequence generation and allocation concealment not described, after two years of recruitment, the study group revised the sample size and randomization schema, because they were not able to achieve the initial planned sample size, outcome assessors were not blinded. Single blind nature of the trial and although women were blinded to which formulations had estrogen, the ring group was likely incompletely blinded. The study was underpowered for secondary outcomes. Small sample size</p>	<p>1 b - RoB: high</p>
--	---	---	--	---	----------------------	---	--	---	----------------------------

TABLE 3. Six-Month Comparison of Quality of Life Measures

Questionnaire	Estradiol Ring (n = 8)	Conjugated Estrogen Cream (n = 7)	P*	Placebo (n = 11)	P†
FSFI, mean (SD)	35.29 (34.63)	26.0 (24.93)	0.576	43.45 (27.83)	0.277
MESA I, mean (SD)	4.71 (4.57)	15.0 (4.62)	0.001*	7.00 (7.27)	0.330
MESA II, mean (SD)	2.86 (1.77)	6.71 (3.25)	0.022*	4.82 (5.76)	0.987
PFDI, mean (SD)	43.75 (30.25)	65.62 (31.58)	0.229	65.88 (56.29)	0.596
PFIQ, mean (SD)	3.39 (8.98)	16.33 (17.36)	0.114	22.08 (44.01)	0.396
EPI, mean (SD)	76.43 (28.39)	72.86 (25.14)	0.808	33.00 (35.48)	0.004†

*Comparison between estrogen groups.
†Comparison between placebo and estrogen.

					<p>postestrogen, p=0.042)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median of UTI before the end of randomization: 1 in each group, p= 0.53 <p>At 6 months: <u>Adherence to treatment in as-treated group (all RING-patients):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 100%= n= 8 <p><u>UTI in estrogen creme-patients (n=7):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 adherent to treatment; 75% had a UTI. <p><u>UTI in estrogen creme vs. placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (75% [3/4] vs. 91% [10/11], p= 0.48) <p><u>UTI in Ring vs. Placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% vs. 38% [3/8], p= 0.24) <p>At 12 months Ring-adherence: 100%, n=17 Estrogen creme group:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60% [3/5], p= 0.04 <p>Adverse events (s. also Table 3): n= 2 in placebo arm had 3 UTIs prior to the end of randomization and were placed to open-label vaginal estrogen. No other</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

						related events reported.			
Fasugba 2017 [103] 27986361	N= 14 studies (3 quasi-experimental studies and 11 RCTs) Serach: inception to December 2015 USA, UK, Saudi Arabia, South Korea, Iran, Australia	To undertake a systematic review of the literature and meta-analysis of studies investigating the effectiveness of antiseptic cleaning before urinary catheter insertion and during catheter use for prevention of CAUTIs.	Patients requiring short- or long-term IDCs or inter-mittent catheterization in hospitals, community settings and long-term care facilities.	antiseptic (povidone-iodine, chlorhexidine or antibiotic); sometimes in addition with alcohol-containing agent	non-antiseptic (water, saline, soap and water, or routine care)	Geriatric population: n= 4 studies (3 RCTs; 1 quasi experimental study) <i>Effect of meatal cleaning on the incidence of catheter-associated urinary tract infections (results stratified by meatal cleaning agent)</i> Carapeti 1996 (RCT; General surgery patients; Intervention mean age: 67.5; Control mean age: 65.3) <u>0.3% CHG and 3% centrimide Savlon solution and 2.84% isopropyl alcohol, 0.056% benzyl benzoate and terpineol as excipient ingredients (UTI-rates: 7/74) vs. Tap water (9/82) (Once for surgery)</u> <ul style="list-style-type: none">OR 0.85 (95% CI 0.30, 2.40) Duffy 1995 (RCT Male veterans in long-term care; Intervention mean age 72.6 (SD= 10.8); Control mean age: 70.9 (SD 12.1)) <u>10% povidoneiodine Betadine Solution and pareth-25-9</u>	Effect of meatal cleaning on the incidence of CAUTIs No subgroup analysis of elderly people → Indirect evidence Effect of alcohol-containing antiseptic agents on the incidence of CAUTIs: Although no specific information was provided on the presence of alcohol in the intervention agents in the included Studies, antiseptic interventions (Carpeti, Duffy, Lynch) may have included alcohol as an agent to deliver the ointment, cream or liquid. Given the difficulty in ascertaining the level of alcohol that intervention agents may contain, further analysis on this potential confounder was not possible. There were no differences in CAUTI rates , although methodological issues hamper generalizability of this finding. Antibacterial agents may prove to be significant in a well-conducted study. The present results provide good evidence to inform	Demographic data on age of participants was not stated in the majority of papers. The only papers presenting data of geriatric people were old. There was considerable diversity in the types of interventions used, frequency of administration of the intervention, and laboratory definitions of UTI. Funding sources: This study was partially funded by a seed grant from the Australasian College for Infection Prevention and Control and an Australian Catholic University Health Sciences Vacation Scholarship grant. Conflict of interest: None	1 a RoB: low

					<p><u>as inactive ingredient (UTI-rates: 26/42) vs. Soap and water (UTI-rates: 21/38) (Pre-IC, ~thrice daily)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.54, 3.21) <p>Ibrahim 2002 (RCT, Male transurethral surgery patients; intervention mean age: 66.7 (SD= 10.1), control mean age: 66 (SD 10.4))</p> <p><u>Povidoneiodine solution and alcohol containing agent Unclear, assumed no (UTI-rate: 19/64) vs. saline (UTI-rate 18/66) (once/day)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.13 (95% CI 0.53, 2.41) <p>Lynch 1991 (quasi experimental: Male transurethral surgery Patients; intervention mean age: 67 (SD= 9.7); control mean age: 68.4 (SD 8.4))</p> <p><u>2% polynoxylin Anaflex spray and formaldehyde as active ingredient (UTI-rate: 6/50) vs. no comparator agent-intervention (UTI-rate 11/50) (once/day)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.48 (95% CI 0.16, 1.43) <p><u>Effect of using an antiseptic meatal cleaning agent (povidone-iodine,</u></p>	infection control guidelines in catheter management.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						chlorhexidine or antibacterial) vs a non-antiseptic agent (no treatment/ usual care, soap and water, water or saline) on the incidence of catheterassociated urinary tract infections. (same data as above!)			
<p>Mitchell 2021 [104] 34103320</p> <p>(Mitchell wrote a joint SR with Fasugba 2017 (see above). This is an update! The exact same studies are listed here. Kara 2017 has been added!!!).</p>	<p>updated systematic review and meta-analysis</p> <p>N= 18 RCTs (inkl. n=3 quasi-RCTs)</p> <p>USA, UK, Australia, Saudi Arabia, South Korea, Turkey, Iran, Java</p> <p>Search: period between 1 January 2016 and 29</p>	<p>To present an updated systematic review on the effectiveness of antiseptic cleaning of the meatal area for the prevention of CAUTIs and bacteriuria in patients who receive a urinary catheter.</p>	<p>patients requiring short-term or long-term indwelling catheters or intermittent catheterisation in hospitals, community settings, and long-term/ aged care facilities</p>	<p>the use of antiseptic , antibacterial agents for cleaning the meatal, periurethral or perineal areas before indwelling catheter insertion or intermittent catheterisation or during routine meatal care.</p>	<p>non-medicated agents (such as soap and water)</p>	<p>Carapeti 1996 (27) (UK, RCT; General surgery patients; Intervention mean age: 67.5; Control mean age: 65.3) <u>0.3% CHG and 3% centrimide Savlon solution and 2.84% isopropyl alcohol, 0.056% benzyl benzoate and terpineol as excipient ingredients (UTI-rates: 7/74) vs. Tap water (9/82)</u> (Once for surgery)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.85 (95% CI 0.30, 2.40) <p>Duffy 1995 (29) (RCT Male veterans in long-term care; Intervention mean age 72.6 (SD= 10.8); Control mean age: 70.9 (SD 12.1)) <u>10% povidoneiodine Betadine Solution and pareth-25-9 as inactive ingredient</u></p>	<p>There is emerging evidence of the role of some specific antiseptics (chlorhexidine) prior to urinary catheterisation, in reducing CAUTIs, and some potential benefit to the role of antiseptics more generally in reducing bacteriuria.</p>	<p>There was considerable heterogeneity in intervention and population groups.</p> <p>Pooled OR.</p> <p>Just indirect evidence (no subgroup-analysis of elderly patients)</p> <p>Funding: None</p> <p>Competing interests: BM reports personal fees from MSD, grants from Cardinal Health, grants from Senver, outside the submitted work.</p> <p>Prospero: „If sufficient studies are identified, subgroup analyses will be done by sex, age,..“ All 5 studies represents elderly people but no subgroup-analysis of age was done → a priori analysis was different</p>	<p>1a -</p> <p>RoB: high</p>

<p>February 2020 (1 January 2016 represents the end date of the search from the initial review)</p>					<p><u>(UTI-rates: 26/42) vs. Soap and water (UTI-rates: 21/38)</u> (Pre-IC, ~thrice daily)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.32 (95% CI 0.54, 3.21) <p>Ibrahim 2002 (31) (USA, RCT, Male transurethral surgery patients; intervention mean age: 66.7 (SD= 10.1), control mean age: 66 (SD 10.4)) <u>Povidoneiodine solution and alcohol containing agent Unclear, assumed no (UTI-rate: 19/64) vs. saline (UTI-rate 18/66)</u> (once/day)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 1.13 (95% CI 0.53, 2.41) <p>Kara 2017 (32); (Turkey, RCT; ICU, surgical and medical patients) Intervention mean age: 66.34 (SD 14), 63.5 (SD 12); control mean age: 67.96 (12) <u>Sterile water 10% povidone-iodine vs. sterile water</u> (once daily)</p> <ul style="list-style-type: none"> OR 0.49 (95% CI 0.13, 1.88) <p>Lynch 1991 (UK, quasi RCT: Male transurethral surgery Patients; intervention mean age: 67 (SD= 9.7); control mean age: 68.4 (SD 8.4))</p>			
---	--	--	--	--	--	--	--	--

						2% polynoxylin Anaflex spray and formaldehyde as active ingredient (UTI-rate: 6/50) vs. no comparator agent-intervention (UTI-rate 11/50) (once/day) OR 0.48 (95% CI 0.16, 1.43)			
Liu 2021 [88] 32763348	Systematic review and meta-analysis 8 RCTs Search date: through March/April 2020 Countries: not mentioned	To investigate the effect of antibiotic prophylaxis for consequent urinary tract infections (UTIs) after extraction of urinary catheter and further explore the association between the outcome and clinical characteristics of patients.	(n= 997) Patients with a duration of catheterization ≤14 days, specified definition of UTIs, antibiotic prophylaxis which was administered presently after the extraction of catheters rather than before it.	antibiotic prophylaxis (ciprofloxacin, Nitrofurantoin, TMP/SM, cefotaxime)	No prophylaxis	<p><u>Effect of antibiotic prophylaxis for UTIs after removal of catheters</u></p> <p>Older than 60 (6 RCTs): Antibiotics (n=443) vs. no antibiotics (n= 427) • RR = 0.50, (95% CI: 0.33-0.76), P< 0.05, I² = 29%</p> <p>Ciprofloxacin (n= 2 RCTs): Berrondo 2019 (167 laparoscopic radical prostatectomy; 2 doses, first before removal, second after removal; cases experimental: 3/83; cases control: 5/84; follow-up: 6 weeks; mean age older than 60; male) • RR 0.61 (95% CI 0.15-2.46)</p> <p>Fang 2014 (dose: not reported; 160 laparoscopic radical Prostatectomy; cases experimental: 4/80; cases control: 9/80;</p>	Patients with catheters removed might get benefit from antibiotic prophylaxis as a result of fewer consequent UTIs, and those who have advanced age (over 60 years old) or long-term catheterization (over 5 days) could get more benefit from prophylaxis. And TMP/SMX could be a good choice of prophylaxis for UTIs after extraction of urinary catheters. This approach should apply to high-risk patients (advanced age or long-term catheterization) due to the potential harm of widespread antibacterial agents such as side effects and bacterial resistance. Further research should reach a consensus of study design protocols (types of antibiotic agents, duration of catheterization, observation time, etc.) to provide more convincing evidence. Meanwhile, clinicians must	<p>Funding: This study was found by 1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZYGD18011, ZY2016104).</p> <p>Conflicts of interest: None</p> <p>Only 2 of the included studies comprised nonsurgical YOUNGER patients in hospital, and separate analyses of these 2 studies alone did not show benefit of the prophylaxis.</p> <p>Presented population were all surgery patients!</p> <p>No Prospero, so analyses determined a priori cannot be reviewed; no information whether ROB was evaluated by 2 independent reviewers</p>	1 a - RoB: high

					<p>mean age older than 60; follow-up time; 1,4,8 weeks male only)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.44 (95% CI 0.14-1.38) <p><u>TMP/SMX or Ciprofloxacin</u> (2 RCT):</p> <p><u>Van Hees 2011</u> (91 general surgery, ciprofloxacin (n=31) or TMP/SMX (n=24) x1 dose before removal; cases experimental: 1/55; cases control: 1/36; follow up: 2 weeks; mean age older than 60; mixed gender)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.65 (95% CI 0.04-10.13) <p><u>Pfefferkorn 2009</u> (205 abdominal surgery; TMP/SMX (3 doses, first before removal) or ciprofloxacin; cases experimental: 5/103; cases: 22/102; follow up: 22/102 4 +/-2 days after catheter removal; mean age older than 60; mixed gender)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.23 (95% CI 0.09-0.57) <p><u>Cefotaxime</u> (1 RCT)</p> <p><u>Grabe 1984</u> (96 transurethral prostatectomy 3 doses, two daily, first before removal; cases experimental: 3/47; cases control: 8/49;</p>	<p>prescribe antibiotics cautiously according to the risk factors of their patient population.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

					<p>follow-up: 1 week; mean age older than 60; male) →no data</p> <p><u>Nitrofurantoin</u> (1 RCT) <u>Lavelle 2019</u> (151 pelvic reconstructive Surgery; 100mg once daily; cases experimental: 13/75; cases control: 13/76; mean age older than 60; follow-up: 6 weeks, female) →no data!</p> <p><u>catheters for more than 5 days</u> (n= 4 RCTs) (Berrondo, Fang, Van Hees, Pfefferkorn) Antibiotics (n= 321) vs. no antibiotics (n= 302)</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 0.34, (95% CI: 0.19-0.63), P< 0.01, I² = 0%. <p><u>catheters < 5 days</u> (n= 2 RCTs) <u>Lavelle 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 1.01 (95% CI 0.50-2.04) <p><u>Grabe 1984</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RR 0.39 (95% CI 0.11 - 1.39) 		
--	--	--	--	--	---	--	--

Schlüsselfrage									
Geriatric-Prävention: Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?									
Referenz	Studiencharakteristika	Studienziel	Patientenmerkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Schlussfolgerungen des Autors	Methodische Bemerkungen	LoE/RoB
Ahmed 2017 [74] 28554926	Systematic review and meta-analysis n=3 RCTs Literature search: up to 2016 Recruitment countries: Israel, the Netherlands, Croatia	To determine the clinical effectiveness and safety of long-term antibiotic therapy for preventing recurrent UTIs in older adults	n=534 postmenopausal women with rUTI <u>Inclusion</u> women who were postmenopausal or over the age of 65 and men aged over 65	Long-term antibiotic therapy (defined as antibiotic dosing for at least 6 mo).	Non-antibiotic intervention • vaginal oestrogens (n=150) • oral lactobacilli (n=238) • D-mannose powder (n=94)	Frequency of UTI recurrences during the prophylaxis period <i>Narrative analyses</i> Beerepoot, 2012 <u>480 mg trimethoprim-sulfamethoxazole vs. capsule of lactobacilli for 12 mo (n=1)</u> Microbiologically-confirmed UTI episodes per patient-year • trimethoprim-sulfamethoxazole: 1.2 • capsule of lactobacilli: 1.8 MD=0.6 episodes (95% CI: 0.0-1.4); p=0.02 Microbiologically confirmed UTI during prophylaxis • trimethoprim-sulfamethoxazole: 49.4% • capsule of lactobacilli: 62.9% RR=0.79 (95% CI: 0.63-1.0) Microbiologically confirmed UTI episodes	Findings from three small trials with relatively short follow-up periods suggest long-term antibiotic therapy reduces the risk of recurrence in postmenopausal women with recurrent UTI. We did not identify any evidence to inform several clinically important scenarios including, benefits and harms in older men or frail care home residents, optimal duration of prophylaxis, recurrence rates once prophylaxis stops and effects on urinary antibiotic resistance.	KSR-Bewertung https://ksrevidance.com/index.php?recordID=KSRA35758#recordpage Studies were restricted based on publication format and language, meaning relevant studies may have been missed. Only a single author was involved in study screening and data extraction, meaning that bias may have been introduced. Insufficient study characteristics were provided, making it challenging for the reader to interpret results. Study heterogeneity was high for adverse event outcomes. <i>Slightly differing information on the literature search period: abstract till August 2016 and in the method part it is stated March 2016</i> <u>Funding</u> This report is independent research arising from the National Institute of Health Research (NIHR) Doctoral	1a - RoB: high

					<p>3 mo after cessation of prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimethoprim-sulfamethoxazole: 0.1 • capsule of lactobacilli: 0.2 <p>MD=0.0 (95% CI: -0.1-0.3); p=0.64</p> <p>Raz, 2003 <u>nitrofurantoin (100g) for 9 mo vs. vaginal oestrogen pessaries</u> UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin: 42.3% • vaginal oestrogen pessaries: 64.6% <p>RR 0.65 (95% CI: 0.8-0.90)</p> <p>Kranjčec, 2014 <u>Nitrofurantoin (50g) for 6 mo vs. D-mannose powder (2g)</u> UTI during prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin: 24% • d-mannose: 19% <p>RR=1.24 (95% CI: 0.57-2.69)</p> <p>Adverse events <i>Pooled analysis</i> Mild adverse events (n=3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 118/242 • Non-antibiotic: 107/261 <p>RR=1.52 (95% CI: 0.76-3.03, I²=86%); p=0.23</p> <p>Serious adverse events</p>	<p>Research Fellowship awarded to Haroon Ahmed, and supported by Health and Care Research Wales (HCRW). The views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NIHR, NHS Wales, HCRW or the Welsh Government. The funders had no role in the design or preparation of this manuscript.</p> <p><u>Conflict of interest</u> None declared.</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

						<p>resulting in treatment withdrawal (n=2 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotic: 21/200 • Non-antibiotic: 22/209 <p>RR=0.90 (95% CI: 0.31-2.66, I²=67%); p=0.85</p> <p>Effect of long-term antibiotic therapy on bacterial resistance</p> <p><u>Beerepoot, 2012</u> % of urinary and faecal E coli isolates that were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim and amoxicillin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baseline: 20%-40% • after 1 mo of treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole: 80%-95% 			
Dueñas-Garcia 2016 [69]	Systematic review n=9 RCTs Search date: 1970-2015	The purpose of this systematic review was to evaluate and summarize pharmacological interventions evaluated in randomized clinical trials designed to prevent recurrent episodes of	postmenopausal women with rUTI	pharmacological interventions	pharmacological interventions or placebo	<p>Antibiotics (n=3 RCTs, Zhong 2011; Raz 2003; Beerepoot 2012; n=491 patients)</p> <p><u>Beerepoot 2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfamethoxazole plus trimethoprim (mean age, 65.4 ± 8.3 yr) - Vaginal lactobacilli (mean age, 63.2 ± 8.6 yr) <ul style="list-style-type: none"> • No significant 	This review supports the use of antibiotic suppression, vaginal estrogen, and oral lactobacillus for prevention of recurrent UTIs in postmenopausal women.	complete search strategy was not reported, no efforts were made to minimise error in: the study selection process, the data extraction and risk of bias assessment, no funnel plot <u>CAVE:</u> • some incorrectly assigned reference numbers <u>Funding</u> None.	1a - RoB: high

		UTIs in postmenopausal women.				<p>difference in outcome using sulfamethoxazole plus trimethoprim vs. vaginal lactobacilli (MD=2.9 vs. 3.3, p=0.42)</p> <p><u>Zhong 2011</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Intermittent antibiotic therapy (mean age, 62.7 ± 7 yr)</i> - <i>Continuous antibiotic therapy (mean age, 62.8 ± 7.3 yr)</i> <ul style="list-style-type: none"> • continuous vs. intermittent dosing of various antibiotics • continuous group showed a higher number of UTIs over 1 year of follow-up (59.4% vs. 35.5%; p<0.05) • as well as a higher rate of side effects <p><u>Raz 2003</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>estrogen pessary (mean age, 68 yr; range, 49–82 yr)</i> - <i>Nitrofurantoin (mean age, 66.9 yr; range, 46–84 yr)</i> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoin vs. estriol pessary patients using nitrofurantoin suppression had fewer UTIs compared 	<p><u>Conflict of interest</u> None.</p>	
--	--	-------------------------------	--	--	--	---	--	--

						to estriol pessary users (48 vs. 124, p<0.0003).			
<p>Botros 2022 [106] 34115162</p> <p>(aus der Suchstrategie für Ger-P. SF 1&2)</p>	<p>RCT</p> <p>N=92 women receiving daily prophylaxis with methenamine hippurate or trimethoprim for a minimum of 6 months.</p> <p>June 2016 to May 2018</p> <p>Country: probably US (authors are from the USA)</p> <p>Follow-up: 6 and 12 months after starting treatment.</p>	<p>1. to find an alternative treatment to a low-dose antibiotic for the prevention of recurrent urinary tract infections (UTI)</p> <p>2. to evaluate the difference in rates of reinfection within 1 year when treated with methenamine hippurate for prophylaxis compared with trimethoprim.</p>	<p>N= 92 Women over 18 with a diagnosis of recurrent UTI, having at least two culture-positive UTI in the prior 6 months or three in the prior year.</p>	<p>Methenamine hippurate (as a daily prophylaxis for a minimum of 6 months)</p>	<p>Trimethoprim (as a daily prophylaxis for a minimum of 6 months)</p>	<p>Age overall (n= 92): 71.9±13.0; P= 0.35; postmenopausal: n= 86 (93.5%) p= 0.44 [mean ± standard deviation or n (%)]</p> <p><u>Trimethoprim (n= 47)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age (n =47): 70.6±15.0 • Postmenopausal: n= 43 (91.5) <p><u>Methenamine hippurate (n= 45)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age (n =45): 73.2±10.5 • Postmenopausal: n= 43 (95.6) <p>During prophylaxis [mean ± standard deviation or n (%)]</p> <p><u>Recurrent UTI at 1 year (ITT; trimethoprim n = 43; methenamine n = 43)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Cohort (FC): 56 (65.1) • Trimethoprim (T): 28 (65.1) • Methenamine hippurate (Mh): 28 (65.1) • p= 1.00 <p><u>Recurrent UTI at 1 year (PP trimethoprim n = 40; methenamine n = 46)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 26 (65.0) // Mh: 30 (65.2) 	<p>Our findings support the Cochrane review of methenamine hippurate possibly being an effective prevention strategy, especially in the short term. In addition, methenamine hippurate may be an acceptable long-term prophylaxis alternative in the prevention of recurrent UTI, with similar adverse effects to trimethoprim. A significantly lower number of infections are seen with initiation of either treatment, with greater than 100 days to subsequent UTI after starting treatment.</p>	<p>Study was not blinded and did not include a placebo arm. Open-label</p> <p>Funding: none</p> <p>Conflicts of interest: None</p> <p>variability in follow-up of participants and management at follow-up visits based on both patient and provider preference</p>	<p>1b -</p> <p>RoB: high</p>

						<ul style="list-style-type: none"> • P= 0.98 <p><u>Time to subsequent infection (ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FC: 110±89.1 • T: 100.7±84.4 //Mh: 119.3±94.1 • P= 0.52 <p><u>Time to subsequent infection (PP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 106.5±84.9 // Mh: 113.0±93.9 • P= 0.88 <p><u>Number of UTI recurrences at 1 year (ITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FC: 1.7±1.9 • T: 1.5±1.7 //Mh: 1.6±1.9 • P= 0.72 <p><u>Number of UTI recurrences at 1 year (PP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 1.8±2.1 // Mh: 1.4±1.5 • P= 0.36 <p>Decrease in number of UTIs per year [mean ± standard deviation or n (%)]</p> <p><u>Full cohort (mean ± standard devi.)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.9 ± 1.8 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.: 1.6 ± 1.8</p> <ul style="list-style-type: none"> • p <0.01 <p><u>Trimethoprim (ITT)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.0 ± 2.1 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.5 ± 1.7 <p><u>Methenamine hippurate (ITT)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.7 ± 1.5 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.6 ± 1.9 <p><u>Trimethoprim (PP)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.3 ± 2.2 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.8 ± 2.1 <p><u>Methenamine hippurate (PP)</u></p> <p>No. of UTI recur. prior to prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.5 ± 1.3 <p>No. of UTI recurrences within 1 yr after prophyl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.4 ± 1.5 <p>Adverse effects and cost factors hindering use: T (n= 47) Mh (n= 45) [n [%]]</p> <p>Diarrhea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T: 1 (2.1); Mh: 2 (4.4); p= 0.54 <p>Rash:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T:2 (4.3); Mh: 0; p= 0.17 <p>Clostridium difficile</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					colitis: <ul style="list-style-type: none"> T: 1 (2.1); Mh: 0; p= 0.33 Weakness: <ul style="list-style-type: none"> T: 2 (4.3); Mh: 0; p= 0.17 Abdominal pain: <ul style="list-style-type: none"> T:0; Mh: 1 (2.2); p= 0.31 Nephrolithiasis: <ul style="list-style-type: none"> T: 0; Mh: 1 (2.2); p= 0.31 Cost of medication: <ul style="list-style-type: none"> T: 0; Mh: 2 (4.4); p= 0.15 			
Rego 2016 [108] No PMID (research gate)	Systematic review n=43 articles Last search date: 2014	To evaluate the available literature on reported pulmonary, liver and nerve adverse reactions to long-term nitrofurantoin suppression in older women patients treated for urinary tract infections.	Older women with urinary tract infection	nitrofurantoin use for long-term	Pulmonary reaction United Kingdom: 2% Sweden: 5.3% Holland: 3.4% <ul style="list-style-type: none"> nitrofurantoin-related pulmonary adverse reactions compared to total nitrofurantoin prescriptions differed worldwide (USA: 0.001%; France: 0.001%) Liver damage United Kingdom: 3.9% Sweden: not available Holland: 9.1% <ul style="list-style-type: none"> nitrofurantoin-related hepatic adverse reactions compared to total nitrofurantoin prescriptions: 0.001% (France) Peripheral	The current evidence suggests that the rate of pulmonary, hepatic and nerve adverse reactions resulting from long-term nitrofurantoin prophylaxis in older patients treated for urinary tract infections are likely to be serious, but very small, hence this population should not be discouraged from the cautious use of nitrofurantoin.	KSR-Bewertung https://ksrevidenz.com/index.php?recordID=KSRA28148#recordpage Only English language studies were included. Only one database was searched for the study selection process. Search terms were provided, but a full search strategy was not reported. There was no information on whether the searches were restricted by publication format or language. No information was provided regarding the number of authors involved in the study selection process and data extraction. The number of studies included in the synthesis was unclear. There were insufficient study details available to allow the	3a - RoB: high

					neuropathy United Kingdom: 14.1% Sweden: 2.2% Holland: 9.1%		reader to interpret the results. There was no formal assessment of the methodological quality of included studies. The analysis section of the review is not sufficiently elucidated. <u>Funding</u> None. <u>Conflict of interest</u> Glazer is a speaker for Genentech.	
Zeng 2020 [89] 32221713	Systematic review search: up to March 2019	This review aimed to outline the diagnostic, treatment, and prevention of UTI in the frail aging population.	n=64 publications people over 65 years	<ul style="list-style-type: none"> • Cranberry juice • Hormonal • Fluid intaking • D-Mannose • Vaccine • Antibiotics 	Long-term urinary catheter <ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial-coated catheters could slightly decrease the risk of catheter-associated UTI (disadvantages: more frequent catheter removal, more uncomfortable caused by catheter, and higher costs) • Systemic antibiotic prophylaxis does not reduce rates of bacteriuria, catheter-associated UTI, or death, and should not be recommended. 	Management of UTI in elderly patients with long-term catheter remains challenging. There is evidence that prophylactic antibiotics are able to reduce risk of recurrent UTI in correctly selected elderly patients.	no study protocol, no complete search strategy and study characteristics of the included studies reported, no information if efforts were made to minimise error in data collection, no risk of bias assessment, unclear if all identified studies are included in the review, no funnel plot, bias risk of the included studies is not addressed <u>Funding</u> National Natural Science Foundation of China (No. 81870483 and No. 81800625), and Natural Science Foundation of Guangdong Province (2018A030310296) <u>Conflict of interest</u> The authors declare that they have no conflict of	1a - (for the present ed results) RoB: high

							interest.	
--	--	--	--	--	--	--	-----------	--

Literatur

1. (CEBM), C.f.E.-B.M., *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)*
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. 2009.
2. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *The guidelines manual - NICE process and methods*
<https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/reviewing-the-evidence>. 2012.
3. Siemieniuk, R. and G. Guyatt, *What is GRADE?*
<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>. BMJ Best Practice. Retrieved 2020-07-02, 2020.
4. (EAU), E.A.o.U., *EAU Guidelines on Urological Infections*. 2023.
5. (SIGN), H.I.S., *SIGN 160 - Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. A national clinical guideline*. 2020.
6. (DEGAM), D.G.f.A.u.F., *Leitlinienreport: Brennen beim Wasserlassen (AWMF-Reg-Nr. 053-001)*
https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-001m_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert_01.pdf. 2018.
7. (DGI), D.G.f.I.e.V., *S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. 2018.
8. (DEGAM), D.G.f.A.u.F.e.V., *Brennen beim Wasserlassen. S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. AWMF-Register-Nr. 053-001 DEGAM-Leitlinie Nr. 1*. 2018.
9. NICE, N.I.f.H.a.C.E.-. *Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>. 2018c.
10. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *NICE guideline: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>. 2018a.
11. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing*
www.nice.org.uk/guidance/ng112. 2018b.
12. (NICE), N.I.f.H.a.C.E., *Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng113/resources/urinary-tract-infection-catheter-associated-antimicrobial-prescribing-pdf-66141596739013>. 2018e.
13. Collin, S.M., et al., *Group B Streptococcus in surgical site and non-invasive bacterial infections worldwide: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Infect Dis*, 2019. **83**: p. 116-129.
14. Stapleton, A.E., et al., *Escherichia coli Resistance to Fluoroquinolones in Community-Acquired Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: a Systematic Review*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020. **64**(10).
15. Beyer, A.K., G.C.C. Currea, and A. Holm, *Validity of microscopy for diagnosing urinary tract infection in general practice - a systematic review*. *Scand J Prim Health Care*, 2019. **37**(3): p. 373-379.
16. Piontek, K., et al., *Patient-reported outcome measures for uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review*. *Qual Life Res*, 2023. **32**(8): p. 2137-2153.
17. Henderson, J.T., E.M. Webber, and S.I. Bean, *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2019, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
18. Santoni, N., et al., *Recurrent Urinary Tract Infections in Women: What Is the Evidence for Investigating with Flexible Cystoscopy, Imaging and Urodynamics?* *Urol Int*, 2018. **101**(4): p. 373-381.
19. Llor, C., et al., *Best methods for urine sample collection for diagnostic accuracy in women with urinary tract infection symptoms: a systematic review*. *Fam Pract*, 2022.

- 40**(1): p. 176-182.
20. Holm, A. and R. Aabenhus, *Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review*. BMC Fam Pract, 2016. **17**: p. 72.
 21. Cai, T., et al., *Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Urol, 2020. **203**(3): p. 570-578.
 22. Carey, M.R., et al., *Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review*. J Gen Intern Med, 2020. **35**(6): p. 1821-1829.
 23. Gonzalez-Garay, A., et al., *Efficacy and safety of quinolones for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a network meta-analysis*. Int Urogynecol J, 2021. **32**(1): p. 3-15.
 24. Konwar, M., et al., *Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women - A systematic review and meta-analysis*. J Chemother, 2022. **34**(3): p. 139-148.
 25. Porreca, A., et al., *The Clinical Efficacy of Nitrofurantoin for Treating Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults: A Systematic Review of Randomized Control Trials*. Urol Int, 2021. **105**(7-8): p. 531-540.
 26. Wang, T., et al., *Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **56**(1): p. 106018.
 27. Wingert, A., et al., *Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences*. BMJ Open, 2019. **9**(3): p. e021347.
 28. Angelescu, K., et al., *Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review*. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. **16**(1): p. 336.
 29. Smail, F.M. and J.C. Vazquez, *Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2019**(11).
 30. Koves, B., et al., *Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel*. Eur Urol, 2017. **72**(6): p. 865-868.
 31. Xue, Z., et al., *A systematic review and meta-analysis of levofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection*. Ann Palliat Med, 2021. **10**(9): p. 9765-9771.
 32. Zhang, H., et al., *Non-carbapenem β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review*. Int J Antimicrob Agents, 2021. **58**(4): p. 106410.
 33. Farrell, K., et al., *Treatment of uncomplicated UTI in males: a systematic review of the literature*. BJGP Open, 2021. **5**(2).
 34. Cai, T., et al., *Xyloglucan, Hibiscus and Propolis in the Management of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Antibiotics (Basel), 2021. **11**(1).
 35. Qin, X., et al., *Acupuncture for recurrent urinary tract infection in women: a systematic review and meta-analysis*. Bjog, 2020. **127**(12): p. 1459-1468.
 36. Kaußner, Y., et al., *Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis*. Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(12): p. 1558-1566.
 37. New, F.J., et al., *Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature*. Curr Urol Rep, 2022. **23**(2): p. 19-28.
 38. Ong Lopez, A.M.C., et al., *Symptomatic treatment (using NSAIDs) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 619.
 39. Parazzini, F., et al., *Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review)*. Biomed Rep, 2022. **17**(2): p. 69.
 40. Gbinigie, O.A., et al., *Cranberry Extract for Symptoms of Acute, Uncomplicated Urinary*

- Tract Infection: A Systematic Review*. *Antibiotics* (Basel), 2020. **10**(1).
41. Allameh, Z. and J. Salamzadeh, *Use of antioxidants in urinary tract infection*. *J Res Pharm Pract*, 2016. **5**(2): p. 79-85.
 42. Alfaresi M, Hassan K, and A. R.M.H., *Single-Dose Fosfomycin Trometamol Versus Other Antimicrobial Regimens For Treatment Of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection: A Systematic Review And Meta-Analysis*. *The Open Microbiology Journal*, 2019. **13**: p. 193-199.
 43. Hanretty, A.M. and J.C. Gallagher, *Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. *Pharmacotherapy*, 2018. **38**(6): p. 674-687.
 44. Lyu, J., et al., *Sanjin tablet combined with antibiotics for treating patients with acute lower urinary tract infections: A meta-analysis and GRADE evidence profile*. *Exp Ther Med*, 2020. **19**(1): p. 683-695.
 45. Pinart, M., et al., *Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Infect Dis*, 2017. **58**: p. 96-109.
 46. Schulz, G.S., et al., *Single-dose antibiotic therapy for urinary infections during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022. **159**(1): p. 56-64.
 47. Kim, D.K., et al., *Reappraisal of the treatment duration of antibiotic regimens for acute uncomplicated cystitis in adult women: a systematic review and network meta-analysis of 61 randomised clinical trials*. *Lancet Infect Dis*, 2020. **20**(9): p. 1080-1088.
 48. Cao, D., et al., *Levofloxacin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Urinary Tract Infections: Evidence-Based Analysis*. *Front Pharmacol*, 2021. **12**: p. 658095.
 49. Díaz-Brochero, C., et al., *First-generation cephalosporins for the treatment of complicated upper urinary tract infection in adults: A systematic literature review*. *Int J Infect Dis*, 2022. **116**: p. 403-410.
 50. Chen, C.K., et al., *Efficacy and Safety of Sitafloxacin in the Treatment of Acute Bacterial Infection: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Antibiotics* (Basel), 2020. **9**(3).
 51. Ten Doesschate, T., et al., *Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: a systematic review of randomized controlled trials*. *J Infect*, 2020. **81**(4): p. 499-509.
 52. Suliman, E.N.A.E.E., et al., *Systematic review on the choice of antibiotics for management of complicated urinary tract bacterial infections and acute pyelonephritis*. *Drugs Ther Perspect*, 2021. **37**: p. 470-479.
 53. Lai, C.C., et al., *The Efficacy and Safety of Doripenem in the Treatment of Acute Bacterial Infections-A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *J Clin Med*, 2019. **8**(7).
 54. Chen, C.W., et al., *Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Infect Drug Resist*, 2019. **12**: p. 1353-1361.
 55. Berti, F., et al., *Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: a systematic review and meta-analysis*. 2018. **12**: p. 39-50.
 56. Cattrall, J.W.S., A.V. Robinson, and A. Kirby, *A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018. **37**(12): p. 2285-2291.
 57. Ghouri, F., A. Hollywood, and K. Ryan, *A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018. **18**(1): p. 99.
 58. Zaragoza-Marti, A., et al., *Adherence to the Mediterranean diet in pregnancy and its benefits on maternal-fetal health: a systematic review of the literature*. *Front Nutr*, 2022. **9**: p. 813942.
 59. Scott, A.M., et al., *Increased fluid intake to prevent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis*. *Br J Gen Pract*, 2020. **70**(692): p. e200-e207.
 60. Kranz, J., et al., *Original Article Phytotherapy in Adults With Recurrent Uncomplicated Cystitis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2022. **119**(20): p. 353-360.
 61. Xia, J.Y., et al., *Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract*

- infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.* PLoS One, 2021. **16**(9): p. e0256992.
62. Tambunan, M. and H. Rahardjo, *Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: a meta-analysis.* Medical Journal of Indonesia, 2019. **28**: p. 268-75.
 63. Fu, Z., et al., *Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Nutr, 2017. **147**(12): p. 2282-2288.
 64. Luís, Â., F. Domingues, and L. Pereira, *Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials.* J Urol, 2017. **198**(3): p. 614-621.
 65. Abdullatif, V.A., et al., *Efficacy of probiotics as prophylaxis for urinary tract infections in premenopausal women: a systematic review and meta-analysis.* Cureus, 2021. **13**(10): p. e18843.
 66. Kyriakides, R., P. Jones, and B.K. Somani, *Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature.* Eur Urol Focus, 2021. **7**(5): p. 1166-1169.
 67. Lenger, S.M., et al., *D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(2): p. 265.e1-265.e13.
 68. Chen, Y.Y., T.H. Su, and H.H. Lau, *Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int Urogynecol J, 2021a. **32**(1): p. 17-25.
 69. Dueñas-García, O.F., et al., *Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review.* Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2016. **22**(2): p. 63-9.
 70. Prattley, S., et al., *Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review.* Eur Urol Focus, 2020. **6**(3): p. 593-604.
 71. Nickel, J.C., P. Saz-Leal, and R.C. Doiron, *Could sublingual vaccination be a viable option for the prevention of recurrent urinary tract infection in Canada? A systematic review of the current literature and plans for the future.* Can Urol Assoc J, 2020. **14**(8): p. 281-287.
 72. Azimonia, N., et al., *Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review.* BJU Int, 2019. **123**(5): p. 753-768.
 73. Jent, P., et al., *Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection: systematic review and meta-analysis.* Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(7): p. ofac327.
 74. Ahmed, H., et al., *Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials.* BMJ Open, 2017. **7**(5): p. e015233.
 75. Muller, A.E., et al., *Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials.* Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 355-362.
 76. Price, J.R., et al., *Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(5): p. 548-560.
 77. Reddy, M. and P.E. Zimmern, *Efficacy of antimicrobial intravesical treatment for uncomplicated recurrent urinary tract infections: a systematic review.* Int Urogynecol J, 2022. **33**(5): p. 1125-1143.
 78. Goddard, J.C. and D.A.W. Janssen, *Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis.* Int Urogynecol J, 2018. **29**(7): p. 933-942.
 79. Bakhit, M., et al., *Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis.* Br J Gen Pract, 2021. **71**(708): p. E528-E537.
 80. Taha Neto, K.A., L. Nogueira Castilho, and L.O. Reis, *Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis.* Actas Urol Esp, 2016. **40**(4): p. 203-8.
 81. Deng, Q.F., et al., *Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Ann Clin Lab Sci, 2019. **49**(1): p. 134-142.

82. Eriksen, S.V., *Can we trust urine dipsticks?* <https://sykepleien.no/en/forskning/2017/01/can-we-trust-urine-dipsticks>. 2016.
83. Gbinigie, O.A., et al., *Diagnostic value of symptoms and signs for identifying urinary tract infection in older adult outpatients: Systematic review and meta-analysis.* J Infect, 2018. **77**(5): p. 379-390.
84. Gbinigie, O.A., et al., *Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: a systematic review.* BMC Geriatr, 2019. **19**(1): p. 190.
85. Shen, Y. and H. Cui, *Diagnostic accuracy of electronic surveillance tool for catheter-associated urinary tract infections in tertiary care hospitals: A meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(39): p. e27363.
86. Jameson, M., et al., *Which near-patient tests might improve the diagnosis of UTI in older people in urgent care settings? A mapping review and consensus process.* Eur Geriatr Med, 2019. **10**(5): p. 707-720.
87. Krzyzaniak, N., et al., *Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis.* Br J Gen Pract, 2022. **72**(722): p. e649-58.
88. Liu, L., et al., *Antibiotic prophylaxis after extraction of urinary catheter prevents urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis.* Am J Infect Control, 2021. **49**(2): p. 247-254.
89. Zeng, G., et al., *Treatment of urinary tract infections in the old and fragile.* World J Urol, 2020. **38**(11): p. 2709-2720.
90. Juthani-Mehta, M., et al., *Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. **316**(18): p. 1879-1887.
91. Jones, L.F., et al., *Effectiveness of behavioural interventions to reduce urinary tract infections and Escherichia coli bacteraemia for older adults across all care settings: a systematic review.* J Hosp Infect, 2019. **102**(2): p. 200-218.
92. Aliyu, S., et al., *Antimicrobial stewardship interventions to optimize treatment of infections in nursing home residents: a systematic review and meta-analysis.* J Appl Gerontol, 2022. **41**(3): p. 892-901.
93. Dawson-Hahn, E.E., et al., *Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews.* Fam Pract, 2017. **34**(5): p. 511-519.
94. Drekonja, D.M., et al., *Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2021. **326**(4): p. 324-331.
95. Malaisri, C., et al., *A randomized controlled trial of sitafloxacin vs. ertapenem as a switch therapy after treatment for acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli: A pilot study.* J Infect Chemother, 2017. **23**(8): p. 556-562.
96. Mir, M.D.A., et al., *CSE (Ceftriaxone+ Sulbactam+ Disodium EDTA) Versus Meropenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: PLEA, a Double-Blind, Randomized Noninferiority Trial.* Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(10).
97. Wu, M.W., et al., *The effectiveness of nurse-led interventions for preventing urinary tract infections in older adults in residential aged care facilities: A systematic review.* J Clin Nurs, 2020. **29**(9-10): p. 1432-1444.
98. Meddings, J., et al., *Systematic Review of Interventions to Reduce Urinary Tract Infection in Nursing Home Residents.* J Hosp Med, 2017. **12**(5): p. 356-368.
99. Bruno, C., et al., *Interventions to improve hydration in older adults: a systematic review and meta-analysis.* Nutrients, 2021. **13**(10).
100. Shepherd, A.J., W.G. Mackay, and S. Hagen, *Washout policies in long-term indwelling urinary catheterisation in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**(3): p. Cd004012.
101. Li, F., et al., *Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* J Adv Nurs, 2019. **75**(3): p. 517-527.
102. Durant, D.J., *Nurse-driven protocols and the prevention of catheter-associated urinary*

- tract infections: A systematic review.* Am J Infect Control, 2017. **45**(12): p. 1331-1341.
103. Fasugba, O., et al., *Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antiseptic agents for meatal cleaning in the prevention of catheter-associated urinary tract infections.* J Hosp Infect, 2017. **95**(3): p. 233-242.
 104. Mitchell, B., et al., *Effectiveness of meatal cleaning in the prevention of catheter-associated urinary tract infections and bacteriuria: an updated systematic review and meta-analysis.* BMJ Open, 2021. **11**(6): p. e046817.
 105. Chwa, A., et al., *Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence.* Ther Adv Drug Saf, 2019. **10**: p. 2042098619876749.
 106. Botros, C., et al., *Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial.* Int Urogynecol J, 2022. **33**(3): p. 571-580.
 107. Ferrante, K.L., et al., *Vaginal Estrogen for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.* Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2021. **27**(2): p. 112-117.
 108. Rego, L.L., C.S. Glazer, and P.E. Zimmern, *Risks of long-term use of nitrofurantoin for urinary tract prophylaxis in the older patient.* Urological Science, 2016. **24**: p. 193-198.



S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

Aktualisierung 2024

AWMF-Register-Nr. 043/044
Version 3.0 – (Stand April 2024)

Erstellungsdatum	2010
Überprüfung	2017
Überprüfung	2023
Nächste geplante Überprüfung	2029

Leitlinienreport



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zur Leitlinie	4
1.1. Herausgeber und Federführung	4
1.2. Finanzierung der Leitlinie.....	4
1.3. Kontakt	4
1.4. Zitierweise	5
1.5. Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.6. Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren.....	5
1.7. Abkürzungsverzeichnis.....	6
2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	6
2.1. Adressaten.....	6
2.2. Ziele und Aufgaben	7
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	7
3.1. Koordination und Redaktion	7
3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen	8
3.3. Unabhängigkeit des Mandates	10
3.4. Methodische Begleitung.....	10
3.5. Patientenbeteiligung	11
4. Fragestellungen und Gliederung	11
4.1. Entwicklung der Schlüsselfragen.....	11
5. Methodisches Konzept	15
5.1. Hintergrund.....	15
5.2. Suche nach aggregierter Evidenz.....	16
5.3. Leitlinien-Synopse	26
5.4. Suche nach Primärstudien systematischen Übersichtsarbeiten/ Metanalysen und Primärstudien	30
5.5. Suche nach Nutzenbewertung in der Datenbank des IQWiG und Internetportalen.....	78
5.6. Suche in klinischen Studienregistern	79
5.7. Schema der Evidenzklassifikation	81
5.8. Bewertung des Risikos für Bias.....	81
5.9. Formulierung der Empfehlungen.....	87
5.10. Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen und Statements	87
5.11. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz.....	88
6. Reviewverfahren und Verabschiedung	89
7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	90
8. Verbreitung und Implementierung	91
9. Tabellenverzeichnis.....	92
10. Abbildungsverzeichnis.....	93
11. Anlage	95
Literatur	121

Gender-Disclaimer

Um eine bessere Lesbarkeit innerhalb dieser Leitlinienaktualisierung erzielen zu können, wird auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet.

Die hier verwendete männliche Form bezieht sich auf alle Geschlechter. Abgesehen von Einzelfällen in denen ausdrücklich die weibliche Personengruppe gemeint und entsprechend genannt wird, sind personenbezogene Bezeichnungen somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1. Informationen zur Leitlinie

1.1. Herausgeber und Federführung

Herausgeber dieser S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU). Der DGU oblag die Federführung und Erstellung der Leitlinie.



1.2. Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert. Alle ärztlichen Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien über die Drittmittelgelder des Innovationsfonds abgerechnet. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Team UroEvidence der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.3. Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.4. Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen. Langversion 3.0, Aktualisierung 2024. AWMF Registernummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044> (Zugriff am: TT.MM.JJ).

1.5. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Langversion der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU): <https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html>

Der Leitlinienreport ist die methodische Grundlage zu folgenden Dokumenten:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Langfassung der Leitlinie
- Evidenztabelle

1.6. Gültigkeit der Leitlinie und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2024 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren (2029) gültig, d. h. vom 09.04.2024 bis 08.04.2029. Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Leitliniensekretariat UroEvidence
Martin-Buber-Str. 10
14163 Berlin
Email: uroevidence@dgu.de

1.7. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
HWI	Harnwegsinfektion
ABU	Asymptomatische Bakteriurie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
NGP	Nominaler Gruppenprozess
AE	Suche nach aggregierte Evidenz
LLS	Leitliniensynopse
PLS	Primärliteratursuche
EP	Expertenkonsens

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

Die ärztliche Leitlinie richtet 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, Fachärzte für Geriatrie, Laborärzte und Apotheker).

Zu den Patientenzielgruppen zählen erwachsene Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Im Rahmen der dritten Aktualisierung wurde die geriatrische Patienten ergänzt, in dessen Abhandlung im Gegensatz zu den übrigen Patienten, ebenfalls katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen thematisiert wurden, da erstere oftmals davon betroffen sind.

2.2. Ziele und Aufgaben

Die interdisziplinäre Leitlinie, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, ist die dritte evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinien-Aktualisierung. Ziel ist es evidenzbasierte und konsensbasierte Empfehlungen für die klinische Praxis zu den Bereichen 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 zu erstellen.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Tabelle 2: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Koordinator (Vorsitzender)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner Federführung / medizinische Koordination
Mitglieder der Steuergruppe	Prof. Dr. Florian Wagenlehner (DGU) PD Dr. Jennifer Kranz (DGU) PD Dr. Guido Schmiemann (DEGAM)
UroEvidence (DGU) – wissenschaftliche Mitarbeiterin	Gesa Kröger Projektleitung / Konsortialführung
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen

Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und beteiligte Autoren und Autorinnen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Florian Wagenlehner	x	x	x
	PD Dr. Jennifer Kranz	x	x	x
	PD Dr. Laila Schneidewind (stellvertretende MT - DGU)			x
	PD Dr. Winfried Vahlensieck (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
	Prof. Dr. Naber (stellvertretender MT - DGU)	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	PD Dr. Guido Schmiemann	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	Prof. Dr. Udo Hoyme	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Urban Sester	x	x	x
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Dr. Klaus Friedrich Becher			x
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)	Prof. Dr. Sören Schubert			x
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)	Dr. Falitsa Mandraka		x	x
	Dr. Sina Helbig		x	x
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und	Prof. Dr. Walter Hofmann		x	x

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger (MT)	Leitlinie 2010	Leitlinie 2017	Leitlinie 2024
Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)				
Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF	Prof. Dr. Hansjürgen Piechota			x
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	Dr. Donald Ranft Dr. Dagmar Horn (stellvertretende MT - ADKA)			x x
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst (stellvertretender MT - DGNHK)			x
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)	Dr. Petra Klose (stellvertretende MT - GPT)			x
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)	Prof. Dr. Reinhard Fünfstück (stellvertretender MT - DGfN)	x	x	x
Patientenvertreterinnen	Mira Semmelroch			x
	Susann Walter			x

Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe & Leitung	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Epidemiologie • Prof. Dr. Sören Schubert	Prof. Dr. Urban Sester
AG Diagnostik • PD Dr. Guido Schmiemann	Prof. Dr. Sören Schubert Prof. Dr. Walter Hofmann
AG Therapie • Prof. Dr. Florian Wagenlehner	Dr. Petra Klose Prof. Dr. Jost Langhorst Prof. Dr. Reinhard Fünfstück Prof. Dr. Udo Hoyme

	Dr. Donald Ranft
AG Prävention <ul style="list-style-type: none"> • PD Dr. Jennifer Kranz 	Prof. Dr. Hansjürgen Piechota Dr. Petra Klose Dr. Donald Ranft Prof. Dr. Jost Langhorst PD Dr. Laila Schneidewind PD Dr. Winfried Vahlensieck
AG Geriatrie <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Falitsa Mandraka 	Dr. Klaus Friedrich Becher Prof. Dr. Hansjürgen Piechota Dr. Donald Ranft PD Dr. Guido Schmiemann Dr. Sina Helbig
AG Patientenleitlinie <ul style="list-style-type: none"> • Susann Walter 	PD Dr. Guido Schmiemann Mira Semmelroch

Alle angefragten Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben zugesagt und schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben (siehe Interessenkonflikt im Anhang). Neu hinzugekommen ist die DGNHK sowie die GPT.

3.3. Unabhängigkeit des Mandates

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

3.4. Methodische Begleitung

Bei der Aktualisierung der Leitlinie erfolgte die Beratung durch drei externe, unabhängige Methodikerinnen, Frau Witzel und Frau Dr. Nothacker vom AWMF - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin sowie Frau Schaefers vom ÄZQ - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.

3.5. Patientenbeteiligung

An dieser Leitlinienaktualisierung haben die Selbsthilfegruppen ICA und MICA nicht mehr teilgenommen. Diese selbstorganisierten Zusammenschlüsse wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aufgrund ihrer Auflösung in 2021 bzw. 2020 keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Eine Patientenvertreterin ist bereits zu Beginn unbegründet wieder ausgetreten, allerdings wurde schnell Ersatz für sie gefunden. An der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie 2023 waren zwei Patientenvertreterinnen beteiligt, die keiner Selbsthilfegruppe zugehörig waren.

4. Fragestellungen und Gliederung

4.1. Entwicklung der Schlüsselfragen

Die dieser Leitlinienaktualisierung zugrundeliegenden Schlüsselfragen (PICO-Format) wurden von der alten Version hinsichtlich der jeweiligen Aktualität und Relevanz geprüft und teilweise übernommen und modifiziert. Obsolete Fragen wurden gestrichen. Die finale Konsentierung der Schlüsselfragen wurde von der Leitliniengruppe im Kick-Off-Treffen am 23. März 2022 vorgenommen. Die Bearbeitungsstrategien wurden unter Berücksichtigung der geplanten Vorgehensweise, an die Fragestellungen im späteren Bearbeitungsprozess angepasst.

Insgesamt wurden 19 Schlüsselfragen ausgearbeitet, von denen drei Fragen im Rahmen eines Expertenkonsenses abgehandelt wurden (siehe Tabelle 5).

Über alle Arbeitsgruppen hinweg wurden final 15 Primärliteratursuchen durchgeführt (siehe Tabelle 5): Bei der **AG-Therapie** wurden vier und bei der **AG-Prävention** wurden drei Fragen durch die Suche nach aggregierter Evidenz sowie der Leitliniensynopse abgedeckt. Lediglich bei einer der fünf Therapie-Schlüsselfragen war aufgrund unzureichender Evidenz zusätzlich eine Primärliteratursuche erforderlich. Bei der **AG-Diagnostik** wurden die Schlüsselfragen neben der Suche nach aggregierter Evidenz ebenfalls mit Hilfe der Leitliniensynopse bearbeitet. Bei zwei Fragen war auch hier aufgrund fehlender Evidenz, eine Primärliteratursuche erforderlich. Im Rahmen des Kapitels der **Epidemiologie** wurden die zwei bestehenden Schlüsselfragen mit aggregierter Evidenz und der Suche nach Primärliteratur abgedeckt. Für die 10 Schlüsselfragen war bei dem neuen Themenkomplex der **geriatrischen Patienten** neben der systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz, die Suche nach Primärliteratur erforderlich. Eine

Leitliniensynopse war für diese AG nicht vorgesehen.

Final war somit für 15 Schlüsselfragen eine *de novo*-Recherche erforderlich. Um eine möglichst genaue Treffsicherheit zu erhalten, wurden bei 5 der 15 Schlüsselfragen die Suchen jeweils separat für die Krankheitsterme *Harnwegsinfektionen* und *asymptomatischer Bakteriurie* durchgeführt.

Tabelle 5: Schlüsselfragen der Arbeitsgruppen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Geriatrie

Epidemiologie		Strategie
AE= Suche nach aggregierte Evidenz, LLS= Leitliniensynopse, PLS= Primärliteratursuche, HWI & ABU= Suche wurde in diese Teilbereiche aufgesplittet		
1. (HWI & ABU)	Welche Erreger sind für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie verantwortlich?	AE, PLS
2. (HWI & ABU)	Wie ist die Resistenzsituation der Erreger für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie?	AE, PLS
Diagnostik		Strategie
AE= aggregierte Evidenz, LLS= Leitliniensynopse, PLS= Primärliteratursuche, EK= Expertenkonsens, HWI & ABU= Suche wurde in diese Teilbereiche aufgesplittet, * Für diese Schlüsselfragen wurde keine systematische Recherche durchgeführt		
3. (HWI & ABU)	Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	AE, LLS, PLS ¹ (¹ für Männer)
4.	Welchen Stellenwert hat die Urinuntersuchung mittels Teststreifen für die Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie?	AE, LLS
5.	Welchen Stellenwert hat die mikroskopische Urinuntersuchung für die Diagnose einer Harnwegsinfektion?	AE, LLS
6.	Wie können Symptome einer Harnwegsinfektion zur Diagnostik und Therapieverlauf am besten erfasst werden?	AE, LLS
7.	Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer HWI erfolgen?	AE, LLS, PLS

8.	Welche weiteren diagnostischen Methoden/Untersuchungen sollten bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen in den definierten Gruppen angewendet werden?	AE, LLS
9.	<i>Welchen Stellenwert hat eine Behandlung einer Harnwegsinfektion (in Bezug auf die Therapiesicherheit) ohne Arzt-Patienten-Kontakt?</i>	EK*
Therapie AE= aggregierte Evidenz, LLS= Leitliniensynopse, PLS= Primärliteratursuche, EK= Expertenkonsens, * Für diese Schlüsselfragen wurde keine systematische Recherche durchgeführt		Strategie
10.	Ist eine antibiotische Behandlung einer Harnwegsinfektion oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	AE, LLS
11.	Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?	AE, LLS
12.	<i>Welche Kriterien zur Messung des Therapieerfolges sind wichtig?</i>	EK *
13.	Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?	AE, LLS, PLS
14.	Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?	AE, LLS
15.	Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?	AE, LLS
Prävention AE= aggregierte Evidenz, LLS= Leitliniensynopse, PLS= Primärliteratursuche, EK= Expertenkonsens, * Für diese Schlüsselfragen wurde keine systematische Recherche durchgeführt		Strategie
16.	Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?	AE, LLS
17.	Welche nicht medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?	AE, LLS
18.	<i>Wann bedürfen rezidivierende Harnwegsinfektionen einer antibiotischen Langzeitprävention?</i>	EK *
19.	Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?	AE, LLS

Geriatric		Strategie
AE= aggregierte Evidenz, LLS= Leitliniensynopse, PLS= Primärliteratursuche, HWI & ABU= Suche wurde in diese Teilbereiche aufgesplittet		
20. (HWI & ABU)	<u>DIAGNOSTIK</u> : Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich? <small>(¹PLS war für Männer und geriatrische Patienten erforderlich)</small>	AE, PLS ¹
21.	<u>DIAGNOSTIK</u> : Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer HWI erfolgen?	AE, PLS
22. (HWI & ABU)	<u>THERAPIE</u> : Ist eine antibiotische Behandlung einer Harnwegsinfektion oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?	AE, PLS (HWI & ABU)
23.	<u>THERAPIE</u> : Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?	AE, PLS
24.	<u>THERAPIE</u> : Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?	AE, PLS
25.	<u>THERAPIE</u> : Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?	AE, PLS
26.	<u>THERAPIE</u> : Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?	AE, PLS
27.	<u>PRÄVENTION</u> : Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?	AE, PLS
28.	<u>PRÄVENTION</u> : Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?	AE, PLS
29.	<u>PRÄVENTION</u> : Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?	AE, PLS

5. Methodisches Konzept

5.1. Hintergrund

Das methodische Konzept dieser Leitlinienaktualisierung weicht teilweise von der in den Vorgängerversionen ab.

Methodisch wurde diese Leitlinie von UroEvidence der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V., Berlin unterstützt. Neben der Projektleitung war UroEvidence für die Erstellung und Durchführung der Literatursuche, der Selektion der gefundenen Literatur, dem Literaturmanagement und der Bewertung des Evidenzgrades/Risk of Bias verantwortlich.

Basis der Evidenzbewertung waren die Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche, die in zwei Schritten erfolgte:

1. Zunächst wurde die aggregierte Evidenz in der Cochrane Library- und dieses Mal zusätzlich in der KSR Evidence-Datenbank gesucht. Darüber hinaus wurden auf Wunsch der Steuergruppe für die Arbeitsgruppen Diagnostik, Therapie und Prävention erneut qualitativ hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert und im Rahmen einer Leitliniensynopse von UroEvidence aufgearbeitet.
2. Für Schlüsselfragen, bei denen auf Basis der aggregierten Evidenz bzw. der Leitliniensynopse kein ausreichendes und aktuelles Wissen zur Überprüfung und Aktualisierung der Hintergrundtexte und Empfehlungen vorgelegen hat, wurden in einem zweiten Schritt in den Datenbanken Medline und Embase via OVID de Novo Recherchen durchgeführt.

Darüber hinaus erfolgte eine Suche nach Nutzenbewertungen in der Datenbank des IQWiG. Ebenfalls wurden Internetportale bekannter Gesundheitsinstitutionen für zusätzliche Informationen gesichtet (NICE – National Institute for Health and Care Excellence – Evidence search, AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality / EPC Evidence-Based Reports, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss - Bewertungsverfahren) durchsucht. Um Kenntnisse über geplante, noch laufende oder nicht publizierte Studien zu gewinnen, wurden klinische Studienregister überprüft (ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/>; WHO: <https://apps.who.int/trialsearch/>).

Der Zeitraum aller Suchen schloss an das Suchdatum der letzten Leitlinienaktualisierung an (ab Januar 2016 bis zum jeweils genannten Suchzeitpunkt; siehe im weiteren Verlauf) und es wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

5.2. Suche nach aggregierter Evidenz

In Vorbereitung auf die Kick-Off-Veranstaltung am 23.3.2022 wurde für alle Arbeitsgruppen zunächst eine orientierende Suche in der Cochrane Library und in der KSR-Datenbank durchgeführt. Am 25. August 2022 erfolgte die Hauptsuche, um auch die neueste Literatur bei der späteren Extraktion einbeziehen zu können.

Die bereits in Kapitel 4.1 genannten Schlüsselfragen, bildeten die Grundlage der hier erfolgten Suchstrategie.

Beide Datenbanken zusammen ergaben 824 Treffer von denen nach Abzug von 19 Dopplungen, 805 Treffer verblieben.

Mit Hilfe des Covidence-Tools (<https://www.covidence.org/>) erfolgte anschließend ein Titel-Abstract-Screening seitens eines Mediziners und eines Methodikers (4-Augen-Prinzip), sodass final 695 Artikel ausgeschlossen wurden. Genaue Ausschlusskriterien konnten im Rahmen der Covidence-Bearbeitung zu dem Zeitpunkt nicht dokumentiert werden. Nach finaler Überprüfung auf methodische Gesichtspunkte wurden weitere 39 Artikel durch UroEvidence ausgeschlossen. Die verbleibenden 71 Treffer wurden im weiteren Verlauf den entsprechenden Schlüsselfragen zugeordnet, wobei einige Artikel mehreren Schlüsselfragen zugeteilt werden konnten.

Die entsprechenden Artikel sind in dem ausgelagerten **Evidenztabellendokument** zusammengestellt.

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Cochrane Library und KSR sowie die Studiena Auswahl (Abbildung 1: PRISMA) dargestellt.

Cochrane Library (25/08/2022): N= 18

#	Suche: aggregierte Evidenz
1	[mh "Urinary Tract Infections"]
2	"urinary tract infection*":ti,ab,kw
3	cystitis:ti,ab,kw
4	[mh "cystitis"]
5	[mh "pyelonephritis"]
6	pyelonephritis:ti,ab,kw
7	urethritis:ti,ab,kw

#	Suche: aggregierte Evidenz
8	bacteriuri*:ti,ab,kw
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #8
10	#9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2022, in Cochrane Reviews
11	#10 NOT (stroke or transplant* or carcinom* or "knee fracture*" or "renal surgery" or "kidney surgery" or cancer or chlamydia or asthma or sepsis or pneumoniae or calculi or "neuropathic bladder" or lupus or "spinal cord injury" or meningitis or "heart failure" or tumor* or "multiple sclerosis" or "spina bifida" or lung or lymphoma or "bladder extrophy" or Crohn* or rheuma* or arthritis):ti with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Jan 2022, in Cochrane Reviews
12	#11 NOT (child* or adolescent* or adolescence or juvenile* or minors or pe?diatr* or infant*):ti with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Jan 2022, in Cochrane Reviews

KSR-Library (25/08/2022): N= 806

#	Suche: aggregierte Evidenz	Suche
1	"urinary tract infection"	in All text
2	cystitis	in All text
3	pyelonephritis	in All text
4	urethritis	in All text
5	bacteriuri*	in All text
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	in All text
7	#6 Date published: 2016 - 2022	in All text
8	stroke or transplant* or carcinom* or "knee fracture*" or "renal surgery" or "kidney surgery" or cancer or chlamydia or asthma or sepsis or pneumoniae or calculi or "neuropathic bladder" or lupus or "spinal cord injury" or meningitis or "heart failure" or tumor* or "multiple sclerosis" or "spina bifida" or lung or lymphoma or "bladder extrophy" or Crohn* or rheuma* or arthritis	in Title
9	#7 not #8	in All text
10	child* or adolescent* or adolescence or juvenile* or minors or pe?diatr* or infant*	in Title

#	Suche: aggregierte Evidenz	Suche
11	#9 not #10 Date published: 2016 - 2022	in All text

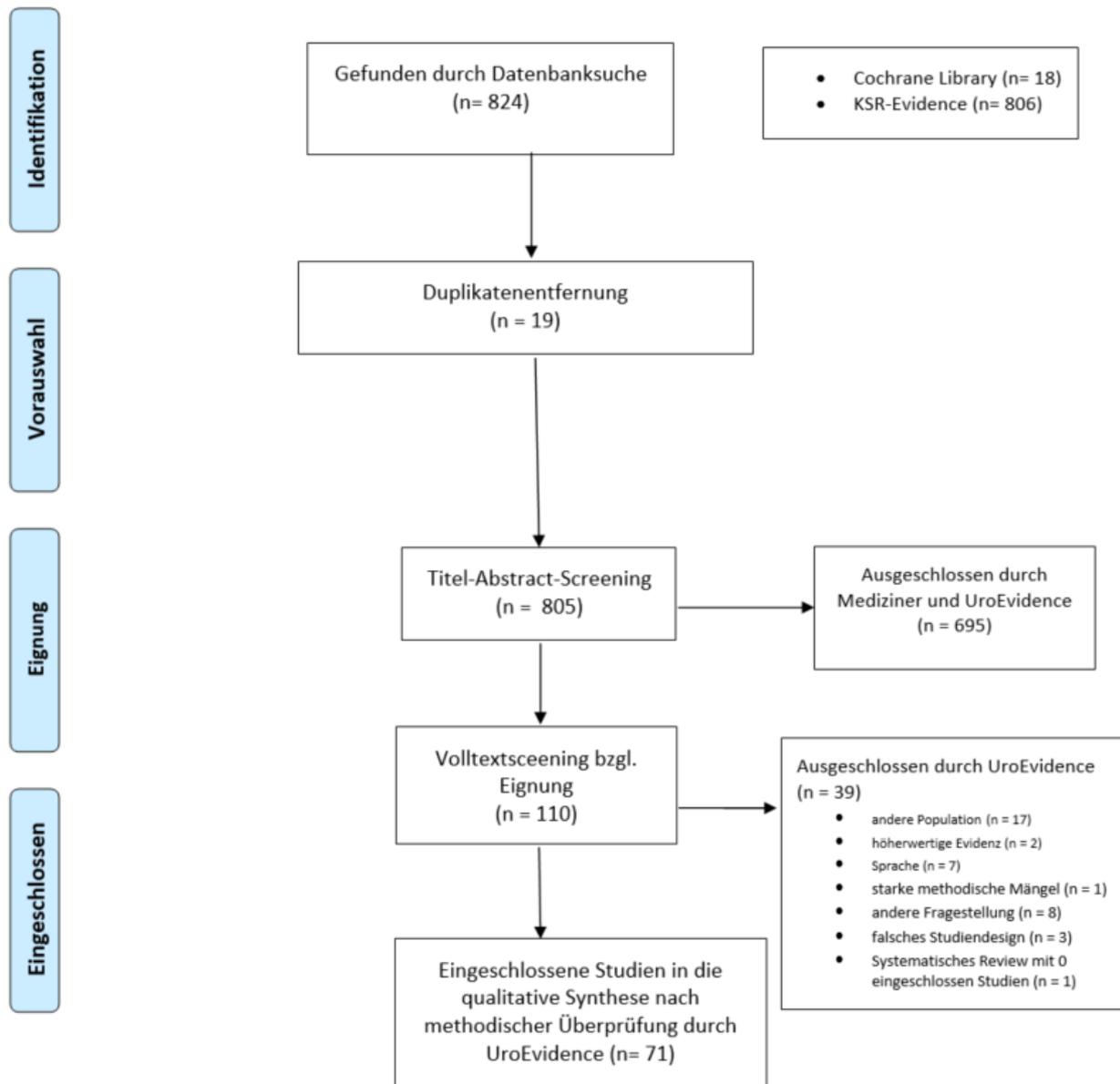


Abbildung 1: PRISMA: Aggregierte Evidenz

Abgesehen von einer Therapie-Schlüsselfrage (siehe Kapitel 4.1) konnte für die Arbeitsgruppen Therapie und Prävention durch die Suche nach aggregierter Evidenz ein ausreichendes und aktuelles Wissen zur

Überprüfung und Aktualisierung der Hintergrundtexte und Empfehlungen ermittelt werden, sodass im Gegensatz zu den übrigen Arbeitsgruppen keine weitere Primärliteratursuche erfolgen musste.

Im Folgenden sind neben den durch die aggregierte Evidenz *komplett* abgedeckten Schlüsselfragen, ebenfalls die Studienauswahl (Abbildung 2 bis 8: PRISMA) dargestellt. Basis der eingeschlossenen Treffer ist die Suchstrategie für die aggregierte Evidenz (siehe Beginn dieses Kapitels).

AG Therapie

- Ist eine antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?
- Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
- Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?
- Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?

AG Prävention

- Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?
- Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender Harnwegsinfektionen?
- Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?

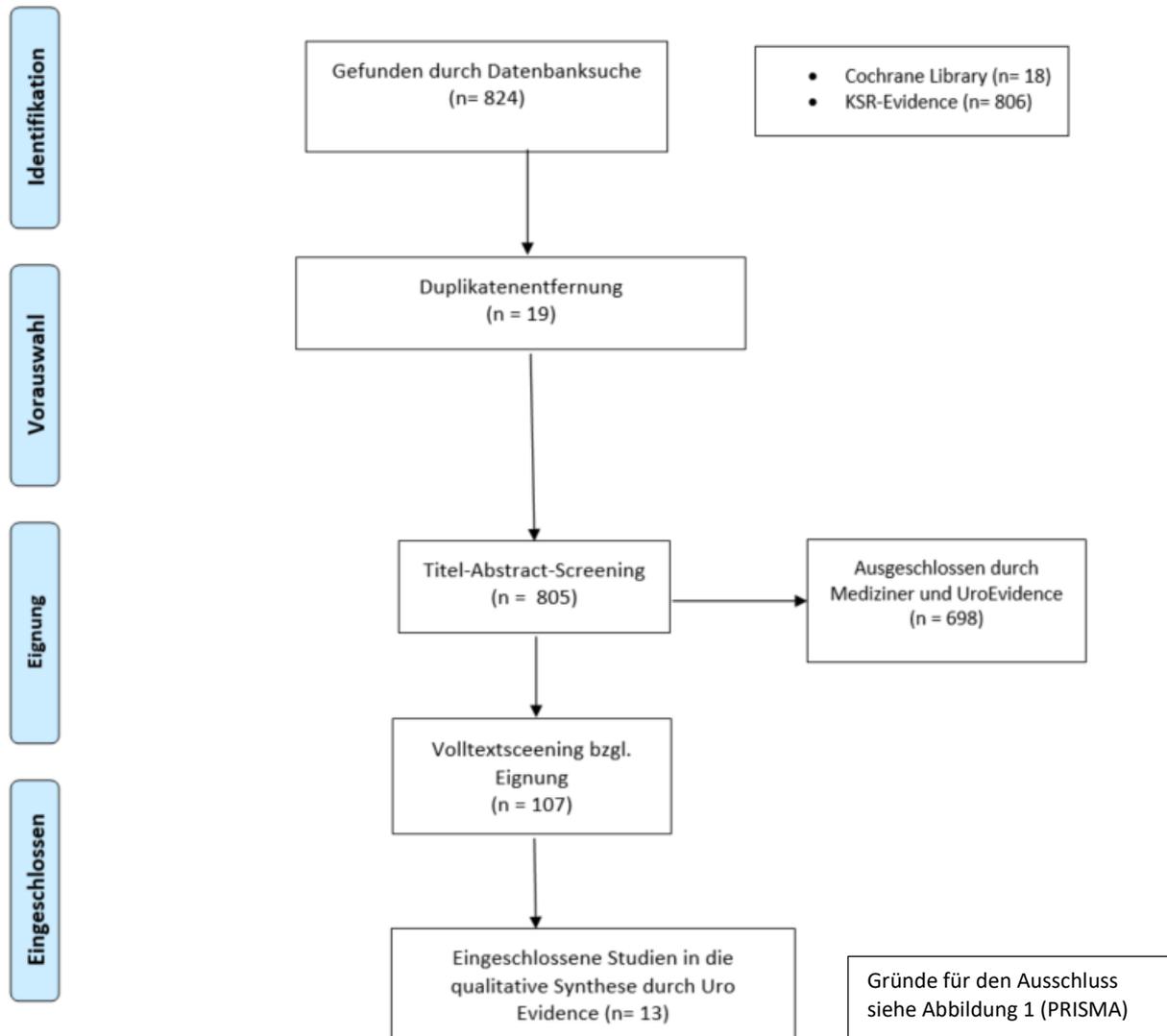


Abbildung 2: PRISMA: AG-Therapie: antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie

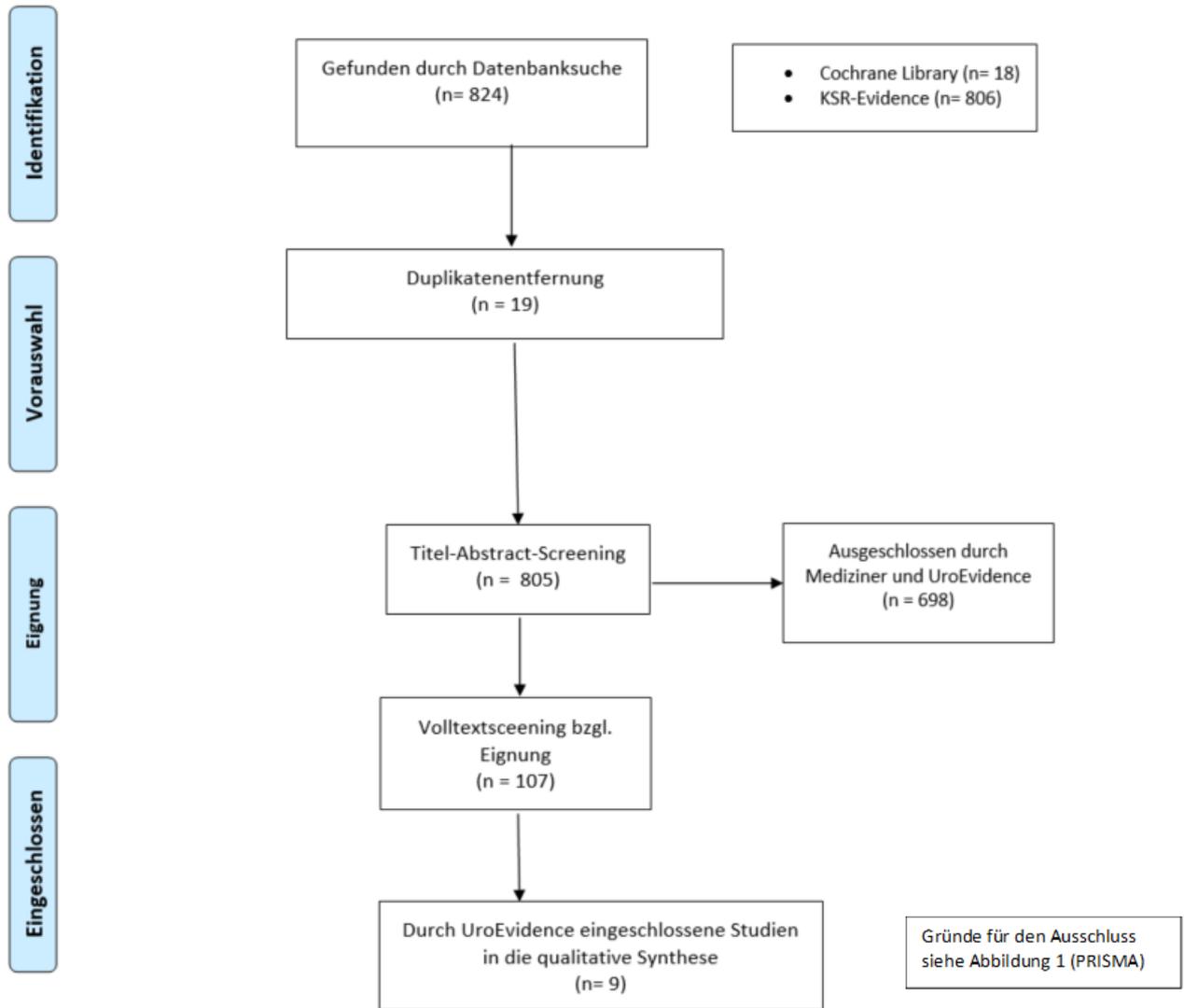


Abbildung 3: PRISMA: AG-Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion

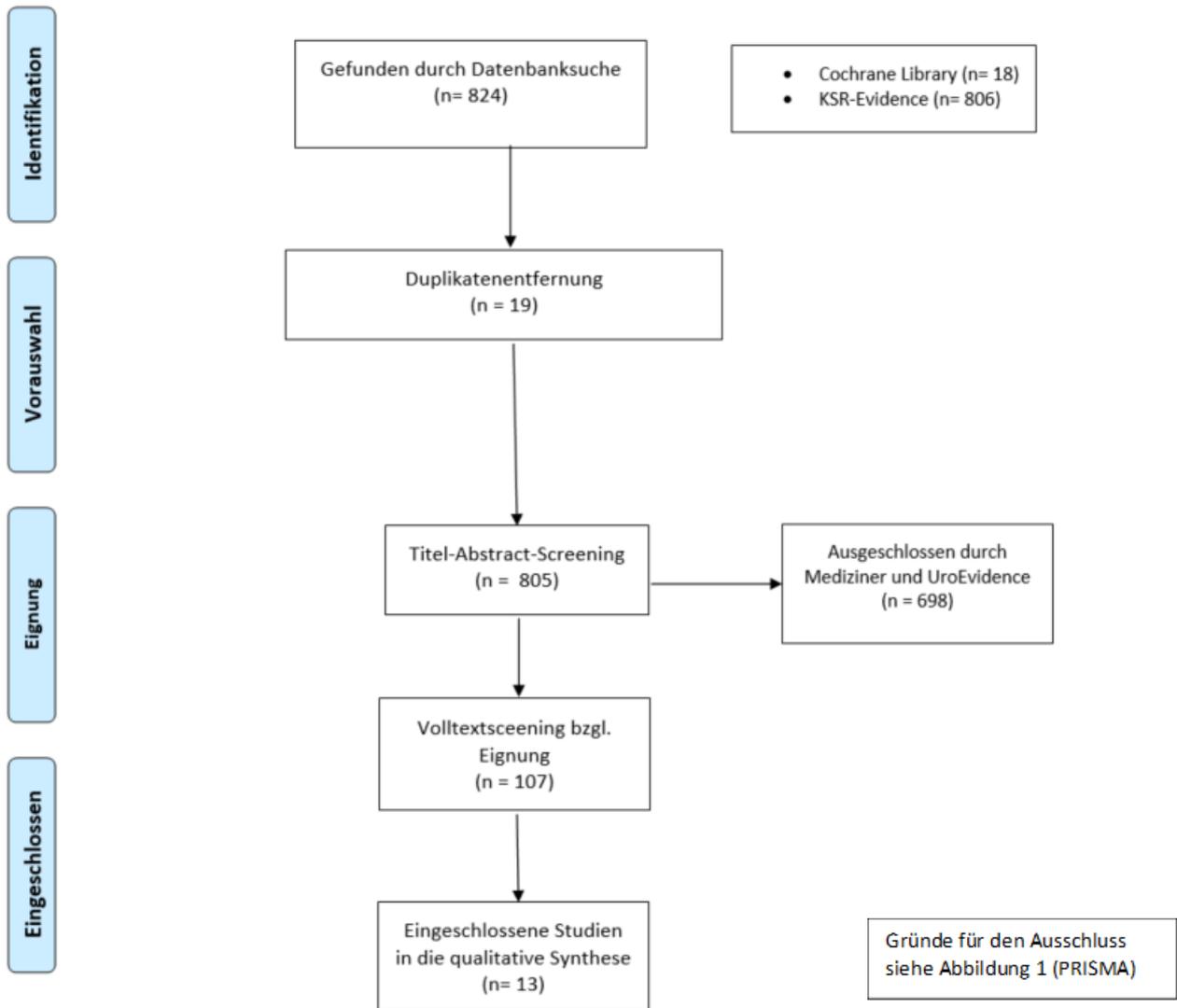


Abbildung 4: PRISMA: AG-Therapie: Antibiotika für Behandlung der unkomplizierten Zystitis

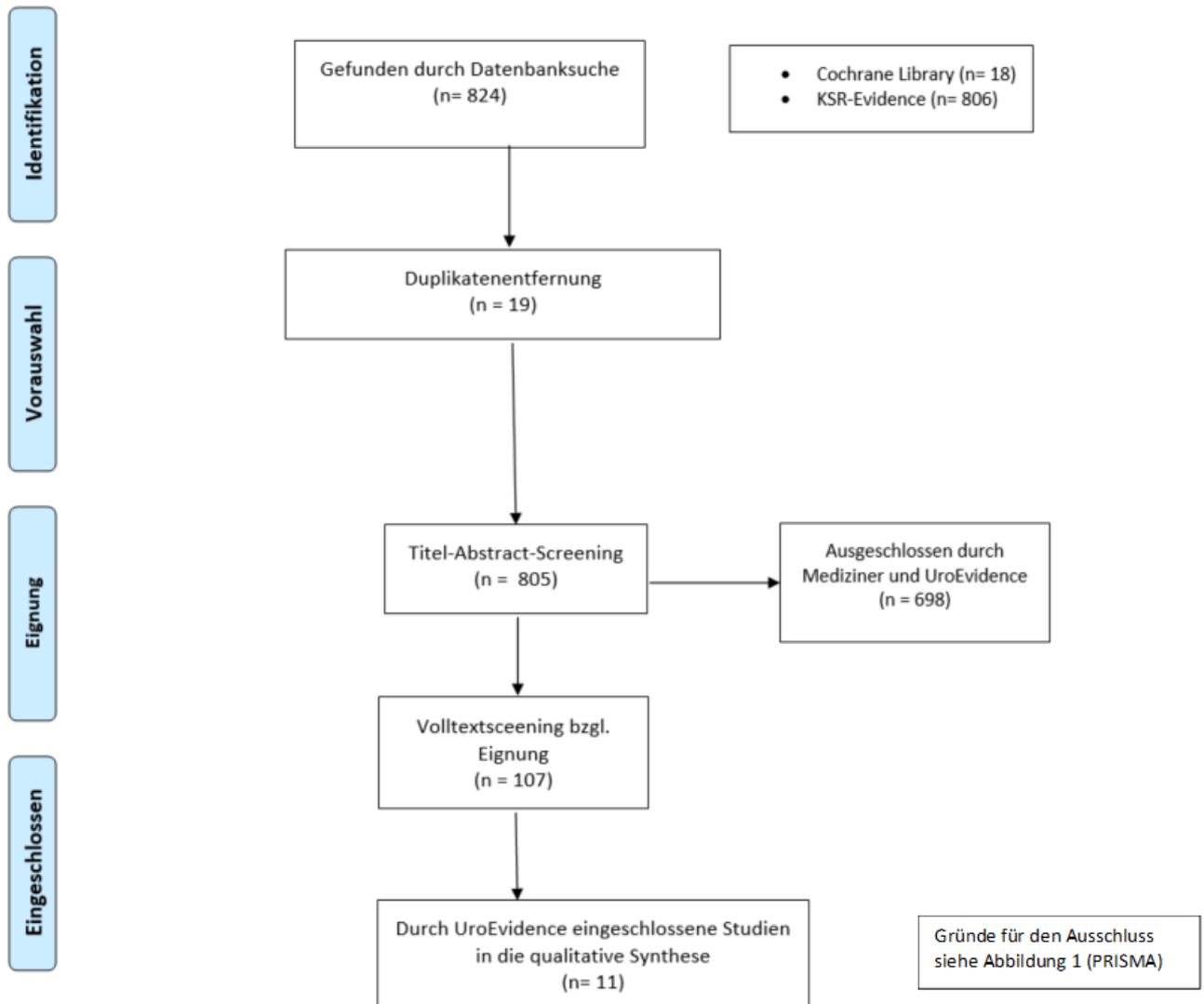


Abbildung 5: PRISMA: AG-Therapie: Antibiotika für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis

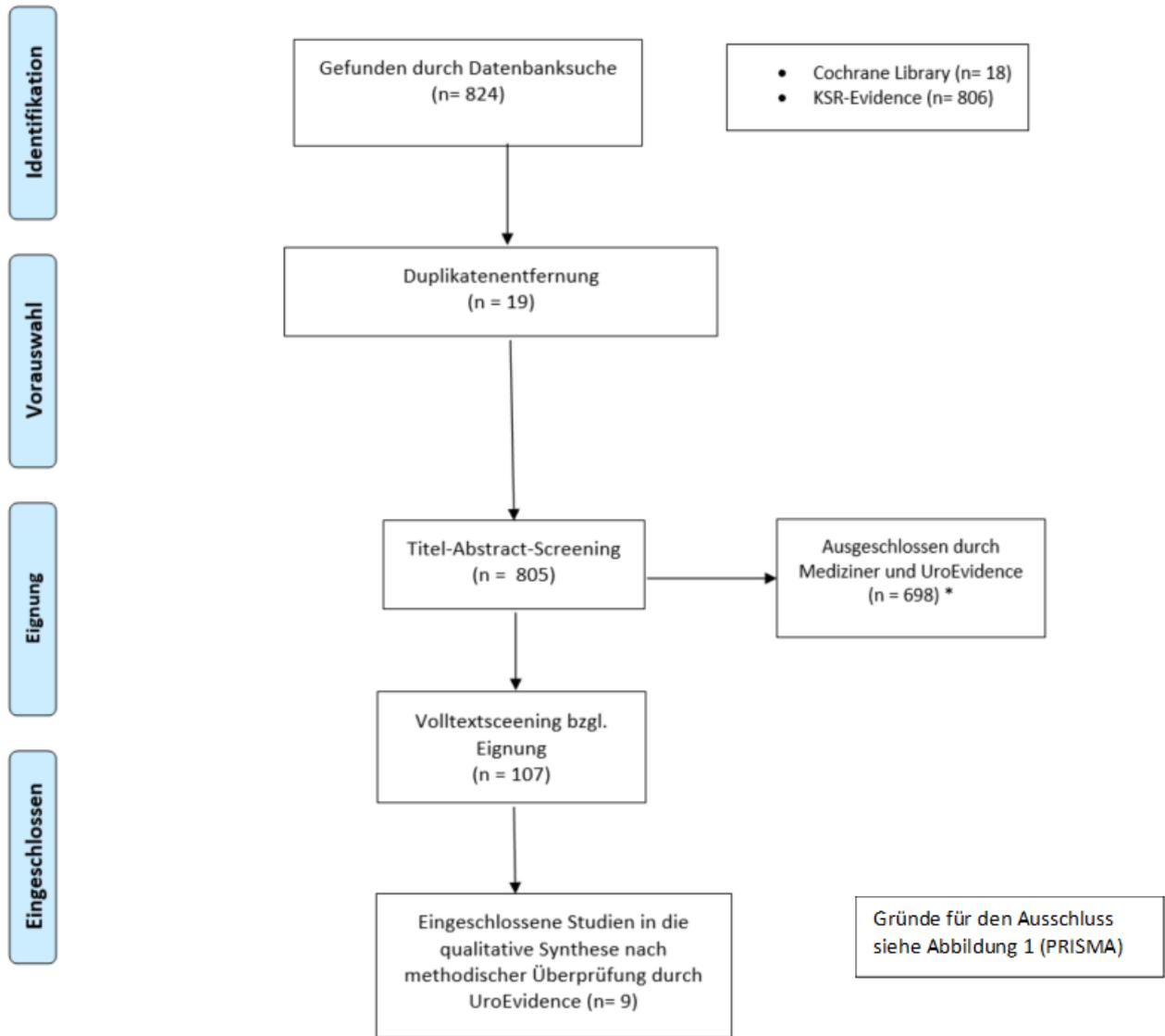


Abbildung 6: PRISMA: AG-Prävention: nicht-medikamentösen Maßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen

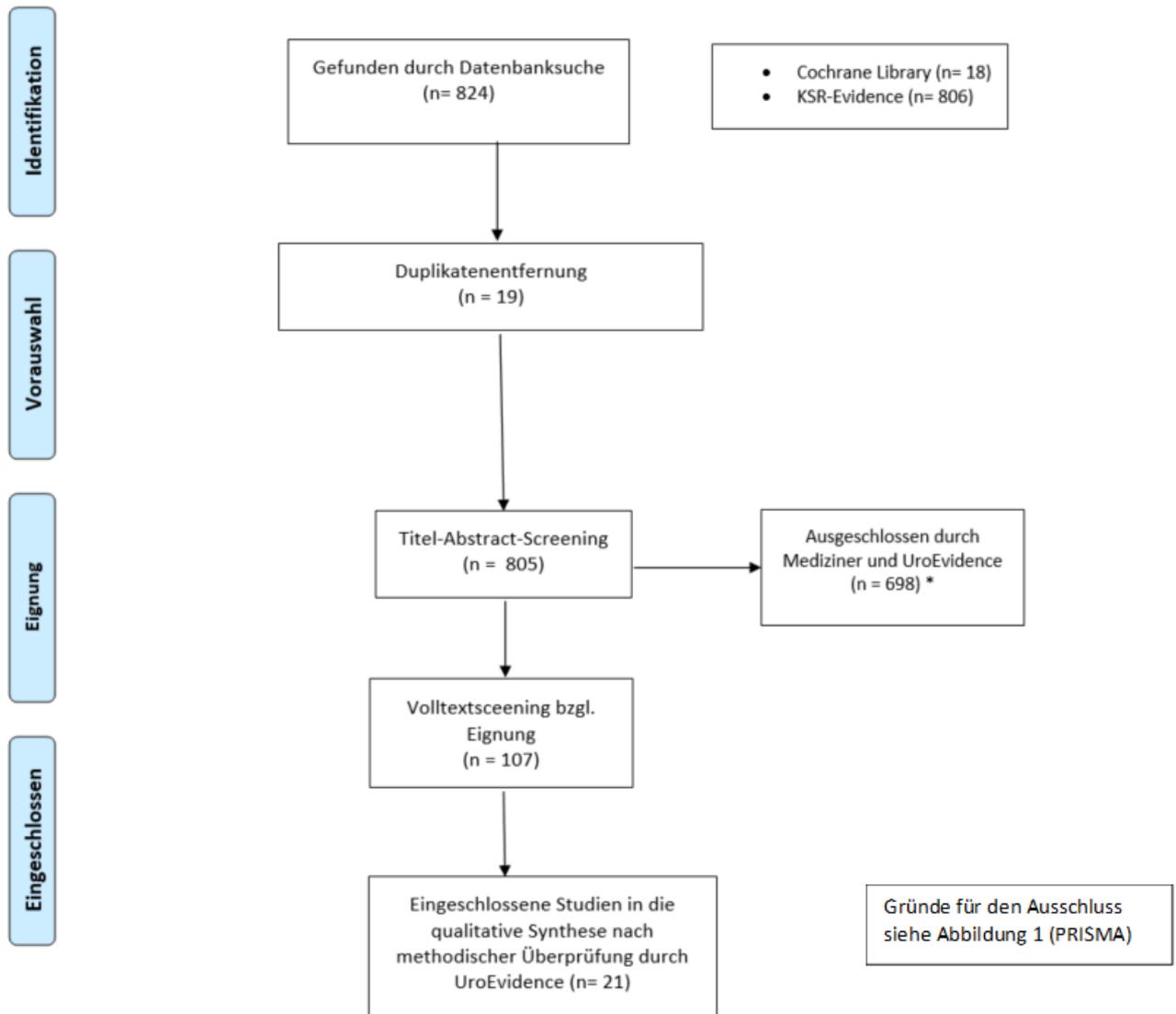


Abbildung 7: PRISMA: AG-Prävention: medikamentösen Maßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen

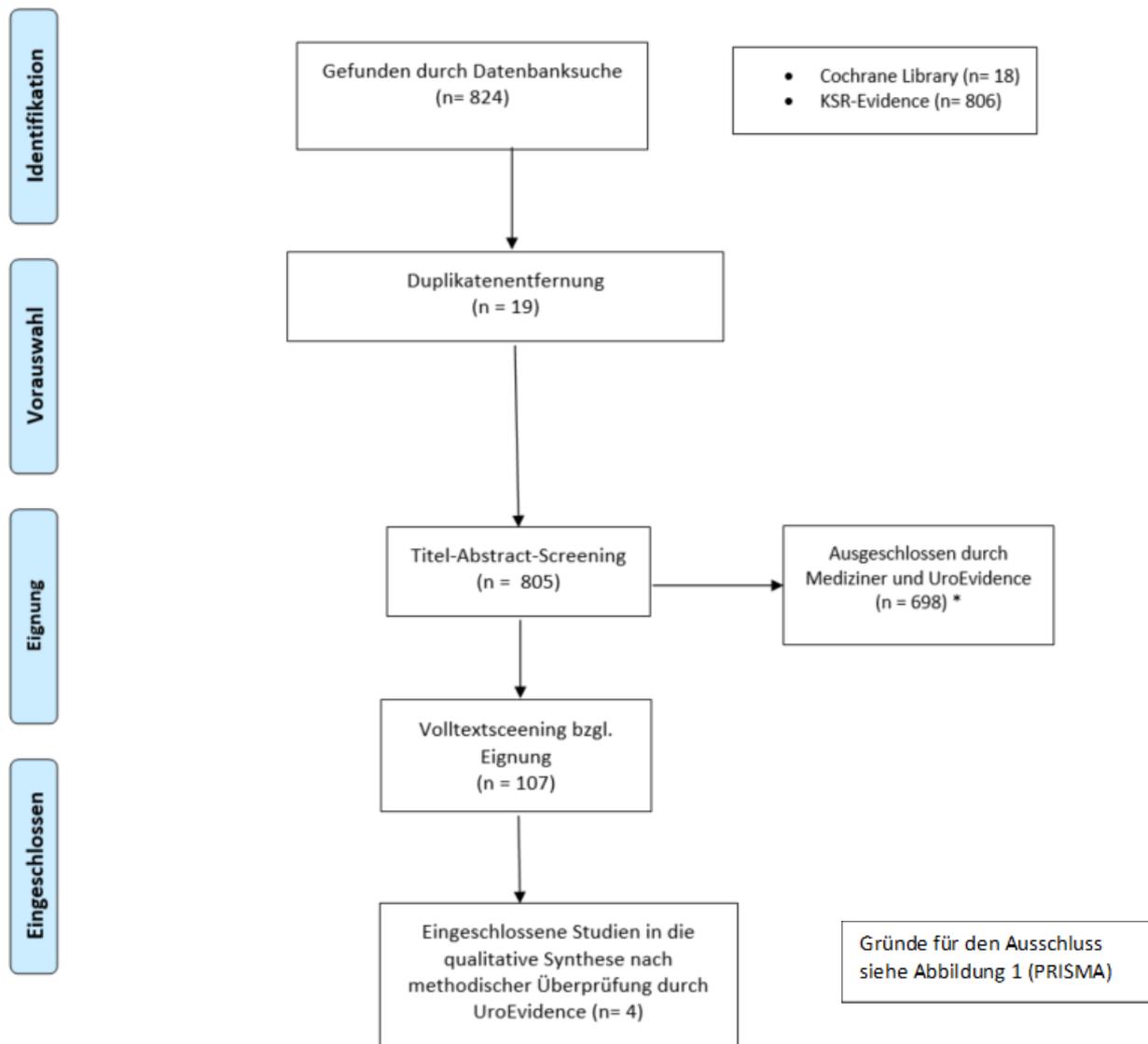


Abbildung 8: PRISMA: AG-Prävention: geeignete Antibiotika zur Langzeitprävention

5.3. Leitlinien-Synopse

Aus themenbezogenen Leitlinien, die als qualitativ hochwertig identifiziert werden, können Empfehlungen adaptiert werden und in der deutschen Leitlinie Anwendung finden. Die bestehende Evidenz zum Thema kann dann übernommen werden, sodass eine neue Suche und Aufarbeitung umgangen werden kann. Nach erster Sichtung erfolgte eine standardisierte und transparente Qualitätsbewertung für diese potenziell in Frage kommenden sogenannten Quellleitlinien.

Die Suche nach publizierten internationalen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der Harnwegsinfektionen orientierte sich an der Leitlinien-Suche

aus den vorherigen Versionen zu dieser S3-Leitlinie.

Der Suchzeitraum lag zwischen Januar 2016 bis 7. Februar 2022 (je nach Datenbank und Webseite *bis zum*). Eingeschlossen wurden internationale Leitlinien zum Thema unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Aufgrund der Sprachbarriere wurden nur deutsch- und englischsprachige Publikationen berücksichtigt. Es wurden die unten aufgeführten Datenbanken und Websites einzelner fachübergreifender und fachspezifischer nationaler und internationaler Institutionen und Gesellschaften durchsucht. Je nach technischer Möglichkeit der Suchoberfläche wurden die Suchbegriffe „Harnwegsinfekte, Blasenentzündung, Nierenbeckenentzündung, Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis“ verwendet, um aktuelle und relevanten Leitlinien zu ermitteln.

Die Leitlinienselektion, die Datenextraktion, die Bewertung durch entsprechende Tools (siehe Tabelle 10) sowie die Interpretation der Ergebnisse wurden von UroEvidence durchgeführt. Bei Unklarheiten bezüglich der Leitlinienselektion oder der Datenextraktion wurde eine weitere Mitarbeiterin hinzugezogen.

Leitlinien-Datenbanken:

- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://www.g-i-n.net>)

Webseiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Organisationen:

- European Association of Urology (EAU) (<https://uroweb.org/guidelines>)
- National Health Service (NHS) (<https://www.nhs.uk/>)
- Government information (GOV.UK) (<https://www.gov.uk/>)
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>)
- Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft e. V. (AWMF) (<https://www.awmf.org/>)

Identifizierte Leitlinien wurden vor der Bewertung (siehe Kapitel 5.8) berücksichtigt, wenn sie alle der folgenden Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie erfüllten:

- Systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur
- Die Mehrheit der Empfehlungen ist mit Literaturzitaten belegt.
- Bei der Mehrheit der Empfehlungen ist eine Evidenz -und/oder Empfehlungseinstufung (Evidenzlevel und/oder Empfehlungsgrad) angegeben.

Tabelle 6: Übersicht der Treffer aus den Datenbanken und Websites vor der AGREE2-Bewertung

Datenbank	Suchwörter	Ausschlussgründe	Anzahl der finalen Treffer	Anzahl der finalen Treffer Nach AGREE2
AWMF https://www.awmf.org/ Suchdatum: 7.02.2022	Harnwegsinfekte, Blasenentzündung, Nierenbeckenentzündung, Pyelonephritis	Gesamt (n= 5) Ausschluss: falsches Thema (n=2), eigene Leitlinie (n= 1), Dopplung (n= 1)	1	1
EAU https://uroweb.org/guidelines Suchdatum: 7.02.2022	Unter Rubrik der "Guidelines": Urological infection	Gesamt (n= 1) (Im Verlauf erfolgten Aktualisierungen der EAU-Leitlinie. In dieser Synopse wurde final die aktuellste Version der EAU-Leitlinie eingearbeitet und verwendet)	1	1
G-I-N http://www.g-i-n.net Suchdatum: 7.02.2022	Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis	Gesamt (n= 10) Ausschluss: unzureichende Methodik/Design (n=2), eigene Leitlinie (n= 1)	7	6
GOV.UK https://www.gov.uk/ Suchdatum: 7.02.2022	Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis	Gesamt (n= 3) Ausschluss: unzureichende Methodik/Design (n=3)	0	0
NHS https://www.nhs.uk/ Suchdatum: 7.02.2022	Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis	Gesamt (n= 3) Ausschluss: anderes Thema (n=1), Dopplungen (n= 2)	0	0
NICE http://www.nice.org.uk/ Suchdatum: 7.02.2022	Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis	Gesamt (n= 6) Ausschluss: unzureichende Methodik/Design (n=2), Dopplungen (n= 4)	0	0
SIGN http://www.sign.ac.uk Suchdatum: 7.02.2022	Pyelonephritis, Urinary tract infection, urological infections, Cystitis	Gesamt (n= 1) Ausschluss: Dopplungen (n= 1)	0	0
FINAL			9	8

Ergebnisse

Die Recherche ergab 29 potenziell relevante Treffer. Wurden innerhalb des Suchzeitraums mehrere Publikationen der gleichen Leitlinie gefunden, erfolgte die Auswahl des aktuellsten Dokumentes.

Nach Sichtung der Leitlinienvolltexte wurden 8 Duplikate und 12 Treffer ausgeschlossen. Im Anschluss an die AGREE2-Bewertung [1] (siehe Kapitel 5.8), die durch 2 unabhängige Methodikerinnen von UroEvidence erfolgt ist, wurden von den verbleibenden 9 Treffern, 8 Leitlinien eingeschlossen (siehe PRISMA 9).

Die relevanten Informationen der eingeschlossenen Leitlinien wurden in Evidenztabellen extrahiert (siehe **Evidenztabellendokument**). Dabei wurden sowohl das Evidenzlevel als auch der Empfehlungsgrad übernommen.

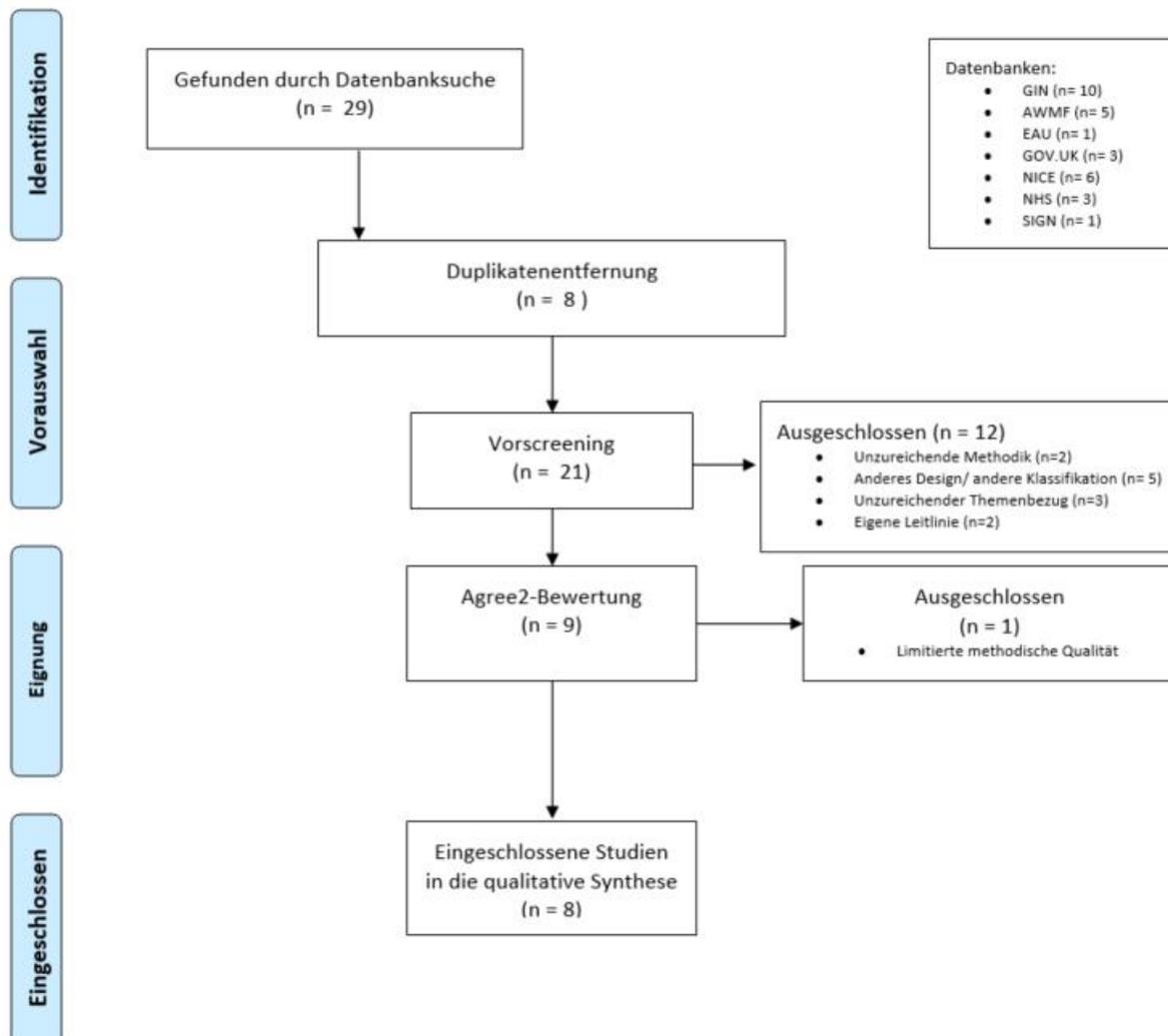


Abbildung 9: PRISMA - Leitliniensynopse

5.4. Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und Primärstudien

Im zweiten Schritt erfolgte die Suche nach Publikationen für die Schlüsselfragen (SF), bei denen auf Basis der aggregierten Evidenz (inklusive einer erfolgten Leitliniensynopse), kein ausreichendes und aktuelles Wissen zur Überprüfung und Aktualisierung der Hintergrundtexte und Empfehlungen vorgelegen hat. Eingeschlossen wurden systematische Reviews und Metaanalysen deutscher und englischer Sprache ab 2016. Lediglich bei der AG-Geriatrie wurden zusätzlich RCTs berücksichtigt (s. Seite 31).

Durchsucht wurden die Datenbanken Embase und Medline.

Zum Ausschluss von Kindern und Jugendlichen sowie zum Einschluss der geriatrischen Patienten wurden validierte OVID-Medline Filter von der Canadian Health Libraries Association [2] verwendet:

- **Kinder** (OVID Medline) [3]: (child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
- **Jugendliche** (OVID Medline) [4]: (teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
- **Geriatrische Personengruppe** (OVID Medline) [5]: (aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/

Bei 5 Schlüsselfragen (Epidemiologie SF1 und SF2, Diagnostik SF1 für die geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten, Geriatrie Therapie SF1), in denen jeweils auf Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie im Rahmen der Primärliteratursuche Bezug genommen wurde, wurden zwei verschiedene, nicht validierte Filter für die beiden Krankheitsterme eingesetzt, um eine möglichst genaue Treffsicherheit zu erhalten:

- **Harnwegsinfektionen:** exp Urinary Tract Infections/ or urinary tract infection*.tw,kw. or uti.tw,kf or exp Cystitis/ or cystitis.tw,kf. or exp Urethritis/ or Urethritis.tw,kf. or exp Pyelonephritis/ or pyelonephritis.tw,kf. or/1-9
- **Asymptomatische Bakteriurie:** exp bacteriuria/ or bacteriuria*.tw,kf. or asymptomatic.tw,kf. or 1 or 2

Die besagten Suchstrategien dieser 5 Schlüsselfragen werden hier exemplarisch als Suche für die Harnwegsinfektionen oder die asymptomatische Bakteriurie abgebildet. Die Suchen wurden aber identisch für beide Krankheitsterme durchgeführt. Final eingeschlossene Treffer wurden für beide Begriffe *gemeinsam* in einer Evidenztabelle abgebildet.

Aufgrund ausreichend gelieferter Evidenz durch die Leitliniensynopse und der Suche nach aggregierter Evidenz, wurde sich mit den Arbeitsgruppen darauf geeinigt, für die Evidenztabelle nur die höchste Evidenz (Metaanalysen und/oder systematische Reviews hoher Qualität) einzuschließen. Das galt ebenfalls für die *therapeutischen Interventionsstudien*, für die zunächst RCTs berücksichtigt werden sollten. Desgleichen waren bei der AG Diagnostik hinsichtlich Fragen zur *diagnostischen Genauigkeit* ursprünglich Kohortenstudien geplant, aber auch hier konnte die jeweils höchste Evidenz herangezogen werden. Die Berücksichtigung einer niedrigeren Evidenz hatte bei den überwiegenden Primärliteratursuchen zudem eine zu hohe Trefferquote zur Folge gehabt. Lediglich bei der AG-Geriatrie mussten aufgrund der geringen Anzahl von Studien mit der höchsten Evidenz, ebenfalls bei den meisten Primärliteratursuchen zusätzlich RCTs mit herangezogen werden.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten:

- Patientenkollektiv: erwachsene nicht-geriatrische und geriatrische Patienten. Bei der letzten Zielgruppe wurden zudem Katheterträger berücksichtigt, da die geriatrische Population häufig davon betroffen ist.
- Studiendesign: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, bei der geriatrischen Population zudem randomisierte kontrollierte Studien
- Berücksichtigung von Artikeln in deutscher und englischer Sprache
- Ausschluss von Tierversuchen
- Berücksichtigung nur von Arbeiten mit publizierten Abstracts
- In den Suchen wurden Kinder explizit ausgeschlossen

Die Auswahl der zu extrahierenden Treffer erfolgte in den Arbeitsgruppen (AGs) und durch UroEvidence, d. h. Titel und Abstract wurden in einem Vier-Augen-Prinzip durch einen Kliniker und einen Methodiker auf Relevanz geprüft. Im Anschluss an das Screening wurden die ausgewählten Texte durch UroEvidence methodisch geprüft, ein- bzw. ausgeschlossen und mit den jeweiligen Tools bewertet (Tools siehe Kapitel 5.8).

Für jede Schlüsselfrage der jeweiligen Arbeitsgruppen wurden von UroEvidence Evidenztabelle angefertigt, in denen die final eingeschlossenen Studien dargestellt wurden (siehe **Evidenztabelle**).

AG Epidemiologie

Für die Arbeitsgruppe Epidemiologie wurde aufgrund unzureichender Evidenz die Primärliteratursuche in den Datenbanken Medline und Embase zu den folgenden Schlüsselfragen und Zeitpunkten durchgeführt:

- Welche Erreger sind für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie verantwortlich?
 - HWI: Embase: 24.8.2022 – Medline: 27.7.2022
 - ABU: Embase: 24.8.2022 – Medline: 28.7.2022
- Wie ist die Resistenzsituation der Erreger für die Harnwegsinfektionen (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie im Geltungsbereich der Leitlinie?
 - HWI: Embase: 24.8.2022 – Medline: 5.10.2022
 - ABU: Embase: 5.10.2022 – Medline: 27.10.2022

Embase & Medline (via OVID): verantwortliche Erreger HW und ABU

Bei der ersten Schlüsselfrage wurde hinsichtlich der asymptomatischen Bakteriurie im Gegensatz zu den Harnwegsinfektionen bei der Suche explizit Europa mit eingeschlossen, da durch die Eingrenzung auf Österreich, Schweiz und Deutschland bei diesem Krankheitsterm ansonsten zu wenig Treffer zu verzeichnen gewesen wären (vergleiche folgende Suchstrategien „verantwortliche Erreger HWI“ – Zeile 20-21 und „verantwortliche Erreger ABU – Zeile 15-16).

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 10: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: verantwortliche Erreger HWI
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/

7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp Bacteria/ or exp Uropathogenic Escherichia coli/ or exp Drug Resistance, Multiple/ or exp Age Factors/ or exp Cross Infection/ or exp Epidemiology/ or exp Community-Acquired Infections/ or exp Prevalence/ or exp Incidence/ or exp microbiology/
12	(bacteria* or antibacterial or anti-bacterial or agent* or pathogen* or escherichia coli or pathogen* or resistance* or age* or enterobacteriaceae or epidem* or community acquir* or prevalen* or inciden* or microbiol*).tw,kf.
13	(gramnegative* or gram-negative* or gram-positive* or grampositive*).tw,kf.
14	or/11-13
15	10 and 14
16	exp animals/ not humans/
17	15 not 16
18	("34348646" or "34339776" or "31532050" or "26694621" or "35208757").ui.
19	17 and 18
20	exp germany/ or exp austria/ or exp switzerland/
21	(german* or austrian* or switzerland or swiss).tw,kf.
22	20 or 21
23	17 and 22
24	limit 23 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
25	randomized controlled trial.pt.
26	controlled clinical trial.pt.
27	randomi?ed.ab.
28	placebo.ab.
29	drug therapy.fs.
30	randomly.ab.
31	trial.ab.

32	groups.ab.
33	search*.tw.
34	meta analysis.mp,pt.
35	review.pt.
36	or/25-35
37	24 and 36

#	Suche: verantwortliche Erreger ABU
1	exp bacteriuria/
2	bacteriuria*.tw,kf.
3	asymptomatic.tw,kf.
4	1 or 2
5	3 and 4
6	exp Bacteria/ or exp Uropathogenic Escherichia coli/ or exp Drug Resistance, Multiple/ or exp Age Factors/ or exp Cross Infection/ or exp Epidemiology/ or exp Community-Acquired Infections/ or exp Prevalence/ or exp Incidence/ or exp microbiology/
7	(bacteria* or antibacterial or anti-bacterial or agent* or pathogen* or escherichia coli or pathogen* or resistance* or age* or enterobacteriaceae or epidem* or community acquir* or prevalen* or inciden* or microbiol*).tw,kf.
8	(gramnegative* or gram-negative* or gram-positive* or grampositive*).tw,kf.
9	or/6-8
10	5 and 9
11	exp animals/ not humans/
12	10 not 11
13	("34348646" or "34339776" or "31532050" or "26694621" or "35208757").ui.
14	12 and 13
15	exp europe/
16	(europ* or german* or austrian* or switzerland or swiss).tw,kf.
17	15 or 16

18	12 and 17
19	limit 18 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
20	randomized controlled trial.pt.
21	controlled clinical trial.pt.
22	randomi?ed.ab.
23	placebo.ab.
24	drug therapy.fs.
25	randomly.ab.
26	trial.ab.
27	groups.ab.
28	search*.tw.
29	meta analysis.mp,pt.
30	review.pt.
31	or/20-30
32	19 and 31

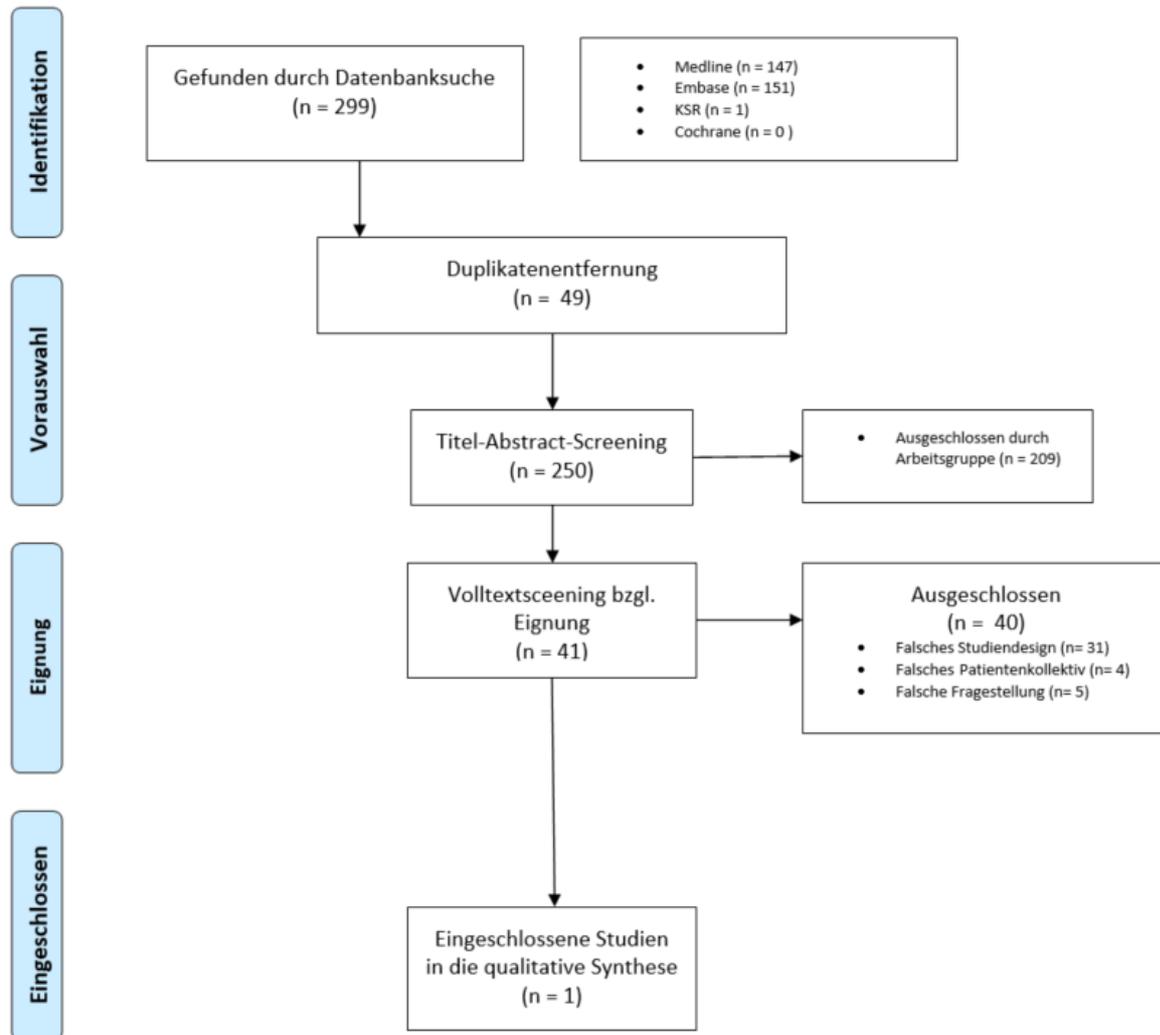


Abbildung 10: PRISMA: AG-Epidemiologie: verantwortliche Erreger HWI und ABU

Embase & Medline (via OVID): Resistenzsituation der Erreger für HWI oder ABU

Eine identische Suche mit zwei verschiedenen Filtern für die Krankheitsterme Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie, wurde auch an dieser Stelle durchgeführt (siehe Anmerkung auf Seite 30).

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studiauswahl (Abbildung 11: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: Resistenzsituation der Erreger für HWI oder ABU
1	exp Urinary Tract Infections/

2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp Bacteria/
12	bacteria*.tw,kf.
13	(gram-negative* or gramnegative* or gram-positive* or grampositive*).tw,kf.
14	exp drug resistance, microbial/
15	(microbial drug resistan* or pathogen*).tw,kf.
16	or/11-15
17	10 and 16
18	exp animals/ not humans/
19	17 not 18
20	("32282274" or "32133087" or "32283258" or "29991911" or "32747356" or "32321329").ui.
21	19 and 20
22	exp germany/ or exp austria/ or exp switzerland/
23	(german* or austrian* or switzerland or swiss).tw,kf.
24	22 or 23
25	19 and 24
26	limit 25 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
27	randomized controlled trial.pt.

28	controlled clinical trial.pt.
29	randomi?ed.ab.
30	placebo.ab.
31	drug therapy.fs.
32	randomly.ab.
33	trial.ab.
34	groups.ab.
35	search*.tw.
36	meta analysis.mp,pt.
37	review.pt.
38	or/27-37
39	26 and 38

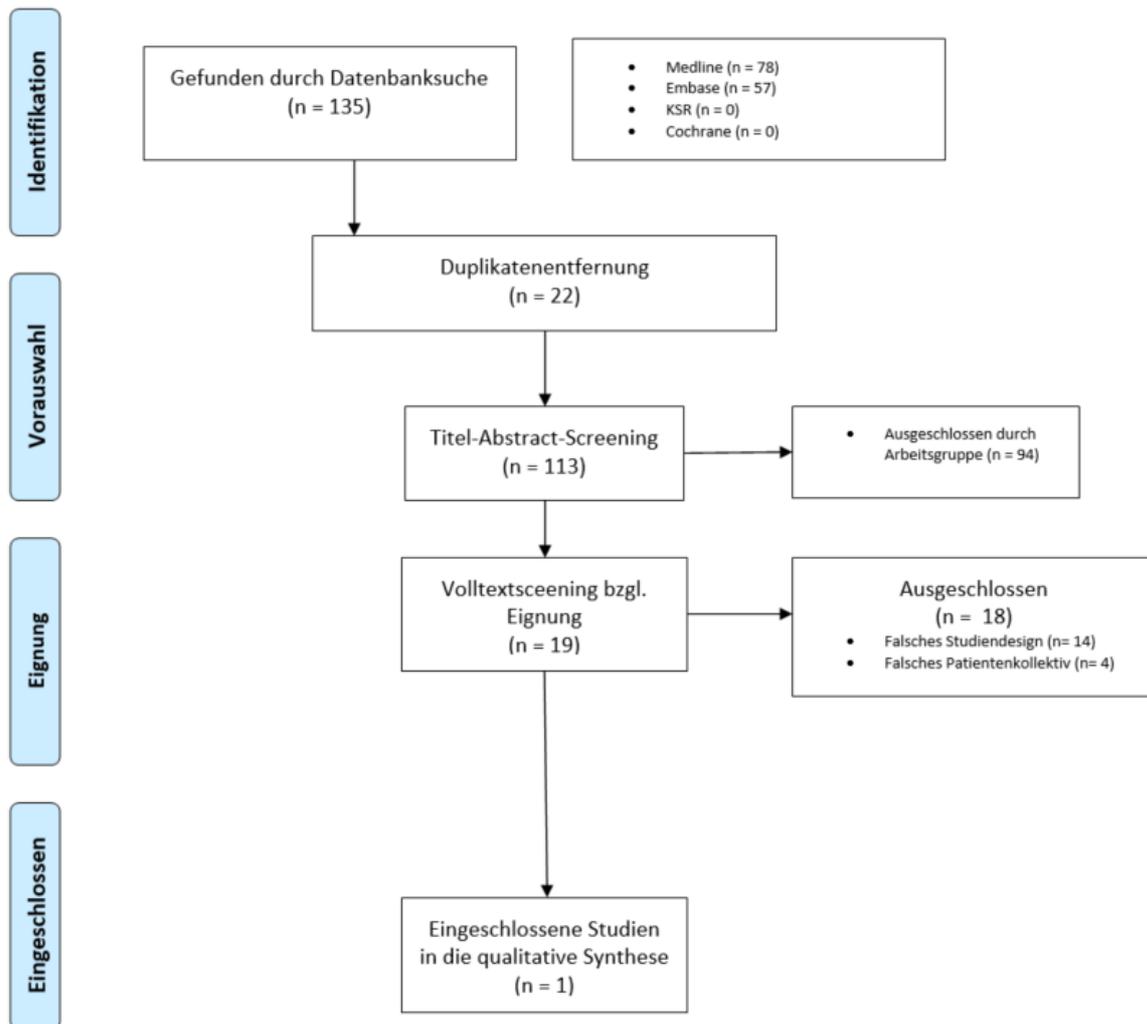


Abbildung 11: PRISMA: AG-Epidemiologie: Resistenzsituation der Erreger für HWI oder ABU

AG Diagnostik

Für die Arbeitsgruppe Diagnostik wurde aufgrund unzureichender Evidenz die Primärliteratursuche in den Datenbanken Medline und Embase zu den folgenden Schlüsselfragen und Suchzeitpunkten durchgeführt:

- Welche Untersuchungen sind zur Diagnose einer Harnwegsinfektion (akute Zystitis, Pyelonephritis) oder der asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?
 - HWI: Nicht-geriatrische Patienten: Embase: 26.8.2022, Medline: 7.9.2022

- HWI: Geriatrische Patienten: Embase: 26.8.2022;
Medline: 13.9.2022
 - ABU: Nicht-geriatrische Patienten: Embase: 26.8.2022;
Medline: 21.7.2022
 - ABU: Geriatrische Patienten: Embase:26.8.2022;
Medline: 13.9.2022
- Wie sollte die Uringewinnung für die Diagnose einer HWI erfolgen?
 - Nicht-geriatrische Patienten: Embase: 15.9.2022,
Medline: 15.9.2022
 - Geriatrische Patienten: Embase: 15.9.2022;
Medline: 6.10.2022

Embase & Medline (via OVID): Diagnostik HWI und ABU

Eine identische Suche mit zwei verschiedenen Filtern für die Krankheitsterme Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie, wurde auch an dieser Stelle durchgeführt (siehe Anmerkung auf Seite 30).

Bei dieser Schlüsselfrage wurden sowohl bei der Suche für die geriatrischen als auch für die der nicht-geriatrischen Patienten bei der finalen Suche für *Harnwegsinfektionen*, lediglich Metaanalysen oder systematische Reviews in die Suche übernommen, da die Trefferanzahl ansonsten für beide Gruppen zu hoch gewesen wäre.

Im Folgenden sind daher die Suchstrategien für HWI und ABU für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 12 und 13: PRISMA) für die Gruppe der **geriatrischen** (HWI: Zeile 30; ABU: Zeile: 27) und **nicht-geriatrischen Patienten** (HWI: Zeile 34; ABU: Zeile: 31) dargestellt.

#	Suche: (nicht-)geriatrische Patienten: Diagnostik HWI
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/

7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ or exp Reagent Kits, Diagnostic/ or exp reagent strips/ or exp mass screening/ or exp flow cytometry/ or exp urinalysis/ or exp point-of-care-testing/ or exp Point-of-Care Systems/
12	(diagnos* or techni* or procedure* or reagent kit* or strip* or screen* or flow cytometr* or urin* or urinalys* or dipstick* or near-patient test*).tw,kf.
13	(point-of-care adj (test* or system*)).tw,kf.
14	11 or 12 or 13
15	10 and 14
16	exp animals/ not humans/
17	15 not 16
18	("31783801" or "26863357" or "27806709" or "29627196" or "30872538" or "31550037").ui.
19	17 and 18
20	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
21	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
22	20 or 21
23	17 not 22
24	limit 23 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
25	meta analysis.mp. or search*.tw. or review.pt.
26	24 and 25
27	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or

	octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
28	26 and 27
29	limit 28 to conference abstracts
30	28 not 29
31	(man or men or male*).tw,kf.
32	26 and 31
33	limit 32 to conference abstracts
34	32 not 33

#	Suche: (nicht-)geriatrische Patienten: Diagnostik ABU
1	exp bacteriuria/
2	bacteriuria*.tw,kf.
3	asymptomatic.tw,kf.
4	1 or 2
5	3 and 4
6	exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ or exp Reagent Kits, Diagnostic/ or exp reagent strips/ or exp mass screening/ or exp flow cytometry/ or exp urinalysis/ or exp point-of-care-testing/ or exp Point-of-Care Systems/
7	(diagnos* or techni* or procedure* or reagent kit* or strip* or screen* or flow cytometr* or urin* or urinalys* or dipstick* or near-patient test*).tw,kf.
8	(point-of-care adj (test* or system*)).tw,kf.
9	6 or 7 or 8
10	5 and 9
11	exp animals/ not humans/
12	10 not 11
13	("31783801" or "26863357" or "27806709" or "29627196" or "30872538" or "31550037").ui.
14	12 and 13

15	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
16	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
17	15 or 16
18	12 not 17
19	limit 18 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
20	meta analysis.mp. or search*.tw. or review.pt.
21	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.
22	20 or 21
23	19 and 22
24	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
25	23 and 24
26	limit 25 to conference abstracts
27	25 not 26
28	(man or men or male*).tw,kf.
29	23 and 28
30	limit 29 to conference abstracts
31	29 not 30

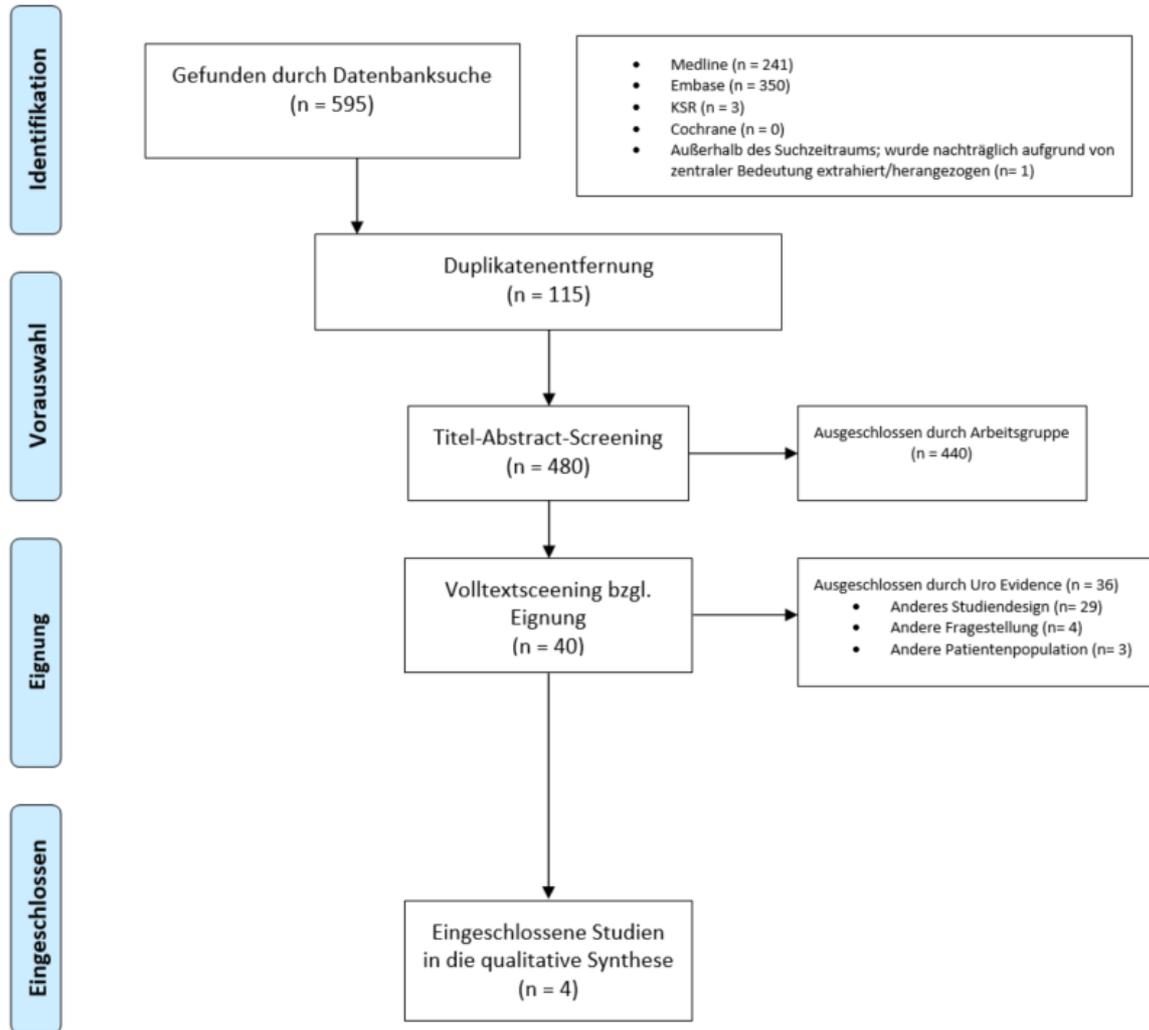


Abbildung 12: PRISMA: AG-Diagnostik: nicht-geriatrische Patienten: Diagnostik HWI und ABU

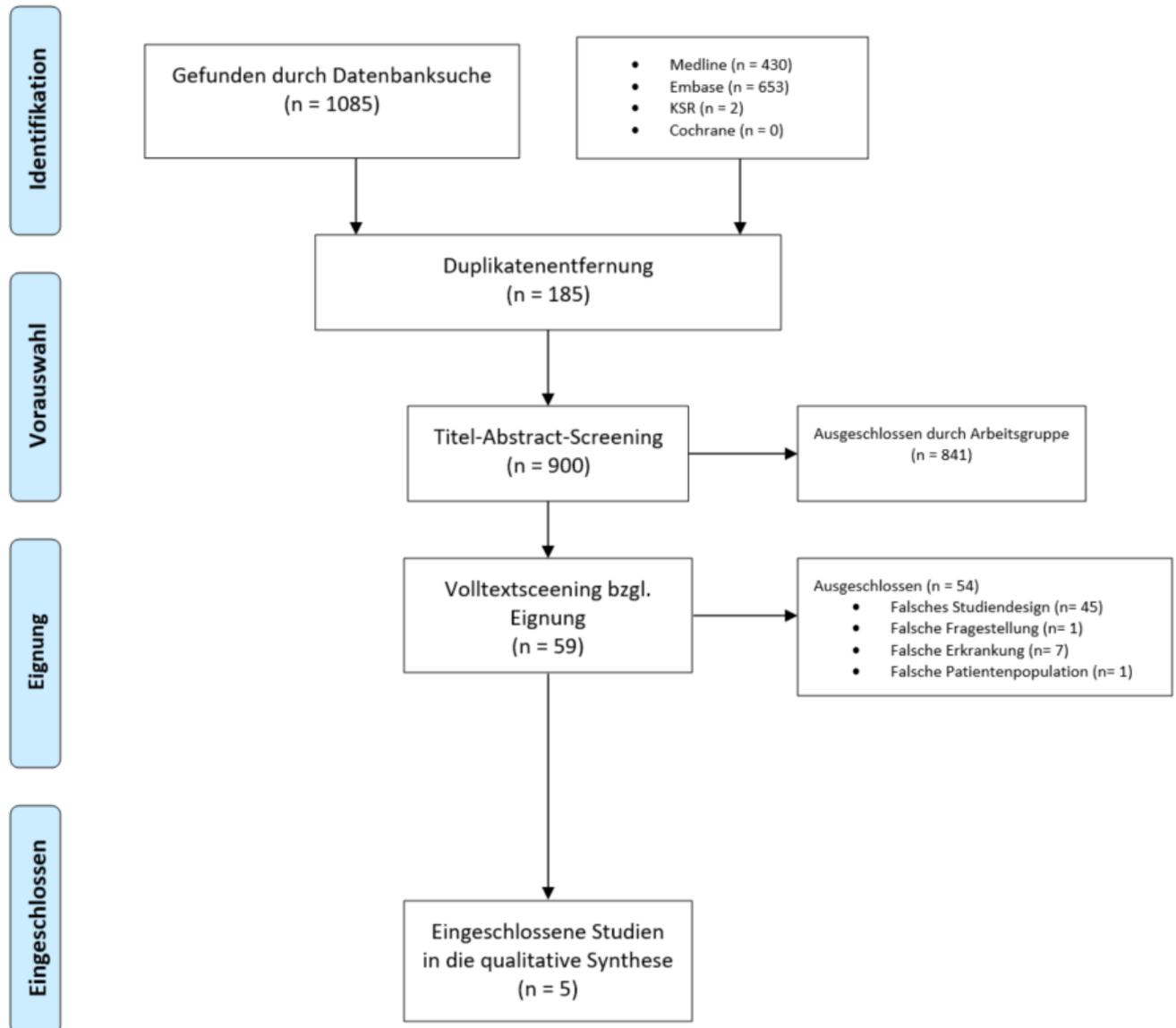


Abbildung 13: PRISMA: AG-Diagnostik: geriatrische Patienten: Diagnostik HWI und ABU

Embase & Medline (via OVID): Uringewinnung zur Diagnostik

Eine identische Suche mit zwei verschiedenen Filtern für die Krankheitsterme Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie, wurde auch an dieser Stelle durchgeführt (siehe Anmerkung auf Seite 30).

Hinsichtlich dieser Schlüsselfrage wurden ebenfalls bei den geriatrischen und nicht-geriatrischen Patientengruppen erneut nur Metaanalysen oder systematische Reviews für die finalen Ergebnisse berücksichtigt, da auch hier die Trefferanzahl zu hoch gewesen wäre.

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline für die Gruppe der **geriatrischen** (Zeile 49) und **nicht-geriatrischen** (Zeile 48) Patienten sowie die Studienauswahl (Abbildung 14 und 15: PRISMA) für die (nicht-) geriatrischen Patienten dargestellt.

#	Suche: (nicht-)geriatrische Patienten: Uringewinnung zur Diagnostik
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kw.
4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp "sensitivity and specificity"/
12	false negative reactions/ or false positive reactions/
13	(sensitiv*or specific* or diagnos* or accuracy).ti,ab.
14	(predictive adj value\$1).ti,ab.
15	(likelihood adj ratio\$1).ti,ab.
16	(false adj (negative\$1 or positive\$1)).ti,ab.

17	or/11-16
18	exp Urine/ or exp urea/ or exp reagent kits, diagnostic/ or exp point-of-care testing/ or exp "diagnostic techniques and procedures"/ or exp urine specimen collection/ or exp urinalysis/
19	((urin* or urea) adj3 (collect* or recover* or extract* or sample*)).tw,kf.
20	(reagent kit* or point-of-care test* or near patient test* or test strip* or peezy or midstream or mid-stream or clean catch or dipstick* or screen*).tw,kf.
21	(diagnos* adj3 (technique* or procedure* or equipment* or error* or imag* or service* or differential)).tw,kf.
22	((spot or punct*) adj3 urin*).tw,kf.
23	or/18-22
24	17 and 23
25	10 and 24
26	exp animals/ not humans/
27	25 not 26
28	("34990390" or "35190371" or "33852041" or "27278078" or "30689471").ui.
29	27 and 28
30	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
31	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
32	30 or 31
33	27 not 32
34	limit 33 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
35	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
36	randomized controlled trial.pt.
37	controlled clinical trial.pt.
38	randomi?ed.ab.

39	placebo.ab.
40	drug therapy.fs.
41	randomly.ab.
42	trial.ab.
43	groups.ab.
44	or/35-43
45	34 and 44
46	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
47	45 and 46
48	34 and 35
49	46 and 48

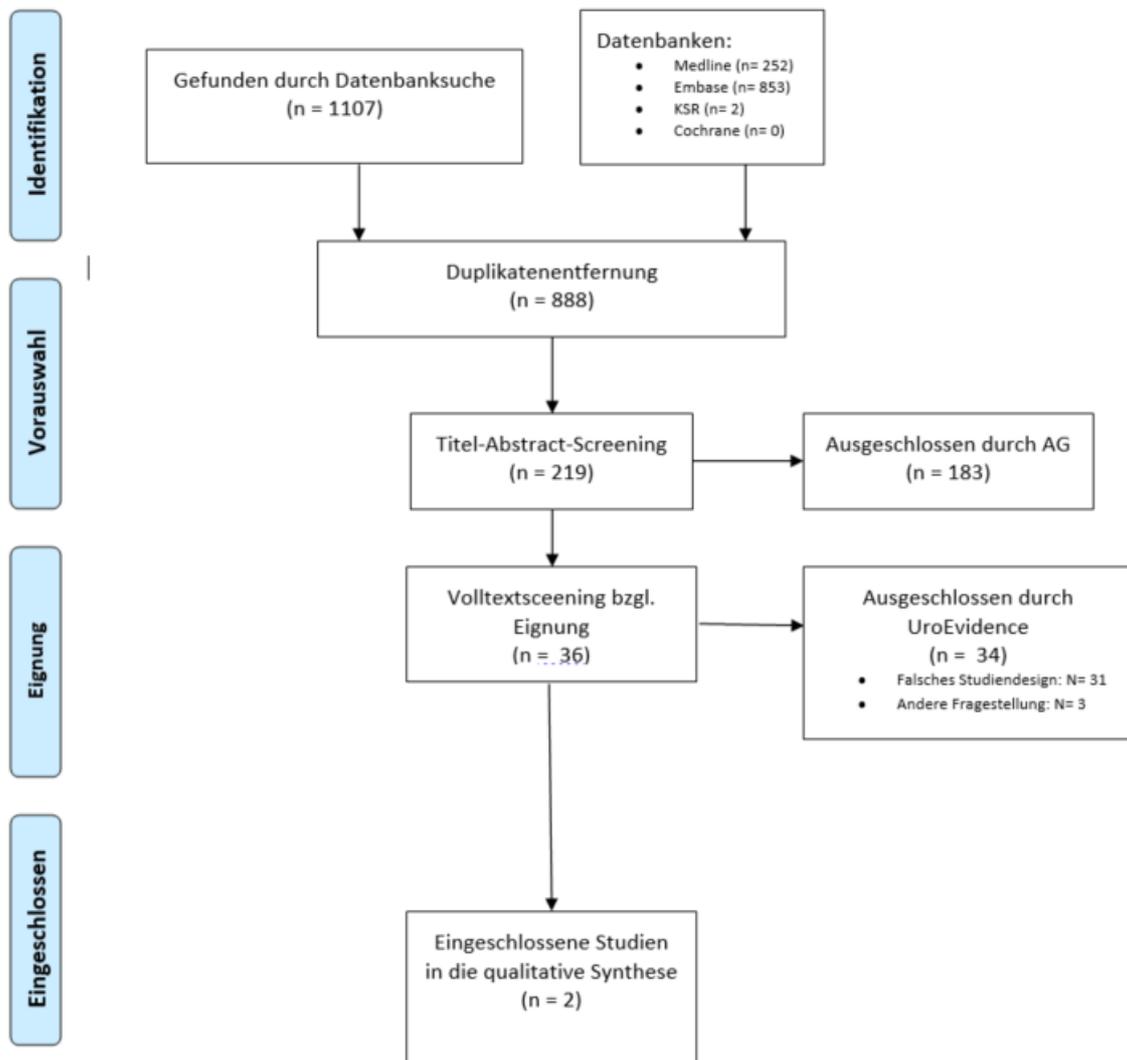


Abbildung 14: PRISMA: AG-Diagnostik: nicht-geriatrische Männer: Uringewinnung zur Diagnostik

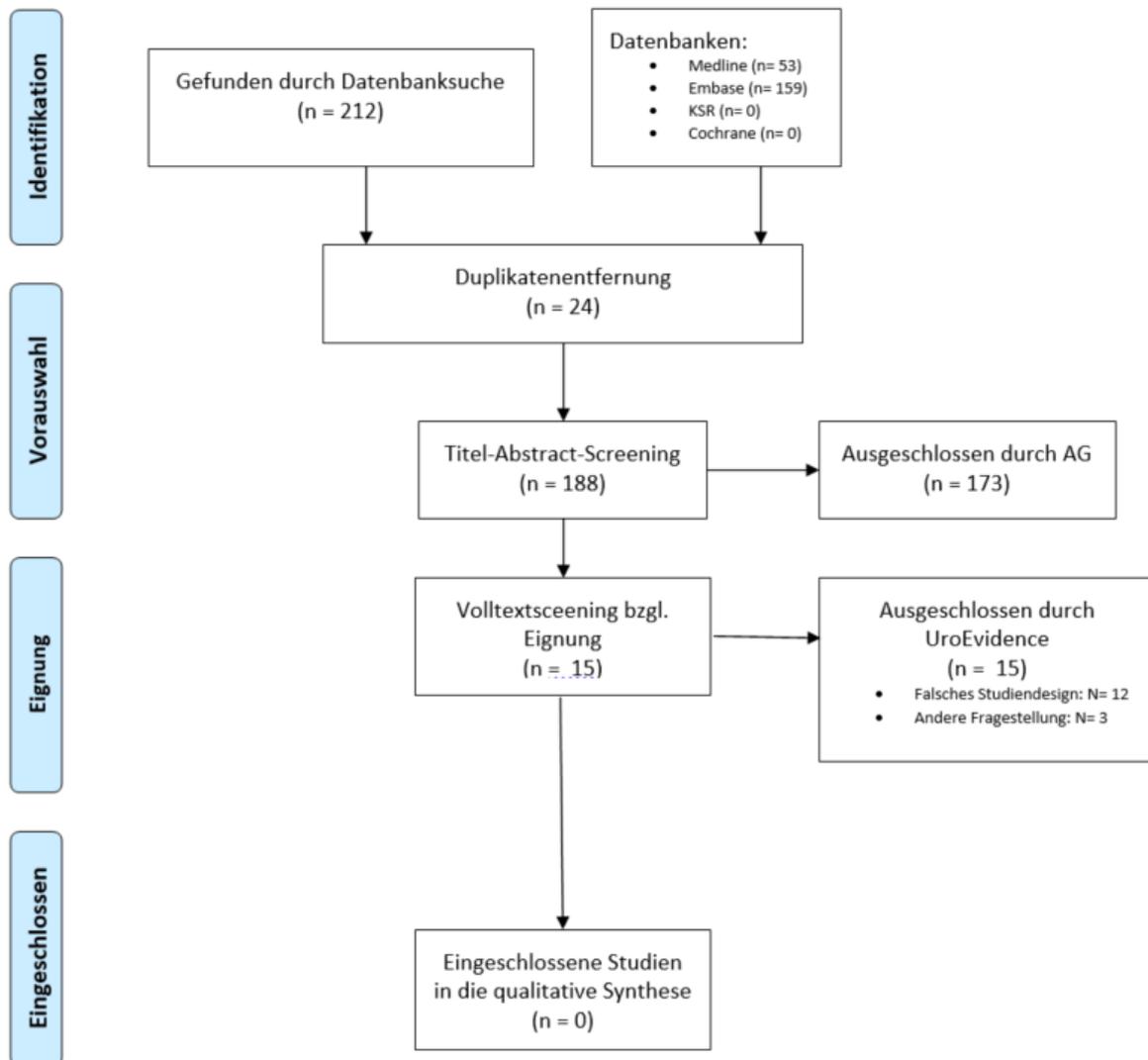


Abbildung 15: PRISMA: AG-Diagnostik: geriatrische Männer: Uringewinnung zur Diagnostik

AG Therapie

Für die Arbeitsgruppe Therapie wurde aufgrund unzureichender Evidenz eine Primärliteratursuche in den Datenbanken Medline und Embase zu der folgenden Schlüsselfrage und Suchzeitpunkt durchgeführt:

- Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
 - Embase: 2.12.2022; Medline: 2.12.2022

Embase & Medline (via OVID): Behandlungsalternativen Pyelonephritis

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 16: PRISMA) dargestellt:

#	Suche: Behandlungsalternativen Pyelonephritis
1	exp Pyelonephritis/
2	pyelonephritis.tw,kf.
3	or/1-2
4	exp analgesics/ or exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or exp ibuprofen/
5	(analge* or antiphlogis* or ibuprofen or NSAID).tw,kf.
6	((non-steroid* or non steroid* or nonsteroid*) adj1 anti-inflammatory agent*).tw,kf.
7	exp herbal medicine/ or exp acupuncture/ or exp mannose/ or exp lactobacillus/ or exp probiotics/ or exp microbiota/ or exp Proanthocyanidins/ or exp Tromethamine/ or exp Vaccinium/ or exp propolis/
8	(herb* or plant* or extract or extracts or acupunct* or mannos* or lactobacillus or probiotic* or microbiot* or proanthocyanidin* or tromethamine* or vaccinium or macrocarpon* myrtillus or propolis).tw,kf.
9	exp complementary therapies/
10	(phytotherap* or phyto-therap* or phytomedic* or phyto-medic* or phytopharma* or phyto-pharma* or phytodrug* or phyto-drug* or naturopath*).tw,kf.
11	((complement* or alternative) adj1 therap*).tw,kf.
12	(nonantimicrobi* or non antimicrobi* or non-antimicrobi*).tw,kf.
13	exp antioxidants/

14	(anti-oxidant* or antioxidant*).tw,kf.
15	or/4-14
16	3 and 15
17	exp animals/ not humans/
18	16 not 17
19	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
20	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
21	19 or 20
22	18 not 21
23	limit 22 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
24	randomized controlled trial.pt.
25	controlled clinical trial.pt.
26	randomi?ed.ab.
27	placebo.ab.
28	drug therapy.fs.
29	randomly.ab.
30	trial.ab.
31	groups.ab.
32	search*.tw.
33	meta analysis.mp,pt.
34	review.pt.
35	or/24-34
36	23 and 35

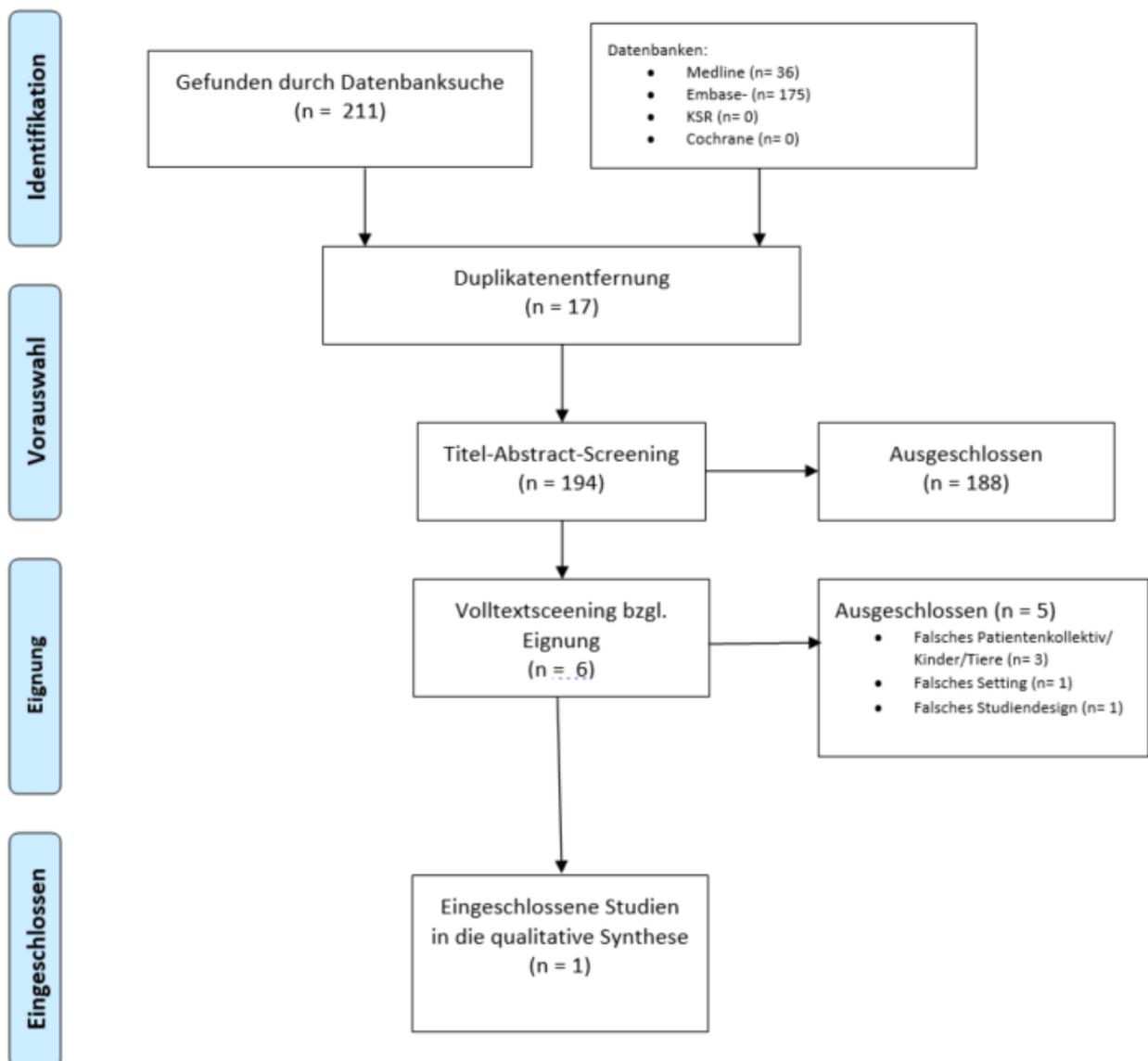


Abbildung 16: PRISMA: AG-Therapie: Behandlungsalternativen Pyelonephritis

AG GERIATRIE

Für die Arbeitsgruppe Geriatrie wurde aufgrund unzureichender Evidenz die Primärliteratursuche in den Datenbanken Medline und Embase zu den folgenden Schlüsselfragen und Suchzeitpunkten durchgeführt:

Geriatric – Therapie:

- Ist eine antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie in den definierten Gruppen erforderlich?
 - HWI: Embase: 14.9.2022; Medline: 29.7.2022
 - ABU: Embase: 24.8.2022; Medline: 29.7.2022
- Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
 - Embase: 24.8.2022, Medline: 7.10.2022
- Welche weiteren Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis in den definierten Gruppen können empfohlen werden?
 - Embase: 24.8.2022; Medline: 29.7.2022
- Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Zystitis in Frage?
 - Embase: 24.8.2022; Medline: 7.10.2022
- Welche Antibiotika kommen für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis in Frage?
 - Embase: 24.8.2022; Medline: 7.10.2022

Geriatric – Prävention:

- Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender HWI?
 - Embase: 26.8.2022; Medline: 7.10.2022
- Welche medikamentösen Maßnahmen verringern die Häufigkeit rezidivierender HWI?
 - Embase: 26.8.2022; Medline: 7.10.2022
- Welche Antibiotika sind zur Langzeitprävention geeignet?
 - Embase: 24.8.2022; Medline: 7.10.2022

Embase & Medline (via OVID): Geriatric - Therapie: Erforderlichkeit einer antibiotischen Behandlung bei HWI und ABU

Bei dieser Schlüsselfrage wurden speziell bei der Suche nach *Harnwegsinfektionen*, final nur Metaanalysen oder systematische Reviews in die Suche übernommen, da die Trefferanzahl ansonsten auch hier zu hoch gewesen wäre (siehe daher zwei Suchstrategien für HWI und ABU).

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 17: PRISMA) dargestellt:

#	Suche: Erforderlichkeit einer antibiotischen Behandlung bei HWI
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp anti-bacterial agents/
12	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective*).tw,kf.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	exp animals/ not humans/
16	14 not 15
17	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
18	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
19	17 or 18
20	16 not 19

21	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
22	20 and 21
23	limit 22 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
24	meta analysis.mp,pt.
25	23 and 24

#	Suche: Erforderlichkeit einer antibiotischen Behandlung bei ABU
1	exp bacteriuria/
2	bacteriuria*.tw,kf.
3	asymptomatic.tw,kf.
4	1 or 2
5	3 and 4
6	exp anti-bacterial agents/
7	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective*).tw,kf.
8	6 or 7
9	5 and 8
10	exp animals/ not humans/
11	9 not 10
12	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
13	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/

14	12 or 13
15	11 not 14
16	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
17	15 and 16
18	limit 17 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
19	randomized controlled trial.pt.
20	controlled clinical trial.pt.
21	randomi?ed.ab.
22	placebo.ab.
23	drug therapy.fs.
24	randomly.ab.
25	trial.ab.
26	groups.ab.
27	search*.tw.
28	meta analysis.mp,pt.
29	review.pt.
30	or/19-29
31	18 and 30

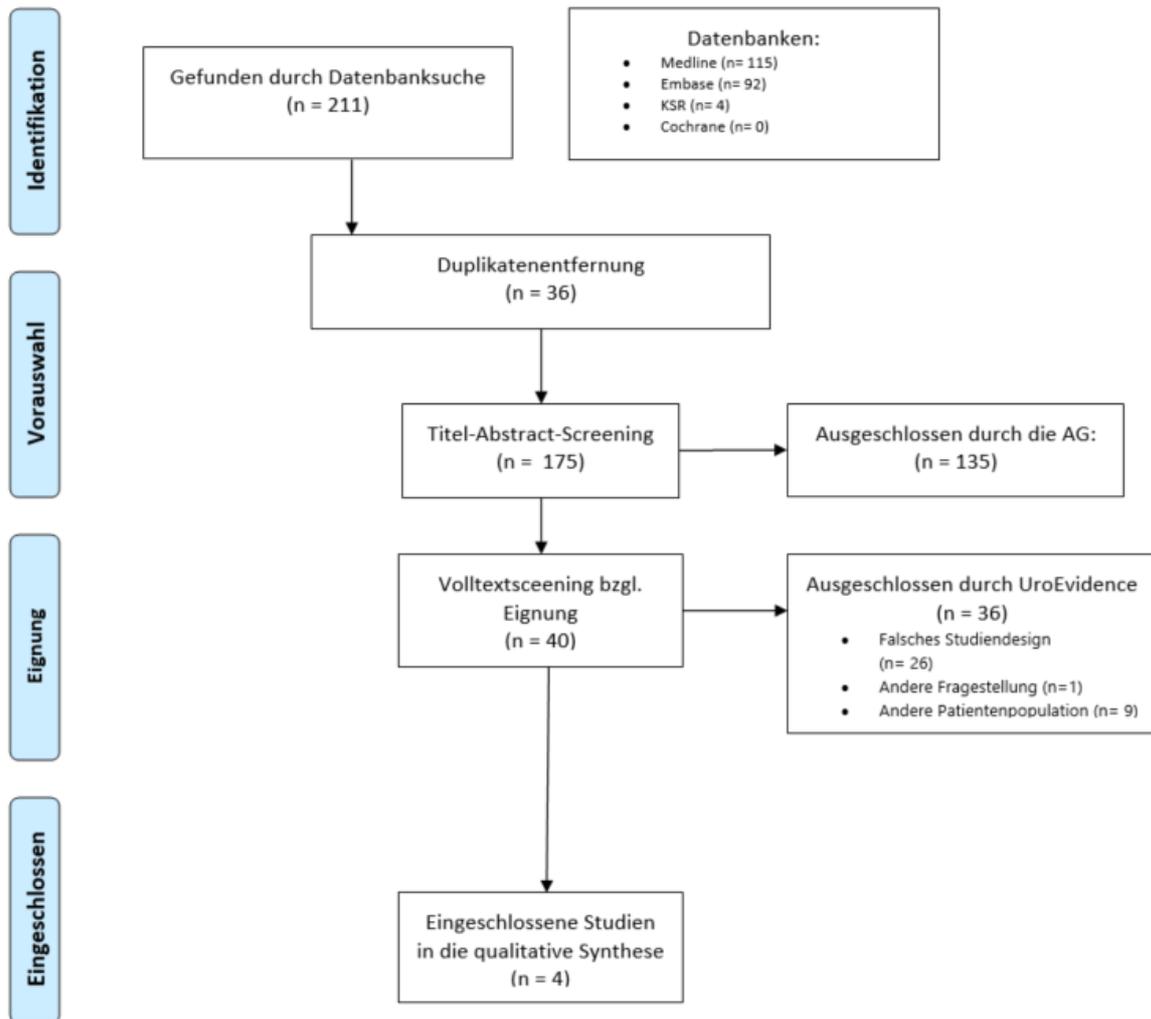


Abbildung 17: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Erforderlichkeit einer antibiotischen Behandlung bei HWI und ABU

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 18: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.

4	exp Cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	Urethritis.tw,kf.
8	exp Pyelonephritis/
9	pyelonephritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp analgesics/ or exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or exp ibuprofen/
12	(analge* or antiphlogis* or ibuprofen or NSAID).tw,kf.
13	((non-steroid* or non steroid* or nonsteroid*) adj1 anti-inflammatory agent*).tw,kf.
14	exp herbal medicine/ or exp acupuncture/ or exp mannose/ or exp lactobacillus/ or exp probiotics/ or exp microbiota/ or exp Proanthocyanidins/ or exp Tromethamine/ or exp Vaccinium macrocarpon/ or exp propolis/
15	(herb* or plant* or extract or extracts or acupunct* or mannos* or lactobacillus or probiotic* or microbiot* or proanthocyanidin* or tromethamine* or vaccinium macrocarpon* or propolis).tw,kf.
16	exp complementary therapies/
17	(phytotherap* or phyto-therap* or phytomedic* or phyto-medic* or phytopharma* or phyto-pharma* or phytodrug* or phyto-drug* or naturopath*).tw,kf.
18	((complement* or alternative) adj1 therap*).tw,kf.
19	(nonantimicrobi* or non antimicrobi* or non-antimicrobi*).tw,kf.
20	or/11-19
21	10 and 20
22	exp animals/ not humans/
23	21 not 22
24	("26698878" or "35314431" or "35052890" or "33619202" or "32270403" or "33375566" or "35101170" or "34187385" or "30932202" or "34473789" or "32221713" or "30231252" or "34473789" or "34424357").ui.
25	23 and 24
26	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader*

	or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
27	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
28	26 or 27
29	23 not 28
30	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
31	29 and 30
32	limit 31 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
33	randomized controlled trial.pt.
34	controlled clinical trial.pt.
35	randomi?ed.ab.
36	placebo.ab.
37	drug therapy.fs.
38	randomly.ab.
39	trial.ab.
40	groups.ab.
41	search*.tw.
42	meta analysis.mp,pt.
43	review.pt.
44	or/33-43
45	32 and 44

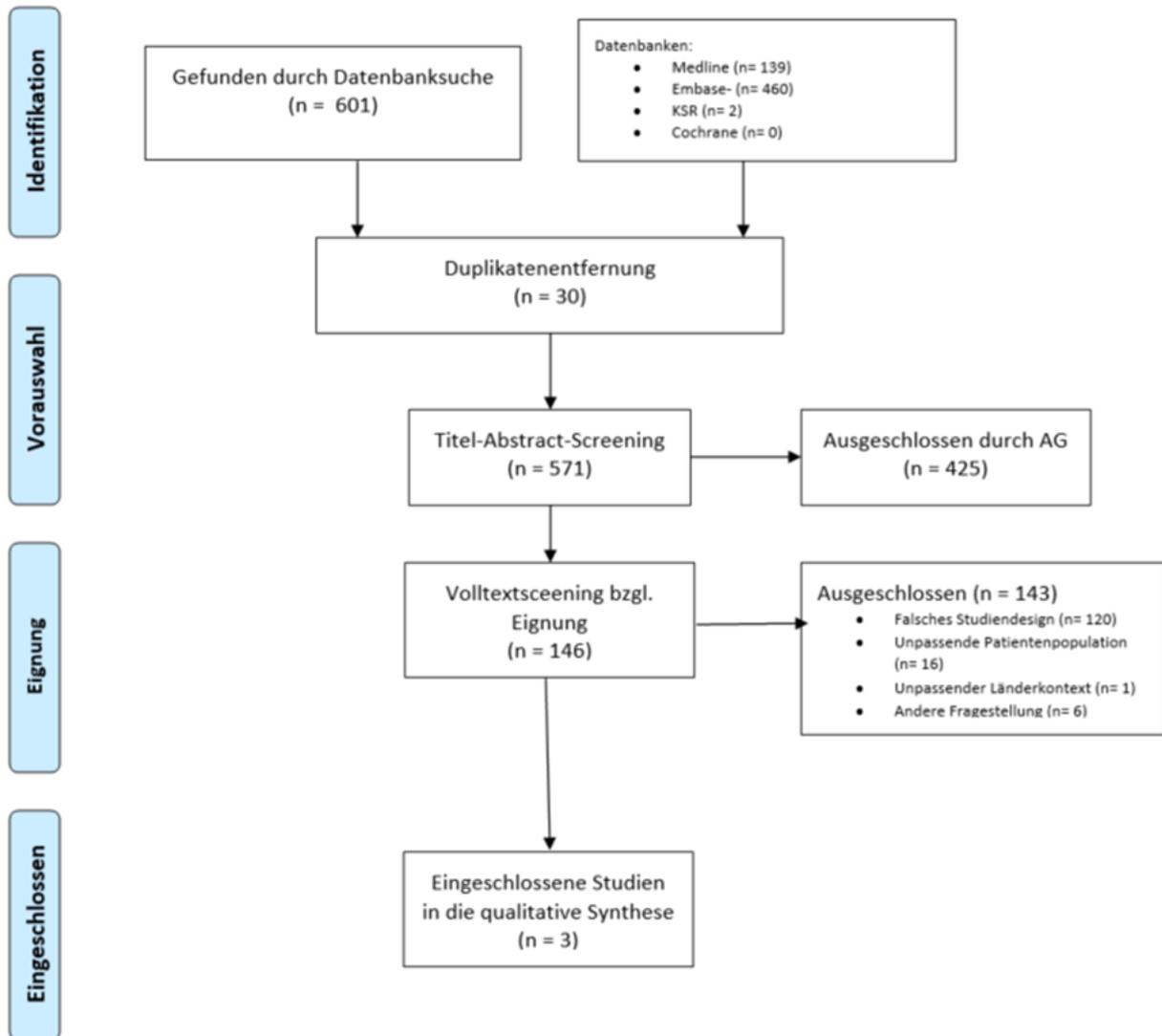


Abbildung 18: PRISMA: AG-Geriatrie–Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 19: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis
1	exp Pyelonephritis/
2	pyelonephritis.tw,kf.

3	or/1-2
4	exp analgesics/ or exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or exp ibuprofen/
5	(analge* or antiphlogis* or ibuprofen or NSAID).tw,kf.
6	((non-steroid* or non steroid* or nonsteroid*) adj1 anti-inflammatory agent*).tw,kf.
7	exp herbal medicine/ or exp acupuncture/ or exp mannose/ or exp lactobacillus/ or exp probiotics/ or exp microbiota/ or exp Proanthocyanidins/ or exp Tromethamine/ or exp Vaccinium macrocarpon/ or exp propolis/
8	(herb* or plant* or extract or extracts or acupunct* or mannos* or lactobacillus or probiotic* or microbot* or proanthocyanidin* or tromethamine* or vaccinium macrocarpon* or propolis).tw,kf.
9	exp complementary therapies/
10	(phytotherap* or phyto-therap* or phytomedic* or phyto-medic* or phytopharma* or phyto-pharma* or phytodrug* or phyto-drug* or naturopath*).tw,kf.
11	((complement* or alternative) adj1 therap*).tw,kf.
12	(nonantimicrobi* or non antimicrobi* or non-antimicrobi*).tw,kf.
13	exp antioxidants/
14	(anti-oxidant* or antioxidant*).tw,kf.
15	or/4-14
16	3 and 15
17	exp animals/ not humans/
18	16 not 17
19	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
20	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
21	19 or 20
22	18 not 21
23	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or

	senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
24	22 and 23
25	limit 24 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
26	randomized controlled trial.pt.
27	controlled clinical trial.pt.
28	randomi?ed.ab.
29	placebo.ab.
30	drug therapy.fs.
31	randomly.ab.
32	trial.ab.
33	groups.ab.
34	search*.tw.
35	meta analysis.mp,pt.
36	review.pt.
37	or/26-36
38	25 and 37

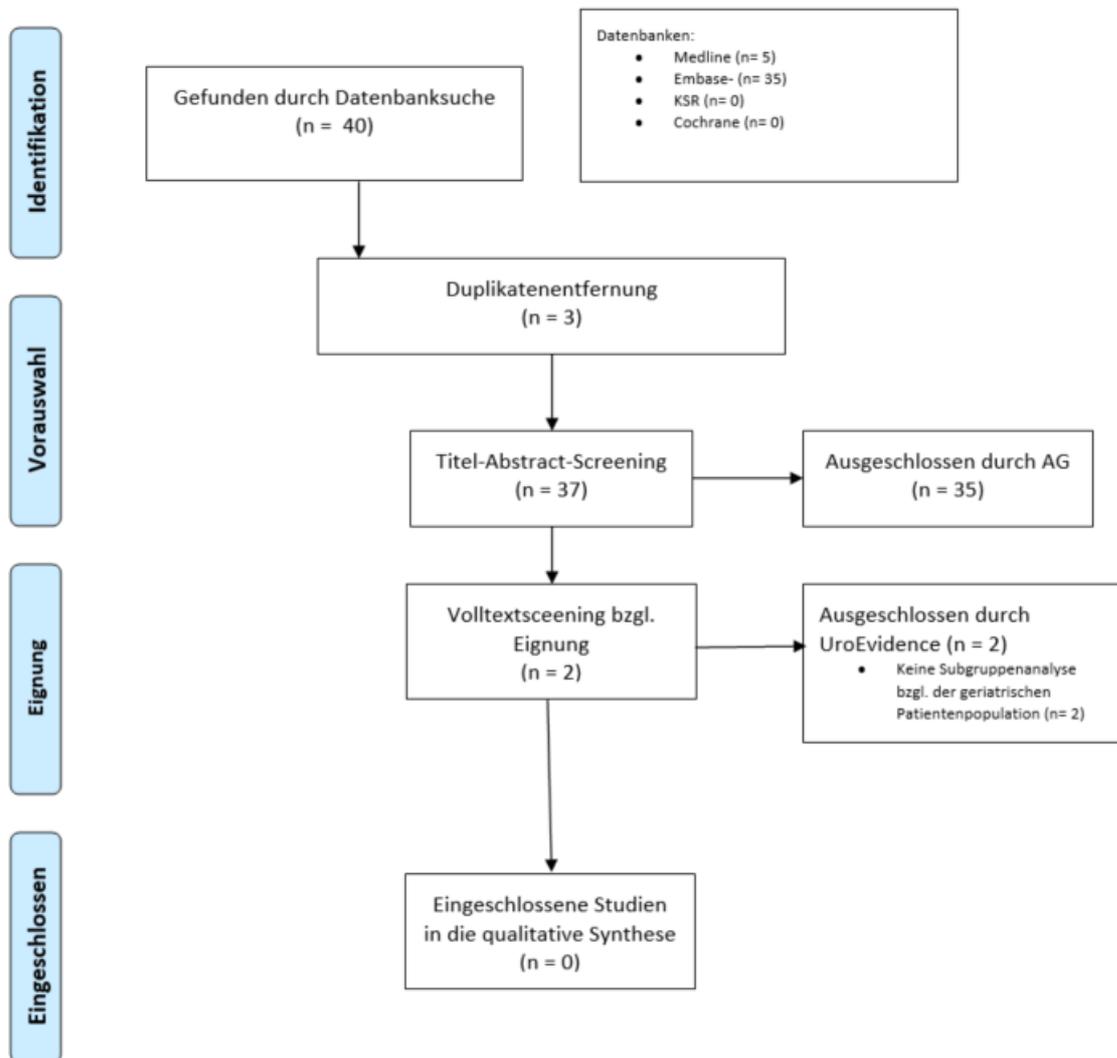


Abbildung 19: PRISMA: AG-Geriatric-Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis

Embase & Medline (via OVID): Geriatric Therapie: Antibiotika unkomplizierte Zystitis

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 20: PRISMA) dargestellt.

#

Suche: Antibiotika unkomplizierte Zystitis

1	exp Cystitis/
2	cystitis.tw,kf.
3	1 or 2
4	exp anti-bacterial agents/
5	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective*).tw,kf.
6	4 or 5
7	3 and 6
8	exp animals/ not humans/
9	7 not 8
10	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
11	9 and 10
12	limit 11 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
13	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	randomi?ed.ab.
17	placebo.ab.
18	drug therapy.fs.
19	randomly.ab.
20	trial.ab.
21	groups.ab.
22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23	12 and 22

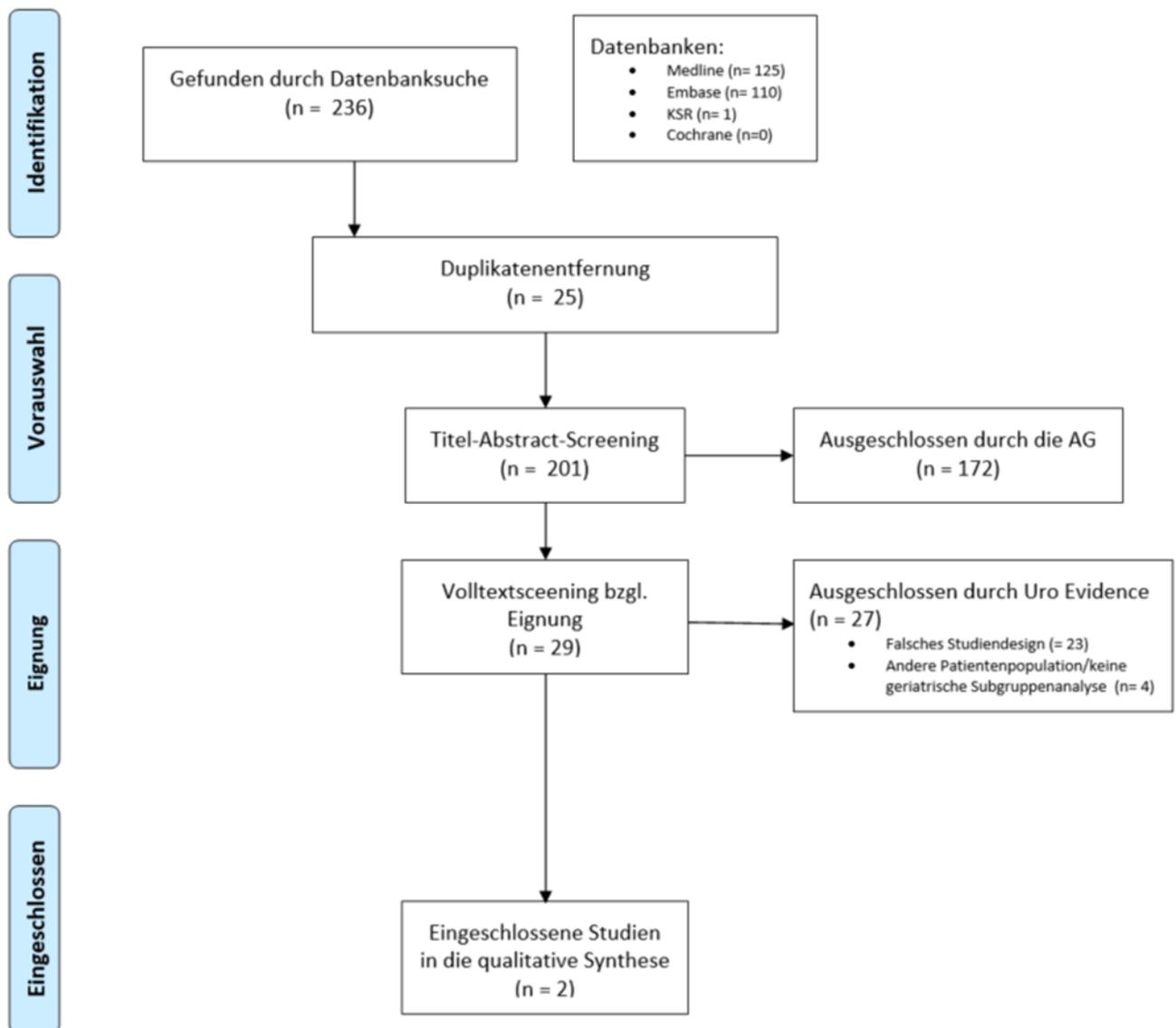


Abbildung 20: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Antibiotika unkomplizierte Zystitis

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie Therapie: Antibiotika gegen eine unkomplizierte Pyelonephritis

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 21: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: Antibiotika gegen eine unkomplizierte Pyelonephritis
1	exp pyelonephritis/
2	pyelonephritis.tw,kf.
3	1 or 2
4	exp anti-bacterial agents/
5	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective*).tw,kf.
6	4 or 5
7	3 and 6
8	exp animals/ not humans/
9	7 not 8
10	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
11	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
12	10 or 11
13	9 not 12
14	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
15	13 and 14
16	limit 15 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
17	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
18	randomized controlled trial.pt.

19	controlled clinical trial.pt.
20	randomi?ed.ab.
21	placebo.ab.
22	drug therapy.fs.
23	randomly.ab.
24	trial.ab.
25	groups.ab.
26	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27	16 and 26

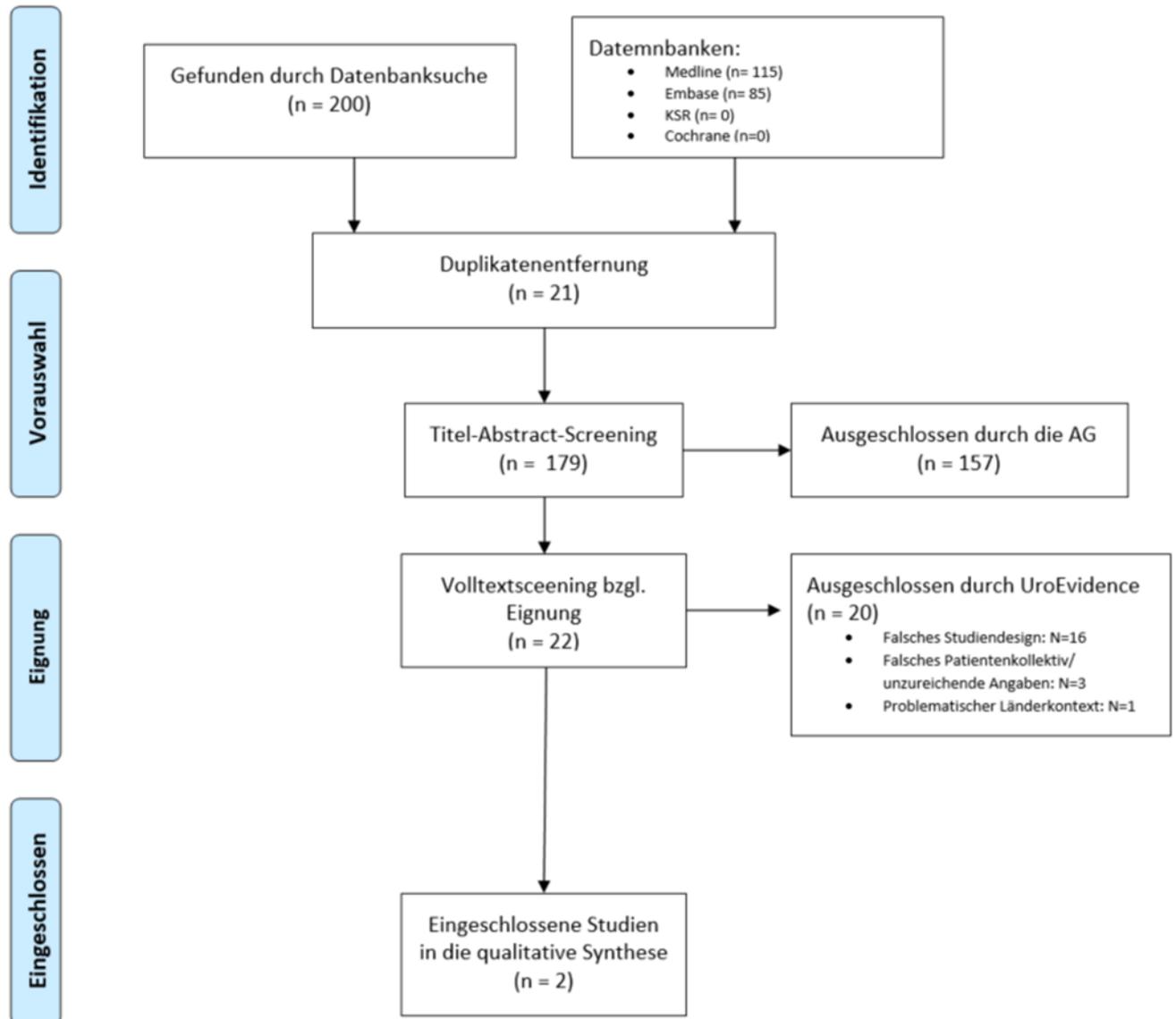


Abbildung 21: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Antibiotika gegen eine unkomplizierte Pyelonephritis

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie – Prävention: nicht-medikamentöse Maßnahmen bei rezidivierender HWI

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 22: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: nicht-medikamentöse Maßnahmen bei rezidivierender HWI
1	exp Urinary Tract Infections/

2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	exp pyelonephritis/
8	pyelonephritis.tw,kf.
9	Urethritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp recurrence/
12	(refractor* or recurr* or relaps* or reoccur* or redevelop* or reappear* or return* or periodic* or persist* or unresponsive).tw,kf.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	exp herbal medicine/ or exp mannose/ or exp lactobacillus/ or exp probiotics/ or exp microbiota/ or exp Proanthocyanidins/ or exp Vaccinium/ or exp propolis/ or exp complementary therapies/ or exp balneology/ or exp behavior Control/ or exp immunomodulation/ or exp phage therapy/ or exp Fecal Microbiota Transplantation/ or exp hygiene/ or exp nutrition therapy/ or exp obesity management/ or exp contraception/ or exp exercise therapy/ or exp drinking/ or exp drinking behavio\$ / or exp food/ or exp beverages/ or exp food/ or exp vitamin D/ or exp vitamin E/ or exp vitamin C/ or exp deficiency, vitamin/ or exp calcium/ or exp iron/ or exp adipositas/ or exp overweight/ or exp smoking/ or exp allergy/ or exp constipation/ or exp urination/ or exp hygiene/ or exp sexual behavio\$ / or exp clothing/ or exp sleep hygiene/ or exp hypothermia/ or exp sports/ or exp weather/ or exp biofeedback/ or exp Dietary Supplements/
16	(vitamin or tabacco us* or fluid intake or food or beverage* or calcium or iron or diet* supplement* or adipositas or overweight or alcohol* or smok* or nickel or allerg* or constipation* or stool habit* or micturition or urination* or dysfunction* voiding or intime or hygien* or cloth* or sleep hygien* or hypotherm* or sport* or weather or rehabilit* or uroflowmetr* or biofeedback or dietary supplement* or herb* or plant* or extract or extracts or acupunct* or electroacupunct* or mannos* or lactobacillus or probiotic* or microbiot* or proanthocyanidin* or tromethamine* or propolis or phytotherap* or phyto-therap* or phytomedic* or phyto-medic* or phytopharma* or phyto-pharma* or phytodrug* or phyto-drug* or naturopath* or balneolog* or behavio\$ Control or immunomodulat* or phage therap* or Fecal Microbiot* or Transplantation* or holistic health or hygien* or nutrition therap* or obesit* management* or rehabilitat* or contraception* or exercise therap* or vaccin* or adjuvant therap* or proanthocyanidin* or vaccinium).tw,kf.
17	((drinking or sexual) adj1 behavio\$).tw,kf.

18	((complement* or alternative) adj1 therap*).tw,kf.
19	or/15-18
20	14 and 19
21	("31806578" or "34473789" or "35101170" or "29046404" or "33915821" or "32406571").ui.
22	20 and 21
23	exp animals/ not humans/
24	20 not 23
25	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
26	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
27	25 or 26
28	24 not 27
29	limit 28 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
30	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
31	randomized controlled trial.pt.
32	controlled clinical trial.pt.
33	randomi?ed.ab.
34	placebo.ab.
35	drug therapy.fs.
36	randomly.ab.
37	trial.ab.
38	groups.ab.
39	or/30-38
40	29 and 39

41	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* ORnonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes forthe aged"/ or geriatrics/
42	40 and 41

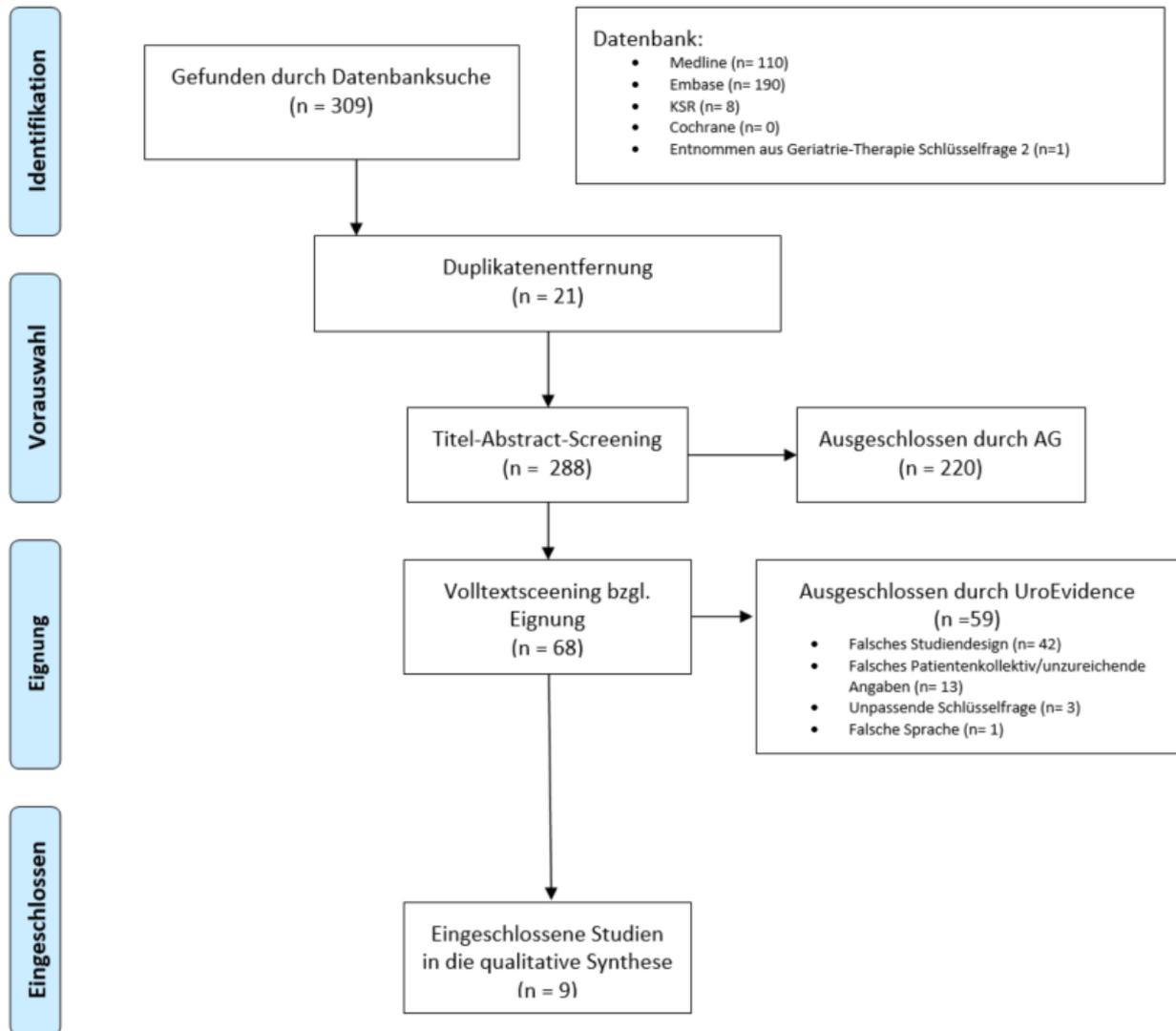


Abbildung 22: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: nicht-medikamentöse Maßnahmen bei rezidivierender HWI

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie – Prävention: medikamentöse Therapien zur Reduktion rezidivierender HWI

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 23: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: medikamentöse Therapien zur Reduktion rezidivierender HWI
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	exp pyelonephritis/
8	pyelonephritis.tw,kf.
9	Urethritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp recurrence/
12	(refractor* or recurr* or relaps* or reoccur* or redevelop* or reappear* or return* or periodic* or persist* or unresponsive).tw,kf.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	exp anti-bacterial agents/
16	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective*).tw,kf.
17	exp mannose/ or exp lactobacillus/ or exp probiotics/ or exp microbiota/ or exp Vaccinium/ or exp propolis/ or exp vaccination/ or exp chemoprevention/ or exp hormones/ or exp sterilization/ or exp phytotherapy/ or Drug Resistance, Microbial/ or exp "prevention and control"/ or exp Hyaluronic Acid/ or exp Chondroitin Sulfates/
18	(phytotherap* or phyto-therap* or phytomedic* or phyto-medic* or phytopharma* or phyto-pharma* or phytodrug* or phyto-drug* or mannose or vaccination* or chemoprevent* or hormon* or sterilizat* or immune stimulation* or lactobacillus or probiot* or microbiot* or vaccinium or macrocarpon or myrtillus

	or propolis or hyaloron* acid or chondroitin sulfate* or prevent* or prophyl* or immune stimulation or immuno-stimulation or immunestimulation).tw,kf.
19	or/15-18
20	14 and 19
21	("29181550" or "31806578" or "32221713" or "32497610" or "31000921").ui.
22	20 and 21
23	exp animals/ not humans/
24	20 not 23
25	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
26	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
27	25 or 26
28	24 not 27
29	limit 28 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
30	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
31	randomized controlled trial.pt.
32	controlled clinical trial.pt.
33	randomi?ed.ab.
34	placebo.ab.
35	drug therapy.fs.
36	randomly.ab.
37	trial.ab.
38	groups.ab.
39	or/30-38
40	29 and 39

41	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual*OR wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* ORnonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes forthe aged"/ or geriatrics/
42	40 and 41

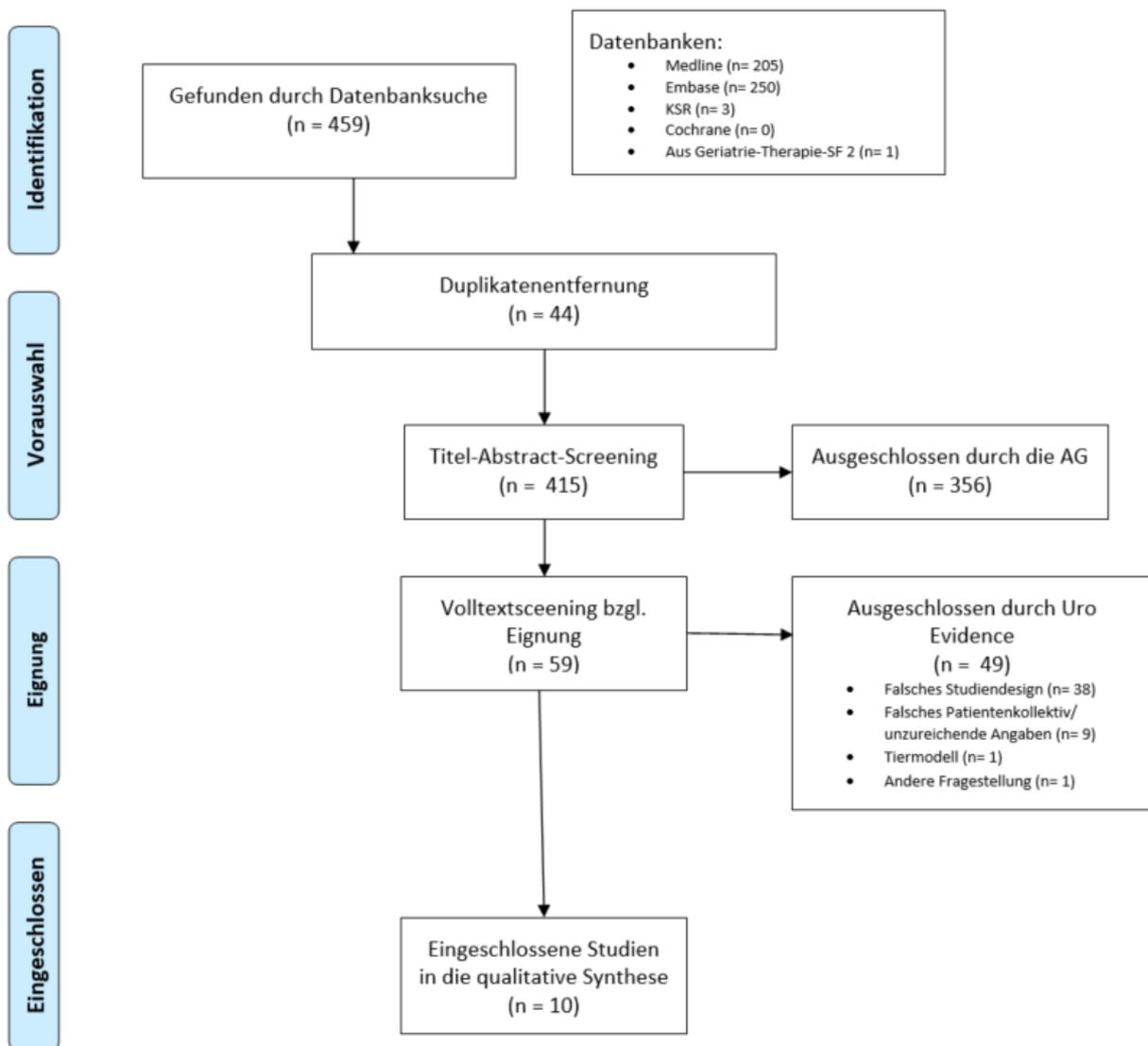


Abbildung 23: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: medikamentöse Therapien zur Reduktion rezidivierender HWI

Embase & Medline (via OVID): Geriatrie Prävention: geeignete Antibiotika zur Langzeitprävention

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Embase und Medline sowie die Studienauswahl (Abbildung 24: PRISMA) dargestellt.

#	Suche: geeignete Antibiotika zur Langzeitprävention
1	exp Urinary Tract Infections/
2	urinary tract infection*.tw,kw.
3	uti.tw,kf.
4	exp cystitis/
5	cystitis.tw,kf.
6	exp Urethritis/
7	exp pyelonephritis/
8	pyelonephritis.tw,kf.
9	Urethritis.tw,kf.
10	or/1-9
11	exp recurrence/
12	(refractor* or recurr* or relaps* or reoccur* or redevelop* or reappear* or return* or periodic* or persist* or unresponsive).tw,kf.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	exp anti-bacterial agents/
16	(bacteriostatic* or bacteriotoxic* or bacteriolytic* or antibacterial* or anti-bacterial* or antibiotic* or anti-biotic* or antimicrob* or anti-microb* or anti-infective* or resistenc*).tw,kf.
17	15 or 16
18	((long-term or longterm) and (prevent* or prohyla*)).tw,kf.
19	17 and 18
20	exp Antibiotic Prophylaxis/ or exp secondary prevention/
21	14 and 20

22	19 or 21
23	("28554926" or "33595621" or "17459663" or "8201643" or "20842992" or "31042112" or "21412872").ui.
24	22 and 23
25	exp animals/ not humans/
26	22 not 25
27	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab. or exp child/
28	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab. or adolescent/ or young adult/
29	27 or 28
30	26 not 29
31	(aged or aging or ageing or elder* or ((old or retired) adj2 (people* or patient* or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or client* or person* or individual* or wom#n or man or men or age)) or older* or geriatr* or gerontolog* or senior* or senescen* or retiree* or sexagenarian* or septuagenarian* or octagenarian* or nonagenarian* or centenarian* or supercentenarian* or veteran*).ti,ab. or aging/ or aged/ or "aged, 80 and over"/ or "frail elderly"/ or "health services for the aged"/ or "homes for the aged"/ or geriatrics/
32	30 and 31
33	limit 32 to (yr="2016 -Current" and (english or german))
34	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw. or randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.
35	33 and 34

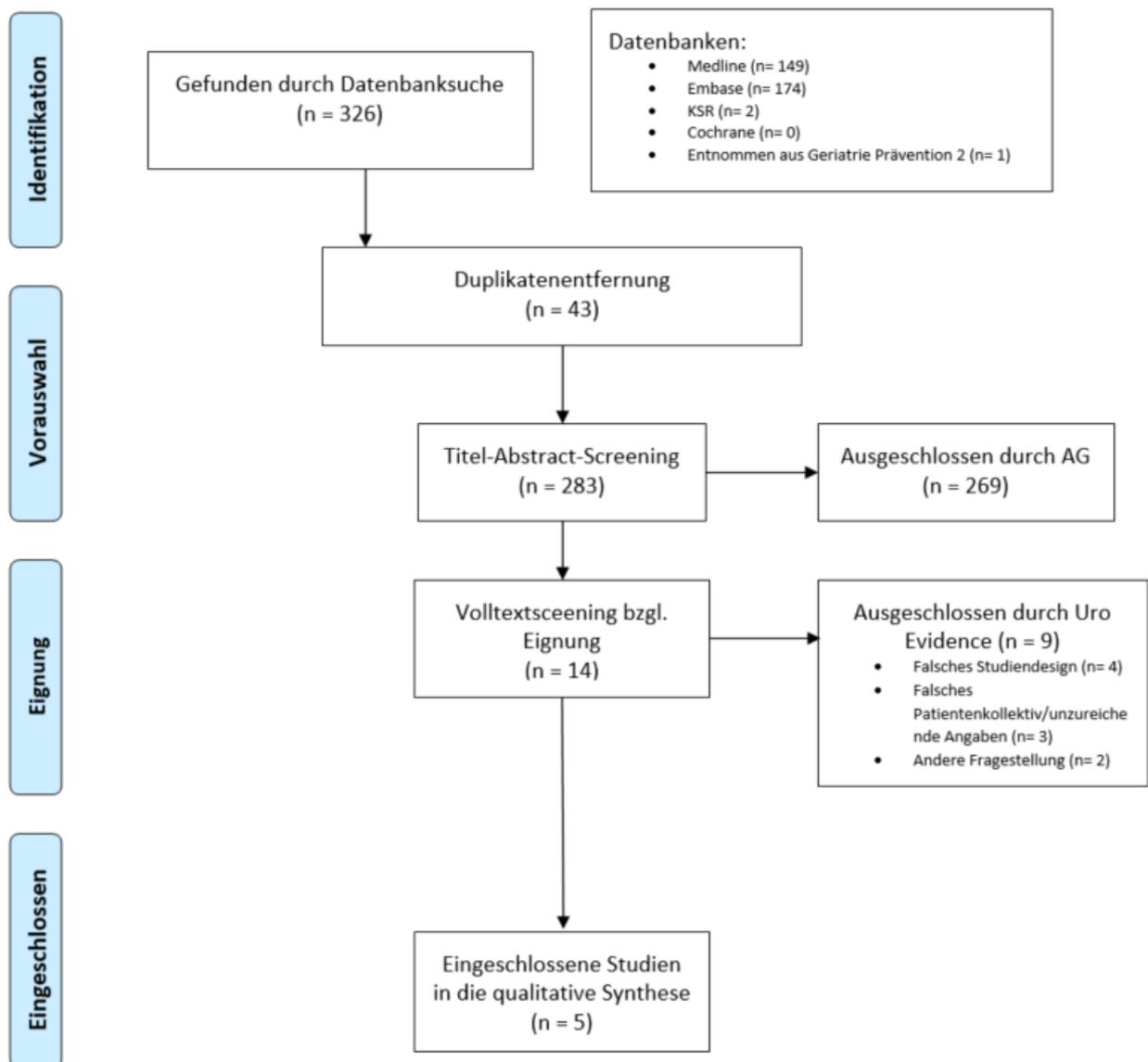


Abbildung 24: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: Antibiotika zur Langzeitprävention

5.5. Suche nach Nutzenbewertung in der Datenbank des IQWiG und Internetportalen

Zur Identifikation der Nutzenbewertung, erfolgte in den Datenbanken bzw. den bekannten Internetportalen des IQWiG, AHRQ dem G-BA sowie NICE am 9.2.2023 eine entsprechende Suche. Als Suchbegriffe wurden „Urinary tract infection, Krankheiten des Urogenitalsystems, Harnwegsinfektion, HTA-Bericht“ verwendet (siehe Tabelle 7). Eine

Übersicht der ermittelten Referenzen findet sich im **Evidenztabellendokument** in Kapitel 4.

Tabelle 7: Nutzenbewertung: Übersicht

Datenbank	Suchbegriffe	Suchdatum	Treffer	Ausschluss	Einschluss
AHRQ http://www.ahrq.gov	Urinary Tract Infection	09.02.2023	31	31 <ul style="list-style-type: none"> andere Population (n=20) Publikationsdatum (n=11) 	0
G-BA https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/	Krankheiten des Urogenitalsystems	09.02.2023	99	98 <ul style="list-style-type: none"> andere Population (n=98) 	1 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/60/
IQWiQ https://www.iqwig.de	Harnwegsinfektion HTA-Bericht	09.02.2023	36	35 <ul style="list-style-type: none"> anderes Publikationsformat (n=10) Publikationsdatum (n=17) andere Population (n=8) 	1 Blasenentzündung: Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender unkomplizierter Blasenentzündung?
NICE https://www.nice.org.uk	Urinary Tract Infection	09.02.2023	16	16 <ul style="list-style-type: none"> anderes Publikationsformat (n=6) Publikationsdatum (n=1) andere Population (n=9) 	0
Gesamt		09.02.2023	182	180	2

5.6. Suche in klinischen Studienregistern

Zur Identifikation von unveröffentlichten, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien ohne veröffentlichte Ergebnisse, erfolgte in den klinischen Trial Registern (<https://clinicaltrials.gov> am 15.1.2023 und in <https://trialsearch.who.int/> am 3.2.2023) eine entsprechende Suche. Als Suchbegriffe wurden „Urinary tract infection, Adult, Older Adult“ bzw. „Urinary tract infection*“ (siehe Tabelle 8) verwendet.

Eine Übersicht der laufenden und abgeschlossenen Studien findet sich im **Evidenztabellendokument** in Kapitel 3.

Tabelle 8: Studienregister: Übersicht

Datenbank	Suchwörter	Studienstatus	Anzahl der Treffer
ClinicalTrials.gov Suchdatum: 15.01.2023	Urinary tract infection, Adult, Older Adult Start date from 01/01/2016 to 12/31/2023	Gesamt	353
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: Studienstatus nicht bekannt 	46
		Zurückgezogene Studien	15
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: thematisch nicht relevant 	3
		<ul style="list-style-type: none"> Einschluss* 	12
		Abgeschlossene Studien	149
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: thematisch nicht relevant 	70
		<ul style="list-style-type: none"> Einschluss** 	79
		Laufende Studien, gesamt	143
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: Laufende Studien, deren geplanter Endzeitpunkt nach dem 31.07.2023 terminiert ist 	71
	Laufende Studien, geplanter Endzeitpunkt: bis zum 31.07.2023	72	
	<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: thematisch nicht relevant 	42	
	<ul style="list-style-type: none"> Einschluss*** 	30	
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchdatum: 03.02.2023	Urinary tract infection* Start date from 01/01/2016 to 12/31/2023	Gesamt	440
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss Duplikate: Clinical Trials 	191
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: Studienstatus nicht bekannt 	177
		Rekrutierende Studien	66
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: thematisch nicht relevant 	40
		<ul style="list-style-type: none"> Einschluss*** 	26
		Abgeschlossene Studien	
		<ul style="list-style-type: none"> Ausschluss: thematisch nicht relevant 	6
		<ul style="list-style-type: none"> Einschluss** 	4
		<ul style="list-style-type: none"> Unveröffentlichte Studienergebnisse 	2
<ul style="list-style-type: none"> Laufende Studien 	4		

5.7. Schema der Evidenzklassifikation

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.

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).

Die Bewertung des Evidenzlevels der herangezogenen Literatur, erfolgte in der alten Leitlinie nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Kriterien von 2009 [6] (siehe Tabelle 11), weshalb auch bei dieser Aktualisierung so verfahren wurde. Die Empfehlungsgrade werden nach Stärke der Empfehlung (soll, sollte, kann, soll nicht, sollte nicht) ausgesprochen (siehe Kapitel 5.9).

Die Einstufung des jeweiligen Evidenzlevels einer Empfehlung oder Statements richtete sich jeweils nach der Quelle des höchsten Evidenzlevels.

5.8. Bewertung des Risikos für Bias

Leitliniensynopse:

Die Qualität der eingeschlossenen Leitlinien (siehe Tabelle 9) wurde durch 2 unabhängige Methodikerinnen von UroEvidence mit AGREE-2 bewertet [1]. Dieses Instrument beinhaltet insgesamt 23 Fragen, die in sechs Domänen gruppiert werden:

1. Geltungsbereich und Zweck,
2. Beteiligung von Interessengruppen,
3. Genauigkeit der Leitlinienentwicklung,
4. Klarheit der Gestaltung,
5. Anwendbarkeit sowie
6. redaktionelle Unabhängigkeit.

Für die Darstellung wurden entsprechend des AGREE-II Instruments standardisierte Domänen-Werte berechnet. Es wurden lediglich Leitlinien berücksichtigt, die bei der AGREE-II-Gesamtbewertung einen Wert von mindestens 0,5 Punkten erreichten. Die Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien wurden den vorab formulierten Schlüsselfragen (PICO-Format)

der Leitlinie in einer Synopse zugeordnet (siehe **Evidenztabellendokument**).

Tabelle 9: Übersicht eingeschlossenen (inter-)nationalen Leitlinien

#	Vereinigung/ Gesellschaft	Jahr	Leitlinientitel
1.	Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	2018	S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf
2.	European Association of Urology (EAU)	2023	EAU Guidelines on Urological Infections https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf
3.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2018	Urinary tract infection (catheter-associated): antimicrobial prescribing https://www.nice.org.uk/guidance/ng113/resources/urinary-tract-infection-catheter-associated-antimicrobial-prescribing-pdf-66141596739013
4.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2018	Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing https://www.nice.org.uk/guidance/ng112/resources/urinary-tract-infection-recurrent-antimicrobial-prescribing-pdf-66141595059397
5.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2018	Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing https://www.nice.org.uk/guidance/ng111/resources/pyelonephritis-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-66141593379781
6.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2018	Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533
7.	Healthcare Improvement Scotland (SIGN)	2020	SIGN 160 - Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. A national clinical guideline. https://www.sign.ac.uk/media/1766/SIGN160-uti-0-1_web-version.pdf
8.	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)	2018	Brennen beim Wasserlassen. S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-001I_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09-verlaengert_01.pdf

Aggregierte Evidenz und Primärliteratursuche: Bei allen eingeschlossenen Studien wurde der Risk of Bias bewertet. Für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde das ROBIS-Tool, für randomisierte Studien das Cochrane Risk of Bias Tool

verwendet und für die Leitlinien AGREE 2 (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Bewertungsinstrumente

Studiendesign	Instrument	Quelle
Leitlinien	AGREE 2	The AGREE Research Trust [1]
Meta-Analysen, systematische Reviews	ROBIS-Tool	Whiting et al. 2016 [7]
randomisierte Studien	Cochrane Risk of Bias Tool	Higgins et al. 2011 [8]

Sofern methodische Mängel im Rahmen des Bewertungsverfahrens bei den systematischen Reviews, Meta-Analysen und den RCTs ermittelt wurden, wurden diese in der Evidenztabelle mit einem Minus gekennzeichnet. Dieses Vorgehen bedeutet, dass die Studie keine ganz sichere Evidenzabsicherung bietet und nicht für eine *starke* Empfehlung qualifiziert ist.

Der Aufwand der geplanten Evidenzbewertung mit GRADE war hoch und mit den zur Verfügung stehenden personellen und zeitlichen Ressource nicht durchführbar, sodass die Fortführung der Evidenzbewertung nach Oxford 2009 erfolgte. In der Arbeitsgruppe wurde daher beschlossen, auf GRADE zu verzichten und dafür in den Hintergrundtexten die Outcomes aufzuführen, um aufzuzeigen, dass eine Schaden-Nutzen-Abwägung erfolgt ist.

Tabelle 11: Evidenzgrad (I-V) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine [6] (Übersetzt durch UroEvidence)

Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie			
Evidenzgrad	Evidenzgraduierung 2010 Beschreibung	Evidenzgraduierung 2017 Beschreibung	Evidenzgraduierung 2023 Beschreibung
Ia	Systematische Übersicht über kontrollierte Studien (RCT)	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien (RCTs)	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien (RCTs)
Ib	Ein geeigneter geplanter RCT (mit engem Konfidenzintervall)	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip	Alle-oder-Keiner-Prinzip	Alle-oder-Keiner-Prinzip
IIa	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit 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	Einzelne Kohortenstudie (einschließlich RCT von minderer Qualität, z. B. <80 % Follow-up)
IIc	Wirkungs- und Erfolgsstudien, pharmakoökonomische und ökologische Studien	Wirkungsstudien, ökologische Studien	Wirkungsstudien, ökologische Studien
IIIa	Systematische Übersicht gut geplanter Fall-Kontrollstudien	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Fall-Kontroll-Studien	Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie	Eine Fall-Kontrollstudie	Eine Fall-Kontrollstudie
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien 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	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

Studien zu Diagnostik			
Evidenzgrad	Evidenzgraduierung 2010 Beschreibung	Evidenzgraduierung 2017 Beschreibung	Evidenzgraduierung 2023 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	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	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)	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
IIa	Systematische Übersicht mit Level 2 Diagnostikstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit Level >2 Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad).	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	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)	Systematische Übersichtsarbeit mit Level 3b Diagnostikstudien (mit hohem Homogenitätsgrad)
IIIb	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	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	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	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

5.9. Formulierung der Empfehlungen

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 25** ausgesprochen.

Die Überleitung in Empfehlungsgrade erfolgt unter Bezugnahme auf die Einteilung nach **Abbildung 25**.

Abbildung 25: Verwendete Empfehlungsgrade aus dem Regelwerk der AWMF 2020

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung	kann erwogen werden/ kann verzichtet werden

5.10. Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen und Statements

Vorhandene Empfehlungen, Statements und Texte wurden von den einzelnen AGs überarbeitet bzw. anderenfalls neu erstellt und später im Rahmen der Konsensusveranstaltung konsentiert.

Evidenzbasierte Empfehlungen stehen zumeist in Korrelation zu der Stärke der jeweils verfügbaren Evidenz, d. h. je höher die Evidenz desto stärker ist in der Regel auch die entsprechende Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“).

Als Kriterien für die Graduierung (klinisches Werteurteil) 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

5.11. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die formale Konsensusfindung bzw. die Abstimmung der Empfehlungen erfolgte als Nominaler Gruppenprozess (NGP) unter Leitung zweier externer Moderatorinnen der AWMF (Frau Witzel) sowie dem ÄZQ (Frau Schaefer) mit den Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften.

Die Verabschiedung von Empfehlungen bzw. der Ablauf des Konsensusverfahren erfolgte gemäß des AWMF-Regelwerks [9]:

1. Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf) und Gelegenheit zu Notizen zu den Kernaussagen und Schlüsselempfehlungen
2. Online-Vorabstimmung (erfolgte bis zum 10.06.2023) aller bisher entwickelten Empfehlungen und Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen
3. Konsensuskonferenz (20.-21. Juni 2023): 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
4. Debattieren und Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein Konsens erzielt werden konnte. Falls kein Konsens >75 % erzielt wurde, erneute Diskussion und Abstimmung
5. Endgültige Abstimmung (Abstimmung mit und ohne Interessenskonflikt; bei diskordanter Abstimmung in den Kernaussagen wird das Ergebnis differenziert dargestellt)
6. Dokumentation und Abstimmung

Die Konsensusstärke basiert auf dem Anteil der Zustimmungen durch die Teilnehmer. Die Klassifikation der Konsensusstärke ist in **Tabelle 12** dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [9].

Tabelle 12: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Teilnehmer
Konsens	>75% bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	>50% bis 75% der Teilnehmer
keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Teilnehmer

Im Rahmen eines zweistufigen Abstimmungsverfahrens, wurden zunächst 149 Empfehlungen und Statements in einer Vorabstimmung votiert, um die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Empfehlungen und Statements, die einen starken Konsens (>95%) aufwiesen, wurden als verabschiedet gewertet; Empfehlungen/Statements mit ≤ 95 %-igen Konsens mussten erneut in der Konsensuskonferenz am 20. und 21. Juni 2023 konsentiert werden.

Fast alle Empfehlungen und Statements konnten in einem starken Konsens verabschiedet werden. Sonder- oder Minderheitsvoten als Lösung für Meinungsverschiedenheiten zu bilden, war nicht erforderlich.

Abstimmungsberechtigt waren die jeweiligen Mandatsträger (in ihrer Abwesenheit der jeweilige Stellvertreter bzw. Mandatsträger mit Stimmrechtsübertragung) der Fachgesellschaften und Arbeitskreise, die Leitlinienkoordinatorin und die Patientenvertreterin. Insgesamt waren 14 Stimmberechtigte anwesend. Von der Abstimmung ausgeschlossen waren die Methodikerinnen von UroEvidence und der AWMF sowie des ÄZQ. Für die Abstimmung wurde das Konferenztool für Abstimmungen von Vevox (<https://www.vevox.com/>) genutzt.

Im Rahmen der aktualisierten Leitlinie wurden final 127 Empfehlungen und Statements aktualisiert, geprüft bzw. erneuert. Mit 74 evidenzbasierten und 53 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil der evidenzbasierten Empfehlungen bei 58% und entspricht damit der Empfehlung der AWMF Leitlinien- Kommission.

6. Reviewverfahren und Verabschiedung

Diese Leitlinie sowie der Leitlinienreport, das Evidenztabellendokument und die Patientenleitlinie wurden nach Fertigstellung im Vier-Augen-Prinzip von Mitarbeitenden des AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement abschließend auf formale Erfüllung der Kriterien für S3-Leitlinien nach AWMF-Regelwerk [9] begutachtet.

Die Konsultationsphase dauerte vier Wochen und endete am 16.03.2024. Die dort eingegangenen Kommentare wurden im Anschluss diskutiert und die daraus entstehenden Änderungen dokumentiert.

Abschließend wurde die finale Version der Leitlinie den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen zur Verabschiedung vorgelegt. Die finale Version der Leitlinie wurde im Anschluss durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Im Rahmen der nächsten systematischen Aufarbeitung wird speziell auf eine erschienene Studie von Hayward et al. 2024 [10] Bezug genommen werden, die hinsichtlich des Nutzens der D-Mannose von Bedeutung ist. Die Studie konnte in dieser Aktualisierung keine Berücksichtigung mehr finden, da sie erst nach der Konsultationsphase erschienen ist und eine möglicherweise kontroverse Diskussion unter den Experten nicht mehr erfolgen konnte.

7. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte wurden innerhalb der Leitliniengruppe offen diskutiert. Dem Risiko durch Interessenkonflikte wurde entgegengewirkt, indem:

- der Leitlinien-Koordinator sowie ein weiteres Mitglied der Leitliniengruppe wiesen einen moderaten Interessenkonflikt auf. In diesen Fällen erfolgte eine Stimmenthaltung bei der entsprechenden Abstimmung zur kritischen Empfehlung. Ansonsten waren keine für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte zu verzeichnen
- die Leitliniengruppe pluralistisch zusammengesetzt war
- die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz durch unabhängige Methodiker geleitet wurde
- eine strukturierte Konsensfindung unter Moderation zweier unabhängigen Leitlinienberaterinnen 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 vier Wochen auf der Internetseite der AWMF zugänglich gemacht und endete am 16.3.2024 (siehe Anlage „Umgang mit Kommentaren aus der Konsultationsphase“).
- Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

Die Angaben zu den Interessen wurden von allen Beteiligten der Leitliniengruppe auf dem AWMF-Portal erhoben und von Herrn Professor Dr. Wagenlehner (DGU), Herrn PD Dr. Schmiemann (DEGAM), Frau PD Dr. Kranz (DGU/UroEvidence), Frau Dr. Klose (DGNHK), Herrn Professor Dr. Fünfstück (PEG) und Frau Kröger (DGU) mit Hilfe des AWMF Formblatts erhoben auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet:

Als **geringer Interessenkonflikt** wurden einzelne Vorträge eingestuft, die von der Industrie finanziert wurden (bis <10.000 € pro Jahr pro Firma). Als Folge könnte es insgesamt zu einer Limitierung von Leitungsfunktionen (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung; ggf. Peer) kommen. Als **moderater/hoher** Interessenkonflikt Tätigkeit wurden gutachterliche Funktionen in einem industriefinanzierten Advisory Board/wissenschaftlicher Beirat; Managementverantwortung, industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung, regelmäßige

Vortragstätigkeit für bestimmte Firmen, sowie der Aktienbesitz einzelner Firmen eingestuft. Bei einem moderaten Interessenkonflikt erfolgte ebenfalls die Limitierung von Leitungsfunktionen sowie eine Enthaltung bei der Abstimmung zu themenrelevanten Empfehlungen und Statements. Ein **hoher Interessenkonflikt**, der insbesondere durch Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnisse bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen resultiert, wurde nicht verzeichnet, sodass es zu keinem Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema führte. Protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, waren: die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung.

Die Ergebnisse und der Umgang mit den entsprechenden Interessenkonflikten sind in der Anlage dargestellt.

8. Verbreitung und Implementierung

Implementierung und weitere Dokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zu der Langfassung der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)

Neben der Langfassung sind darüber hinaus folgende Dokumente zu erhalten

- Kurzfassung der Leitlinie
- Evidenztabelle
- Leitlinienreporte 2010 und 2017
- Patientenleitlinie (Fertigstellung Ende Juli 2024) (kostenlos über die AWMF-Seite)

Eine Vorstellung wird auf dem Jahreskongress der DGU 2024 erfolgen.

Zur Unterstützung der Implementierung sind spezifische Indikatoren formuliert worden, die z.B auf Praxisebene oder in größeren Verbänden (MVZ, Praxisnetze) eingesetzt werden können.

Geplant und teilweise bereits umgesetzt sind darüber hinaus fachübergreifende Fort- und Weiterbildungen (inklusive CME-Weiterbildungen, Lehrprüfungen) zur Implementierung der Leitlinie in der Versorgungslandschaft. Hinsichtlich der inhaltlichen Empfehlungen, die für Lehrprüfungen bzw. Studierendenprüfungen zentral sind, sind

insbesondere Empfehlungen zur Diagnostik (Symptomanamnese, Urindiagnostik) und Therapie (nicht antibiotische Therapie der Zystitis, antibiotische Therapie der Zystitis und Pyelonephritis, keine regelhafte Therapie der asymptomatischen Bakteriurie), sowie die Strategien zur Rezidivprophylaxe zu benennen. Ebenfalls werden die Neuerungen der Leitlinie dem Fachpublikum auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt sowie durch Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Publikationsorganen und Pressemitteilungen beworben.

Zu benennen sind im Weiteren z. B. folgende Forschungslücken bzw. -fragen:

- Welche weitergehenden Untersuchungen (z.B. Sonographie) sind bei Männern mit Harnwegsinfektionen erforderlich um, um Rezidive oder Komplikationen zu vermeiden?
- Was ist die optimale Therapiedauer einer Antibiotikabehandlung bei Männern mit Harnwegsinfektionen und gibt es Unterschiede in der Therapiedauer zwischen jüngeren und älteren Männern?
- Ist auch bei Männern eine symptomorientierte Behandlung (mit primärem Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika möglich?

In diesem Kontext ist auf die Qualitätsindikatoren (Kapitel 13) in der ärztlichen Leitlinie zu verweisen, in denen u. a. die Ermittlung der lokalen Resistenzsituation durch die Erfassung und Untersuchung aller Harnwegsinfektionen im Rahmen von Evaluationsstudien angesprochen werden. So konnte z. B. eine Studie zur Resistenzhebung 2024 publiziert werden [11].

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis
- Tabelle 2: Koordination und Redaktion
- Tabelle 3: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und beteiligte Autoren und Autorinnen
- Tabelle 4: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder
- Tabelle 5: Schlüsselfragen der Arbeitsgruppen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Geriatrie
- Tabelle 6: Übersicht der Treffer aus den Datenbanken und Websites vor der AGREE2-Bewertung
- Tabelle 7: Nutzenbewertung: Übersicht
- Tabelle 8: Studienregister: Übersicht
- Tabelle 9: Übersicht der nach der AGREE2-Bewertung eingeschlossenen (inter-)nationalen Leitlinien
- Tabelle 10: Bewertungsinstrumente
- Tabelle 11: Evidenzgrad (I-V) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine
- Tabelle 12: Klassifikation der Konsensusstärke

10. **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: PRISMA: Aggregierte Evidenz
- Abbildung 2: PRISMA: AG-Therapie: antibiotische Behandlung einer HWI oder einer asymptomatischen Bakteriurie
- Abbildung 3: PRISMA: AG-Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion
- Abbildung 4: PRISMA: AG-Therapie: Antibiotika für Behandlung der unkomplizierten Zystitis
- Abbildung 5: PRISMA: AG-Therapie: Antibiotika für die Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis
- Abbildung 6: PRISMA: AG-Prävention: nicht-medikamentösen Maßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Abbildung 7: PRISMA: AG-Prävention: medikamentösen Maßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Abbildung 8: PRISMA: AG-Prävention: geeignete Antibiotika zur Langzeitprävention
- Abbildung 9: PRISMA – Leitliniensynopse
- Abbildung 10: PRISMA: AG-Epidemiologie: verantwortliche Erreger HWI und ABU
- Abbildung 11: PRISMA: AG-Epidemiologie: Resistenzsituation der Erreger für HWI oder ABU
- Abbildung 12: PRISMA: AG-Diagnostik: nicht-geriatrische Patienten: Diagnostik HWI und ABU
- Abbildung 13: PRISMA: AG-Diagnostik: geriatrische Patienten: Diagnostik HWI und ABU
- Abbildung 14: PRISMA: AG-Diagnostik: nicht-geriatrische Männer: Uringewinnung zur Diagnostik
- Abbildung 15: PRISMA: AG-Diagnostik: nicht-geriatrische Männer: Uringewinnung zur Diagnostik
- Abbildung 16: PRISMA: AG-Therapie: Behandlungsalternativen Pyelonephritis
- Abbildung 17: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Erforderlichkeit einer antibiotischen Behandlung bei HWI und ABU
- Abbildung 18: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Harnwegsinfektion
- Abbildung 19: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Behandlungsalternativen zur Therapie einer Pyelonephritis
- Abbildung 20: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Antibiotika unkomplizierte Zystitis
- Abbildung 21: PRISMA: AG-Geriatrie-Therapie: Antibiotika gegen Pyelonephritis
- Abbildung 22: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: nicht-medikamentöse Maßnahmen bei rezidivierender HWI
- Abbildung 23: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: medikamentöse Therapien zur Reduktion rezidivierender HWI
- Abbildung 24: PRISMA: AG-Geriatrie-Prävention: Antibiotika zur Langzeitprävention

- Abbildung 25: Verwendete Empfehlungsgrade aus dem Regelwerk der AWMF 2020

11. Anlage

Ergebnisse der Erklärung von Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Becher, Klaus Friedrich	Nein	Omega Pharma	Pfizer, Astellas, Aristo	Springer-Verlag, Thieme-Verlag, Kohlhammer-Verlag	Pfizer	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Mitglied: Gesellschaft für Altersmedizin Mecklenburg-Vorpommern e.V. (Gründungsmitglied), Mitglied: Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. LV-MV und Landshut, Mitglied: Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns e.V., Mitglied: International Continence Society, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Geriatrie in Bayern e.V., AFGIB, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V., Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. Mitarbeit in der AG Inkontinenz seit 1/2008, Erarbeitung der S2e-Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten, Diagnostik und Therapie Delegierter bei der S3-Leitlinienengruppe "Therapie chronisch peripherer Wunden" Delegierter für die DEGAM S3-Leitlinie "Brennen beim Wasserlassen"/Harnwegsinfekte bei geriatrischen Patienten", Mitglied: Bund Deutscher Internisten e.V.,	Kein Thema (kein), keine

S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)

							Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen und Leitlinienarbeit zu Harninkontinenz, Benignes Prostatasyndrom Mitwirkung bei AWMF S3-LL Brennen beim Wasserlassen , Klinische Tätigkeit: Hygieneverantwortlicher und Mitglied der Arzneimittelkommission und Hygienekommission Klinik Wartenberg	
Prof. Dr. med. Fünfstück, Reinhard	nein	nein	Vortragstätigkeit	Nein	keine	keine	Mitglied: Landesärztekammer Thüringen (Vors. Krankenhausausschuß; Vors. der PG Diabetologie) Schriftleitung "Nieren- u.Hochdruckkrankheiten" Kongressleitung verschiedener Fortbildungsveranstaltungen des BDI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen in verschiedenen Zeitschriften (u.a. Nieren- u.Hochdruckkrankheiten.Diabetes, Herz,Kreislauf. Ärzteblatt Thüringen), Klinische Tätigkeit: Innere Erkrankungen. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Bluthochdruck, Harnwegsinfektionen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung interdisziplinären Seminarkongresse des Berufsverbandes Deutscher Internistinnen und Internisten, Persönliche Beziehung: keine	HWI bei Diabetes mellitus (gering), Limitierung von Leitungsfunktion (war kein AG-Leiter)
Dr. Helbig, Sina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Persönliche Beziehung: Lebenspartner besitzt Pfizer Aktien	Kein Thema (kein), keine
Prof. Dr. Hofmann, Walter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der DGKL , Wissenschaftliche Tätigkeit: Aktualisierung "European Urinary	kein Thema (keine), keine

							Guidelines", ELM	
Dr. Horn, Dagmar (stellvertretende Mandatsträgerin)	keine	keine	Astellas Pharma GmbH, Specialty Diagnostics GmbH, Pfizer GmbH, Pfizer GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, B. Braun Aesculap AG, Pfizer GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Eurokongress GmbH, St. Johannes- Hospital Dortmund, Avoxa- Mediengruppe	keine	keine	keine	Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) - Mitglied, Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) - Mitglied des Vorstandes NRW, Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) - Mitglied des wissenschaftlichen Komitees (WIKO), Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) - Mitglied des Ausschusses Antiinfektive Therapie, Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) - Mitglied des Ausschusses Intensivmedizin und klinische Ernährung (Leitung des Ausschusses seit 05/2022), Mitglied: Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) - Mitglied, Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Pharmakokinetik und Dosierungsoptimierung von Antiinfektiva in unterschiedlichen klinischen Situationen, Arzneimitteltherapiesicherheit, pharmazeutische Beratung im Bereich der Intensivmedizin, Klinische Tätigkeit: Arzneimitteltherapiesicherheit, Antibiotic Stewardship, pharmazeutische Beratung im Bereich der Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Bereichsweiterbildung "Infektiologie" der Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	Antiinfektiva (gering), Limitierung von Leitungsfunktion (war nur stellvertretende MT; hat an den Abstimmungen nicht teilgenommen)

							Bereichsweiterbildung "Medikationsmanagement im Krankenhaus" der Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Hoyme, Udo	Schlichtungsstelle Hannover	IQTIG, ART am RKI, AWMF Arbeitskreis "Krankenhaus-hygiene"	DGGG	Nein	Nein	Lizenz	Mitglied: AGII in der DGGG, PEG, IDSOG USA, Wissenschaftliche Tätigkeit: u.a. Infektionen, Prävention der Frühgeburt, Adnexitis, Klinische Tätigkeit: Frauenheilkunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Kein Thema (kein), keine
Dr. Klose, Petra	Nein	Kuratorium der GPT	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Phytotherapie - Kuratorium Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Übersichtsarbeiten zu naturheilkundlichen Therapieoptionen	Kein Thema (kein), keine
PD Dr. Kranz, Jennifer	Nein	Shionogi	Bionorica, Apogepha, Janssen-Cilag, Wellspect-Healthcare	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Mitglied: Mitglied der Nordrheinwestfälischen Gesellschaft für Urologie e.V., Mitglied: Stellvertretende Vorsitzende des Arbeitskreises "Hygiene und Infektiologie" der Akademie Deutscher Urologen, Mitglied: Mitglied der ESIU der Europäischen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mandatsträgerin AWMF S3 Leitlinie unkomplizierte Harnwegsinfektionen im Rahmen der letzten Leitlinienaktualisierung, Mitglied: Mitglied im Deutschen Ärztinnenbund e.V., Mitglied: Mitglied im Arbeitskreis "Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau" der Akademie Deutscher Urologen, Mitglied: Vorsitzende der	Therapie (gering) Limitierung von Leitungsfunktionen zum Themenkomplex Therapie

							Juniorakademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Urologische Forschung, Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. , Mitglied: Mitglied im Deutschen Hochschulverband, Mitglied: Mitglied und Leiterin des Review-Boards bei UroEvidence der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Forschungsgruppenleiterin Infektiologie und Funktionelle Urologie GeSRU Academics, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologische Infektiologie, Funktionelle Urologie, Uroonkologie, Klinische Tätigkeit: Infektiologie, Funktionelle Urologie, Uroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Klinikinterne Fortbildungen für ärztliches und pflegerisches Personal, Persönliche Beziehung: Nein	
Kröger, Gesa	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU UroEvidence Scientific focus: diverse research in the field of urology by means of evidence-based methodology , Wissenschaftliche Tätigkeit: Prognos AG - (scientific)advisor --> parental leave replacement Scientific focus: - Project and scientific evaluations , Wissenschaftliche Tätigkeit: Virchowund: Verband der niedergelassenen Ärzte Deutschlands e.V. Research assistant Scientific focus: - Project management and evaluation - Writing of health and public health relevant articles, studies, international presentations	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med.	Medizinverlage	Repha GmbH, Dr.	Falk Foundation;	nein	Steigerwald	nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der	Kein Thema (kein), keine

Langhorst, Jost	Stuttgart , Repha GmbH , Dr. Schwabe Arzneimittel	Schwabe Arzneimittel, Falk Foundation	Repha GmbH biologische Arzneimittel; Dr. Willmar Schwabe, Galapagos Pharma, Takeda Pharmaceutical, Janssen Cilag, Dr. Pfleger Arzneimittel, Bristol-Myers Squibb GmbH, Bionorica, Luvos Just GmbH, Pfitzer Pharma GmbH. Enterosan Labor-diagnostik		Arzneimittelwerke GmbH, Falk Foundation, TechLab, Inc., Dr. Willmar Schwabe, Repha GmbH biologische Arzneimittel		Gesellschaft für Phytotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde, Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Phytotherapie, Lebensstil, naturheilkundliche Therapiestrategien und Komplementäre Verfahren; Wissenstransfer von Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien; Placebo/Nocebo- Forschung und Extinktion; Nonovasive Diagnostische Verfahren in der Gastroenterologie; Translatationaler Forschungsschwerpunkt: "mukosale Immunität". , Klinische Tätigkeit: Integrative Medizin und Naturheilkunde, chronische internistische Erkrankungen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrstuhl für Naturheilkunde Universität Essen, Fortbildungsdozent zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren; Dozent im Rahmen des DGVS Zertifikat chronisch entzündliche Darmerkrankungen , Persönliche Beziehung: nein	
Dr. Mandraka, Falitsa, MME	Nein	Nein	Vortragshonorare Akademie für Infektionsmedizin e.V. Vortragshonorare ÄKNO Vortragshonorar MTE Academy für Kölner Impfforum 2023	infektiopedia.de Initiative DGI	Konsilkranken-häuser und Einsender des Labors	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft in DGI, DGIM, DAGNÄ, GMA, DGIIN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zur Therapie von Harnwegsinfektionen, Vorgehen in Ausbruchssituationen, ABS-Maßnahmen (Effektivität), Klinische Tätigkeit: Infektiologische Konsilarbeit: allgemeine Infektiologie, besonderer Fokus Harnwegsinfektion, fremdkörperassoziierte Infektionen, Knochen-	Kein Thema (kein), keine

							/Protheseinfektionen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Bei ABS-Kursen der Akademie für Infektionsmedizin e.V.	
Professor Naber, Kurt (stellvertretender Mandatsträger)	AlphaSights Ltd.	Bionorica	BioMerieux	MIP/RosenPharma	OM Pharma	Ingenion Medica, Adamed, GlaxoSmithKline, Immunotek	Mitglied: German Society of Urology, Working Group: Urinary tract Infections, Wissenschaftliche Tätigkeit: European Society of Urology, European Section of Infection in Urology, Klinische Tätigkeit: Paul-Ehrlich Society of Infection Therapy	Microbiol. Tests und non-antimicrobial therapy of urinary tract infections (moderat) Abstimmungsenthaltung/ Doppelabstimmung (war nur stellvertretender MT; hat an den Abstimmungen nicht teilgenommen)
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDIQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund, G-BA Innovationfund	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Piechota, Hansjürgen	Bionorica, Klosterfrau, Teleflex Medical Gutachterkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄKWL) Gerichtsgutachten	Synergo AQUA-Institut IQTIG	Prüfungsvergütungen von ÄKWL und dem Land NRW Vortragshonorare ÄKWL	Krankenhaus- und Praxishygiene " 4. Auflage Elsevier Verlag Buchreihenherausgeber schaft „Tipps & Tricks“	Uroletics APP Studie (Greenbay Research, Leipzig)	Nein	Mitglied im Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF Mitglied im Arbeitskreis „Infektiologie und Hygiene“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) Mitglied Sektionsvorstand „Urologie“ der Akademie für	Prävention/Therapie (moderat). Bei Abstimmung zu den Produkten der Firmen, e.g. Canephron - Bionorica und D-Mannose - Klosterfrau → Abstimmungsenthaltung/ Doppelabstimmung.

				Springer Verlag			ärztliche Fortbildung der ÄKWL Mitgliedschaften in DGU, American Urological Association (AUA), Deutscher Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)	
Piotrowski, Jana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine (ausgeschieden)
Dr. Ranft, Donald	Nein	Nein	Apotheker- und Ärztekammer, Universität Leipzig, AVOXA	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker ADKE e.V., Ausschuss für Antiinfektive Therapie, Mitglied: Sächsische Landesapothekerkammer, Weiterbildungsausschuss, Wissenschaftliche Tätigkeit: Antibiotic Stewardship, Klinische Tätigkeit: Antibiotic Stewardship	kein Thema (keine), keine
M.A. Schaefer, Corinna	IQWiG	Expertenbeirat Stiftung Gesundheitswissen, Beirat Deximed	Vorträge zu Gesundheitskompetenz / Shared Decision Making bei: Cochrane Deutschland; Ärztekammer Saarland; HamNet; arriba / Gesellschaft für patientenzentrierte Kommunikation; Netzwerk Gesundheitsfördernder Krankenhäuser; Society for Medical Decision Making	keine bezahlten Autorenschaften	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Gesundheitskompetenz // Vorsitz, Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin // Mitglied, Mitglied: Guidelines International Network // Mitglied, Mitglied: CIOMS // Mitglied WG IX, Mitglied: AWMF Leitlinienkommission // Mitglied, Mitglied: Expertenbeirat OriGes (CERES), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienmethodik, Gesundheitsinformation, Shared Decision Making, Gesundheitskompetenz	kein Thema (keine), keine
Dr. Schmidt, Stefanie	nein	nein	nein	keine bezahlten Autorenschaften	Durchführung von Drittmittelgesponsorten S3-Leitlinienprojekten	nein	Mitglied: DNEbM (DGU ist Förderer), Wissenschaftliche Tätigkeit: Evidenzbasierte Medizin, Urologie,	kein Thema (keine), keine

(Patientenleitlinie)					(Evidenzaufarbeitung und Organisation)		Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: Thema Herzgesundheit	
PD Dr. Schmiemann, Guido	Nein	Deximed	Kompetenzzentrum Allgemeinmedizin, Hausärzterverband, Institut für hausärztliche Fortbildung	unterschiedliche Fachbücher z.B. Allgemeinmedizin im Urban Fischer Verlag	Universitätsabteilungen Allgemeinmedizin Göttingen, Jena, Würzburg	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Ständige Leitlinienkommission, Wissenschaftliche Tätigkeit: u.a. Versorgungsforschung und klinische Aspekte zu Harnwegsinfektionen, Versorgung im Pflegeheim, Klinische Tätigkeit: hausärztliche Tätigkeit	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Schneidewind, Laila	Nein	GSK	Apogepha	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, PEG, AUA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologische Infektiologie, BK Polyomavirus, Fourniersches Gangrän, infektiös- und Tumorummunologie im Urothel, Klinische Tätigkeit: Urologische Onkologie, medikamentöse Tumorthherapie	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Schubert, Sören	Fa. Bruker Daltonik	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: DGHM, ESCMID, ASM, PEG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagen der Pathogenität von extraintestinal pathogen E. coli Entwicklung neuer Diagnostik-Systeme (MALDI-TOF MS- und PCR-basiert) , Klinische Tätigkeit: Medizinisch-mikrobiologische Diagnostik, Infektionsdiagnostische Beratung und Therapie-Beratung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Semmelroch, Mira	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Volunteer in "Citizen Science Project" (Bürgerforum des Instituts fuer Allgemeinmedizin Wuerzburg), Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroscience, Neuroimaging in Epilepsy Research, MR Imaging development, EEG-fMRI	kein Thema (keine), keine

							in Epilepsy, BOSD/FCD	
Prof. Dr. Sester, Urban	IQTIG Landesärztekammer des Saarlandes	Nein	Böhringer Ingelheim, Knappschafts-krankenhaus Püttlingen	Nein	Kooperationspartner bei diversen Projekten des Lehrstuhls für Transplantations- und Infektionsimmunologie der Universität des Saarlandes (Lehrstuhlinhaberin/ Ehegattin Prof. Dr. Martina Sester)	Nein	Mitglied: Nephrologie Innere Medizin Transplantationsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: siehe Pubmed, Klinische Tätigkeit: Nephrologie Innere Medizin Transplantationsmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universität des Saarlandes	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Vahlensieck, Winfried	Bene, Bionorica, Fresenius, MIP, Omega/Abtei, Mediconomics, Repha, Strathmann	MIP	Akademie der Deutschen Urologen, Bionorica, Congress Communication Consulting, CGC Cramer, Das Fortbildungskolleg GmbH, Fischerappelt, Gilead, Infectopharm, Klinikum Leverkusen, Klinikum Itzehoe, MDS, MedConcept, Medice, MIM-Verlag, MIP, Niederrhein-Netzwerk, Omega/Abtei, Pfleger, Springer-Verlag, Universität Halle, Urologengenossenschaft Hannover, Uromed Kurt Drews	Fresenius, Medice, Omega/Abtei, Repha,	Nein	Nein	Mitglied: European Association of Urology (EAU), European Board of Urology (EBU), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Arbeitskreis Infektiologie und Hygiene der Deutschen Urologen, Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Deutschen Urologen, Arbeitskreis urologischer Chefärzte der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie (SWDGU), Deutsche Kontinenzgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS)	pflanzliche Arzneimittel (gering), Limitierung von Leitungsfunktion (kein AG-Leiter)

			Ärztennetzwerk					
Prof. Dr. Wagenlehner, Florian	Bionorica	Janssen, OM Pharma, Shionogi, VenatoRX, GSK, Klosterfrau, Strathmann	Astellas, Sysmex	Nein	Klosterfrau	Nein	Mitglied: Leitliniengruppe der EAU, Mitglied: PEG Leitlinien, Mitglied: AWMF Leitlinie HWI bei Kindern	Mannose zur Therapie/ Prävention unkomplizierter Zystitiden (moderat), Abstimmungsenthaltung/ Doppelabstimmung, Limitierung der Leitungsfunktion Grund für Bildung der Steuerguppe
Walter, Susann	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Betriebliche Gesundheitsförderung; Patient*innenbeteiligung in der medizinischen Forschung	kein Thema (keine), keine
Weiberg, Janine (Sekretariat)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Wolff, Franziska (Patientenleitlinie)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dipl-Biol. Witzel, Simone	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine

Umgang mit den Kommentaren aus der Konsultationsphase

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Überlegungen zum Umgang
3.3	in 3.3. ist von der unkomplizierten PN die Rede - weiter hinten von der schweren.	Angesichts eigener Erlebnisse mit einer septischen Verlaufsform der PN scheint es mir wichtig, die Kriterien für die Schwere einer PN deutlich zu definieren – nicht zuletzt Verwirrtheit.		<p>Vielen Dank für Ihre Anmerkung! Es bestehen in diesem Kontext zwei semantisch unterschiedliche Qualitäten besser gesagt liegt ein semantisches Missverständnis zwischen unkomplizierter Pyelonephritis und dem Schweregrad einer Pyelonephritis vor.</p> <p>Auf S. 19 der ärztl. LL wurden daher die beiden folgenden Sätze ergänzt: „Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis liegen keine komplizierenden Faktoren (Katheter, Steine, Stoffwechselstörungen, Immunsuppression etc.) vor. Der Terminus unkomplizierte PN beinhaltet aber keine Aussagen oder Prognosen zur Klinik. Auch bei einer unkomplizierten Pyelonephritis sind schwere klinische Verläufe möglich.“</p>
4.1., 4.7. und 4.8.	Ich hatte schon gehört, dass man jüngere Männer mit HWI nicht mehr anders behandelt als unkomplizierte Infekte bei Frauen (bis auf die Durchführung eines Resistogramms).	Es fehlen aber völlig die mittelalten und alten Männer. Was machen wir mit denen?		<p>Die Patientengruppe „jüngere Männer mit HWI ohne sonstige Begleiterkrankungen“ sowie das geriatrische Patientenkontinuum wurden innerhalb dieser LL berücksichtigt und evidenzbasierte Empfehlungen, wenn möglich, ausgesprochen. Patienten mit bspw. obstruktiven Prostatasyndrom/ Prostatitis/ katheterassozierten HWI werden im Rahmen eines bereits gestellten Förderantrags zur Erstellung einer Leitlinie zu komplizierten HWI adressiert.</p> <p>Darüber hinaus würde der folgende Absatz auf S. 30 in der ärztlichen Leitlinie ergänzt: „Die Evidenz zur Behandlung der HWI bei Männern ist insgesamt sehr gering. Als Konsequenz werden in der LL nur konkrete Empfehlungen zu jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen gemacht. Aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz werden in dieser Leitlinie keine Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei Männern</p>

				ausgesprochen, die nicht zur Standardgruppe der jüngeren Männer ohne relevante Begleiterkrankungen gehören.“
5.3.		bei Juckreiz und vag. Ausfluss sollten die Differenzialdiagnosen auch benannt werden		Besten Dank für die Anmerkung! Im Hintergrundtext zu 5.3 wurde der folgende Satz ergänzt: „Zu den Differenzialdiagnosen gehören z.B sexuell übertragbare Infektionen wie eine Urethritis oder Kolpitis.“
5.21	warum kein Screening auf asymptomatische Bakteriurie bei Schwangeren mehr? Ich dachte, die würde man als einzige dann behandeln...			Hinsichtlich der ABU bei Schwangeren wird auf die Richtlinie zum Mutterschutz in den entsprechenden Hintergrundinformationen verwiesen.
5.22		wenn bei Schwangeren nicht nur ein Streifentest eingesetzt werden soll, bitte die alternativen Testverfahren benennen		Vielen Dank für die Anmerkung; die Testverfahren werden bereits im Hintergrundtext aufgeführt. Darüber hinaus wurde der f. Satz ergänzt: Sofern eine nicht empfohlene Suche nach einer ABU durchgeführt wird, ist diese mittels Urinkultur durchzuführen (s. 53)
Tabelle 9.4.	Mit Tabelle 9.4. habe ich insofern Probleme, dass darin überhaupt Cotrimoxazol und Gyrasehemmer enthalten sind - wenn auch unter "nicht erste Wahl".	Tabelle lieber trennen in erste Wahl - und "fernere Antibiotika bei Versagen einer (oder besser: mehrerer!) Erstlinientherapeutika. Ich befürchte, dass eine der Haupt-Intentionen der LL, nämlich Sulfomethoxazol und Gyrasehemmer möglichst aus der Verordnung zu verdrängen, sonst rein optisch nicht deutlich genug wird.		Es gibt keine Tabelle 9.4, vermutlich ist die Empfehlung 9.4 gemeint. Die Übersicht der Empfehlung ist in Tabelle 20 dargestellt, hier ist darauf geachtet worden, die angesprochene Unterscheidung deutlich sichtbar zu machen.
12.3.	Immunprophylaktikum OM-89	da bezweifle ich die Evidenz. Im AT wurde das verrissen		Die letzte Bewertung im Arzneitelegramm war 2013. Seitdem sind mehrere Studien und MA erschienen, die eingeschlossen wurden. (Siehe Referenzen in der ärztl. LL: [516, 520-522]) In den Hintergrundinformationen zu der Empfehlung 12.3 wurde noch ein Verweis auf Tabelle 22 erbracht.
12.9.	LZ-Prophylaxe mit Nitrofurantoin	Nutzen-Risiko-Abwägung (retroperitoneale Fibrose!) ??		Vielen Dank für den Hinweis! Insgesamt werden seltene Nebenwirkungen benannt. Der f. Satz wurde auf S. 188 ergänzt: „Die

				Langzeitprophylaxe mit Antibiotika erhöht das Risiko für Nebenwirkungen (u. a. pulmonale Fibrose), weshalb eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist [575].“
	bei den Fachgesellschaften bitte Allgemeinmedizin ausschreiben (..Allgemeinmedizin und Familienmedizin)			Die Korrektur wurde gleich auf S.10 vorgenommen!
S. 79	bitte nicht von ...offenlassen sondern von ...offenhalten reden			Vielen Dank für den Hinweis! Wir haben „offenhalten“ in der Abbildung übernommen.
Generelle Anmerkungen	<p>Die LL ist gut gelungen und gut lesbar. Ich habe nur einen einzigen Kritikpunkt: Sie ist einfach zu lang. Ob das änderbar ist? Wahrscheinlich nicht.</p> <p>Generell sollte der Text gegendert werden. Von "Arzt" zu sprechen geht m.E. nicht mehr.</p> <p>Mir fehlen die Männer zwischen "jünger" und "geriatrisch". Ich finde das einen wesentlichen Mangel.</p> <p>Das war sicher viel Arbeit! Vielen Dank dafür. Vereinzelt wird von Diabetikern gesprochen, das sollte vermieden werden und von Menschen mit Diabetes mell. gesprochen werden.</p> <p>Ich habe ebenfalls ernste Zweifel an der Empfehlung sogenannter Immuntherapeutika. Schon das Therapieprinzip ist fragwürdig, wo doch der Darm permanent Kontakt mit Bakterienantigenen hat... Für Strovac fordert das arzneitelegramm sogar die Marktrücknahme.</p>			<p>Vielen Dank für die Anmerkungen!</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt liegen weitere Dokumente, wie z. B. eine Kurzfassung vor; eine Patientenleitlinie wird noch erstellt. • Zu Beginn der LL ist ein Genderdisclaimer aufgeführt. • Die besagte Gruppe der Männer (s. oben) wird vermutlich in weiteren Leitlinie Erwähnung finden. • „Diabetiker“ wurden im Text nun durchgehend mit „Menschen mit Diabetes mellitus“ beschrieben. <p>Bzgl. Immunostimulation: die damalige schwache Empfehlung zu StroVac ist aufgrund der neuen Evidenz einer randomisierten Studie nicht mehr enthalten.</p>
12.1.2 / 171-174	Tabelle 22:	<p>Aufnahme von Kapuzinerkresse/ Meerrettich-Kombination (ANGOCIN® Anti-Infekt N);</p> <p>Standarddosierung: 3x4 Tabletten per os; Zur Prophylaxe 2x2 Tabletten per os Ref: 551</p>	<p>S. 174: Es liegt eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Senkung der Rezidivrate mit einer Kapuzinerkresse-Meerrettich-Kombination vor. Ref 551. Aktuelle RCT (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004653-25/results) zur Rezidiv-</p>	<p>Vielen Dank für die Anmerkung!</p> <p>Die besagte Angocin-Studie ist derzeit noch nicht publiziert, wodurch sie nicht mit aufgenommen werden konnte. Eudract wurde zudem nicht gescreent.</p> <p>Auf S. 176 wurde im 3. Absatz der Zusatz: „[...] eines Präparates aus Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut im Vergleich zu Placebo in der Per-Protokoll-Gruppe [...]“ erbracht.</p> <p>Auf S. 177 (1. Absatz) wurde ebenfalls der f. Satz „[...] in der per Protokoll behandelten Gruppe (keine Harnwegsinfektion bei Studienbeginn) [...] (p=0,035).“ Ergänzt.</p> <p>(Ref. 551 in der Konsultationsfassung = Ref. 557 in der</p>

			prophylaxe bei wiederkehrenden Zystitiden mit einer Kapuzinerkresse-Meerrettich-Kombination mit positivem Outcome wurde in der Literaturrecherche nicht gefunden und berücksichtigt.	überarbeiteten Version)
12.1.2 / 171-174	Empfehlung 12.4	Aufnahme von Kapuzinerkresse/ Meerrettich-Kombination (ANGOCIN® Anti-Infekt N); Ref 551 Evidenzlevel: 1b (1 RCT)	S. 174: Es liegt eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Senkung der Rezidivrate mit einer Kapuzinerkresse-Meerrettich-Kombination vor. Ref 551. → Publikation wurde bei BMJ open eingereicht und befindet sich derzeit im Reviewprozess.	Insgesamt wurde in dieser Aktualisierung das höchste Evidenzlevel (MA/SR) in den Empfehlungen herangezogen. Lediglich bei geriatrischen Empfehlungen wurden RCTs zusätzlich herangezogen (s. Leitlinienreport). Weitere Ergänzungen siehe bitte vorige Anmerkung! (Ref. 551 in der Konsultationsfassung = Ref. 557 in der überarbeiteten Version)
	wie konnte die Tabelle 22 in der Leitlinie so konsentiert werden, dass die evidenzbasierten Phytotherapeutika Bärentraube/Löwenzahn und Kapuzinerkresse/Meerrettich-wurzel nicht aufgeführt sind, jedoch die umstrittenen Cranberries?		Bei der letzten Version hatten wir uns noch auf das Vorliegen mindestens einer positiven kontrollierten Studie oder Metaanalyse als Voraussetzung zur Aufnahme in die Empfehlungen geeinigt. War das diesmal anders?	Vielen Dank für den Hinweis! Auf S. 175 wird beschrieben, dass ein aktuelles Cochrane-Review zu Cranberries von Williams et al. 2023 zu dem Schluss kommt, dass bei der Verwendung von Cranberry-Produkten eine Verringerung des Risikos von HWIs erzielt werden kann. Da das Paper von April 2023 und somit außerhalb des Suchzeitraums ist (s. Methodenreport), konnte es nur im Hintergrundtext zitiert werden. Die Evidenzlage zu Cranberries ist insgesamt sehr heterogen, weshalb keine direkte Empfehlung (Saft oder Tabletten) gegeben werden kann. Ebenfalls wurde der IQWiG HTA-Report zu Phytotherapeutika aufgegriffen, indem er in der

				Empfehlung referenziert und auf S. 174 („Im Health Technology Assessment [...] im Vergleich mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol.“) und auf S. 176 („Gemäß des Health Technology Assessment [547] gibt es [...] liegen nur sehr wenige Daten vor.“) Absätze ergänzt wurden.
	Außerdem gehört Estriol meines Erachtens nicht in die Tabelle 22, da es hier um prämenopausale Frauen geht, sondern in den Abschnitt der postmenopausalen Frauen. Weiterhin sollten die empfohlenen Medikamente in der Tabelle 22 in der Reihenfolge ihres Auftretens im Text aufgeführt werden, um ein unbeabsichtigtes Ranking zu vermeiden, da es keine Vergleichsuntersuchungen der einzelnen Substanzen gibt.			Dieser Aspekt wurde in der Konsultationsfassung (Tabelle 22) richtig abgebildet. „Topische Östrogenisierung (Estriol) (bei postmenopausalen Frauen).“ Hinter topische Oestrogenisierung wurde in der Tabelle 22 „(Estriol)“ ergänzt. Die Reihenfolge in der Tabelle ist entsprechend der konsultierten Empfehlung dargestellt worden.
12.4	(Quellen: [551], [553] streichen) Bezugnahme zu Kranjčec in Kap. 12.9 und 12.11 – unklar, in 12.9 keine Hinweis auf Mannose, 12.11 nicht im Text enthalten), [553- hier streichen]			Vielen Dank für den Hinweis! (in der Konsultationsfassung ist Ref. 551= neu 557 (Albrecht); Ref. 553= 560 (Larsson)). Albrecht und Larsson wurden aus der Empfehlung gestrichen. Dadurch erfolgte keine Veränderung der Empfehlung. 553 (Kranjčec) wurde zu D-Mannose verschoben. Der Schreibfehler (12.11) wurde durch 12.6 ersetzt.
12.4	MV140: (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): (Nickel, Saz-Leal et al. 2020- durch Nummern ersetzen)			Vielen Dank für den Hinweis! Der EndNote-bedingte Übertragungsfehler wurde behoben.
12.4	MV140, GAG-Schicht Substituenten: Ila-		Ila- gibt es nicht im LL-Report	Die Evidenzlevel der jeweiligen Studien sind in dem ausgelagerten „Evidenztabelle-PDF“, nicht im LL-Report zu finden.
Seite 171 +174	12.4 Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)	Aufnahme der Kombination Kapuzinerkresse & Meerrettich in die Empfehlungen – es liegen zwar keine Metaanalysen vor. Aber ich nutze als Frauenärztin bei sehr vielen meiner Patientinnen diese Kombination seit über 20	Die Studie von Albrecht et al., die in der Leitlinie auf Seite 174 auch zitiert wird: S. 174 In einer prospektiven,	Insgesamt wurde in dieser Aktualisierung das höchste Evidenzlevel (MA/SR) in den Empfehlungen herangezogen. Lediglich bei geriatrischen Empfehlungen wurden RCTs zusätzlich herangezogen (s. LR). Siehe bitte auch Anmerkung oben dazu.

		<p>Jahren mit besten klinischen Erfolgen. Weniger Rezidive, bei leichten Infekten Vermeidung unnötiger Antibiotika-Gaben, was bei der aktuellen Resistenzlage mehr als geboten ist.</p>	<p>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 Placebo-tabletten (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</p>	
Tab 22, S171	<p>Tab 22, S171 und noch zu entwerfen und an den Anfang des Kapitels Therapie der unkomplizierten Cystitis für nicht schwangere /menopausale Pat.:“ vor Gabe eines Antibiotikums sind nicht antibiotische Therapiemaßnahmen zu erwägen....Phyto´s mit Beispielen (Mono Bärentraubenblätter / Kombi Kapuziner/ Meerrettich) nennen</p>	<p>Meerrettichwurzel/Kapuzinerkresse</p>	<p>Sollte sowohl in der Prävention 2-0-2 genannt sein (Neurourolg Studie Uni Bonn, Kirschner-Hermanns; als auch in der Therapie als Brücke 3x4-3x5 vor Einsatz einer gezielten Antibiose genutzt werden, um den Verbrauch und die</p>	<p>Vielen Dank für den Hinweis! Bei der neurourologischen Studie geht es nicht um unkomplizierte HWI; komplizierte Infektionen werden in dieser Aktualisierung nicht abgehandelt.</p>

			Resistenzlage zu idealisieren.	
Tab 22, S171	Topische Oestrogenisierung	Lokale-Vag Oestrogenisierung (Estriol), Oestrogene für die orale Darreichung sollten vag nicht verordnet werden	Risikominimierung / Wirksamkeit	Besten Dank für Ihre Anmerkung! In der Tabelle 22 wurde hinter topische Oestrogenisierung „(Estriol)“ ergänzt.
<p>Leider stelle ich erneut fest, dass wiederum die Pyelonephritis als „unkomplizierte“ HWI deklariert / aufgeführt wird. Als Internist, Nephrologe und klin. Immunologe, kann ich der Idee eine Pyelonephritis als unkomplizierte HWI zu erklären, absolut nichts abgewinnen.</p> <p>Eine Pyelonephritis ist eine bakterielle / virale <u>organinvasive und destruktive</u> Nierenerkrankung. Die durch die entzündlichen tubulointerstitiellen Infiltrate (bei angenommenem ascendierendem Weg) verursachten Gewebsläsionen sind nicht mehr reparabel und werden durch das remodeling fibrotisch transformiert.</p> <p>Ich halte die Tatsache, wie dieser Aspekt behandelt wird für sehr bedauerlich, extrem unglücklich, verharmlosend, und in nicht zu verantwortender Weise vertretbar.</p> <p>Es tut mir sehr leid, das jetzt so drastisch ausdrücken zu müssen, aber bei jeglicher Art einer, wenn auch noch so geringen, letalen Nierenparechymsschädigung fehlt mir leider jegliches Verständnis. Ich bitte vorsorglich um Vergebung.</p>				<p>Vielen Dank für den zentralen Hinweis. Wie bereits in einem vorigen Kommentar erwähnt, handelt es sich um unterschiedliche semantische Qualitäten. Insgesamt wurden semantische Unterschiede in der Leitlinie intensiv diskutiert. Aus klinisch- pragmatischen Gründen wurde sich für die Beibehaltung des Begriffes, der in der LL konsentiert wurde, entschlossen. Das Bewusstsein, dass eine unkomplizierte Pyelonephritis durchaus auch schwer verlaufen kann, wurde somit geschärft. Dieser Sachverhalt wurde eingehend in der KK erörtert und wird u. a. in der LL diskutiert und im Flowchart (Abbildung 5) abgebildet.</p>
3.3 / 17	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.	Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) sollte dann angenommen werden, wenn sich bei den akuten Symptomen min. eines der folgenden findet: Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager, Fieber (>38°C).	<p>WICHTIG: In der aktuellen Formulierung ist das keine wirkliche Definition, da offengelassen wird, ob z.B. alleiniges Fieber (ohne Zeichen einer Zystitis) oder alleiniges klopfschmerzhaftes Nierenlager ausreicht. Dies ist aber eine häufig diskutierte Frage im klinischen Alltag, zu der man sich in der Leitlinie eine klare Aussage wünscht. Auch der ausführliche Begründungstext bleibt diesbezüglich vage. Siehe auch S. 45</p>	<p>Besten Dank für den hilfreichen Hinweis; auf S. 20 wurde der folgende Satz ergänzt:</p> <p>"Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Definitionen von Harnwegsinfektionen in den jüngsten Studien uneinheitlich ist, was den Bedarf an einem konsensbasierten Forschungsstandard für Harnwegsinfektionen verdeutlicht" [5].</p>

			<p>(Text unter b. – „Das alleinige Vorhandensein eines klopfschmerzhaften Nierenlagers bei Frauen mit typischen Beschwerden einer Harnwegsinfektion ist häufig nicht ausreichend und führt gegebenenfalls zu einer unnötigen antibiotischen Behandlung [104].“) → Zusammenfassend liefert die Leitlinie an keiner Stelle eine klare praxistaugliche Definition einer Pyelonephritis.</p>	
4.7/29	<p>Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann.</p> <p>---</p> <p>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.</p>	Änderung unter 4.7?	<p>Die Aussage unter den Hintergrundinfektionen 4.9 steht im Widerspruch zur Aussage/ Empfehlung unter 4.7. Es gibt in der Tat eine Diskussion hierzu, ob man die wirklich alle als kompliziert anzusehen und anders zu behandeln hat. Aber eine Leitlinie sollte sich in diesem Punkt einmal festlegen. Unter 5.29 gibt es dann wiederum Empfehlungen zur „unkomplizierten“ Zystitis bei jüngeren Männern, demnach sollte unter 4.7 dieser Widerspruch aufgehoben werden.</p>	<p>Vielen Dank für den wichtigen Hinweis! Der folgende Satz wurde auf S. 29 entsprechend modifiziert. „Die Einstufung von Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen bzw. komplizierende Faktoren werden als unkompliziert in der Literatur beschrieben. Studien dazu sind selten. Bisher wurden Infektionen bei Männern wegen der möglichen Besiedlung der Prostata immer als kompliziert angesehen.“</p>
4.9 /30				

<p>5.10 / 43</p>	<p>Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis soll bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden.</p>	<p>Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis soll bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung und kein Urinteststreifen durchgeführt werden.</p>	<p>Es wäre wünschenswert, wenn sich auch zur Durchführung eines Teststreifens in den expliziten Empfehlungstexten geäußert wird. Ein Teststreifen bringt nur eine geringe Verbesserung der Diagnosesicherheit (siehe Leitlinienliteratur 76+73 und einleitende Worte zu Kapitel 5.)</p> <p>HINWEIS: Auch, wenn die Intention zur Vermeidung von unnötiger Diagnostik nachvollziehbar ist, so wird jedoch auf diesem Weg (fehlende Urinkulturen) keine Datenbasis zur Resistenzlage bei nicht-schwangeren prämenopausalen Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen generiert. Die unter 11.1/S.132 genannte Empfehlung zu regelmäßigen epidemiologischen Untersuchungen wird a.e. folgenlos bleiben so lange hierzu keine Sentinel-Initiative o.ä. z.B. von der Fachgesellschaft kommt.</p>	<p>Abhängig von den angewandten Symptomkriterien kann der Teststreifen u. U. eine wenn auch geringe Erhöhung der Testgenauigkeit liefern. Daher wurde dieser in der Empfehlung nicht explizit genannt. Zur Intention der Datenbasis: Durch aktuelle Erhebungen liegen inzwischen wieder verlässliche, regionale Resistenzdaten vor. Diese stellen die Grundlage der entsprechenden Empfehlungen und stehen frei zur Verfügung.</p>
------------------	--	--	---	--

			Dies ist äußerst bedauerenswert.	
5.15. / 47	Bei nicht schwangeren Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nicht erfolgen.	Bei nicht schwangeren Patientinnen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen sollte eine Urinkultur und eine Sonographie erfolgen. Eine invasive Diagnostik sollte nur in ausgewählten Fällen erfolgen.	Direkt bei den Hintergrundinformationen unter der Empfehlung werden dann Patientinnengruppen genannt, bei denen eine Urethrozystoskopie erfolgen soll. Wenn nun aber jemand nur die kurze Empfehlung in der aktuellen Form gelesen hat, dann wird sie/er diese Diagnostik nicht in die Wege leiten.	Vielen Dank für die Anmerkung! Diese schwach formulierte Empfehlung gibt nach wie vor die Möglichkeit, in ausgewählten Fällen eine Diagnostik durchzuführen.
Abb. 2 / 62			Es geht kein grüner Pfeil von dem unteren Kasten „Ein oder mehr der folgenden unspezifischen Zeichen und Symptome...“ ab. Damit kann man diese Box nur mit „nein“ beantworten in dem Flussdiagramm.	Vielen Dank für den zentralen Hinweis! Die Abbildung wurde diesbezüglich auf S. 64 verbessert.
Tabelle 8 / S. 63			Es gibt keine Möglichkeit den folgenden Pfad zu gehen: krank nein → spezifische HWI Symptome nein → Nitrit → ja → Leukozyten ja. Grundsätzlich würde ich aber auch empfehlen, bei „Krank nein → spezifische HWI Symptome nein“ bereits keine Nitrit und Leukozyten-Testung mehr	Vielen Dank, wir haben die Tabelle entsprechend geändert.

			zu empfehlen. Hier also in die Boxen zu schreiben „nicht durchführen“	
5.41 / 66	Erregerzahlen von 10 ³ bis 10 ⁴ KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (Tabelle 9), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene.		Bitte definieren Sie typische Uropathogene (wird auch in den weiteren Teilen des Abschnitts zur mikrobiologischen Diagnostik benutzt, habe keine Definition hier in diesem Abschnitt gefunden).	Vielen Dank für den Hinweis! Aufgrund der bereits beanstandeten Länge der LL wurde bereits im entsprechenden Hintergrundtext ein Verweis auf die MIQ 2 vorgenommen und folgende Sätze auf S. 69 ergänzt: „Es handelt sich um Reinkulturen (d. h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene. Zu den typischen Uropathogenen gehören: Enterobacterales (u. a. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Morganella</i> sp., <i>Providencia</i> sp., <i>Enterobacter</i> sp., <i>Citrobacter</i> sp.), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , β -hämolisierende Streptokokken der serologischen Gruppen A und B [163].“
Tab. 12/ S. 72	„Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, keine weitere Diagnostik“	„Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, weitere Diagnostik je nach Patientengruppe und klinischer Situation“	Die Angaben in der Tabelle klingen ohne Patientengruppenbezug so, als ob unabhängig von der klinischen Situation bei diesem Teststreifenbefund keine weitere Diagnostik notwendig sei. Hier könnte auch auf die Kapitel zur Diagnostik verwiesen werden.	Besten Dank für die Anmerkung; der folgende Vorschlag wurde auf S. 74 (Tabelle 12) übernommen: „Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, weitere Diagnostik je nach Patientengruppe und klinischer Situation“
Abb. 3 / S. 79		Kopfschmerzen bitte streichen	Diese Grafik enthält anders als die ganzen vorherigen Abschnitte zu Anamnese und Diagnostik nun das Symptom „Kopfschmerzen“ bei den vermeintlich typischen Beschwerden. Das sollte gestrichen werden.	Vielen Dank für den Hinweis; hierbei handelte es sich um einen Schreibfehler. In der Abb. 3 wurden „Kopfschmerzen“ durch „Klopfschmerzhaftes Nierenlager“ ersetzt.
6.2 / 89	Ihre Häufigkeit wird in der Arbeit von	Ihre Häufigkeit wird in der Arbeit von	In der Arbeit wurden keine	Vielen Dank für den wichtigen Vorschlag. Dieser wurde

	Stolditis-Claus et al. [213], in der sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen wurden, mit 6,9% angegeben.	Stolditis-Claus et al. [213], in der sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen wurden, mit 6,9% angegeben. Jedoch sind hier alle eingesandten Urinkulturen unabhängig vom klinischen Beschwerdebild ausgewertet worden.	klinischen Symptome ausgewertet. Es kann also sein, dass ein Teil der Enterokokken-positiven Urinkulturen von Patientinnen mit uneindeutigeren Beschwerden stammen und letztlich keine Harnwegsinfektion festgestellt wurde.	auf S. 91 wie vorgeschlagen übernommen: „Jedoch sind hier alle eingesandten Urinkulturen unabhängig vom klinischen Beschwerdebild ausgewertet worden.“
Kap. 7 und 8			Die Angaben in diesen beiden Kapiteln überlappen. Als Leserin ist mir nicht klar, warum es diese beiden separaten Kapitel gibt.	Zum besseren Lesefluss wurden die Kapitel unterteilt. Redundanzen sind nicht immer auszuschließen.
9.4 / 102 Und 11.6-11.8 /134			Die Antibiotikaempfehlungen sind hier doppelt aufgeführt. Schon unter 9.4 sind alle Substanzen und die dazugehörige Empfehlung aufgeführt. Der Unterschied zwischen den Empfehlungen wird nicht klar.	Zum besseren Lesefluss und besseren Nachvollziehbarkeit wurde es entsprechend separat voneinander aufgeführt.
11.10 / 139 und Abb. 5 / 147			Hier ist ein Widerspruch in der Therapiedauer. Unter 5.10 ist von 5-10 Tagen die Rede, in der Abbildung bei der Verlaufsform ohne systemische Instabilitätszeichen werden 1-2 Wochen angegeben. Bitte vereinheitlichen.	Besten Dank für den Hinweis; die Abbildung wurde abgeändert. in der Abbildung „ca. 1-2 Wochen“

<p>4.7/29</p> <p>---</p> <p>4.9 /30</p>	<p>Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollten in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden, da die Prostata als parenchymatöses Organ mit betroffen sein kann.</p> <p>---</p> <p>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.</p>	<p>4.7 an 4.9 anpassen</p>	<p>In den Hintergrundinformationen wird angegeben, dass Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern in der Regel als komplizierte Infektionen eingeschätzt werden sollen. Andererseits existieren Empfehlungen zur unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern.</p>	<p>Anmerkung wurde bereits oben beantwortet.</p>
<p>5.41 / 66</p>	<p>Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein (Tabelle 9), vorausgesetzt, es handelt sich um Reinkulturen (d.h. nur eine Art von Bakterien) typischer Uropathogene.</p>		<p>Eine Definition typischer Uropathogene analog zu [PMID: 29427686] wäre hier hilfreich.</p>	<p>Vielen Dank - wegen der bereits angemahnten Länge der LL wurde hier im Text bereits ein Verweis auf die MIQ vorgenommen (siehe oben).</p>
<p>5.10 / 43</p>	<p>Bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis soll bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden.</p>	<p>Reevaluation bezüglich der Durchführung einer Urinkultur bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis.</p>	<p>Die Nicht-Empfehlung der Durchführung von Urinkulturen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis wird unter anderem mit einer mangelnden Kosteneffektivität, wie in</p>	<p>Vielen Dank für den Hinweis! Insgesamt werden dazu zunächst neue systematische, epidemiologische Daten benötigt.</p>

<p>11.1 / 132; 135</p>	<p>Es sollen regelmäßige epidemiologische Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit orts- und zeitnah durchgeführt werden, da die Erregerempfindlichkeit sowohl regional variieren, als sich auch über die Zeit ändern kann.</p>		<p>[PMID: 15109341] gezeigt, begründet. Die Resistenzlage hat sich seit dem Erscheinungsjahr 2004 bei den typischen Uropathogenen verändert.</p> <p>Es fehlen aktuelle Daten, die zeigen, dass bei diesem Patientenkollektiv eine Urinkultur nicht durchgeführt werden sollte.</p> <p>Wenn nur Urinkulturen bei Patientenkollektiven mit Risikoprofilen durchgeführt werden, ist die Erregerempfindlichkeit bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis in der Praxis nicht bekannt.</p> <p>Daher sollte erwogen werden, die Empfehlung zu regelmäßigen, epidemiologischen Untersuchungen zur Erregerempfindlichkeit, die orts- und zeitnah</p>	
--------------------------------	--	--	--	--

			durchgeführt werden sollten, durch eine Empfehlung für Urinkulturen bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden und nicht therapierefraktären Zystitis zu ersetzen.	
Tab. 12/ S. 72	„Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, keine weitere Diagnostik“	„Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich, weitere Diagnostik je nach Patientengruppe und klinischer Situation“	Die Angaben in der Tabelle klingen, als ob bei diesem Teststreifenbefund keine weitere Diagnostik notwendig sei.	Anmerkung wurde bereits oben beantwortet.
	Es wurde im Anschluss an die Konsultationsphase noch auf eine zentrale Studie von Hayward et al. 2024 zur D-Mannose verwiesen, die allerdings auch erst nach der Konsultationsphase erschienen ist.		Ergänzung im LR (S. 89): Im Rahmen der nächsten systematischen Aufarbeitung wird speziell auf eine erschienene Studie von Hayward et al. 2024 [10] Bezug genommen werden, die hinsichtlich des Nutzens der D-Mannose von Bedeutung ist. Diese Studie ist erst nach der Konsultationsphase erschienen, sodass eine möglicherweise kontroverse Diskussion unter den Experten nicht mehr erfolgen konnte und in dieser Aktualisierung daher keine Berücksichtigung mehr finden konnte.	
S.171 S.173	Falsche Dosierung: Es wird als sublinguales Spray mit zwei Dosen von je 100 ml (10⁸ Bakterien/Hub) täglich angewandt, ist aber gegenwärtig in Deutschland nicht verfügbar.		Korrektur in der Langfassung (S.171 & Tabelle 22 auf S.173): Es wird als sublinguales Spray täglich angewandt, ist aber gegenwärtig in Deutschland nicht verfügbar.	

Literatur

1. Trust, T.A.R., *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II - AGREE II - Instrument* https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE_II_German-Version.pdf. 2014.
2. Association, C.H.L., <https://extranet.santecom.qc.ca/wiki/!biblio3s/doku.php?id=Accueil>. 2022.
3. Filter, O.-M., *Kinder*. Letzter Zugriff: 23.5.2022
<https://extranet.santecom.qc.ca/wiki/!biblio3s/doku.php?id=concepts:enfant> 2022a.
4. Filter, O.-M., *Jugendliche*. Letzter Zugriff: 28.4.2022
<https://extranet.santecom.qc.ca/wiki/!biblio3s/doku.php?id=concepts:adolescents-et-jeunes-adultes>. 2022b.
5. Filter, O.-M., *Geriatrischen Personengruppe*. Letzter Zugriff: 23.5.2022
https://extranet.santecom.qc.ca/wiki/!biblio3s/doku.php?id=concepts:personnes_agees. 2022c.
6. (CEBM), C.f.E.-B.M., *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)* <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. 2009.
7. Whiting, P.e.a., *ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed*. J Clin Epidemiol, 2016. 69: p. 225-34, 2016.
8. Higgins, J. and S.e. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration*. . 2011.
9. AWMF, *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. 2. Auflage 2020. 2020.
10. Hayward G, Mort S, Hay AD, Moore M, Thomas NPB, Cook J, Robinson J, Williams N, Maeder N, Edeson R, Franssen M, Grabey J, Glogowska M, Yang Y, Allen J, Butler CC. *d-Mannose for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Among Women: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med. 2024 Apr 8:e240264. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0264. Epub ahead of print. PMID: 38587819; PMCID: PMC11002776.
11. Klingeberg, A., et al., *Erfassung der Resistenzanteile bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Ergebnisse aus dem RedAres Projekt* <https://www.aerzteblatt.de/archiv/238121/Erfassung-der-Resistenzanteile-bei-ambulant-erworbenen-unkomplizierten-Harnwegsinfektionen>. Dtsch Arztebl Int 2024. **121**: p. 175-81.



Patienteninformation: Blasenentzündung

Version 1.0 – Juli 2024



Diese Patienteninformation wurde mit Geldern des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.



Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
1. Was diese Patienteninformation bietet.....	5
2. Was ist eine Blasenentzündung.....	9
3. Wie entsteht eine Blasenentzündung?.....	14
4. Welche Untersuchungsmethoden werden angewendet?.....	16
5. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?	18
6. Was können Sie selbst tun?.....	28
7. Beteiligte Fachgesellschaften	29
8. Ihre Meinung- was können wir besser machen?.....	30
9. Anhang: Fragebogen ACSS	32

Impressum

Herausgeber der Patienteninformation

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Kontakt:

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

Geschäftsstelle Berlin

Martin-Buber-Straße 10, 14163 Berlin

Telefon: 030-88 70 83 3-0

E-Mail: uroevidence@dgu.de

Internet: www.urologenportal.de

Redaktionsgremium

- Dr. Stefanie Schmidt, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Priv-Doz. Dr. med. Jennifer Kranz, Aachen (UroEvidence der DGU, Mitglied der Steuergruppe)
- Priv-Doz. Dr. med. Guido Schmiemann, Bremen (Mitglied der Steuergruppe)
- Priv-Doz. Dr. med. Laila Schneidewind, Bern (UroEvidence der DGU)
- Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner, Gießen (Leitlinienkoordinator, Mitglied der Steuergruppe)
- Mira Semmelroch (Patientenvertretung)
- Susann Walter, Jena (Patientenvertretung)

Redaktion und Koordination

- Dr. Stefanie Schmidt, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence der DGU)

Finanzierung der Patienteninformation

Diese Patienteninformation wurde mit Geldern des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen „01VSF21020“ gefördert.

Aktualität und Gültigkeitsdauer

Die Inhalte dieser Patienteninformation basieren auf der interdisziplinären ärztlichen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“ (Langversion 3.0 - Stand Februar 2024, AWMF-Registernummer 043-044, abrufbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044%20KF>

Diese Patienteninformation ist bis zu ihrer nächsten Aktualisierung gültig, maximal jedoch 5 Jahre. Das Redaktionsgremium evaluiert den Überarbeitungsbedarf der Patienteninformation nach der Aktualisierung der zugrundeliegenden ärztlichen S3-Leitlinie.



In diesem Dokument verwenden wir aus Gründen der Lesbarkeit überwiegend die männliche Form personenbezogener Substantive (z.B. „der Arzt“). Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung des anderen Geschlechts. Alle Bezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir danken für Ihr Verständnis.

1. Was diese Patienteninformation bietet

Liebe Leserin, lieber Leser,

Blasenentzündungen gehören zu den häufigen Gründen für einen Arztbesuch. Sie können sehr schmerzhaft und belastend im Alltag sein. Diese Patienteninformation richtet sich an Erwachsene, bei denen eine Blasenentzündung festgestellt wurde. Sie soll Ihnen weitere Informationen über die Erkrankung geben.

Die Informationen zur Diagnostik und Behandlung einer Blasenentzündung werden in der ärztlichen Leitlinie separat für bestimmte Personengruppen angegeben. Besonders werden die folgenden Personengruppen berücksichtigt:

- Jüngere Frauen (vor den Wechseljahren)
- Schwangere Frauen
- Ältere Frauen (nach den Wechseljahren)
- jüngere Männer (bis ca. 40 Jahre)



Alle Empfehlungen zu den oben genannten Gruppen beziehen sich auf Personen ohne relevante Begleiterkrankungen. Als relevante Begleiterkrankungen zählen beispielsweise Bluthochdruck, Rheuma oder Osteoporose. Ob eine relevante Begleiterkrankung vorliegt, müssen Sie mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Weitere Personengruppen werden in der ärztlichen Leitlinie speziell betrachtet:



- Personen mit Diabetes mellitus
- Personen ab 70 Jahre mit mehr als zwei Erkrankungen, die sich auf den gesamten Körper auswirken und entsprechend behandlungsbedürftig sind (wie beispielsweise Bluthochdruck, Rheuma oder Osteoporose) sowie Personen ab 80 Jahre

Abweichende Empfehlungen für bestimmte Personengruppen sind in dieser Patienteninformation soweit möglich dargestellt.

Hinweis: Die wissenschaftliche Beweislage zur Behandlung der Blasenentzündung bei Männern ist insgesamt sehr gering. Da es bisher keine Erkenntnisse aus hochwertigen wissenschaftlichen Studien zur besten Diagnose und Behandlung von Männern im mittleren Lebensalter gibt, beziehen sich die hier vorliegenden Empfehlungen nur auf jüngere Männer sowie Männer im höheren Alter (ab 70 Jahre).

Diese Patienteninformation kann das Gespräch mit Ihrem Arzt nicht ersetzen. Sie finden hier jedoch zusätzliche Informationen, Hinweise und Hilfsangebote, die Ihnen im Arztgespräch und im Alltag eine Hilfestellung sein können. Sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken haben.



Infobox: Begriff – Blasenentzündung

Die Informationen dieser Patientenleitlinie basieren auf der ärztlichen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“. Darin finden sich Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von unteren sowie oberen Harnwegsinfektionen. Konkret werden diese beiden Formen unterschieden:

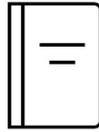
- Eine **Blasenentzündung**, von Fachleuten auch als Zystitis bezeichnet, ist eine Entzündung der Blasenschleimhaut, die in den meisten Fällen durch eine bakterielle Infektion verursacht wird. Sie gehört zu den unteren Harnwegsinfektionen und ist eine häufige Erkrankung, insbesondere bei Frauen.
- Eine **Nierenbeckenentzündung**, von Fachleuten auch als Pyelonephritis bezeichnet, ist eine bakterielle Infektion der oberen Harnwege, also der Nieren und des Nierenbeckens. Sie stellt eine schwere Form der Harnwegsinfektion dar und erfordert häufig eine intensivere medizinische Behandlung als eine einfache Blasenentzündung.



Da eine Nierenbeckenentzündung deutlich seltener auftritt als eine Blasenentzündung, enthält diese Patienteninformation hauptsächlich Hinweise zur Blasenentzündung.

Diese Patienteninformation richtet sich an Erwachsene ab 18 Jahren. Sie enthält keine Informationen über die Behandlung von Babys oder (Klein-)Kindern mit Blasenentzündung.

1.1. Warum Sie sich auf die Aussagen dieser Patienteninformation verlassen können



Grundlage für diese Patienteninformation ist die interdisziplinäre ärztliche S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und zum Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“. Die Handlungsempfehlungen einer S3-Leitlinie sind für Fachleute formuliert und daher nicht für jeden verständlich. Eine Patienteninformation versucht diese Empfehlungen in eine allgemeinverständliche Form zu übertragen.

Die medizinische Leitlinie wurde von einer Expertengruppe im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V. erstellt. An der Erstellung der S3-Leitlinie waren Mitglieder weiterer Fachgesellschaften beteiligt.

Die Handlungsempfehlungen beruhen auf dem derzeit besten verfügbaren medizinischen Wissen. Die Empfehlungen einer Leitlinie sind jedoch keine rechtlich verbindliche Vorgabe zum medizinischen Vorgehen. Jeder Mensch hat seine eigene Erkrankung, seine Krankengeschichte und eigenen Wünsche. In begründeten Fällen ist es dem Arzt möglich von den Empfehlungen einer Leitlinie abzuweichen.

1.2. Soll-, Sollte-, Kann-Empfehlungen – was heißt das?

Die Empfehlungen einer Leitlinie beruhen soweit wie möglich auf fundierten wissenschaftlichen Erkenntnissen, welche durch die Experten diskutiert und bewertet wurden.



Manche dieser Erkenntnisse sind eindeutig und durch aussagekräftige Studien abgesichert. Andere wurden in Studien beobachtet, die keine sehr zuverlässigen Ergebnisse liefern konnten. Manchmal gibt es in unterschiedlichen Studien auch widersprüchliche Ergebnisse.

Alle Daten werden einer kritischen Wertung durch die Expertengruppe unterzogen. Dabei geht es auch um die Frage: Wie bedeutsam ist ein Ergebnis aus Sicht der Betroffenen? Das Resultat dieser gemeinsamen Abwägung spiegelt sich in den Empfehlungen der Leitlinie wider: Je nach Datenlage und Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es unterschiedlich starke Empfehlungen. Das wird auch in der Sprache ausgedrückt:

„**soll**“ (starke Empfehlung): Nutzen beziehungsweise Risiken sind eindeutig belegt und/oder sehr bedeutsam, die Ergebnisse stammen eher aus sehr gut durchgeführten Studien;

„**sollte**“ (Empfehlung): Nutzen beziehungsweise Risiken sind belegt und/oder bedeutsam, die Ergebnisse stammen eher aus gut durchgeführten Studien

„**kann**“ (offene Empfehlung): Die Ergebnisse stammen entweder aus weniger hochwertigen Studien oder die Ergebnisse aus zuverlässigen Studien sind nicht eindeutig oder der belegte Nutzen ist nicht sehr bedeutsam.

Manche Fragen sind für die Versorgung wichtig, wurden aber nicht in Studien untersucht. In solchen Fällen kann die Expertengruppe aufgrund ihrer eigenen Erfahrung gemeinsam ein bestimmtes Vorgehen empfehlen, das sich in der Praxis als hilfreich erwiesen hat. Das nennt man einen Expertenkonsens.

Bei der Umsetzung der medizinischen Leitlinie wird diese Wortwahl beibehalten. Wenn in der Patienteninformation steht, der Arzt **soll, sollte** oder **kann** so oder so vorgehen, dann wird damit genau der Empfehlungsgrad der Leitlinie wiedergegeben.



Beruhet die Empfehlung nicht auf Studiendaten, sondern auf Meinung von Experten, schreiben wir: „nach Meinung der Expertengruppe...“.

2. Was ist eine Blasenentzündung

Eine **Blasenentzündung**, von Fachleuten auch als Zystitis bezeichnet, ist eine Entzündung der Blaseschleimhaut, die in den meisten Fällen durch eine bakterielle Infektion verursacht wird. Bakterien gelangen in die Harnwege, wo sie Entzündungen hervorrufen und verschiedene Beschwerden verursachen können. Blasenentzündungen gehören zu den unteren Harnwegsinfektionen und sind eine häufige Erkrankung, insbesondere bei Frauen.

Bei der Urinuntersuchung (beispielsweise im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung) kann auch ein Hinweis auf Bakterien im Urin gefunden werden, ohne dass Beschwerden wie z.B. Brennen beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen oder Unterbauchschmerzen vorliegen. In so einem Fall sprechen Fachleute von einer **asymptomatischen Bakteriurie**, welche nur in Ausnahmefällen behandelt werden soll. Eine unnötige antibiotische Behandlung ist mit möglichen Nebenwirkungen verbunden und trägt darüber hinaus zu einer Zunahme der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika bei.

Worin besteht der Unterschied zwischen einer unkomplizierten und einer komplizierten Blasenentzündung?

Mediziner unterscheiden zwei Formen der Blasenentzündung:



- **Unkomplizierte Blasenentzündung:** Tritt bei ansonsten gesunden Personen ohne anatomische oder funktionelle Anomalien des Harntraktes auf.
- **Komplizierte Blasenentzündung:** Tritt bei Personen mit anatomischen oder funktionellen Anomalien des Harntraktes, Niereninsuffizienz, Immunsuppression oder anderen Risikofaktoren auf.

Generell gilt nach Meinung der Experten eine Blasenentzündung als unkompliziert. Manche Menschen haben jedoch weitere Erkrankungen oder Risikofaktoren, die dazu führen, dass eine Blasenentzündung nicht so gut behandelbar ist oder sogar einen schweren Verlauf nehmen kann. Um diese Menschen und damit das Risiko für einen schweren Verlauf zu erkennen sprechen Fachleute von komplizierten und unkomplizierten Formen. Bei dieser Einteilung handelt es sich also um eine Vorsichtsmaßnahme, mit der ein schwerer Verlauf einer Infektion möglichst verhindert werden soll.

Zu den komplizierenden Faktoren zählen beispielsweise die folgenden angeborenen oder im Laufe des Lebens erworbenen Umstände:

- körperliche Besonderheiten des Harntraktes, die bspw. den Urinfluss behindern
- eingeschränkte Funktionsfähigkeit von bestimmten Organen (z. B. Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Störung der Blasenentleerung)
- Immunstörungen (wie ein entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus)
- Harnleiter- sowie Nierensteine
- Blasenkrebs
- Prostatavergrößerung (bei Männern)
- Blasenkatheter zur Urinableitung oder zur Urinentleerung
- Veränderungen aufgrund von Operationen oder einer Strahlentherapie

Diese Risikofaktoren können den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und ggf. das Auftreten schwerer Verläufe begünstigen. Ihr Arzt wird diese Faktoren, falls bei Ihnen vorhanden, bei Ihrer Behandlung berücksichtigen.

Bei jungen Männern hingegen sollte eine Blasenentzündung generell als kompliziert eingestuft werden, weil hier möglicherweise die Prostata ebenfalls entzündet sein kann. Dies bedarf einer weiteren ärztlichen Abklärung.

2.1. Wer kann eine Blasenentzündung bekommen?

Jeder kann eine Blasenentzündung bekommen, aber Frauen (9 von 100 Frauen) sind häufiger betroffen als Männer (2-3 von 100 Männern). Es gibt mehrere Gründe dafür, dass Frauen häufiger von Blasenentzündungen betroffen sind als Männer. Einer der Gründe ist der Abstand der Harnröhrenöffnung, durch den der Urin nach außen aus dem Körper fließt und dem After, in dessen Umgebung die Erreger zu finden sind. Bei Frauen ist dieser Abstand geringer als bei Männern. Männer besitzen zudem eine längere Harnröhre die Bakterien den Zugang zur Blase erschwert.

Zu den Risikofaktoren für eine Blasenentzündung gehören:

Risikofaktoren bei Frauen:



- sexuelle Aktivität, besonders bei jüngeren Frauen
- bestimmte Verhütungsmethoden, wie Diaphragma oder Spermizide
- Schwangerschaft: ein veränderter Hormonspiegel und Druck auf die Blase können das Risiko erhöhen
- Frauen in den Wechseljahren: ein verringerter Östrogenspiegel kann die Harnwege anfälliger für Infektionen machen

Warum leiden Männer seltener an einer Blasenentzündung?



Die genauen Ursachen für eine Harnwegsinfektion bei Männern sind nicht bekannt. Als Risikofaktoren werden Geschlechtsverkehr, Analverkehr und Vorhautveränderungen angegeben. Harnwegsinfektionen bei Männern bedürfen immer einer differenzierten Abklärung. Es wird daher eine Untersuchung auf eine chronische Prostatitis empfohlen.

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

- Durch den Penis ist die Entfernung für die Bakterien größer in die Blase oder in die Nieren zu gelangen (längere Harnröhre).
- Die Entfernung der Harnröhre zum Anus (Erregerreservoir) ist größer.
- Im Vergleich zur Scheide ist das Umfeld der Harnröhrenöffnung bei Männern trockener.
- Das Prostatasekret aus der Vorsteherdrüse (Prostata) des Mannes besitzt eine antibakterielle Eigenschaft, die die Vermehrung von Bakterien hemmt.

Warum kommt es in der Schwangerschaft häufiger zu Blasenentzündungen?



Blasenentzündungen und asymptomatische Bakteriurien (Bakteriennachweis im Urin ohne typische Beschwerden) treten in der Schwangerschaft häufiger auf. Grund dafür sind Veränderungen der Nieren und des Harntraktes während der Schwangerschaft. Die Nierendurchblutung nimmt zu. Es wird etwa 30 bis 40% mehr Blut pro Minute durch die Nieren gefiltert. Dadurch ist der Urin verdünnter und enthält weniger Bestandteile, die Infektionen verhindern.

Als weitere mögliche Ursache für ein häufigeres Vorkommen von Blasenentzündungen scheint, dass der Tonus der Harnröhre, d. h. Kontraktion der Harnröhre während der Schwangerschaft, vermindert ist. Dies erleichtert es Bakterien die Harnröhre hinaufzuwandern und Infektionen zu verursachen. Zudem nimmt die Gebärmutter im Laufe der Schwangerschaft mehr Raum ein und kann so auf die Harnwege drücken, diese verengen und dadurch den Urinfluss behindern. Dies kann Infektionen begünstigen. Zudem erweitern sich die Harnleiter während der Schwangerschaft, wodurch der Urinabfluss verzögert ist.

Kann eine Blasenentzündung einen Einfluss auf die Schwangerschaft haben?



Die wissenschaftliche Forschung liefert zu dieser Frage kein eindeutiges Ergebnis. Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie, einer Blasenentzündung oder einer Nierenbeckenentzündung und dem Auftreten

einer sogenannten Präeklampsie. Eine Präeklampsie ist gekennzeichnet durch verschiedene Symptome, unter anderem einem hohen Blutdruck der Schwangeren, die eine Behandlung notwendig macht.

Was ist bei Personen mit Diabetes mellitus zu beachten?



Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sind aufgrund ihres geschwächten Immunsystems häufiger von einer asymptomatischen Bakteriurie oder einer Blasenentzündung betroffen. Das Risiko für das Auftreten einer Blasenentzündung ist bei Frauen um fast 25mal und bei Männern um fast 20mal höher als im Vergleich zu gleichaltrigen, nicht an Diabetes mellitus erkrankten Personen.

In Abhängigkeit des Schweregrades der metabolischen Störungen ist die Funktion lebenswichtiger Organe beeinträchtigt und die Abwehrfunktion des menschlichen Organismus gegenüber Bakterien gestört. Dies begünstigt die Entwicklung einer Blasenentzündung bei Diabetes mellitus Patienten.

Blasenentzündungen bei Patienten mit Diabetes mellitus und instabiler Stoffwechsellage sind unter Umständen problematisch, da sie möglicherweise die Insulinresistenz verstärken und zu einer instabilen Stoffwechselsituation beitragen oder diese verschlechtern können. Sprechen Sie bei Anzeichen einer Blasenentzündung mit Ihrem Arzt, um das weitere Vorgehen zu besprechen.

Was ist bei älteren Menschen zu beachten?

Blasenentzündungen sind bei älteren Menschen häufig und können aufgrund des fortgeschrittenen Alters anders verlaufen und behandelt werden als bei jüngeren Personen. Gründe hierfür sind beispielsweise:

- **Veränderungen des Immunsystems:** Das Immunsystem älterer Menschen ist oft geschwächt, was sie anfälliger für Infektionen macht.
- **Verminderte Blasenfunktion:** Altersbedingte Veränderungen der Blasenfunktion, wie eine verringerte Blasenkapazität oder eine unvollständige Entleerung der Blase, erhöhen das Risiko für Infektionen.
- **Chronische Erkrankungen:** Erkrankungen wie Diabetes mellitus, neurologische Störungen (z.B. Morbus Parkinson, Schlaganfall) und Herzinsuffizienz können das Risiko für Harnwegsinfektionen erhöhen.
- **Medikamenteneinnahme:** Manche Medikamente, insbesondere solche, welche die Blasenfunktion beeinflussen, können das Risiko erhöhen.

2.2. Welche Beschwerden hat man bei einer Blasenentzündung?

Folgende Beschwerden (Symptome) weisen auf eine Blasenentzündung hin:

- Häufiges Wasserlassen, auch in der Nacht
- Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen
- Dringendes Bedürfnis, auf die Toilette zu gehen, auch wenn nur wenig Urin vorhanden ist
- Trüber oder stark riechender Urin
- Blut im Urin
- Bauch- oder Unterleibsschmerzen



Weniger häufige Symptome können Fieber oder Flankenschmerzen sein, die auf eine Ausbreitung der Infektion auf die Nieren (Nierenbeckenentzündung) hinweisen können.

Leiden Frauen an vaginalem Juckreiz oder vermehrtem Scheidenausfluss, sind dies möglicherweise Hinweise für andere Erkrankungen. Es soll dann eine gynäkologische Untersuchung in Betracht gezogen werden.



Sollten Sie Schmerzen im seitlichen, mittleren Rückenbereich unterhalb der Rippen, sogenannte Flankenschmerzen, verspüren und/oder tritt Fieber über 38°C auf, sind dies Hinweise auf eine Nierenbeckenentzündung. In diesem Fall wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Bei älteren Patienten (in der Regel ab einem Alter von 70 Jahren) ist zu beachten, dass Fieber bereits ab einer Temperatur von 37,4°C angenommen wird.

Einer Nierenbeckenentzündung können auch die aufgelisteten Symptome einer Blasenentzündung vorausgehen oder auch gleichzeitig vorhanden sein. Zudem können Symptome wie Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen bei einer Nierenbeckenentzündung auftreten.

3. Wie entsteht eine Blasenentzündung?



Der häufigste Erreger bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist *Escherichia coli*. *Escherichia coli* (E. coli) ist ein Bakterium, das natürlicherweise im Darm von Menschen und Tieren vorkommt und ist zudem ein wichtiger Bestandteil der normalen Darmflora. Die meisten Stämme von E. coli sind harmlos und spielen eine entscheidende Rolle bei der Verdauung.

Einige Stämme von E. coli verursachen Harnwegsinfektionen. Diese Bakterien können aus dem Darm in die Harnwege gelangen und sich in der Blase, den Harnleitern oder den Nieren ansiedeln, was zu Infektionen führt. E. coli verursachen etwa 80-90% der unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen.

Was kann bei Frauen eine Blasenentzündung begünstigen?



Es gibt Umstände, welche die Entstehung von Blasenentzündungen begünstigen können. Bei Frauen zählen dazu:

- Geschlechtsverkehr, da dabei Bakterien in die Harnröhre eindringen können
- Bestimmte Verhütungsmethoden (Diaphragmen und Kondome, die eine spermienabtötende Wirkung haben)
- Die erste Blasenentzündung im jungen Alter (unter 15 Jahren)
- Häufige Blasenentzündungen in der Familie

Warum haben manche Menschen häufiger eine Blasenentzündung?



Leiden Sie häufiger an Blasenentzündungen, dann liegt bei Ihnen wahrscheinlich eine wiederkehrende (rezidivierende) Blasenentzündung vor. Viele Frauen die schon einmal eine Blasenentzündung hatten, erleben im Verlauf erneut eine Infektion. Ab einer Häufigkeit von zwei oder mehr Infektionen in sechs Monaten spricht man von wiederkehrenden (rezidivierenden) Blasenentzündungen. Nicht immer ist eine Ursache für diese rezidivierenden Infektionen bekannt, manche Faktoren erhöhen aber das Risiko dafür. Zu diesen Faktoren gehört:

- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)
- Sexuelle Aktivität, Gebrauch von Spermiziden
- Trockenheit der Schleimhäute (nach den Wechseljahren)
- Eine Blasenschwäche (Harninkontinenz)

Wann sollten Sie einen Arzt aufsuchen?

Zur Abklärung Ihrer Beschwerden können Sie Ihren Hausarzt, Gynäkologen oder Urologen aufsuchen.

Wann sollten Sie einen Arzt aufsuchen?

- Wenn die Symptome länger als ein paar Tage anhalten
- Wenn Sie Fieber, Schüttelfrost oder Rückenschmerzen haben
- Wenn Blut im Urin ist
- Wenn Sie schwanger sind und Symptome einer Blasenentzündung haben

4. Welche Untersuchungsmethoden werden angewendet?



Diagnose einer Harnwegsinfektion

Die Diagnose einer Blasenentzündung wird in der Regel durch die Beschreibung der Beschwerden und ggf. eine Urinuntersuchung gestellt. Zusätzlich kann der Urin im Labor auf Bakterien untersucht werden.

Der Fragebogen ACSS (aus dem englischen *Acute Cystitis Syndrome Score*) ist geeignet, die Diagnose einer Blasenentzündung mit hoher Sicherheit zu bestätigen, den Schweregrad der Beschwerden einzuschätzen und den Krankheitsverlauf zu beobachten. Er wird von den Patienten selbst ausgefüllt. Das können Sie auch von zu Hause tun. Den Fragebogen finden Sie im Anhang (letzte Seite) dieser Patienteninformation. Sie finden den Fragebogen auch im Internet: https://www.acss.world/ACSS_DE.pdf

Bei der Urinuntersuchung gibt es verschiedene Methoden:

- **Urin-Sticktest:** Ein schneller und einfacher Test, der auf das Vorhandensein von weißen Blutkörperchen (Leukozyten), roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und Nitrit im Urin überprüft. Alle genannten sind ein Hinweis auf das Vorhandensein von Bakterien im Urin.
- **Urin-Mikroskopie:** Untersuchung des Urins unter dem Mikroskop auf Bakterien und Leukozyten.
- **Urin-Kultur:** Wird empfohlen, wenn die Symptome unklar sind oder eine komplizierte Form der Blasenentzündung vermutet wird. Hierbei wird der Urin in einem Labor auf Bakterien untersucht, um die spezifischen Erreger und deren Antibiotikaempfindlichkeit zu identifizieren.

Bei eindeutigen Beschwerden und typischer Krankengeschichte ist nicht immer eine Urinuntersuchung erforderlich. Bei Schwangeren, Personen mit wiederholten Blasenentzündungen und Männern wird eine Urinuntersuchung allerdings empfohlen. Möglicherweise entscheidet sich Ihr Arzt zusätzlich für eine Ultraschalluntersuchung Ihrer Blase und ggf. Ihrer Nieren.

Merkblatt zur Urinabgabe:

Wenn Ihr Arzt Sie zu einer Urinprobe auffordert ist es wichtig, dass diese frei von sonstigen Verunreinigungen bleibt. Bakterien an Ihren Händen oder Schamlippen können die Untersuchungsergebnisse beeinträchtigen und die Diagnose verfälschen. Nur eine saubere Urinprobe liefert verlässliche Ergebnisse. Hier ist eine Schritt-für-Schritt-Anleitung, wie Sie dies korrekt machen:

1. Vorbereitung:

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser.
- Bereiten Sie den sterilen Urinbecher vor, ohne die Innenseite des Bechers oder des Deckels zu berühren.

2. Reinigung:

- Für Frauen: Reinigen Sie den Genitalbereich von vorne nach hinten mit einer milden Seife und Wasser.
- Für Männer: Reinigen Sie die Spitze des Penis mit einer milden Seife und Wasser. Bei unbeschnittenen Männern sollte die Vorhaut zurückgezogen und die Reinigung gründlich durchgeführt werden.

3. Urinieren:

- Beginnen Sie, ohne den Becher zu verwenden, zu urinieren.
- Lassen Sie den ersten Teil des Urins in die Toilette fließen. Dies hilft, die Harnröhre zu reinigen.
- Frauen wird während der Uringewinnung zusätzlich die Spreizung der Schamlippen empfohlen, um eine Verunreinigung durch Bakterien zu vermeiden.

4. Mittelstrahlurin sammeln:

- Halten Sie den Urinbecher in den Urinstrahl und fangen Sie den Mittelstrahl auf. Füllen Sie den Becher bis zur erforderlichen Markierung, ohne ihn zu überfüllen.

5. Abschluss:

- Beenden Sie das Urinieren in die Toilette.
- Verschließen Sie den Becher sorgfältig mit dem Deckel, ohne die Innenseite des Deckels zu berühren.

6. Nachbereitung:

- Waschen Sie Ihre Hände erneut gründlich mit Seife und Wasser.
- Beschriften Sie den Becher, falls erforderlich, mit Ihrem Namen, dem Datum und der Uhrzeit der Sammlung.

7. Abgabe:

- Bringen Sie die Urinprobe so schnell wie möglich zum Labor oder zur Arztpraxis, da dies die Genauigkeit der Testergebnisse sicherstellt.

5. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Der Arzt wird gemeinsam mit Ihnen die Möglichkeiten der Behandlung besprechen. Bei der Entscheidung werden die folgenden Punkte berücksichtigt:

- das Ausmaß Ihrer Beschwerden
- der Schweregrad der Infektion
- Ihre persönliche Situation (z. B. Begleiterkrankungen, Schwangerschaft)

Die Behandlung zielt in erster Linie auf eine Linderung der Symptome ab. Zur Verfügung stehen generell die drei folgenden Optionen:

- den natürlichen Krankheitsverlauf abwarten
- Behandlung mit Schmerzmitteln und/oder pflanzlichen Mitteln
- Behandlung mit Antibiotika

Bei der Entscheidung sollen die Wünsche des Betroffenen berücksichtigt werden und in die gemeinsame Abwägung von Vor- und Nachteilen mit einbezogen werden.

Wenn Ihre Beschwerden nach der Behandlung abgeklungen sind, ist kein weiterer Gang zum Arzt notwendig. Halten Ihre Beschwerden auch nach 2 Wochen noch an, sollten Sie nach Meinung der Experten Ihren Arzt noch einmal aufsuchen. Verschlimmern sich Ihre Beschwerden unter der Behandlung, ist es ratsam Ihren Arzt umgehend aufzusuchen.

5.1. Natürlicher Krankheitsverlauf

Laut wissenschaftlichen Studien heilt eine unkomplizierte Blasenentzündung bei 30 bis 50 von 100 Betroffenen innerhalb von einer Woche auch ohne eine Behandlung mit einem Antibiotikum. Eine Behandlung mit einem Antibiotikum zielt bei unkomplizierten Blasenentzündungen vorwiegend darauf ab, die Symptome schneller zu beenden.

5.2. Behandlung mit Schmerzmitteln oder pflanzlichen Mitteln



Neben der Behandlung mit Antibiotika können die Beschwerden einer Blasenentzündung auch mit Schmerzmitteln gelindert werden. Auch pflanzliche Präparate können zu einer Beschwerdelinderung bzw. -freiheit führen.

Die Entscheidung für oder gegen eine alternative Behandlung zur Antibiotikabehandlung treffen Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt. Der Verzicht auf ein Antibiotikum kann mit einer Verlängerung Ihrer Beschwerden, gegebenenfalls mit einem leicht erhöhten Risiko für das Auftreten einer Nierenbeckenentzündung einhergehen. Im Gegensatz zu Antibiotika sind diese Medikamente keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung und müssen aus der eigenen Tasche bezahlt werden.

Schmerzmittel: Medikamente wie Ibuprofen, Paracetamol oder Diclofenac können Schmerzen und Entzündungen lindern.

Pflanzliche Präparate:

- **Bärentraubenblätter** (auch Uva Ursi genannt): Die Bärentraube ist eine Heilpflanze, die traditionell zur Behandlung von Harnwegsinfektionen verwendet wird. Die getrockneten Blätter der Pflanze enthalten Wirkstoffe, die antibakterielle, entzündungshemmende und harnreibende Eigenschaften haben. Die Einnahme erfolgt über Tee, Kapseln oder Tabletten.

Mögliche Nebenwirkungen: Die Bärentraube gilt im Allgemeinen als sicher, wenn es in den empfohlenen Dosen und für kurze Zeiträume verwendet wird. Von einer Einnahme in der Schwangerschaft und Stillzeit wird abgeraten, weil es keine wissenschaftlichen Untersuchungen dazu gibt. Auch Personen mit Nierenproblemen sollten die Einnahme der Bärentraube vermeiden.

Die Vor- und Nachteile einer Behandlung mit Bärentraubenblättern gegenüber einer Behandlung mit einem Antibiotikum sind in einem kurzen Video zusammengefasst worden: <https://www.youtube.com/watch?v=k4WFuROUdRg&t=244s>

- **Pflanzenkombination aus Liebstöckel, Rosmarin und Tausendgüldenkraut** (auch BNO 1045 genannt): Das pflanzliche Präparat wirkt entzündungshemmend und hat eine krampflösende Wirkung. Dadurch wird die Bakterienanheftung gesenkt. Die Einnahme erfolgt über Dragees oder Tropfen.

Mögliche Nebenwirkungen: Das Präparat ist im Allgemeinen gut verträglich. Es können Magen-Darm-Beschwerden auftreten (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall).

Laut wissenschaftlichen Studien konnte bei den oben genannte alternativen Behandlungsformen komplett auf eine antibiotische Behandlung verzichtet werden (in 37% bis zu 83% der Fälle). Stellt sich nach Behandlung mit alternativen Behandlungsformen keine deutliche Verbesserung Ihrer Symptome ein, muss im Anschluss möglicherweise doch noch eine Behandlung mit Antibiotika erfolgen.

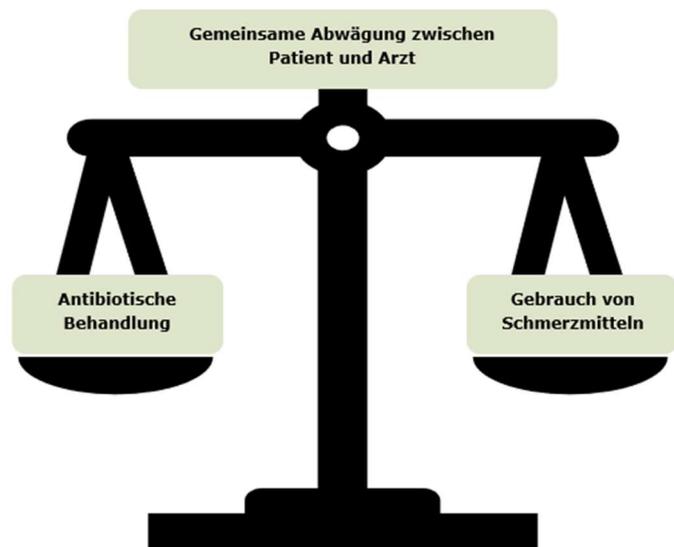
5.3. Behandlung mit Antibiotika



Antibiotika sind Medikamente, die Bakterien bekämpfen oder deren Wachstum hemmen. Sie werden verwendet, um bakterielle Infektionen zu behandeln.

Behandlung von akuten Blasenentzündungen:

Bei einer akuten Blasenentzündung ist eine antibiotische Therapie sehr gut wirksam. Bei der Behandlung mit Antibiotika geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome binnen Tagen zum Abklingen zu bringen. Die Auswahl des Antibiotikums basiert auf der Schwere der Symptome, der individuellen Patientengeschichte und den Ergebnissen der Urinuntersuchungen. Laut ärztlicher Leitlinie soll eine sorgfältige Abwägung stattfinden, ob ein Antibiotikum bei einer Blasenentzündung angewendet wird. Dies soll unnötige Behandlungen und die mögliche Entwicklung von Antibiotikaresistenzen vermeiden.



Bleibt eine Blasenentzündung auf die Blase beschränkt (und steigt nicht weiter in die Nieren auf), so ist auch bei wiederkehrenden Entzündungen nicht mit schwereren Komplikationen zu rechnen.

Fällt die Entscheidung auf eine antibiotische Behandlung, so werden die folgenden Wirkstoffe hauptsächlich für Frauen empfohlen (Listung in alphabetischer Reihenfolge):

- **Fosfomycin-Trometamol**
 - Dosierung: Einmalige Dosis von 3.000 mg
 - Vorteile: Einfache Einnahme am Abend vor dem Zubettgehen, gute Verträglichkeit
- **Nitrofurantoin**
 - Dosierung: 50 mg 4-6x täglich über 7 Tage
 - Dosierung (*Makrokristalline Form*): 100 mg 2-3x täglich über 5 Tage
 - Vorteile: Gute Wirksamkeit bei Patienten ohne Nieren- und Leberstörungen
- **Nitroxolin**
 - Dosierung: 250 mg 3x täglich über 5 Tage
 - Vorteile: Gute Wirksamkeit, gute Verträglichkeit
- **Pivmecillinam**
 - Dosierung: 400 mg 2-3x täglich über 3 Tage
 - Vorteile: Gute Wirksamkeit, gute Verträglichkeit
- **Trimethoprim**
 - Dosierung: 200 mg 2x täglich über 3 Tage
 - Vorteile: Gute Wirksamkeit, die Resistenzsituation in Ihrer Region ist allerdings zu beachten



Eine Blasenentzündung bei Männern sollte vorrangig mit Nitrofurantoin oder Pivmecillinam behandelt werden.

Die Dauer der Antibiotikabehandlung variiert je nach Antibiotikum und Schwere der Infektion. Welches Antibiotikum in Ihrer Situation am besten für Sie geeignet ist, entscheidet ihr Arzt. Fragen Sie ihn gerne nach den Gründen für seine Wahl, sollten Sie Fragen haben. Sollten Sie unter Niereninsuffizienz leiden, sind die Dosierungen ebenfalls anzupassen.



Wenn Sie schwanger sind, wird Ihr Arzt die Notwendigkeit zur Einnahme eines Antibiotikums genau mit Ihnen besprechen. Die oben empfohlenen Präparate können für Schwangere abweichen. Weitere Informationen erhalten Sie auch auf der Internetseite: <https://www.embryotox.de/>.

Behandlung von häufig wiederkehrenden Blasenentzündungen:

Das Ziel der Behandlung von wiederkehrenden Blasenentzündungen ist ein erneutes Wiederauftreten vorzubeugen (Prävention) oder zu verzögern. Wenn Sie unter rezidivierenden Blasenentzündungen leiden stehen folgende Optionen zur Verfügung, um die Häufigkeit Ihres Leidens zu verringern:

- **Beratung und Verhaltensaufklärung:** Im ärztlichen Gespräch soll zu Ursachen und Risikoverhalten aufgeklärt werden. Auch eine Erhöhung der Trinkmenge (mehr als 1,5 Liter täglich, hauptsächlich Wasser) soll das erneute Auftreten von Blasenentzündungen reduzieren.
- **Alternativen zur Antibiotikabehandlung:** Nichtantibiotische Maßnahmen können eine Alternative zur Behandlung mit Antibiotika sein. Allerdings wird in der Leitlinie nur eine schwache Empfehlung für diese Präparate abgegeben, weil der wissenschaftliche Beweis für ihren Nutzen insgesamt gering ist.

- **Cranberrys** (auch Moosbeeren genannt): Cranberrys enthalten Verbindungen namens Proanthocyanidine, die verhindern können, dass Bakterien an den Schleimhäuten der Harnwege haften. Es gibt wissenschaftliche Studien, die zeigen, dass Cranberrys bei Blasenentzündungen helfen können, insbesondere bei Frauen mit wiederkehrenden Infektionen. Es gibt keine standardisierte Dosierung für Cranberry-Produkte. Dies hängt von der Konzentration der Produkte und der Darreichungsform ab (Tabletten, Pulver, Saft).

Mögliche Nebenwirkungen:

Cranberry-Produkte sind in der Regel gut verträglich. Es können Magen-Darm-Beschwerden auftreten. Hochdosierte Cranberry-Produkte können auch das Risiko für Nierensteine erhöhen.

- **D-Mannose:** D-Mannose ist ein natürlicher Zucker, der eng mit Glukose verwandt ist. Er kommt in geringen Mengen in bestimmten Früchten wie Cranberrys, Äpfeln und Orangen vor. Bei einer Blasenentzündung soll D-Mannose die Anhaftung der Bakterien an die Schleimhaut der Blase verhindern. Es ist in der Regel gut verträglich und in verschiedenen Formen erhältlich, einschließlich Pulver, Kapseln und Tabletten. Die Dosierung und Art der Anwendung wird Ihnen Ihr Arzt mitteilen.

Mögliche Nebenwirkungen:

Magen-Darm-Beschwerden: in seltenen Fällen können Blähungen, Durchfall oder Bauchschmerzen auftreten
Anstieg des Blutzuckerspiegels: Menschen mit Diabetes oder anderen Blutzuckerproblemen sollten die Einnahme vorher mit ihrem Arzt besprechen

- **OM-89**, auch bekannt als Uro-Vaxom, besteht aus einem Extrakt aus 18 verschiedenen Stämmen von Escherichia coli (E. coli). Es wird oral einmal täglich über 3 Monate eingenommen.

Mögliche Nebenwirkungen:

Das Medikament ist im Allgemeinen gut verträglich. Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen und Magenbeschwerden sind die häufigsten Nebenwirkungen.

- **Östrogenhaltige Cremes:** Cremes mit hormoneller Wirkung (enthalten Östrogene) können helfen, die Vaginalschleimhaut zu stärken und das Risiko für Infektionen zu senken. Die Creme verringert die vaginale Besiedelung mit Bakterien und korrigiert den vaginalen pH-Wert. Sie werden jedoch nur bei Frauen in den Wechseljahren empfohlen. Die Anwendung erfolgt vaginal. Die Dosierung wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen.

Mögliche Nebenwirkungen:

Selten wurden lokale Reizungen oder leichte Blutungen beobachtet.

- **Blaseninstillationen:** Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sind zwei natürliche Bestandteile der Blaseschleimhaut. Eine Behandlung mit diesen Substanzen kann helfen, die Schutzschicht der Blase wiederherzustellen und Entzündungen zu reduzieren. Die Anwendung erfolgt über einen Katheter, der in die Blase eingeführt wird.

Mögliche Nebenwirkungen:

Die meisten Nebenwirkungen sind mild und vorübergehend. Einige Patienten berichten über ein Brennen oder Stechen in der Blase unmittelbar nach der Anwendung. Leichte Schmerzen oder Krämpfe im Blasenbereich können ebenfalls auftreten.

- **Antibiotika zur Langzeitbehandlung:** Zur Vorbeugung eines Wiederauftretens und auch zur Behandlung von wiederkehrenden Blasenentzündungen können Antibiotika eingesetzt werden. Diese werden im Gegensatz zur akuten Behandlung bei wiederkehrenden Blasenentzündungen in niedrigerer Dosierung, aber über einen längeren Zeitraum (teils über Monate) hinweg eingenommen.

Mögliche Nebenwirkungen:

Die Antibiotikaeinnahme erhöht das Risiko der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. Zu den allgemeinen Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Probleme oder allergische Reaktionen.

Hinweis: Die Empfehlungen zur antibiotischen Behandlung beziehen sich auf die Ergebnisse aus wissenschaftlichen Studien. An diesen Studien haben jedoch hauptsächlich Frauen ab 18 Jahren teilgenommen. Informationen zur Behandlung von Schwangeren und Männern sind spärlich vorhanden. Auch die Behandlung von älteren Menschen mit weiteren Begleiterkrankungen ist aktuell unzureichend untersucht. Es fehlen belastbare Daten hinsichtlich der

Substanzwahl, Dosierung und Dauer der Prävention in der geriatrischen Population zur Langzeitantibiotikatherapie. Aufgrund fehlender Evidenz kann für die geriatrischen Männer in diesem Kontext keine verlässliche Aussage getroffen werden. Sollten Sie Fragen haben, wird Ihr behandelnder Arzt Ihnen weitere Informationen geben können.

Merkblatt: Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie

Antibiotika können eine Vielzahl von Nebenwirkungen haben, die je nach Art des Antibiotikums und der individuellen Reaktion des Patienten variieren können. Hier sind einige häufige und weniger häufige Nebenwirkungen aufgeführt:

Häufige Nebenwirkungen:

Störungen des Magen-Darm-Trakts (Gastrointestinale Beschwerden):

- Übelkeit und Erbrechen
- Durchfall
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen

Hautreaktionen:

- Ausschlag
- Juckreiz
- Hautrötungen

Pilzinfektionen:

- Vaginale Pilzinfektionen
- Mundsoor: Eine Pilzinfektion im Mund, verursacht durch das Ungleichgewicht der Mikroflora.

Weniger häufige, aber schwerwiegende Nebenwirkungen:

- Allergische Reaktionen
- Blutbildveränderungen
- Leber- und Nierenprobleme
- Herzrhythmusstörungen
- Zentralnervöse Symptome (wie Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle)
- Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen (Riss in einer Sehne)
- Nervenstörungen, die Schmerzen und Taubheit verursachen können

Was kann helfen?

- Besprechen Sie alle Ihre Vorerkrankungen und Allergien mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein Antibiotikum einnehmen.
- Nehmen Sie das Antibiotikum genau nach Anweisung ein, auch wenn Sie sich besser fühlen.
- Informieren Sie Ihren Arzt sofort über ungewöhnliche oder schwerwiegende Nebenwirkungen.
- Erwägen Sie die Einnahme von Probiotika, um die Darmflora zu unterstützen und wieder aufzubauen.

Merkmale: Antibiotikaresistenz

Antibiotikaresistenz bedeutet, dass Bakterien gegenüber Antibiotika, die früher wirksam waren, unempfindlich – also resistent – geworden sind. Antibiotika, die normalerweise verwendet werden, um bakterielle Infektionen zu behandeln, sind nicht mehr wirksam. Das bedeutet:

1. **Schwieriger zu behandeln:** Infektionen, die durch resistente Bakterien verursacht werden, sind schwieriger zu behandeln. Ärzte müssen möglicherweise mehrere verschiedene Antibiotika ausprobieren oder auf stärkere und solche mit mehr Nebenwirkungen zurückgreifen.
2. **Häufigere und schwerwiegendere Infektionen:** Resistente Bakterien können sich schneller ausbreiten und schwerere Infektionen verursachen. Diese Infektionen können länger dauern und sind schwerer zu kontrollieren.

Zusammengefasst bedeutet Antibiotikaresistenz, dass die Behandlung von Infektionen komplizierter und weniger zuverlässig geworden ist, was je nach Krankheitsbild ein ernsthaftes Gesundheitsproblem darstellen kann. Eine Hauptursache für Antibiotikaresistenz ist der übermäßige und unsachgemäße Gebrauch von Antibiotika.

Wichtig:

- Antibiotika sollten nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt eingenommen werden
- Halten Sie sich genau an die Anweisung zur Dosierung und Dauer der Antibiotikaeinnahme.
- Brechen Sie die Einnahme nicht vorzeitig ab, auch wenn Ihre Beschwerden nachgelassen haben
- Nehmen Sie keine Antibiotika ohne ärztliche Verordnung ein

5.4. Behandlungen ohne belegten Nutzen



Blasenentzündungen können sehr schmerzhaft sein und Ihren Alltag belasten. Besonders wenn Sie öfters an einer Blasenentzündung leiden, ist der Wunsch nach rascher, einfacher und nebenwirkungsarmer Behandlung groß.

Für die Behandlung oder Vorbeugung einer Blaseninfektion werden eine Vielzahl weiterer Präparate und Maßnahmen angeboten. Doch Vorsicht - nur für wenige davon besteht der wissenschaftliche Nachweis eines Nutzens.

6. Was können Sie selbst tun?

Frauen können das Risiko für das Auftreten von sich wiederholenden Blasenentzündungen durch folgende Tipps versuchen zu reduzieren:

- Ernährung: Der regelmäßige Verzehr von Fruchtsäften, insbesondere aus Beeren, sowie mit probiotischen Bakterien fermentierten Milchprodukten kann Blasenentzündungen vorbeugen. Auch eine ausgewogene Ernährung mit reduziertem Zuckerkonsum kann helfen.
- Hygiene: Nach dem Toilettengang immer von vorne nach hinten wischen.
- Regelmäßiges Wasserlassen: Halten Sie den Urin nicht zu lange zurück.
- Sexuelle Aktivität: Nach dem Geschlechtsverkehr die Blase entleeren, um Bakterien auszuspülen.
- Trinken Sie ausreichend: Achten Sie zusätzlich auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (mind. 1,5 Liter pro Tag). Viel Wasser zu trinken hilft, um die Blase durchzuspülen und Bakterien auszuschwemmen. Leiden Sie an einer chronischen Herzinsuffizienz oder Nierendialyse, besprechen Sie die Erhöhung der Trinkmenge vorher mit Ihrem Arzt.

7. Beteiligte Fachgesellschaften

An der Aktualisierung der medizinischen S3-Leitlinie haben Experten der folgenden medizinischen Fachgesellschaften und Organisationen mitgewirkt:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene der AWMF
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)
- Patientenvertreterinnen

8. Ihre Meinung- was können wir besser machen?

Wir würden uns freuen, wenn Sie uns dabei unterstützen, diese Patienteninformation weiter zu verbessern und noch stärker an Ihren Informationsbedürfnissen auszurichten. Ihre Anmerkungen und Fragen werden wir gerne bei der nächsten Überarbeitung berücksichtigen.



Senden Sie uns gerne eine E-Mail mit Ihren Verbesserungsvorschlägen, Kommentaren oder Wünschen an: info@uroevidence.de oder trennen Sie einfach dieses und das nächste Blatt heraus und senden Sie diese bitte an:



UroEvidence
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

1) Wie sind Sie auf die Patienteninformation aufmerksam geworden?

- im Internet
- durch Familie, Freunde oder Bekannte
- mein Arzt hat mir die Information gegeben oder empfohlen
- in der Arztpraxis
- über eine Selbsthilfegruppe
- aus einer Pressemitteilung oder einem Newsletter
- anderes, bitte näher bezeichnen:

2) Hat Ihnen die Patienteninformation gefallen?

ja	eher ja	teilweise	eher nein	nein
<input type="checkbox"/>				

3) Was hat Ihnen an dieser Patienteninformation besonders gut oder gar nicht gefallen?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

4) Wurden alle Ihre Fragen beantwortet?

ja	eher ja	teilweise	eher nein	nein
<input type="checkbox"/>				

5) Gibt es Themenbereiche die Ihnen gefehlt haben?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

6) Haben Sie Anregungen oder Kritik? Was könnte verbessert werden?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

9. Anhang: Fragebogen ACSS

ACSS-Fragebogen

Erstvorstellung (Diagnose) – Teil A

Uhrzeit: UU: MM Datum der Untersuchung: / / (Tag/Monat/Jahr)

Bitte geben Sie an, ob Sie unten genannte Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden bemerkt haben, und bewerten Sie bitte deren Intensität (nur eine Antwort für jedes einzelne Symptom)

		0	1	2	3
Typische Symptome	1 Häufiges Wasserlassen mit geringen Urinportionen (wiederholte WC-Besuche)	<input type="checkbox"/> Nein <i>bis 4-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, etwas öfter als sonst <i>5-6-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, merklich öfter <i>7-8-mal täglich</i>	<input type="checkbox"/> Ja, sehr oft <i>9-10-mal täglich</i>
	2 Starker, unwillkürlicher Hamdrang	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	3 Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	4 Gefühl einer unvollständigen Harnblasenentleerung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	5 Schmerzen oder Beschwerden (unangenehmes Druckgefühl) im Unterbauch oder Beckenbereich	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	6 Sichtbares Blut im Urin	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Differenzialdiagnose	7 Schmerzen in der Lendengegend (Flanke)*	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	8 Neuer oder zunehmender Ausfluss aus der Scheide	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	9 Eitriger Ausfluss aus der Harnröhre (unabhängig vom Wasserlassen)	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	10 Erhöhte Körpertemperatur (über 37,5°C) / Schüttelfrost	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
* oft einseitig (auf einer Seite)		$\leq 37,5$ °C	37,6-37,9 °C	38,0-38,9 °C	$\geq 39,0$ °C
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Lebensqualität	11 Bitte geben Sie an, wie stark ausgeprägt die durch die oben genannten Symptome hervorgerufenen Beschwerden innerhalb der letzten 24 Stunden waren (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):				
	<input type="checkbox"/> 0 Keine Beschwerden (keine Symptome, fühle mich wie immer) <input type="checkbox"/> 1 Geringe Beschwerden (fühle mich etwas unwohler als sonst) <input type="checkbox"/> 2 Starke Beschwerden (fühle mich merklich schlechter als sonst) <input type="checkbox"/> 3 Sehr starke Beschwerden (fühle mich schrecklich)				
	12 Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre alltägliche Aktivität / Leistungsfähigkeit innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):				
<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt (arbeite wie an gewöhnlichen Tagen, ohne Beschwerden) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt (wegen der Symptome arbeite ich etwas weniger) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt (alltägliche Arbeit ist anstrengend geworden) <input type="checkbox"/> 3 Stark beeinträchtigt (ich kann praktisch nicht arbeiten)					
13 Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten (Besuche machen, sich mit Freunden treffen usw.) innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):					
<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt (es hat sich nichts geändert, ich lebe so wie vorher) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt (eine geringe Reduzierung der Aktivität) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt (viel weniger aktiv, bleibe mehr zu Hause) <input type="checkbox"/> 3 Stark beeinträchtigt (schrecklich, kann das Haus praktisch nicht verlassen)					
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Begleitumstände	14 Bitte geben Sie an, ob zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens bei Ihnen folgendes zutrifft:				
	Menstruation (Regel)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Prämenstruelle Beschwerden (Beschwerden in der Zeit vor der Regel)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Klimakterisches Syndrom (Beschwerden in den Wechseljahren)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
Zuckerkrankheit?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			



Bitte vergessen Sie nicht, den ausgefüllten Fragebogen Ihrem Arzt zurückzugeben.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit!



Leitlinienreport Patienteninformation Blasenentzündung

Version 1.0 – Juli 2024



Diese Patienteninformation wurde mit Geldern des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.



Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
Kontakt	3
Redaktionsgremium	3
Redaktion und Koordination	3
Aktualität und Gültigkeitsdauer	3
1. Informationen zur Erstellung	5
1.1. Ziele	5
1.2. Zielgruppen.....	5
1.3. Patientenbeteiligung	5
1.4. Koordination und Moderation	6
1.5. Erstellungsprozess	6
1.6. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	7
1.7. Maßnahmen zur Qualitätssicherung	8
1.8. Quellen	8
1.9. Projektablauf	8
1.10. Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit der Patienteninformation	9
1.11. Verbreitung und Implementierung	9
1.12. Literatur	10

Impressum

Federführende Fachgesellschaft und Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

Geschäftsstelle Berlin

Martin-Buber-Straße 10, 14163 Berlin

Telefon: 030-88 70 83 3-0

E-Mail: uroevidence@dgu.de

Internet: www.urologenportal.de

Redaktionsgremium

- Dr. Stefanie Schmidt, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Priv-Doz. Dr. med. Jennifer Kranz, Aachen (UroEvidence der DGU, Mitglied der Steuergruppe)
- Priv-Doz. Dr. med. Guido Schmiemann, Bremen (Mitglied der Steuergruppe)
- Priv-Doz. Dr. med. Laila Schneidewind, Bern (UroEvidence der DGU)
- Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner, Gießen (Leitlinienkoordinator, Mitglied der Steuergruppe)
- Mira Semmelroch (Patientenvertretung)
- Susann Walter, Jena (Patientenvertretung)

Redaktion und Koordination

- Dr. Stefanie Schmidt, Berlin (UroEvidence der DGU)
- Dr. Franziska Wolff, Berlin (UroEvidence der DGU)

Aktualität und Gültigkeitsdauer

Die Inhalte dieser Patienteninformation basieren auf der interdisziplinären ärztlichen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“ (Langversion 3.0 - Stand Februar 2024, AWMF-Registernummer 043-044, abrufbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044%20KF>)

Diese Patienteninformation ist bis zu ihrer nächsten Aktualisierung gültig, maximal jedoch 5 Jahre. Das Redaktionsgremium evaluiert den Überarbeitungsbedarf der Patienteninformation nach der Aktualisierung der zugrundeliegenden ärztlichen S3-Leitlinie.

In diesem Dokument verwenden wir aus Gründen der Lesbarkeit überwiegend die männliche Form personenbezogener Substantive (z.B. „der Patient“). Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung des anderen Geschlechts. Alle Bezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir danken für Ihr Verständnis.

1. Informationen zur Erstellung

Die Patienteninformation Blasenentzündung zielt darauf ab, die Inhalte der medizinischen Leitlinie in eine laienverständliche Sprache zu übersetzen. Sie wurde in mehreren Prozessschritten erstellt. Das methodische Vorgehen orientierte sich an den Empfehlungen des Methodenreports „Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme“ („Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2019) und der „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (Lühnen, Albrecht, Mühlhauser, & Steckelberg, 2017).

1.1. Ziele

Die Ziele dieser Patienteninformation sind:

- über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema Blasenentzündung zu informieren;
- die Zielgruppen mit möglichen Ursachen vertraut zu machen;
- über die empfohlenen Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären;
- darin zu unterstützen, im Arztgespräch für die Betroffenen hilfreiche Fragen zu stellen;
- dazu zu ermutigen, anstehende Entscheidungen in Ruhe und nach Beratung mit dem Behandlungsteam und den Zugehörigen zu treffen;
- auf Tipps zum Umgang mit der Besonderheit und mögliche Folgen im Alltag aufmerksam zu machen;
- auf Beratungs- und Hilfsangebote hinzuweisen.

1.2. Zielgruppen

Die Zielgruppen dieser Patienteninformation sind:

- Menschen mit Blasenentzündung sowie deren Zugehörige;
- Selbsthilfeorganisationen für Menschen mit Blasenentzündung oder für deren Angehörige;
- interessierte Personen, die sich eingehender informieren möchten;
- Mitarbeitende in Patienteninformations- und Beratungsstellen, Gesundheitsbehörden, Ämtern, Kliniken und Krankenhäusern sowie anderen Einrichtungen im Gesundheitswesen;
- ärztliche Fachgruppen, Angehörige anderer Heil- und Gesundheitsberufe sowie Fachleute verschiedener Versorgungsstrukturen;
- die Öffentlichkeit.

1.3. Patientenbeteiligung

Die Patientenvertreterinnen leisten einen großen Beitrag an der Erstellung dieser Patienteninformation. Sie legen ihre persönlichen Erfahrungen dar und vertreten die Interessen der Betroffenen. Sie definieren Erwartungen und Ziele an die Versorgung, schildern Besonderheiten und Unterschiede von Therapieverfahren und beurteilen die Qualität der Versorgung aus Sicht der

zu behandelnden Person. Die Patientenvertreterinnen dieser Patienteninformation sind Frau Mira Semmelroch und Frau Susann Walter.

Darüber hinaus wurde auf Basis von qualitativen Studien, die Patientenperspektive im Rahmen einer Literatursynopse erfasst. Die Literatursynopse entstand auf Grundlage einer strukturierten, jedoch nicht-systematischen Suche. Betrachtete Themenfelder waren hierbei unter anderem die Patientenwahrnehmung zu antibiotischen und nicht-antibiotischen Therapieansätzen, Informationsbedarfe sowie emotionale Auswirkungen einer Harnwegsinfektion. Die Literatursynopse diente der weiteren Identifizierung und Diskussion von patientenrelevanten Fragestellungen im Rahmen der Kick-Off-Veranstaltung und zur Priorisierung der Darstellung von Themenbereichen im Rahmen der Patienteninformation.

1.4. Koordination und Moderation

Die Erstellung der Patienteninformation und die inhaltliche Arbeit des Redaktionsgremiums wurde durch Dr. Stefanie Schmidt und Frau Dr. Franziska Wolff von UroEvidence der DGU als koordinierendes und moderierendes Redaktionsmitglied unterstützt. Sie erstellte beispielsweise die Texte, überarbeitete die Textentwürfe und organisierten die Videokonferenz. Ihnen oblag es auch, auf die Einhaltung der im vorliegenden Dokument definierten methodischen Standards zu achten.

1.5. Erstellungsprozess

Nach der Zusammenstellung des Redaktionsgremiums wurde zunächst eine nicht-systematische Literatursuche zur Patientenperspektive durchgeführt und eine Literatursynopse erstellt (Frau Dr. Wolff).

Das Kick-off Meeting der Patienteninformation fand am 13.02.2023 statt. Dabei wurde die Struktur der Patienteninformation diskutiert und dem Redaktionsgremium das methodische Vorgehen erläutert. Frau Dr. Stefanie Schmidt von UroEvidence erstellte auf Grundlage der konsentierten medizinischen Leitlinie Textentwürfe für die Kapitel der Patienteninformation. Diese wurden seitens des Redaktionsgremiums einem mehrfachen Review unterzogen.

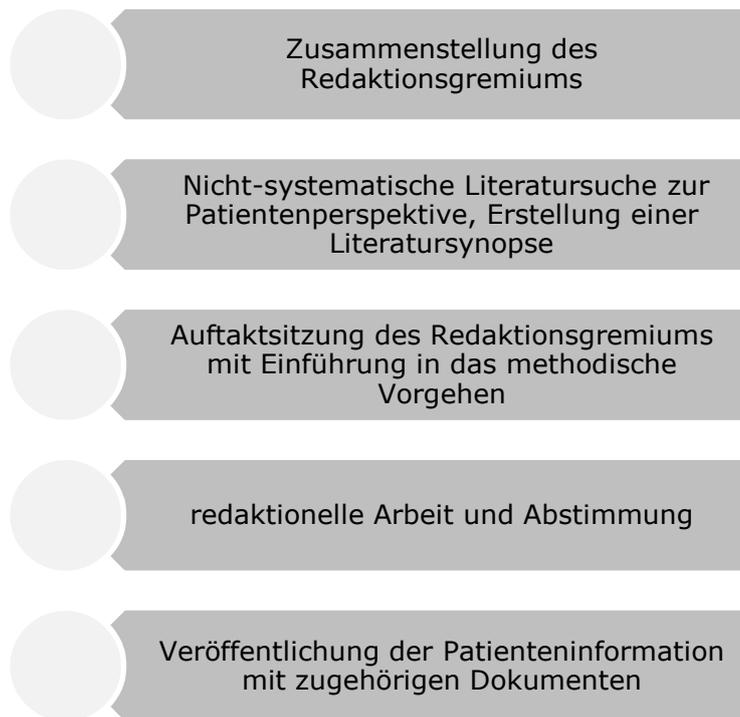


Abbildung 1: Methodische Schritte des Erstellungsprozesses

1.6. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden mit dem AWMF Formblatt erhoben und von einer Arbeitsgruppe gesichtet und bewertet (Details s. Leitlinienreport zur ärztlichen Leitlinie).

Folgende Kriterien und Konsequenzen zum Management der Interessenkonflikte wurden nach AWMF-Regelwerk festgehalten:

- Als **geringer Interessenkonflikt** wurden einzelne Vorträge eingestuft, die von der Industrie finanziert wurden (bis <10.000 € pro Jahr pro Firma).
- Als **moderater/hoher** Interessenkonflikt Tätigkeit wurden gutachterliche Funktionen in einem industriefinanzierten Advisory Board/wissenschaftlicher Beirat; Managementverantwortung, industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung, regelmäßige Vortragstätigkeit für bestimmte Firmen, sowie der Aktienbesitz einzelner Firmen eingestuft.
- Ein **hoher Interessenkonflikt**, der insbesondere durch Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnisse bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen resultiert wurde nicht verzeichnet.

Die Bewertung der Formulare zeigte, dass nur ein geringer Interessenkonflikt bei einem Mitglied des Redaktionsgremiums der Patienteninformation vorlag.

Die betroffene Person hat bei dem entsprechenden Kapitel keine Kommentierung zur Entwurfsversion vorgenommen.

1.7. Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Folgende Maßnahmen wurden und werden weiterhin zur Sicherstellung der inhaltlichen und methodischen Qualität sowie der Anpassung der Patienteninformation an die Bedarfe der Zielgruppe vorgenommen:

- die strenge Orientierung an den evidenzbasierten Empfehlungen der zugrundeliegenden ärztlichen Leitlinie;
- die methodische Berücksichtigung von etablierten und anerkannten Standards im Bereich der evidenzbasierten Gesundheitsinformationen;
- Einbeziehung von Vertretern aus Gesundheitsberufen, die an der Versorgung von Menschen mit Blasenentzündung aktiv beteiligt sind,
- die Möglichkeit für kontinuierliches Feedback durch die Leserschaft der Patienteninformation (ein entsprechender Fragebogen ist in der Patienteninformation integriert);
- regelmäßige Aktualisierung der Patienteninformation durch die Verknüpfung an den Überarbeitungszyklus der medizinischen Leitlinie.

1.8. Quellen

Die Patienteninformation „Blasenentzündung“ beruht auf der ärztlichen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)“, AWMF: Registernummer: 043-044). Sie beinhaltet den aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung.

Neben den Empfehlungen der medizinischen Leitlinie enthält die Patienteninformation Hintergrundwissen, die nicht auf den wissenschaftlichen Quellen der zugrundeliegenden ärztlichen Leitlinie beruhen. Im Rahmen der Erstellung der Patienteninformation wurden weitere Fachliteratur und vorhandene Gesundheitsinformationen verlässlicher Anbieter als Informationsquellen herangezogen.

1.9. Projektablauf

Parallel zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)“ wurde mit der Erstellung der Patienteninformation begonnen. Der Entwicklungsprozess ist in der nachfolgenden

Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: Entwicklungsprozess der Patienteninformation

Datum	Entwicklungsprozess
01/2023	<ul style="list-style-type: none">Erstellung der Literatursynopse
02/2023	<ul style="list-style-type: none">Auftaktveranstaltung mit Diskussion des Gliederungsvorschlags sowie der Ergebnisse der Literatursynopse (virtuell)
04/2024 - 06/2024	<ul style="list-style-type: none">Erstellung von Textentwürfen
06/2024 - 07/2024	<ul style="list-style-type: none">Abstimmung der Textentwürfe mit dem Redaktionsteam im elektronischen Umlaufverfahren
07/2024	<ul style="list-style-type: none">Projektabschluss - die finale Version der Patienteninformation liegt vor

1.10. Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit der Patienteninformation

Diese Patienteninformation wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen „01VSF21020“ gefördert. Der Innovationsfonds unterstützt seit 2020 die Entwicklung und Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung von Patienten ein besonderer Bedarf besteht.

Die Erstellung der Patienteninformation „Blasenentzündung“ erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit vom Förderer. Für die Redaktion und Koordination erhielt UroEvidence der DGU eine Vergütung zur Kostendeckung der Personalstellen. Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

1.11. Verbreitung und Implementierung

Der Volltext der Patienteninformation ist auf der Webseite der AWMF frei zugänglich. Die für die Implementierung notwendige Verbreitung und Akzeptanz der Patienteninformation wird von weiteren Maßnahmen unterstützt. Dazu gehören unter anderem:

- Verbreitung über die Leitliniengruppe,
- Vorstellung bei Veranstaltungen und wissenschaftlichen Kongressen sowie
- Verbreitung über verschiedene Publikationsorgane der Trägerschaft und der koordinierenden Stelle, zum Beispiel Newsletter und Mitgliedermailings.

1.12. Literatur

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Office des Leitlinienprogramms Onkologie (OL); AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. Methodenreport. 2. Auflage, Version 1. 2019.

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Registernummer: 043-044

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Hamburg 2017;
<http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/>

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

Leitlinienreport



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

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie



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/043-044I_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).

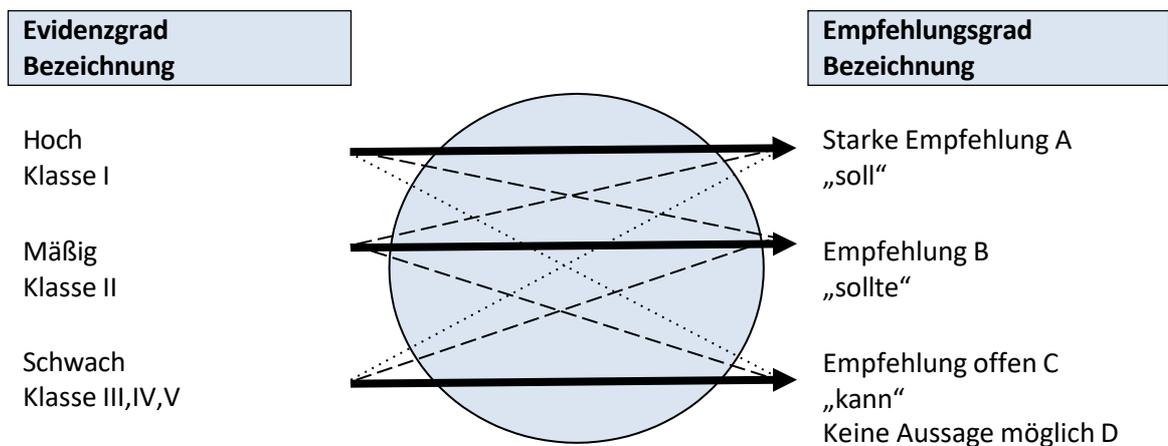
Originalarbeiten wurden durch die im **Anhang Tabellen 1a/b** genannten Leitlinien mit ihren Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie berücksichtigt. Neben den gefundenen Arbeiten wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Arbeiten auf weitere relevante Arbeiten hin untersucht. Bei fehlenden Daten 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 Werteurteil) 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 - Nitofurantoin - 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 Literaturlauswertung 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](http://www.nederlands-huisartsen-genootschap.nl); [Dutch Institute for Healthcare Improvement; www.diliguide.nl](http://www.dutchinstitute.org) www.guideline.gov [National Guideline Clearinghouse; www.ebm-guidelines.com](http://www.nationalguidelineclearinghouse.org) www.domusmedica.be; www.awmf.org; <http://www.uroweb.org/guidelines/>

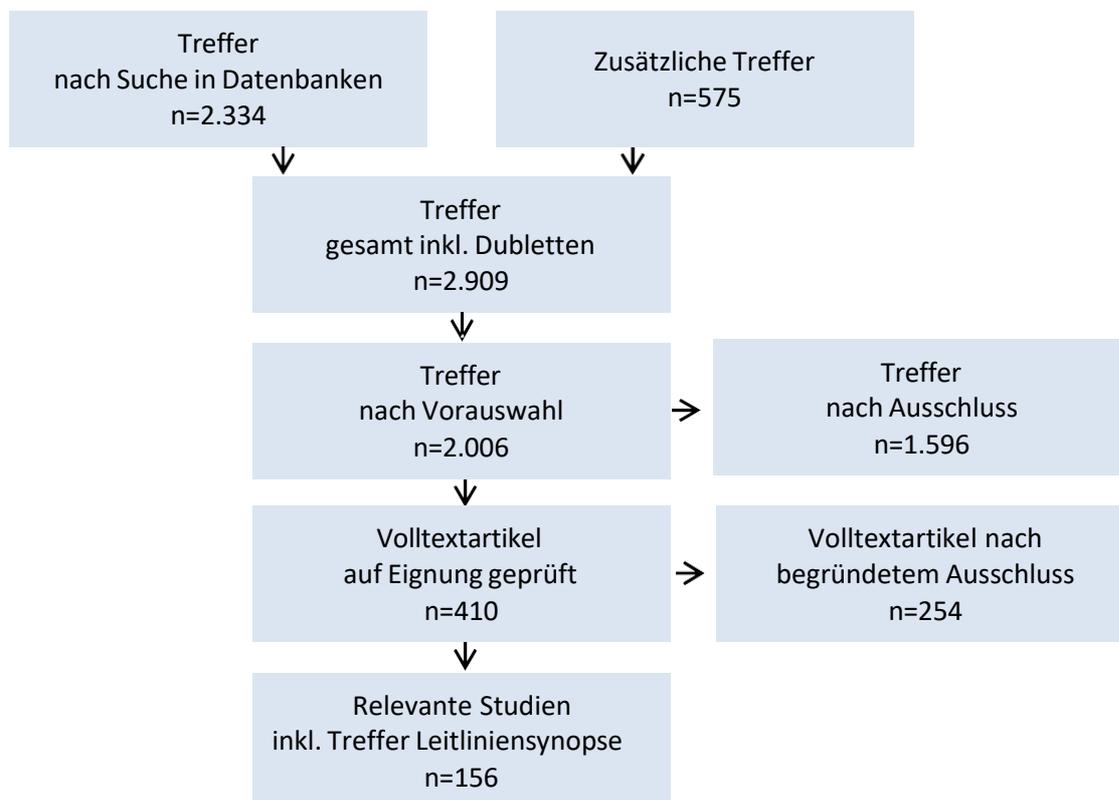
Für die PubMed-Suche galten folgende Suchkriterien ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) AND (((("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All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

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

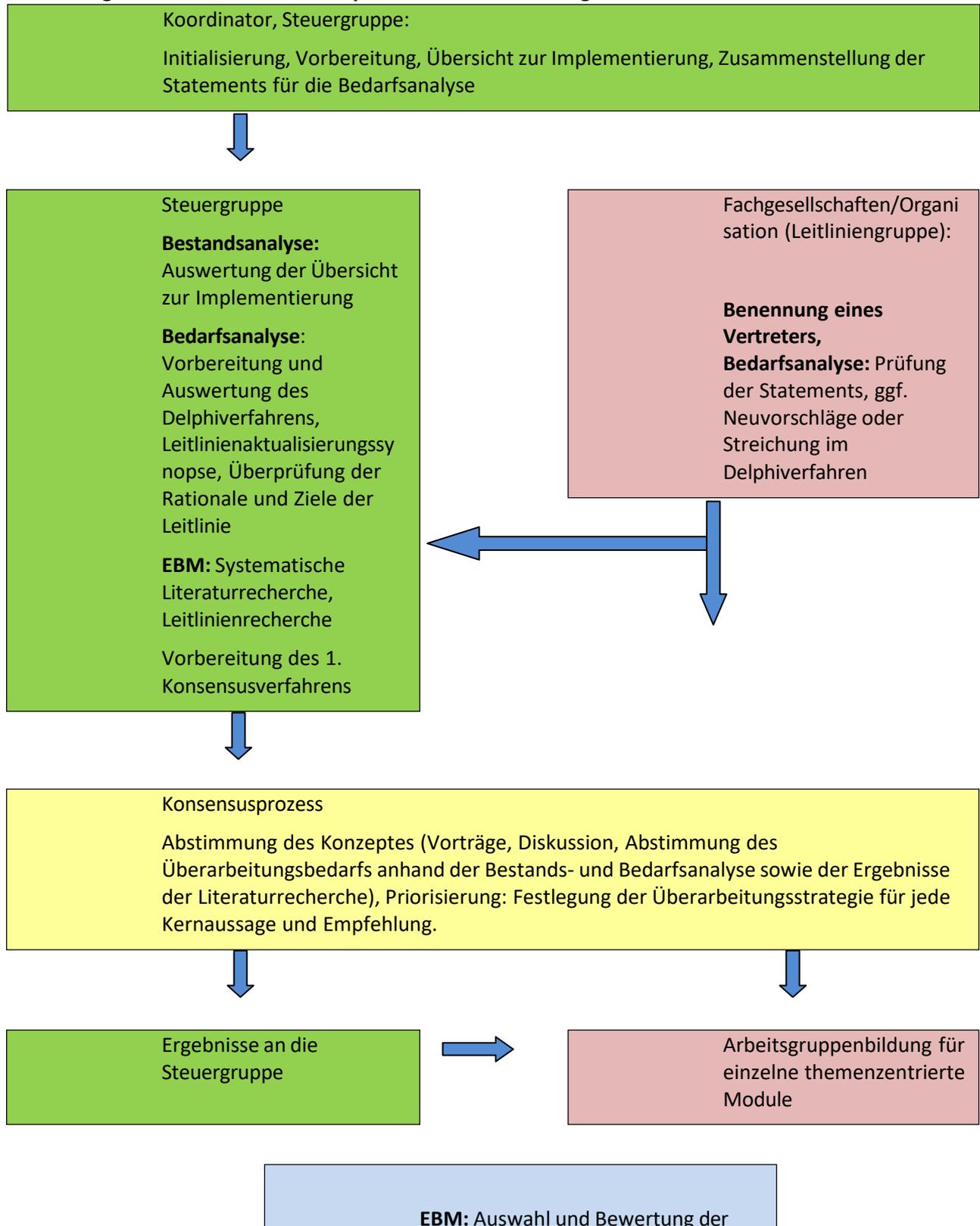
1.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis der Langfassung

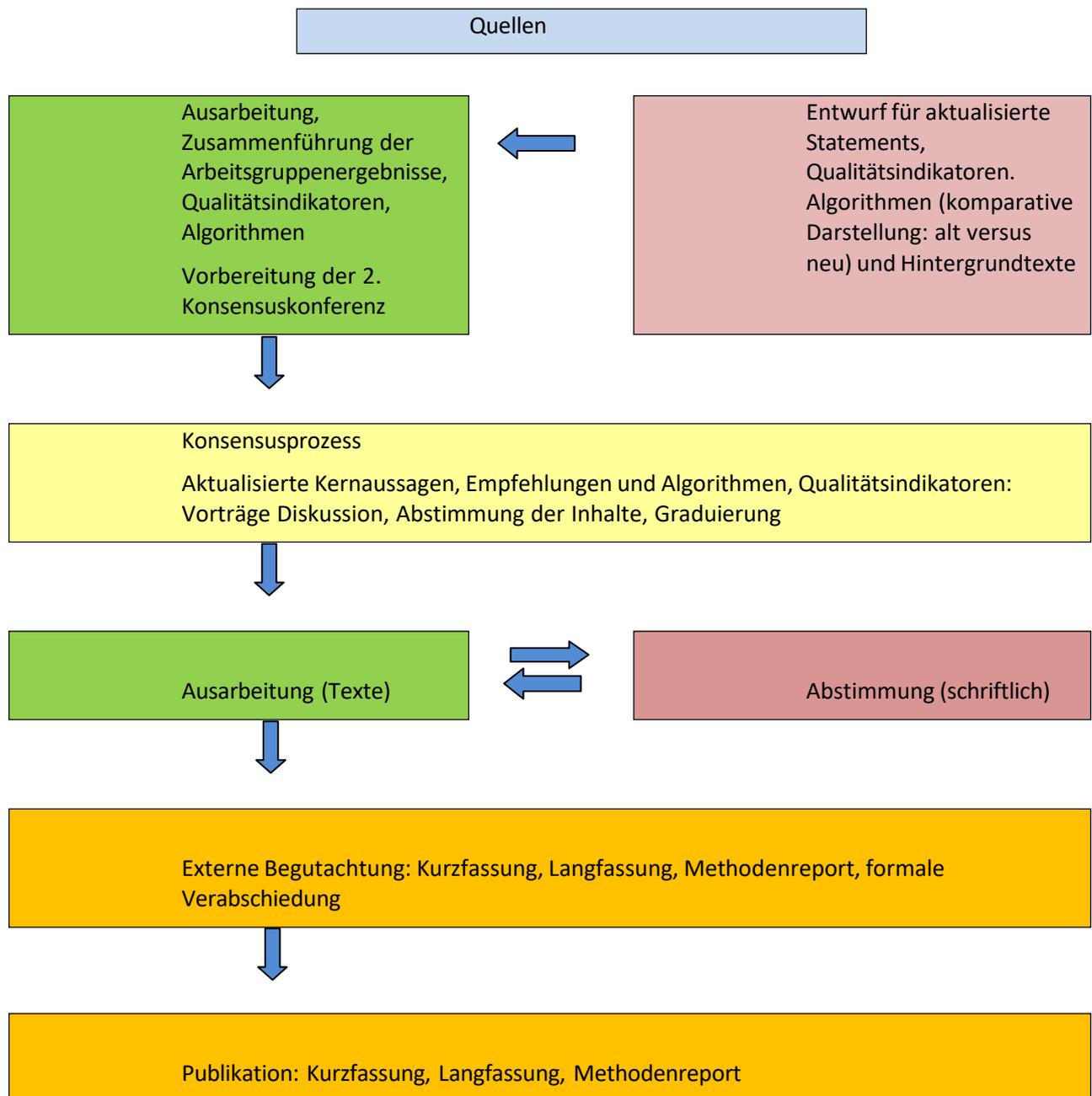
Abbildung 1	Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der kriteriengestützten Konsensusentscheidung
Abbildung 2	Ergebnisse der Literatursuche nach dem PRISMA-Schema
Abbildung 3a	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Zystitis (N30.0) in den Jahren 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

1.2 Anhang Abbildungen

Abbildung 1 Methodisches Konzept der Leitlinienerstellung – modifiziert nach AWMF





1.3 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 GenitalTract 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
Urineweginfecties	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 geriater (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/II/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 Spanish Association of Paediatric 2011 ES urinary tract infection in Nephrology children	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			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 (IDSA) 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 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=EV5qqfoOb9XH5DYhMhs9mtiTFqeK9Hw3lMOJMRmo1gskk3Ox39SDrHrq3llsbfgHXolo37vVNw31XYxkmzArfGI7Jn-GHmVF~00dJmCSeoX1w4~E6sbvNU3vHoVCHtaRx3AOLxN7NMJ1S8OOhXVrI8pWgOoYbd5En0~dmqa8IXea2lJHRb6y~34wlu2sV3gYTQqjZHvpC0fHbnSvUVj7N8pOpC3K3kr6zRfMmOddAU07KeKST3bbaocyUDutnsfbCHzSKjQ~xzrjj3tWdanHGmRsyOZ2UdZoKZ5KQesDOOB42ce1bjLpgH~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.	Urineweginfecties	Nederlandse Huisartsen Genootschap	2013	NL	https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties
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/urineweginfecties/
15.	Mictieklachten bij mannen	Nederlandse Huisartsen Genootschap	2013	NL	https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-mictieklachten-bij-mannen#Richtlijnenendiagnostiek

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 Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Colégio Brasileiro de Radiologia	de 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 [350]	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: 9,1 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 Harnwegsinfektes (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-Esterasetest 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%) bevorzugen 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>	<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.</p>

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 Tagesbuchs je Patient für 14 Tage, Dokumentation der Symptomstärke 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 Tagesbuchs 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: Urinrübheit, 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) Studienzeitraum: 1998 bis 2000 Setting: vier Kliniken, angeschlossen „Department of Family and Community Medicine “ an der Universität von Toronto 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))	Systematische Literaturrecherche in MEDLINE und Embase (von Januar 1965-Oktober 2012) , Beschränkung der Studien auf Menschen, Erwachsene und englische Sprache. Einschlusskriterien der Studien - 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. Ausschlusskriterium der Studien - 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. Verwendung des QUADAS Assessment Tool zur Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien.				Untersuchung des Nutzen von Krankengeschichte, körperlicher Untersuchung und Urinanalyse hinsichtlich der Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion bei Frauen in der Notaufnahme. Berechnung von Sensitivität und Spezifität und LR zu den verschiedenen diagnostischen Variablen inklusive Krankengeschichte, klinische Anzeichen, Untersuchung mittels Urinteststreifen und Mikroskopie.	Von 4.294 gefundenen Treffern wurden 4 Studien eingeschlossen (Harnwegsinfektionsprävalenz von 40% bis 60%). 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. Lediglich eine positive Nitritreaktion (+LR= 7,5 bis 24,5) ist von Nutzen, um eine Harnwegsinfektion einzuschließen. Um eine Harnwegsinfektion auszuschließen, sind lediglich eine negative Leukozyten-Esterase (LE;-LR = 0,2) oder Blutreaktion mittels Teststreifen (-LR = 0,2) signifikant genau. Zunehmende Pyurie ist direkt korreliert mit +LR. 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).	

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 Mittelstrahlurinproben 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:</p> <p>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.</p> <p>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 IL6-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, Abdulfattaey 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 Scores 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	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. 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. 346 patients were included in the derivation cohort, 245 (71%) of whom underwent radiologic imaging. The median age was 70 years (interquartile range, 49–80 years), and 41% were male.	During follow-up, 3 patients were lost to follow-up and 15 died.	Patients were empirically treated according to local guidelines. Decisions about antimicrobial treatment, hospitalization, and radiologic imaging were based on clinical judgment by the physician in charge. All patients contacted at enrolment 28–32 and 84–92 day.	n/a In the event that no radiologic imaging was performed, the radiologic outcome was considered to be normal provided that the clinical and urological outcome during the 3-month follow-up period was unremarkable.	Derivation of a prediction rule for radiologic diagnostic in patients with UTI.	245 patients underwent radiologic imaging, 175 (71%) normal findings, 14 (6%) urgent urologic disorders, 32 (13%) nonurgent urologic disorders, 24 (10%) incidental nonurological disorders. Prediction rule history of urolithiasis; urine pH, 7.0; and MDRD, 40 mL/min/1.73 m ³ evtl auch noch männliches Geschlecht	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	lb	Spencer 1994	[505]	Schlechte bakteriologische Elimination für alle Substanzen
Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	7 Tage	lb	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	lb	Piippo 1990	[439]	Norfloxacin 3 Tage effektiv und verträglich wie 7 Tage
Norfloxacin	800mg 1xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400mg 2xtgl	3 Tage	lb	Pimentel 1998	[440]	Norfloxacin 800mg effektiv und verträglich wie 400 mg
Ofloxacin	100mg 2xtgl	3 Tage	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	3 Tage	lb	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	lb	Hooton 1989	[228]	Ofloxacin effektiv und verträglich Cotrimoxazol
Ofloxacin	200mg 2xtgl 400 mg	3 Tage Single dose	Cotrimoxazol	800/160mg 2xtgl	7 Tage	lb	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	la	Naber 1994	[382]	Pefloxacin effektiv wie Norfloxacin oder Cotrimoxazol, aber schlechter verträglich.
Pefloxacin*	400 mg 2xtgl	5 Tage	Ofloxacin	200mg 2xtgl.	5 Tage	lb	Kadiri 1999	[277]	Pefloxacin effektiv wie Ofloxacin, Studie jedoch für Äquivalenz nicht ausgelegt
Pivmecillinam	200mg 2xtgl	7 Tage	Cefalexin	250mg 4xtgl	7 Tage	lb	Menday 2000	[358]	Pivmecillinam effektiv und verträglich wie Cefalexin
Pivmecillinam	400mg 2xtgl	3 Tage	Norfloxacin	400 mg 2xtgl	3 Tage	lb	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 dann 400mg 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 dann 400mg 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 optinonal orale Therapie, meist Ciprofloxacin	1.0 g 1 x tgl.	4 (2-14) d	Ceftriaxon nach ≥3 Tagen optinonal 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 Lomefloxacin. Studie für Äquivalenz nicht ausreichend ausgelegt (underpowered)
Levofloxacin ± initial	750mg 1xtgl	5 d	Ciprofloxacin ± initial	500mg 2xtgl	10 Tage	Ib	Peterson 2008	[432]	iv/p o	Levofloxacin 5 Tage effektiv und verträglich wie Ciprofloxacin 10 Tage
Levofloxacin iv	750mg		Ciprofloxacin iv	400mg						
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]	Ib 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 Ciprofloaxin, N, %: 2, 5,13</p> <p>Clinical failure: FMT, N, %: 4, 10,81 Ciprofloaxin, 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-Ilb 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: ceftriaxone (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 cephalexin (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	la 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	la High quality	Lower UTIs 24 studies Canberry 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]	la 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	lb	<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	la 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]	la 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
		<p>recurrence (RR, IC95%): 0,72, 0,17-3,06 preterm delivery (RR, IC95%):0,58, 0,15-2,29</p> <p>Oral ampicillin versus oral nitrofurantoin: cure (RR, IC95%): 0,97, 0,83-1,13 recurrence (RR, IC95%): 1,49, 0,55-4,09</p> <p>Oral fosfomycin trometamol versus oral ceftibuten: cure (RR, IC95%): 1,06, 0,89-1,26</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>Single versus multiple dose of gentamicin: cure rate: RR 0,97, IC95% 0,91-1,03</p>							
Zalmanovici Trestioreanu 2010 [583] Cochrane MA	Ia High quality	<p>Asymptomatic bacteriuria</p> <p>9 studies (1614 participants)</p> <p>Symptomatic UTI: (RR 1,11, 95% CI 0,51 to 2,43)</p> <p>Complications: (RR 0,78, 95% CI 0, 35 to 1,74)</p> <p>Death: (RR 0,99, 95% CI 0,70 to 1,41)</p> <p>Bacteriological cure in favor of antibiotics: (RR 2,67, 95% CI 1,85 to 3,85)</p> <p>Adverse events higher with antibiotics (RR 3,77, 95% CI 1,40 to 10,15).</p> <p>Minimal data were available on the emergence of resistant strains after antimicrobial treatment.</p>	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.
<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, IV: intravenous.</p>									

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>lb</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>lb</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 \pm33,4 days vs 185,2 \pm78,7 days; p<0,001).</p> <p>Adverse events: no serious adverse events were reported.</p>	<p>HA 1,6% and CS 2,0% solution (IALURIL) (n=28)</p>	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>lb</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>	<p>D-mannose powder in 200 ml of water (n=103)</p>	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 ?	<i>Occurrence of a UTI</i> Difference of recurrence between the two groups was not statistically significant. 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). <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).	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	Adults with rUTIs, mostly community dwelling women Meta-analysis <i>Primary outcomes</i> Proportion of patients with at least 1 symptomatic UTI Significantly lower in the OM-89 group vs placebo: RR 0,61, 95% CI 0,48-0,78, I ² = 69,3%, p= 0,021, Urovac vs placebo appeared to slightly reduce rUTI rates: RR 0,81, 95% CI 0,68-0,96, I ² = 0% p= 0,787) Oral oestriol vs placebo: RR 1,07 95% CI 0,76-1,50, I ² = 2,6% p= 0, 311) Vaginal estrogens vs placebo: significant pooled effect (RR 0,42, 95% CI 0,16-1,10, I ² =	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] Cochrane MA</p>	<p>la 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>	<p>Cranberry juice or a cranberry product</p>			<p>Placebo, no treatment, water, methenamine-hippurate, antibiotics or lactobacillus</p>			<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 <i>Time until recurrence.</i> None of the studies reported the outcome. <i>Number of urinary infections/person/year.</i> None of the studies reported the outcome. <i>Number of asymptomatic women at the end of the study.</i> None of the studies reported the outcome. <i>Number of relapsing after the end of the study.</i> 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	pyelonephriti\$.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	(cystometrogram* or cystoscop* or cystourethrogram* 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 nitroloxline. *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 Neugeborenenroseptis – frühe Form –druch 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. Bschiepfer 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. DfFN, 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, Togiag 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. Kuehlein 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, Matthaiou 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:10.117712051415815608530.
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. Poretzky 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/II/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, Hoebeker 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, 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
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, Hoebeke 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).