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.

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21020 gefördert.

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 zugrundliegende 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

Neben der Langfassung gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:
- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabellen
- 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 Verbünden (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
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 (Geriatrie und Gerontologie) konnte aufgrund von Personalmangel kein Mandatsträger gestellt werden, wohl aber für die DGG (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 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	Resitenzsituation 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°C) finden [1].
Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis liegen keine komplizierenden Faktoren (Katheter, Steine, Stoffwechselstörungen, Immunsupression 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**
Angeborene anatomische Veränderungen, z. B. • Ureterabgangsstenose • obstruktiver, refluxiver Megaureter • Harnblasendivertikel • Harnröhrenklappen • Phimose	Funktionelle Veränderungen, z. B. • Niereninsuffizienz • Harntransportstörungen • Entleerungsstörungen der Harnblase • Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie • Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z. B. • Nierensteine • Harnleitersteine • Harnleiterstrikturen • Harnblasentumore • Prostatavergrößerung • Urethrastriktur • Schwangerschaft • operative Veränderungen • Veränderungen durch Strahlentherapie	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z. B. • HIV • Leberinsuffizienz • Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus • Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z. B. • 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	Patientengruppen mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen sollten hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prävention unterschieden werden in • 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)

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

4.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

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

4.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

a. akute unkomplizierte Zystitis
b. akute unkomplizierte Pyelonephritis
c. asymptomatische Bakteriurie
d. 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 - zeitnaher 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 **Ia**	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 **IIa**	Quellen: [20]
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 Begleit-erkrankungen

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 Bakeriurie 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: [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/m^2), 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 Begleit-erkrankungen

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 Begleit-erkrankungen

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 geriatrietypische Multimorbidität und ein höheres Lebensalter – in der Regel 70 Jahre und älter – vorliegen. Von geriatrietypischer 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 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.
Evidenzlevel **Ia**	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 **Ia**	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 **Ia**	Quellen: [83]
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 **Ib**	Quellen: [85]
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.

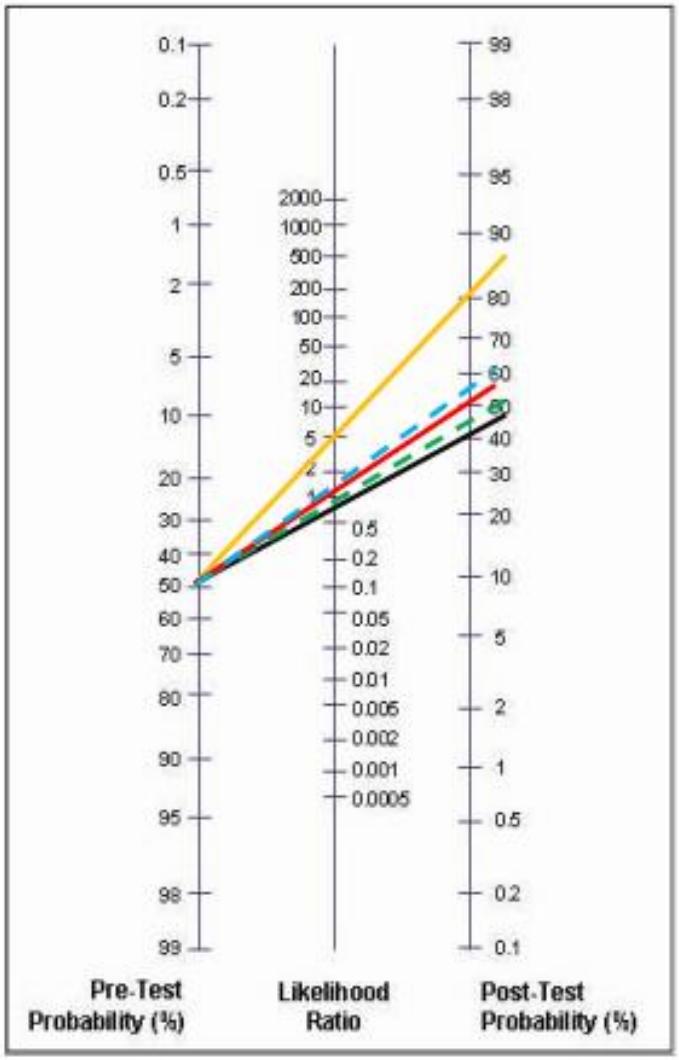


Abbildung 1: Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/ Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (nach [83], [79], [84]).

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 • 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 *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.
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 Schwergrads 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 **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%

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 **A**	Bei nicht schwangeren Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen soll kein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie erfolgen.
Evidenzlevel	Quellen: [109], [12], [13]

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung (geprüft 2023)
Ia	
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 **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 **Ib**	Quellen: [111], [112], [113]
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 **Ia**	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 **Ia**	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 Ano-Genitalbereich 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 Streifentests 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 Streifentests gering ist [124], ist der alleinige Einsatz von Streifentests zur Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie nicht ausreichend. Der alleinige Einsatz des Streifentests steht auch im Widerspruch zur Definition einer asymptomatischen Bakteriurie, die den 2-maligen, konsekutiven Nachweis eines Uropathogens in Erregerzahlen von >= 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 **Ia**	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 ≤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.

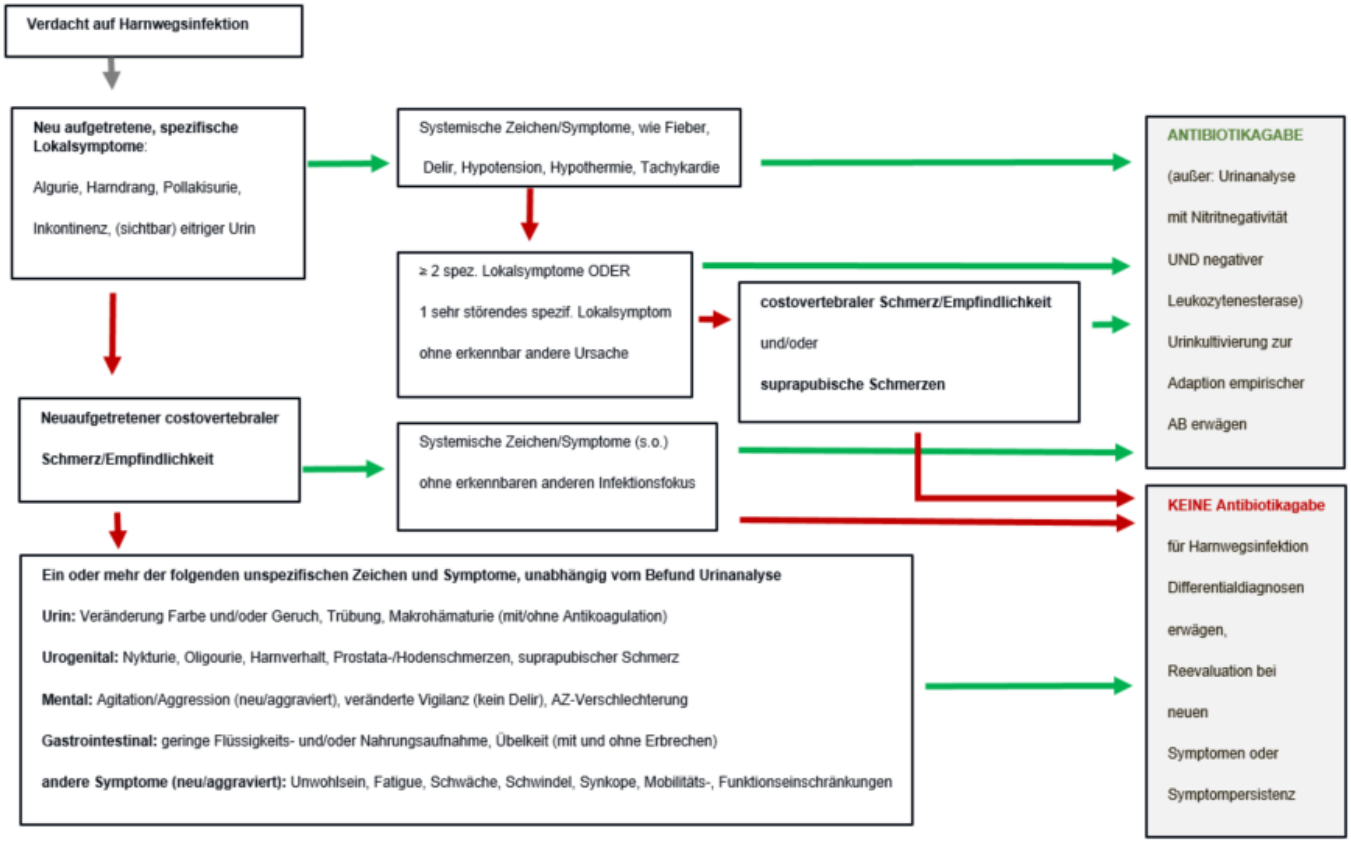


Abbildung 2: Übersetzung ins Deutsche Mandraka, Schmiemann, Helbig, Algorithmus aus Van Buul et al. [142].

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**	**Leuko-zyten 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 **IIa-**	Quellen: [144], [145]
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 **0**	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-hämolysierende 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	**Sensitivität**	**Spezifität**	**Vorhersagewert**	
KBE/ml Coliforme			**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 • 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	• Kontamination mit Vaginalflüssigkeit • Antibiotika [179] ○ Meropenem	• langes Stehenlassen des Urins • Farbstoff im Urin (z. B. Rote Beete)

	○ Imipenem ○ Clavulansäure • Formaldehyd	
Falsch negativ	• Vitamin C • Doxycyclin • Reaktionsfarbe wird überdeckt durch ○ hohe Konzentrationen an Bilirubin ○ hohe Konzentrationen an Nitrofurantoin • Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch ○ Eiweißausscheidung >5g/l ○ Glukoseausscheidung >20g/l • Borsäure • Antibiotika ○ Cefalexin ○ Gentamicin	• 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**
• Nitrit positiv Leukozyten-Esterase positiv *oder* • Nitrit positiv Leukozyten-Esterase negativ *oder* 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 **IIa**	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 reduzierten [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 Testreifenergebnis 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 **Ia**	Quellen: [184]
Konsensstärke	100%

5.47	Evidenzbasiertes Statement (geprüft 2023)
	Zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion ist der fehlende mikroskopische Nachweis von Leukozyten im Urin geeignet.
Evidenzlevel **Ia**	Quellen: [177], [185]
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/mm^3 benutzt. Eine systematische Übersichtsarbeit ergab für diese Untersuchung eine Spannbreite 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**
•	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**
•	alle Patienten mit klinischem V.a. Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis
•	Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Patienten
•	Anzeichen einer komplizierten Harnwegsinfektion
•	Anzeichen einer nosokomialen Harnwegsinfektion
•	Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie
•	Fieber oder Sepsis unklarer Genese
C.	**Gezielte Suche bei speziellen klinischen Indikationen**
•	vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen
•	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].

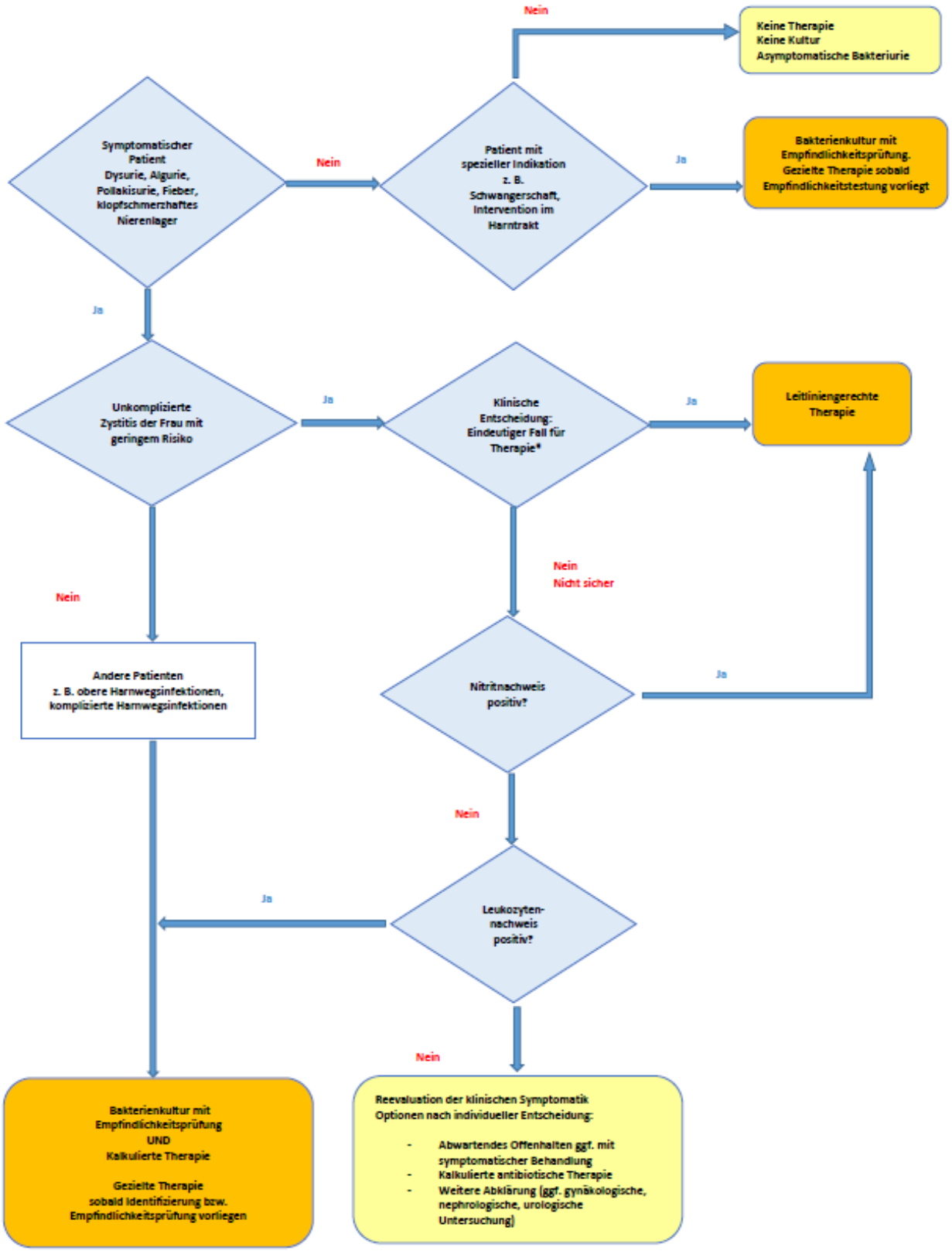


Abbildung 3: Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (klinisch-mikrobiologischer Diagnostikpfad)

*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-assoziierter 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 Adnexbeteiligung 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 Wahrschein-lichkeit <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.

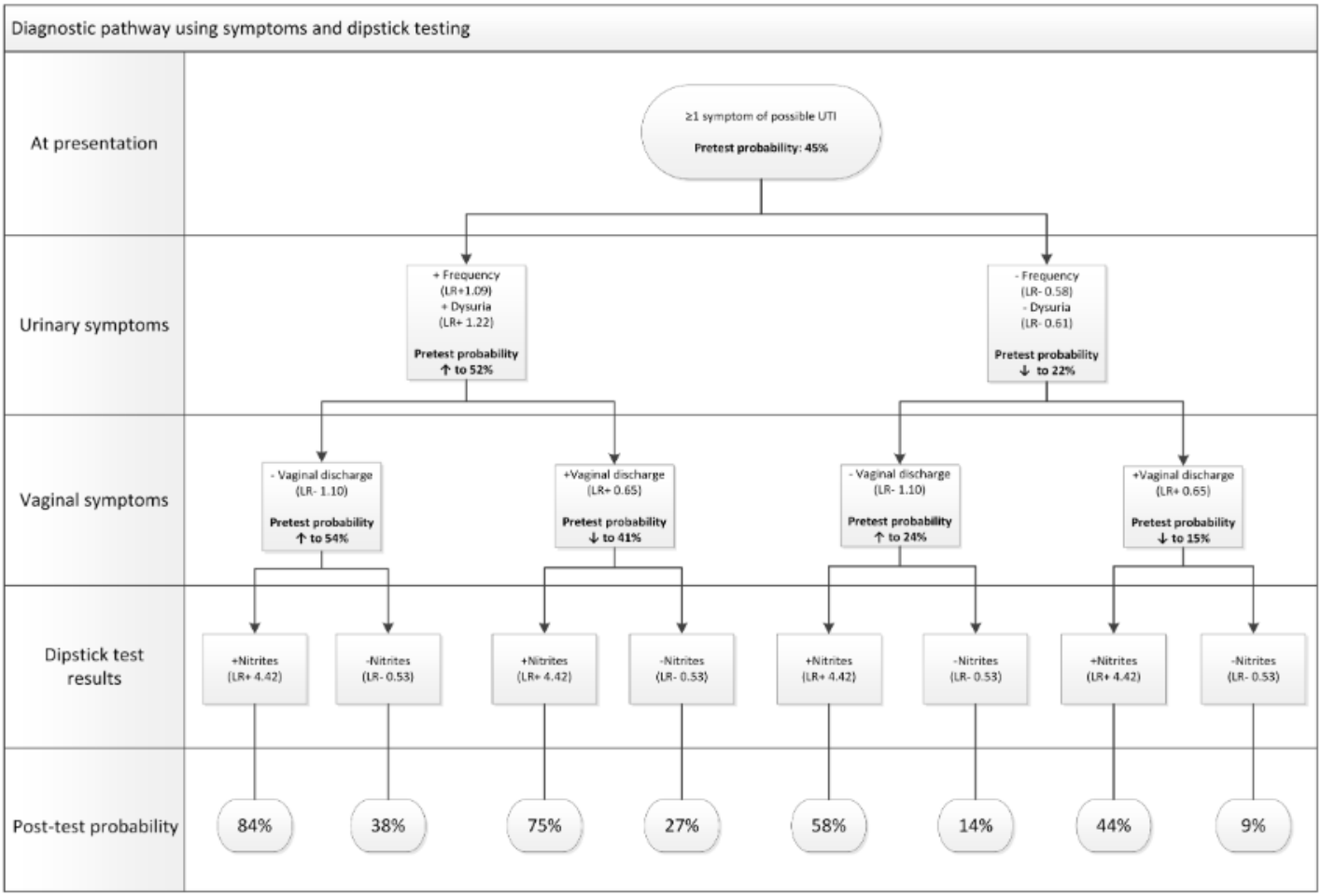


Abbildung 4: Decision tree for urinary symptoms and tests in women aged <65 years [3] (S. 52)

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

	ARESC Deutschland [212] (Frauen mit unkomplizierter Zystitis)		**ARESC Gesamt [22]**		**Verteilung der Erreger bei Frauen mit unkomplizierten HWI [211]**	
Erreger	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Escherichia coli	243	76,7	2.315	76,7	1082	75,4
Proteus mirabilis	15	4,7	104	3,4	66	4,6
Klebsiella pneumoniae	8	2,5	107	3,5	96	6,7
Enterobacter spp.	4	1,3	34	1,1		
Citrobacter 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		
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8	108	3,5	35	2,4
Staphylococcus aureus	7	2,2	32	1,1	17	1,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4	68	2,3		
Enterococcus spp.	8	2,5	123	4,1	75	5,2
Streptococcus 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 *Escherichia coli*. Weniger häufig werden *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* 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 *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%

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 %-R—Prozentanteil der resistenten Erregerisolate	**[218] nur *Escherichia coli* %-R**	**[214] nur *Escherichia coli* %-R**	**[214] alle Enterobacterales %-R**
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 ≥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 Routinedaten 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 Harnweginfektionen 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 *Escherichia coli***						**Resistenzanteile uropathogener Erreger**		
		Antibiotikum	**Gesamt**					
			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

		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
	2. Wahl	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	***Escherichia coli***				**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** ***Escherichia coli***			
	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	***Escherichia coli***			
	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 Urinisolate, 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 **Ia**	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 **Ia**	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 **Ia**	Quellen: [234]
Konsensstärke	100%

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad **B**	Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. 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**	Quellen: antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 11.5 bis 11.8) **Fosfomycin-Trometamol** [236], [235, 237-240], [113]* **Nitrofurantoin** [227], [241], [113]* **Nitrofurantoin RT** [242-244], [113]* **Nitroxolin** [245], [113]* **Pivmecillinam** [246], [247], [113]* **Trimethoprim** basierend auf [248]: nicht Mittel der ersten Wahl, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt **Cefpodoxim-Proxetil** [249]: nicht Mittel der ersten Wahl **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. nicht antibiotische Therapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu 9.1): **Ibuprofen** [252], [18], [234] **Diclofenac** [234] **Uva Ursi** [234] **BNO 1045** [234] Partizipative Entscheidungsfindung: [252], [203], [253], [204] [254]

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Partizipative Entscheidungs-findung **Ia-**	
Konsensstärke	100%

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad **A**	Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.
Evidenzlevel **Ia**	Quellen: [255], [256]
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 **Ia**	Quellen: [32], [233] Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 54-55 [4]
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

Studien-referenz	Behand-lung	Dosierung	Kontrolle	Dosier-ung	Patienten-anzahl	Antibiotika-einsparung (%)
[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/ Einmal-gabe	494	65%
[18], [234]	Ibuprofen	3x600 mg/ 3 Tage	Pivmecilli-nam	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/ Einmal-gabe	398	64%
[261], [234]	BNO 1045	3x2 Tabletten (Centaurii herba 18mg, Levistici Radix 18mg, Rosmarini folium 18mg)/ 7 Tage	Fosfomycin	3g/ Einmal-gabe	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 Schleimhaut-traumatisierenden 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 Arzneimittel-wirkungen“	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) Antibiotika-empfindlichkeit
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-assoziierter 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 Harnweginfektionen 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 Arzneimittel-wirkungen) 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 **Evidenztabellen 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 Amipicillin auch für Amoxicillin, von Amoxicillin/Clavulansäure auch für Ampicillin/Sulbactam (Sultamicillin), [113]) herangezogen bzw. extrapoliert werden können.

Bei der Studienauswahl 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 Aminopenicelline 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 höher 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 Enterobacterales 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 Harnweginfektionen 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 plasmidkodierten 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 Harnweginfektionen 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 Plazebo 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 Harnweginfektionen 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 Symptomfreiheit 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 **IIa**	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, aszendierende 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, Nitrofurantoin, Trimethoprim **Ia-** Evidenzlevel für Nitroxolin **Ib**	Quellen: [113] Fosfomycin-Trometamol: [236], [238], [239], [240], [235] Pivmecillinam: [246, 247] Nitrofurantoin (RT): [242], [227], [375], [244], [243] Nitroxolin: [245] Trimethoprim: [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 **Ib**	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, aszendierende 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	Eradikations-rate bei sensiblen Erregern	Empfindlich-keit	Kollateral-schäden	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] *RT= Retardform* (Makrokristalline Form)	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 **Ia**	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 **Ia**	Quellen: [425], [426], [427], [428], [429], [430], [431], [432], [433], [434], [306, 435]
Konsensstärke	100%

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

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** Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin **Ia-**	Quellen: Cefpodoxim: [331] 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** Evidenzlevel für Ciprofloxacin, Levofloxacin **Ia-**	Quellen: Cefotaxim: [332] Ceftriaxon: [437], [438] Ciprofloxacin: [433], [436], [307, 434] Levofloxacin: [426, 436], [434], [307] Leitlinienadaptation: Allgemein - Fluorquinolone und Cephalosporine: EAU (2023): S. 21 [4]
Konsensstärke	100%

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
Empfehlungsgrad **0**	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, aszendierende 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 x tgl.		+++	+++	+++	+++
Meropenem[4,5,6] [441], [4]	1 g 3 × tgl.		+++	+++	+++	+++
Temocillin (Expertenkonsens)	2 g 3 x 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

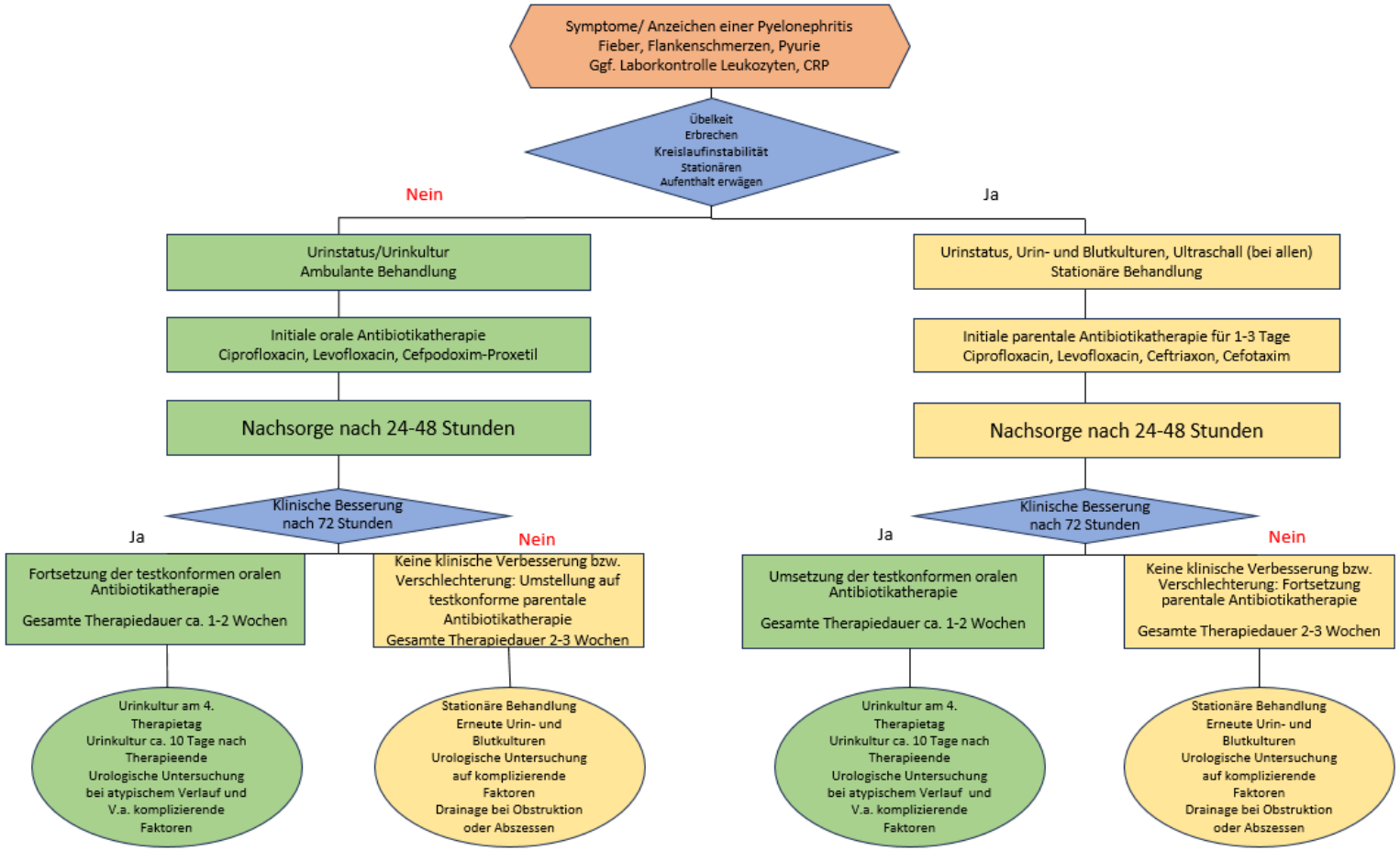


Abbildung 5: Klinisches Vorgehen bei der akuten Pyelonephritis bei erwachsenen Frauen

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 **Ia-**	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 **Ia-**	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 Ano-Genitalbereich 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 Antibiogramms 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 Begleiterscheinungen, 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 *Escherichia coli* Resistenzrate noch unter 10% liegt.
Konsensstärke	100%

11.27	**Evidenzbasierte Empfehlung** **(aktualisiert 2023)**
Empfehlungsgrad **B**	Die Therapiedauer der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern sollte 2 Wochen abhängig vom Antibiotikum und dem klinischen Verlauf betragen.
Evidenzlevel **IIa**	Quellen: [467]
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 Stoffwechsellage (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 Spätkomplikationen (kardiovaskuläre Schäden, diabetische Nephropathie und/oder Neuropathie) zu. Allerdings belegen keine kontrollierten Studien eine erhöhte Disposition gegenüber Harnwegsinfektionen in diesen Patientengruppen (hierzu fehlen entsprechende Studien). Bei einer 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 Sensibilitätstestung 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 (Streifentest, 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, Canagliflotin, 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 Stoffwechsellage und Begleiterkrankungen (gynäkologische Erkrankungen, diabetische Folgeerkrankungen) muss die klinische Situation für eine Therapie-entscheidung 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 Schleimhaut-traumatisierenden 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 different 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 Stoltidis-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 Verstoffwechselung 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 **Ia**	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 (a 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].

Vesikoureterorenaler Reflux
Nach erfolgreicher Refluxtherapie sinkt die Häufigkeit von Pyelonephritisrezidiven bei oft unveränderter Rate unterer Harnweginfektionen [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 Enterobacterales 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 Laktobazillus- 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 **Ia**	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 Durchbruchsinfektion 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 Durchbruchsinfektionen 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; I^2 = 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 **Ia** Topische Östrogenisierung, OM-89, D-Mannose **Ia-**	Leitlinienadaptation: EAU 2023: S. 19 [4] Quellen: **Cranberries/Moosbeeren:** [516], [542], [543], [544], [545], [546], [547] **Topische Östrogenisierung (Estriol) (bei postmenopausalen Frauen):** [548], [549], [516] **OM-89:** [516, 520-522] **MV140:** (in Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar): [524] **D-Mannose:** [550], [551], [553] (Bezugnahme zu Kranjčec in Kap. 12.6 und 12.9),

12.4	Evidenzbasierte Empfehlung (aktualisiert 2023)
MV140, GAG-Schicht Substituenten **IIa-** 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, eingeschossen. 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 Katheterträgern 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 **Ia**	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 **Ia**	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)
Ia	
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 Durchbruchsinfektionen 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**	**Empfindlich-keit**	**Kollateral-schäden**	**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 Phenol-verbindungen 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 Köper- 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 Medikamenten-interaktionen 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 erhört 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

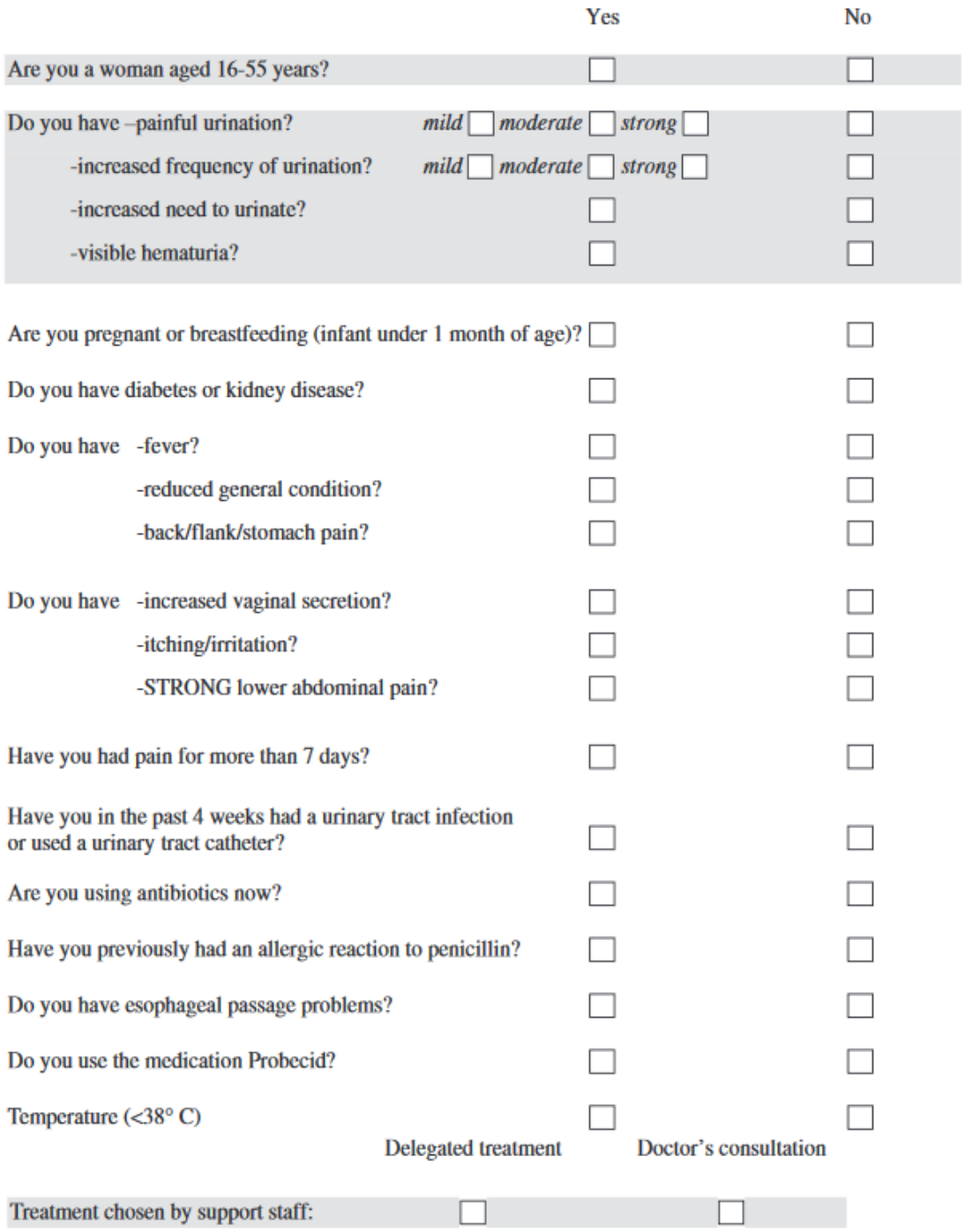
Nr.	Bezeichnung	Seite
1	Prä- und Posttestwahrscheinlichkeiten nach Teststreifen/ Klinischem Befund bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen	41
2	Übersetzung ins Deutsche Mandraka, Schmiemann, Helbig, Algorithmus aus Van Buul et al.	64
3	Entscheidungsbaum - Diagnostik und Therapie bei symptomatischen Patienten (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 Urinteststreifen 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 *Escherichia coli* 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 *Escherichia coli* 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 *Escherichia coli* für 4 Antibiotika von Patientinnen der Primärversorgung mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen	97
17c	Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von *Escherichia coli* 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?		☐	☐
Do you have –painful urination?	*mild* ☐ *moderate* ☐ *strong* ☐		☐
-increased frequency of urination?	*mild* ☐ *moderate* ☐ *strong* ☐		☐
-increased need to urinate?		☐	☐
-visible hematuria?		☐	☐
Are you pregnant or breastfeeding (infant under 1 month of age)?		☐	☐
Do you have diabetes or kidney disease?		☐	☐
Do you have -fever?		☐	☐
-reduced general condition?		☐	☐
-back/flank/stomach pain?		☐	☐
Do you have -increased vaginal secretion?		☐	☐
-itching/irritation?		☐	☐
-STRONG lower abdominal pain?		☐	☐
Have you had pain for more than 7 days?		☐	☐
Have you in the past 4 weeks had a urinary tract infection or used a urinary tract catheter?		☐	☐
Are you using antibiotics now?		☐	☐
Have you previously had an allergic reaction to penicillin?		☐	☐
Do you have esophageal passage problems?		☐	☐
Do you use the medication Probecid?		☐	☐
Temperature (<38° C)		☐	☐
		Delegated treatment	Doctor's consultation
Treatment chosen by support staff:		☐	☐

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 Allgemein-medizin und Familienmediz 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, Schicktanz 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 – Geriatrische Patientinnen und Patienten und ihre spzeifieschen Behandlugnsbedarfe. 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 vorigeversie (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 Neugeborenensepsis – frühe Form –druch 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. 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.
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/059-006l_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.hdmblm.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. Hunskaar, *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. 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.
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. 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.
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. 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.
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 nitroxoline 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 fur Chemotherapie eV*
"Die Resistenz gegenuber 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-inadaequate-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, *Beschuss 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. Gołebiewski, 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-temopen1g.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. McKevitt, 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., *Primar- 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. Bschleipfer, 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-Garcia, 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_-_HMPC_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 Östrioltherapie. .* Dtsch Ärztebl, 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*.