

■ Einleitung

Klinische Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektion. Was ist neu?

Das Thema unkomplizierte Harnwegsinfektionen wird anhand zweier aktueller AWMF S3-Leitlinien behandelt. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur unkomplizierten, bakteriellen und ambulant erworbenen Harnwegsinfektion erwachsener Patienten (Veröffentlichung Mai 2017) bietet eine Aktualisierung aller Kapitel der S3-Leitlinie von 2010 [1]. Die Prophylaxe als eigenes Kapitel wurde neu aufgenommen. Darauffolgend und eng an diese S3-Leitlinie angelehnt, veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) im Juli 2018 die Aktualisierung der S3-Leitlinie »Brennen beim Wasserlassen« [2].

S. Helbig¹, F. Mandraka²

¹Zentralbereich Klinische Infektiologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden;

²Abteilung Klinische Infektiologie,
Labor Dr. Wisplinghoff

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigen Gründen für einen Arztbesuch. Laut Routinedatenanalysen der Barmer GEK Krankenkasse erhielten 9 % der Patientinnen ab dem 12. Lebensjahr im Jahr 2013 die Diagnose einer akuten Zystitis. Die Erkrankungshäufigkeit bei Frauen >80 Jahre ist am höchsten – mindestens 1,5-fach höher als bei 20- bis 29-Jährigen, welche in der Kohorte den 2. Häufigkeitstyp bilden [3].

Eine aktuelle Metaanalyse zeigte, dass der Anteil asymptomatischer Patienten, die aufgrund einer positiven Urinkultur ein Antibiotikum erhielten, 45 % betrug [4]. In einer Umfrage unter Ärzten waren mehr als die Hälfte mit den nationalen Leitlinienempfehlungen nicht vertraut und behandelten eine asymptomatische Bakteriurie [5]. Die Diagnosesicherung einer Harnwegsinfektion stellt den Kliniker häufig vor eine Herausforderung. Die neuen Leitlinien zielen daher detailliert auf die notwendige Unterscheidung zwischen einer symptomatischen und somit therapiebedürftigen Harnwegsinfektion und einer asymptomatischen Bakteriurie ab.

In der allgemeinmedizinischen Versorgung werden Antibiotika für Harnwegsinfektionen nach den Atemwegsinfektionen am zweithäufigsten verordnet. Die Verordnungspraxis des Jahres 2012 stand im starken Gegensatz zu den Leitlinienempfehlungen von 2010. 48% aller Verordnungen waren Fluorchinolone, obgleich diese zusammen mit Cephalosporinen aufgrund der

Unkompliziert – Harnwegsinfektion – Diagnose – Therapie – Prophylaxe

internistische praxis 61, 1–14 (2019)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

Resistenzsituation und des unerwünschten Nebenwirkungsprofils nur Zweitlinienempfehlungen sind. Mittel der ersten Wahl rezeptierten Ärzte dagegen nur in 19% (Fosfomycin) bzw. 10% (Nitrofurantoin) aller Verordnungen [3]. Das Leitlinien-Update bewertet dies kritisch. Eine neu eingeführte Einschätzung der Substanzen insbesondere auch hinsichtlich Patientensicherheit soll dazu beitragen, den Verbrauch an Fluorchinolonen und Cephalosporinen zu reduzieren [1].

Das Leitlinien-Update thematisiert somit neben der Erhöhung der Diagnosesicherheit insbesondere den kritischen und umsichtigen Einsatz von Antibiotika [1]. Wesentliche Änderungen sind im Folgenden dargestellt, dabei wurden auch neue, nach Veröffentlichung der Leitlinien erschienene Studien berücksichtigt.

■ Asymptomatische Bakteriurie

Eine asymptomatische Bakteriurie liegt vor, wenn in der Urinkultur uropathogene Erreger nachgewiesen werden, jedoch klinische oder laborchemische Zeichen einer Infektion fehlen. Das Risiko bei einer asymptomatischen Bakteriurie ein Antibiotikum zu erhalten, war in einem systematischen Review mit Metaanalyse von über 4.000 Patienten 3-fach erhöht bei Nachweis eines gramnegativen Erregers oder bei Vorliegen einer Leukozyturie und fast 4-fach erhöht bei Nitritpositivität [4]. Der Nachweis gramnegativer Erreger auch in hoher Kolonienzahl ist ebenso wie eine Nitritpositivität und/oder Leukozyturie bei eindeutig asymptomatischen Patienten nicht diagnostisch entscheidend für eine Harnwegsinfektion [4].

Der irreführende Begriff asymptomatische Harnwegsinfektion soll laut Leitlinie daher nicht mehr verwendet werden. Eine systematische Screening-Untersuchung mittels Urinstatus und/oder Urinkultur und die daraus häufig abgeleitete Therapie der asymptomatischen Bakteriurie sollen ebenfalls nicht mehr erfolgen (A-Empfehlung). Ausnahmen davon sind:

- Patienten vor schleimhauttraumatisierenden urologischen Eingriffen

- in der Schwangerschaft bei Risikopatientinnen (Z. n. Frühgeburt, Z. n. Spätabort, Z. n. Pyelonephritis) [1]

Die Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft liegt in europäischen, amerikanischen und australischen Studien bei 4–7% [1]. In einer neuen niederländischen randomisiert kontrollierten Studie war die Frühgeburtlichkeit bei über 5.000 Schwangeren mit niedrigem Risiko und asymptomatischer Bakteriurie nicht erhöht. Die Patientinnen wurden nicht antibiotisch behandelt. Die Prävalenz der Pyelonephritis war deutlich niedriger als in früheren Studien, zwar tendenziell aber nicht signifikant verschieden (0,6% bei Schwangeren ohne asymptomatische Bakteriurie vs. 2,4% bei Patientinnen mit asymptomatischer Bakteriurie) [6]. Bei Schwangeren sollte daher kein systematisches Screening auf asymptomatische Bakteriurie erfolgen (Empfehlungsgrad B) [1]. Wird nach einer asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft gesucht, dann soll eine Urinkultur erfolgen. Der häufig durchgeführte Urinteststreifen ist ungeeignet, da die Sensitivität nur bei 15–40% liegt [7].

Ein positiver Urinstatus ist bei unauffälliger Anamnese (siehe Text) nicht prädiktiv für eine Harnwegsinfektion.

■ Symptomatische Harnwegsinfektion

Diagnostik

Goldstandard der Diagnostik einer Harnwegsinfektion ist der Nachweis von Uropathogenen bei Vorliegen einer typischen Anamnese. Eine solche Maximaldiagnostik ist jedoch insbesondere im ambulanten Setting häufig nicht praktikabel. Bei der unkomplizierten nicht-rezidivierenden Zystitis der Frau ist eine Urinkultur bei typischen Symptomen zur Diagnosestellung nicht notwendig [1]. Die diagnostische Sicherheit klinischer Kriterien kann durch die Anwendung der im Folgenden dargestellten Anamnesetools erhöht werden.

Anamnese

Bei Frauen kann mit wenig Aufwand die diagnostische Genauigkeit durch eine kurze gezielte Befragung sowie eine Bewertung und Zuordnung der Antworten erhöht werden.

Wenn eine Harnwegsinfektion vermutet wird, dann sollen Frauen gefragt werden, ob sie:

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

Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei 83 % der Befragten konnte mit diesem Frage-Set korrekt die Diagnose einer Harnwegsinfektion gestellt werden. Liegen vaginale Beschwerden vor (3.), sollen Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen und eine gynäkologische Untersuchung erwogen werden [8].

Die Diagnosestellung einer Harnwegsinfektion beim Mann ist dadurch erschwert, dass häufiger als bei Frauen Differenzialdiagnosen als Ursache für Miktionsbeschwerden vorliegen. Bei Männern ist eine Kurzbefragung nicht ausreichend. Hier verweist das Leitlinien-Update auf die Möglichkeit, über ein Punktesystem (ACSS: acute cystitis symptom score) die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Harnwegsinfektion zu ermitteln. Das Punktesystem bietet auch die Möglichkeit der Beurteilung des Krankheitsverlaufs und somit des Therapieeffekts. Der ACSS erfasst die Symptomatik, Differenzialdiagnosen, Lebensqualität und relevante Begleitumstände in insgesamt 18 Fragen. Er ist für mehrere Sprachen validiert. Der deutsche ACSS ist mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 83 % als diagnostisches Tool in das Leitlinien-Update eingegangen. Er kann auch für Frauen verwendet werden [1, 9].

Urinteststreifen

Die Bedeutung des Urinteststreifens für die Diagnostik der Harnwegsinfektion wurde in der Leitlinie neu bewertet. Bei typischer Anamnese ist

die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion so hoch, dass der zusätzliche Einsatz eines Teststreifens zu einer allenfalls geringen Verbesserung der Diagnosesicherheit führt und daher verzichtbar ist. Bei anamnestisch nicht-eindeutiger klinischer Symptomatik kann der Urinteststreifen hingegen die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion erhöhen. Zu beachten ist, dass verschiedene Störfaktoren, u. a. langes Stehenlassen des Urins, nahrungsabhängige Farbstoffe im Urin (z. B. nach Genuss roter Bete) und vorherige Antibiotikatherapie, Leukozyten und Nitrit verfälschen können (Tabelle 9 der interdisziplinären HWI S3-Leitlinie) [1].

Bei nicht-eindeutiger Anamnese kann ein Urinteststreifen die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer Harnwegsinfektion erhöhen, wenn

- Leukozyten und Nitrit positiv sind oder
- Nitrit und Blut positiv sind oder
- Leukozyten und Blut positiv sind oder
- Nitrit positiv ist.

Urinkultur

Bei Frauen mit typischen Symptomen einer unkomplizierten Zystitis ist eine Urinkultur nicht notwendig, da eine leitliniengerechte, empirische Therapie meistens erfolgreich ist.

Eine quantitative Urinkultur mit Erregerdifferenzierung und Antibiotogramm ist jedoch immer bei Männern und Patienten mit komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen indiziert (► Tab. 1). Des Weiteren wird eine Urinkultur zur Erfolgskontrolle nach Abschluss der Therapie bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen sowie in der Schwangerschaft empfohlen [1].

Therapie

Antibiotikatherapie

Im Leitlinien-Update werden als Erstlinientherapie Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam und neu Nitroxolin empfohlen (Tabelle 18 der

	Bei wem wird eine Urinkultur veranlasst?	Zu welchem Zeitpunkt wird eine Urinkultur veranlasst?
Symptomatische Patienten	ALLE* mit klinischem V. a. Harnwegsinfektion	VOR Start der Antibiotikatherapie
Asymptomatische Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Erwartungsgemäß schleimhauttraumatisierender urologischer Eingriff • Risikoschwangerschaft 	VOR Start und NACH Abschluss der Antibiotikatherapie
	Nach Beendigung der Antibiotikatherapie einer komplizierten Harnwegsinfektion	NACH Abschluss der Antibiotikatherapie
	Patienten mit speziellen Risikofaktoren (nach Kriterien siehe Box 2), u. a.: <ul style="list-style-type: none"> • Z. n. Nierentransplantation • Vesiko-urethraler Reflux • Immunsuppression • Neurogene Harnblasenentleerungsstörungen 	VOR Start und NACH Abschluss der Antibiotikatherapie

Tab. 1 | Mögliche Indikationen für eine Urinkultur nach S3-Leitlinie

*AUSGENOMMEN Frauen mit V. a. unkomplizierte, nicht-rezidivierende Zystitis

interdisziplinären HWI S3-Leitlinie) [1]. Im Gegensatz zu Cephalosporinen und Fluorchinolonen wirken diese Substanzen lokal in der Harnblase. Das Risiko der *C. difficile*-Infektion, der Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck und der Toxizität sind vergleichsweise gering bei gleichzeitig sehr guter Erregerempfindlichkeit (>95%) [10–12] und sehr guter Verträglichkeit [1]. Pivmecillinam ist seit 2016 auch in Deutschland zugelassen. Eine Sonderstellung hat die Erstlinientherapie mit Trimethoprim, die nur empfohlen wird, wenn die lokale Resistenzsituation für *E. coli* unter 20% liegt. Damit stehen nunmehr 5 Alternativen zur Erstlinientherapie zur Verfügung, die den Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen unnötig machen [1]. Amoxicillin und Amoxicillin/Betalaktamaseinhibitor bleiben aufgrund der hohen Resistenzrate für die empirische Therapie der Harnwegsinfektion ungeeignet [11].

Das Leitlinien-Update soll dem Behandler die Therapieauswahl erleichtern und Patientenindividualität ermöglichen. Folgende für eine Antibiotikatherapie relevante Aspekte wurden in der überarbeiteten Leitlinie kritisch diskutiert: Eradikationsrate bei sensiblem Erreger, Empfindlichkeit, Risiko der *C. difficile*-Infektion und die Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck («Kollateralschaden»), unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Tabelle Therapieempfehlungen wurde um die quantitative Bewertung dieser 4 Aspekte erweitert (Tabelle 18 der interdisziplinären HWI S3-Leitlinie) [1].

Fosfomycin-Trometamol: Unverändert zur Leitlinie 2010 bleibt Fosfomycin Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis. Die Substanz ist gut studiert. Zu beachten sind erregerspezifische Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit: So scheint diese gegenüber *E. coli*

höher zu sein als gegenüber *Klebsiella pneumoniae*, während *Staphylococcus (S.) saprophyticus* nicht erfasst wird. Mehrere Vergleichsstudien ergaben eine gleiche Effektivität hinsichtlich der klinischen Heilung (u. a. zu Nitrofurantoin, Trimethoprim, Ciprofloxacin) [1]. In einer kürzlich publizierten Vergleichsstudie von Fosfomycin und Nitrofurantoin ergab sich allerdings eine Unterlegenheit von Fosfomycin hinsichtlich klinischer und bakteriologischer Heilung [13], auch in 2 früheren bisher nicht publizierten Studien war Fosfomycin Vergleichssubstanzen unterlegen [1]. Möglicherweise bedingt die Einmalgabe ein höheres Therapieversagen; der Einnahmezeitpunkt und die Verweildauer im Darm sind in den Studien nicht standardisiert. Die Einnahme vor einer längeren Nahrungskarenz, z. B. vor dem Schlafengehen, gewährleistet eine höhere Resorptionszeit im Darm und dadurch wahrscheinlich eine höhere Effektivität.

Trotz einer Zunahme der Antibiotikaverordnungen zwischen 2010 und 2015 zeigte sich in verschiedenen Studien eine stabil niedrige Resistenzrate von <5% [1, 11, 12]. Befürchtungen der Zunahme von Fosfomycin-Resistenzen unter einer hohen Verschreibungsdichte traten somit bislang nicht ein. Die Substanz wirkt ausschließlich in der Harnblase, wodurch unerwünschte Arzneimittelwirkungen und das Risiko der *C. difficile*-Infektion und Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck gering sind. Vorteilhaft sind lange Wirkspiegel nach der Einmalgabe von Fosfomycin 3 g oral. Es werden inhibitorische Urinkonzentrationen für die Dauer von 24–48 h erreicht. Durch die Einmalgabe ist eine hohe Compliance gewährleistet. Fosfomycin kann nun bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 20 ml/min eingesetzt werden (vormals bis 60 ml/min). Somit ist das Antibiotikum auch bei älteren Menschen mit häufig eingeschränkter Nierenfunktion anwendbar. Fosfomycin ist gleichfalls eine Behandlungsoption der Zystitis in der Schwangerschaft [14].

Nitrofurantoin: Nitrofurantoin wird aufgrund der guten Wirksamkeit im gramnegativen Bereich und der robust günstigen Resistenzlage weiterhin in der Erstlinientherapie der unkomplizierten

Zystitis empfohlen. In deutschen Studien liegt die Resistenzrate für *E. coli* stetig unter 5% [1, 11, 12]. Auch in Ländern, in denen die Substanz deutlich häufiger als in Deutschland zum Einsatz kommt, liegt die Resistenzrate für *E. coli* bei max. 4,5% [15, 16]. Kann eine Beteiligung der Prostata ausgeschlossen werden, ist der Einsatz von Nitrofurantoin auch zur Behandlung der Zystitis beim Mann möglich [1]. Eine Gabe bei einer glomerulären Filtrationsrate von <60 ml/min wird nicht empfohlen.

Insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils mit Fokus auf die mögliche Lungentoxizität wurde das Präparat im Leitlinien-Update auf Basis neuer Daten betrachtet. In einer 2015 von Huttner und Kollegen publizierten Metaanalyse zur Kurzzeittherapie wurden keine Fälle von Lungenfibrose berichtet, erst der Langzeiteinsatz ist mit einem erhöhten Risiko für Lungenschäden assoziiert [16]. In der amerikanischen Produktinformation und in Publikationen der französischen Agentur für die Sicherheit von Arzneimittelprodukten wird unabhängig von der Einnahmedauer auf mögliche immunoallergische Risiken mit akuter, subakuter und chronischer Lungentoxizität hingewiesen [1].

Nitroxolin: Nitroxolin wurde neu in die Erstlinienempfehlungen aufgenommen. Nitroxolin (8-Hydroxy-5-Nitrochinolin) ist bereits seit den 1960er-Jahren verfügbar. Es ist zugelassen sowohl für die Behandlung der akuten und chronischen Infektion der ableitenden Harnwege als auch zur Rezidivprophylaxe. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Das Wirkspektrum umfasst den gramnegativen und grampositiven Bereich und schließt auch *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* ein. Es wurden gastrointestinale Störungen (bis 5,5%) und Allergien unter Nitroxolin beschrieben [17]. Die Substanz sollte bei einem Kreatinin von über 2 mg/dl nicht zum Einsatz kommen.

In einer Untersuchung von Harnwegsisolaten (499 *E. coli* und 161 andere) wurden keine Stämme mit relevant verminderter Sensitivität festgestellt, sodass eine günstige Resistenzsituation annehmbar ist [18]. Eine Metaanalyse von vier

zuvor nicht veröffentlichten randomisierten Vergleichsstudien mit individuellen Patientendaten von 466 Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis ergab Erfolgsraten von >90% und Gleichwertigkeit gegenüber Cotrimoxazol und Norfloxacin hinsichtlich der Effektivität [17]. Auch in neuen mikrobiologischen Daten aus Jena mit rund 2.500 Erregerisolaten, wurde keine Unterlegenheit im Vergleich zu Nitrofurantoin bzgl. der Effektivität *in vitro* gegen *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Enterococcus faecalis* festgestellt [19]. Im Gegensatz dazu blieb jedoch in einer ebenfalls aus Jena stammenden klinischen prospektiven Beobachtungsstudie bei z. T. mit Kathetern versorgten, geriatrischen Patienten (Altersmedian 84,5 Jahre) knapp ein Viertel der Patienten symptomatisch [20]. Insgesamt ist die Erfahrung mit der Substanz noch gering. Daher wird Nitroxolin auch in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Es bedarf mehr klinischer Daten, um eine belastbare Bewertung des Wirkstoffs zu ermöglichen.

Pivmecillinam: Pivmecillinam, ein synthetisches Betalactam-Antibiotikum mit Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, ist seit 2016 auch in Deutschland zugelassen. Außerhalb Deutschlands fand die Substanz bereits breite Akzeptanz, sodass bezüglich der Effektivität eine umfangreiche und belastbare Datenlage besteht. Das Risiko der Selektion resistenter Erreger ist gering. Die Resistenz gegenüber *E. coli* beträgt in keinem europäischen Land mehr als 2,3% [21]. Es besteht allerdings eine intrinsische Resistenz gegen *S. saprophyticus*. Pivmecillinam hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit nur milder Beeinträchtigung der Darm- und Vaginalflora und geringer Assoziation zu *C. difficile*-assoziierten Diarrhöen. Es kann auch zur Behandlung der Zystitis bei Männern [1] und Schwangeren eingesetzt werden [14].

Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Die Kenntnisse der lokalen Resistenzlage sind für den empirischen Einsatz der Substanzen entscheidend. Liegt die lokale Empfindlichkeitsrate von *E. coli* für das Mono- bzw. das Kombinationspräparat <80%, dann wird der empirische Einsatz nicht empfohlen. Regionale Daten liegen von Einzelprojekten in

Schleswig-Holstein vor [1, 12]. Des Weiteren veröffentlichte das Robert Koch Institut (RKI) deutschlandweite Daten regionalisiert nach Nord, Ost, Südwest und West. Viele Regionen sind dadurch jedoch weiterhin nicht erfasst. So besteht beispielsweise die Region Ost nur aus Berliner Daten, d. h. die restlichen Bundesländer der Region sind nicht repräsentiert [11]. Die Aussagekraft der Daten ist dadurch eingeschränkt. Eine regionalisierte Datenerhebung beispielsweise auf Bundeslandebene wäre erstrebenswert.

Die Resistenzentwicklung scheint längerfristig nicht reversibel. Sundqvist et al. zeigten, dass auch eine zweijährige freiwillige Verordnungsrestriktion nicht zu einer Reversibilität der Resistenzen geführt hat [22].

Die Bewertung der gut oral bioverfügbaren Folsäureantagonisten Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) hat sich im Leitlinien-Update verändert. Während keine signifikanten Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit von Trimethoprim und TMP/SMX bestehen, wurde aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils nur Trimethoprim und nicht das Kombinationspräparat in der Erstlinientherapie empfohlen. Laut Fachinformation wird unter TMP/SMX ein breiteres Spektrum an ZNS-Toxizität einschließlich Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Tremor und Neuropathien beobachtet, während bei Trimethoprim nur eine aseptische Meningitis beschrieben ist. Auch Hautreaktionen sind ausschließlich unter TMP/SMX beschrieben, sind jedoch mild und reversibel. Letztlich werden auch kardiale unerwünschte Arzneimittelreaktionen (QT-Zeitverlängerung, Torsades-de-pointes) und allergische pulmonale Reaktionen nur unter TMP/SMX erwähnt [1]. Bei Schwangeren sollen die Substanzen nicht zum Einsatz kommen [14].

Fluorchinolone: Der Einsatz der Fluorchinolone bei leichten Infektionen wie Harnwegsinfektionen wird sowohl durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als auch der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) aufgrund des Risikos

schwerwiegender Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden sehr kritisch bewertet. Der Einsatz sollte auf Infektionen beschränkt werden, bei welchen alternative Substanzgruppen nicht möglich sind. Zu den Risiken zählen Sehnenentzündung und -ruptur, periphere Neuropathie, Depression, Suizidgedanken, Verwirrtheit, QT-Verlängerung und *C. difficile*-Infektionen. Es ist auch möglich, dass mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig bei einem Patienten auftreten [1]. Im Oktober 2018 erschien ein weiterer Rote-Hand-Brief, in welchem zusätzlich vor einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen, insbesondere bei älteren Personen, gewarnt wird [23].

Die Resistenzsituation von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion scheint deutschlandweit zwar weiterhin günstig [11, 12], jedoch werden im stationären Bereich teils hohe Resistenzraten beobachtet. Vor diesem Hintergrund sollte der Einsatz bei Infektionen wie der Zystitis sehr kritisch evaluiert und nur bei fehlenden Alternativen erwogen werden. Zudem scheinen Fluorchinolone das Risiko für Infektionen durch MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)- und ESBL (extended-spectrum beta-lactamase)-bildende Bakterien zu erhöhen. Fluorchinolone sind somit weiterhin Mittel der 2. Wahl bei der Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau [1].

Cephalosporine: In der Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion sind Cephalosporine nicht Mittel der ersten Wahl. Cephalosporine der 2. und 3. Generation können jedoch erwogen werden, wenn Fluorchinolone oder Substanzen der ersten Wahl kontraindiziert sind, z.B. in der Schwangerschaft und bei Pyelonephritis. Die Datenlage hinsichtlich Effektivität der oralen Cephalosporine ist begrenzt. Bei der oralen Darreichung gilt es die gegenüber anderen Substanzen schlechte Bioverfügbarkeit mit folglich zu niedrigen Serumspiegeln zu bedenken. In einigen Studien fanden sich Hinweise für eine ESBL-Selektion [24]. Auch ist unter Cephalosporinen der 2. und 3. Generation das Risiko für eine *C. difficile*-Infektion deutlich erhöht,

dies wurde in einem neueren systematischen Review von knapp 16.000 Patienten bestätigt [25]. Die Leitlinie empfiehlt daher, insbesondere die orale Gabe von Cephalosporinen nur bei fehlender Alternative zu erwägen [1, 10].

Besondere Hinweise zur Resistenztestung von Pivmecillinam, Nitrofurantoin und Nitroxolin: Nitrofurantoin wird nicht automatisch auf dem Antibiogramm ausgewiesen. Das zuständige mikrobiologische Labor kann jedoch bezüglich einer Reportierung kontaktiert werden. Für Pivmecillinam gibt es bisher nicht-automatisierte Testungsmethoden, welche sehr aufwendig sind. Im Zuge der deutschlandweiten Zulassung haben einige Labore angefangen, auf Anfrage diese Testungen zu etablieren. Für Nitroxolin gibt es solche strukturierten Entwicklungen in der Breite noch nicht.

Aufgrund der vorliegenden Studien zur Resistenzlage konstatiert die Leitlinie jedoch, dass bei der akuten, unkomplizierten Zystitis der Frau der primäre empirische Einsatz der Substanzen auch bei fehlender Möglichkeit zur Resistenztestung vertretbar ist.

Leichte bis mittelschwere unkomplizierte Pyelonephritis

Ist der Verlauf einer Pyelonephritis leicht bis mittelschwer, können orale Antibiotika mit systemischer Wirkung eingesetzt werden. Im Leitlinien-Update ergaben sich hierzu keine Änderungen, weiterhin können nur Fluorchinolone und Cephalosporine zur empirischen Therapie empfohlen werden (Tabelle 19 der interdisziplinären HWI S3-Leitlinie) [1]. In Anbetracht der steigenden Resistenzraten ist die Abnahme einer Urinkultur vor dem Beginn einer Antibiotikatherapie weiterhin von großer Bedeutung. Die empirische Therapie kann somit bei Therapieversagen antibiogrammgerecht angepasst werden. Die empfohlene Therapiedauer beträgt substanzabhängig 5–10 Tage [1]. In neuen Studien zeigte sich, insbesondere auch für Ciprofloxacin und TMP/SMX (bei sensiblem Erreger), eine Therapiedauer von 7 Tagen einer längeren Therapiedauer nicht unterlegen [26, 27].

Jüngere Männer

Das Leitlinien-Update nimmt erstmals Stellung zur Therapie der Harnwegsinfektion beim Mann. Es liegen hierzu keine klinischen Studien vor. Im Vergleich zur Frau sind Männer deutlich seltener von einer Harnwegsinfektion betroffen. Die Prävalenzrate steigt allerdings mit zunehmendem Alter, insbesondere aufgrund der Zunahme von Harnabflussstörungen häufig unter Beteiligung der Prostata. Die Harnwegsinfektion wird in der Regel als kompliziert eingestuft. Jüngere Männer sind sehr selten von einer Harnwegsinfektion betroffen, die Mitbeteiligung der Prostata bei Harnwegsinfektion ist hier wahrscheinlich geringer. Kann eine Prostatabeteiligung ausgeschlossen werden, liegt eine unkomplizier-

te Harnwegsinfektion vor und der Einsatz von ausschließlich in der Harnblase wirkenden Antibiotika analog den Empfehlungen der unkomplizierten Zystitis der Frau ist zumindest in der Theorie möglich; klinische Daten fehlen jedoch. In der Leitlinie wird bei jüngeren Männern, vorausgesetzt die Prostata ist nicht beteiligt, der Einsatz von Nitrofurantoin oder Pivmecillinam empfohlen (Empfehlungsgrad B, Expertenmeinung) [1].

Diagnostik und Therapie der Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft

Die Details zur Diagnostik und Therapie einer Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft können der ► Tabelle 2 entnommen werden. Bewer-

SCHWANGERSCHAFT		
DIAGNOSTIK	THERAPIE	
	Präparate, die für den Einsatz in der Schwangerschaft EMPFOHLEN sind [1]	Präparate, die aufgrund des unerwünschten Nebenwirkungsprofils bzw. fehlender Daten NICHT eingesetzt werden sollen [1]
Screening auf Bakteriurie NUR bei Risikoschwangerschaft (Z. n. Frühgeburt, Z. n. Spätabort, Z. n. Pyelonephritis)	Fosfomycin-Trometamol zur Einmalgabe	Aminoglykoside
Diagnostik durch Urinkultur, KEIN Urinteststreifen	Pivmecillinam	Fluorchinolone
Erfolgskontrolle nach Ende der Antibiotikatherapie mittels Urinkultur	Orale Cephalosporine der 2. und 3. Generation	Nitrofurantoin
		Nitroxolin
		Sulfonamide
		Trimethoprim
		Tetrazykline

Tab. 2 | Diagnostik und Therapie einer Harnwegsinfektion in der Schwangerschaft

tung und Details zu den Antibiotika sind dem Kapitel Antibiotikatherapie zu entnehmen.

Nicht-antibiotische Therapieoptionen

Die Spontanheilungsrate einer unkomplizierten Zystitis beträgt 30–70 %, nur 1–3 % der Zystitiden gehen unbehandelt in eine Pyelonephritis über [28].

Muss eine Harnwegsinfektion immer antibiotisch therapiert werden? Eine Metaanalyse aus 5 randomisiert kontrollierten Studien bei prämenopausalen, nicht-schwangeren Frauen zeigte, dass durch ein Antibiotikum verglichen mit Placebo die Wahrscheinlichkeit der klinischen Heilung mehr als 4-fach, der mikrobiologischen Heilung über 10-fach und auch die Rezidivfreiheit signifikant erhöht waren. Interessanterweise bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Pyelonephritis, das insgesamt sehr niedrig (<3 %) war. [29]. Die antibiotische Behandlung einer Zystitis führt damit zu einem schnelleren Abklingen der Symptome. Ob eine Zystitis tatsächlich immer antibiotisch therapiert werden muss, um Komplikationen zu vermeiden, ist nicht abschließend geklärt.

Nicht-antibiotische symptomatische Therapie mit NSAR: Aktuelle Studien untersuchten die Effektivität und Sicherheit einer primär symptomatischen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mit dem Ziel der Reduktion von Antibiotikaverordnungen.

Unter der Einnahme des Entzündungs- und Schmerzhemmers Ibuprofen zeigten Patientinnen im Vergleich zu primär antibiotischer Therapie eine etwas längere Symptombdauer (Symptomfreiheit nach 1 Woche 70 % versus 80 % bei Antibiotikaeinnahme) und etwas mehr Pyelonephritiden [30, 31]. Die Leitlinie schlussfolgerte, dass bei der leichten bis mittelschweren, unkomplizierten Zystitis nach einem aufklärenden Arzt-Patienten-Gespräch eine primär symptomatische Therapie empfohlen werden kann [1]. Zwei aktuelle Studien bestätigten allerdings sowohl hinsichtlich der Symptombdauer als auch des erhöhten Risikos an Pyelonephritiden die Studienergebnisse [32, 33]. Somit sollte die Ver-

ordnung eines NSAR in jedem Fall sehr kritisch erfolgen: die mögliche Zielgruppe besteht primär aus jungen Patientinnen mit unkomplizierter, akuter, nicht-rezidivierender Zystitis und guter Nierenfunktion nach entsprechender Aufklärung über Risiken und Nutzen.

Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen

Die Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen wurde in das Leitlinien-Update neu aufgenommen. Eine rezidivierende Harnwegsinfektion liegt vor, wenn ≥ 2 symptomatische Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten auftreten. Es sollten zunächst behandelbare anatomische oder funktionelle Ursachen durch eine weitergehende diagnostische gynäkologische bzw. urologische Abklärung ausgeschlossen werden. Die Leitlinie betont, dass vor Beginn einer antibiotischen Prophylaxe immer eine ausführliche Evaluation bezüglich verhaltensabhängiger Risikofaktoren und eine Beratung zu deren Vermeidung erfolgen sollen [1].

Sowohl geschlechts- als auch altersabhängige Faktoren sind für die Risikoeinstufung relevant. Aufgrund der kurzen Harnröhre und der Nähe des Urethraausgangs zu Vagina und Anus ist das Risiko im Gegensatz zum Mann deutlich höher. Geschlechtsverkehr und der Gebrauch spermizider Kontrazeptiva scheinen das Risiko zudem zu steigern. Ob auch orale Kontrazeptiva zu einer Risikoerhöhung führen oder die Rate durch Wasserlassen nach dem Koitus gesenkt werden kann, ist nicht abschließend geklärt. Besteht ein Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr, so kann, statt einer Langzeitprophylaxe, eine postkoitale Einmalgabe den Antibiotikaverbrauch um 1/3 senken [34]; die DEGAM-Leitlinie empfiehlt hier die Gabe von TMP 1 x 100 mg p. o. [2].

Zwei Studien zu vaginalen Östrogenen (n = 201) zeigten einen Trend zur Senkung von Harnwegsinfektionsrezidiven, jedoch beklagten 6–20 % der Frauen eine vaginale Irritation [1]. Eine Prophylaxe durch orale Östrogene und Laktobazillen

senkte das Risiko für eine Harnwegsinfektion in Studien nicht [35].

Bezüglich des Einflusses einer verstärkten Körperhygiene sind die Aussagen widersprüchlich; jedoch stört eine übertriebene Genitalhygiene das vaginale Milieu, sodass eine erhöhte Harnwegsinfektionsrate angenommen werden kann.

Mit zunehmendem Alter steigt bei beiden Geschlechtern die Rate an anatomischen und/oder funktionellen Störungen, welche über eine vermehrte Restharmenge rezidivierende Harnwegsinfektionen begünstigen kann.

Immunprophylaxe

Die Leitlinie betont, dass, im Sinne eines rationalen Antibiotikaeinsatzes, eine Immunprophylaxe vor einer antibiotischen Langzeitprophylaxe eingesetzt werden soll. Zur Immunprophylaxe konnte aufgrund neuerer Studien in der Leitlinie explizit Stellung genommen werden. In Deutschland zugelassen sind das orale Immunprophylaktikum OM-89 (Urovaxom®) und das parenterale Immunstimulans Strovac® [1].

OM-89 ist ein orales Immuntherapeutikum basierend auf Zellwandfraktionen 18 uropathogener *E. coli*-Stämme. Die Substanz zeigte in 5 doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien eine Reduktion der Rezidivrate um 22–65 % innerhalb von 6–12 Monaten bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit [36]. Die Prophylaxe kann bereits unter der Akuttherapie begonnen werden und sollte bei Durchbruchinfektionen nicht unterbrochen werden. Eine Boosterung ist nach 7–9 Monaten möglich und kann bei Bedarf in 3-monatigen Abständen wiederholt werden. Urovaxom® enthielt in der Leitlinie einen Empfehlungsgrad B für den Einsatz bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen vor einer antibiotischen Langzeittherapie [1].

Weiterhin ist die auf inaktivierten Uropathogenen basierende parenterale Impfsubstanz Strovac® zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen zugelassen. Die Applikation erfolgt insgesamt dreimal im Abstand von 1–2 Wochen in die Oberarmmuskulatur. Durch Strovac® wurde

in einigen kontrollierten Studien eine Reduktion der Rezidivraten gegenüber Placebo um 26–93 % erreicht, wobei lokale Reizungen oder Immunreaktionen in 28–47 % beobachtet wurden [1]. Aufgrund der begrenzten Studienzahl ist eine hochwertige Aussage bezüglich des Einsatzes von Strovac® zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich, sodass die Leitlinie den Empfehlungsgrad C erteilte [1].

Mannose

Mannose senkte in einer kleinen unizentrischen dreiarmigen prospektiven kontrollierten Studie gegenüber Placebo statistisch signifikant die Rate rezidivierender Harnwegsinfektionen. Es zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit zu Nitrofurantoin bei gleichzeitig geringerer Nebenwirkungsrate [37]. Mannose kann daher zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen erwogen werden, weitere Studien sind jedoch notwendig.

Phytotherapeutika

Bärentraubenblätter, Kapuzinerkressekraut und Meerrettichwurzel wirken als Harnwegsdesinfizienzien. Die Präparate zeigten in randomisierten Studien eine gute Effektivität hinsichtlich Rezidivfreiheit bei sehr guter Verträglichkeit [1].

Cranberries/Moosbeeren

Als Wirkmechanismus werden Fimbrien-blockierende Eigenschaften insbesondere des roten Farbstoffs Proanthocyanidin diskutiert. Die Studien zu Cranberries und Moosbeeren sind widersprüchlich hinsichtlich einer Senkung der Rate rezidivierender Harnwegsinfektionen. Jedoch kann eventuell durch eine höhere Dosierung (z. B. in Form von Tabletten oder Kapseln) eine höhere Effektivität erreicht werden, bisher fehlen Studien dazu [1].

L-Methionin

Eine Ansäuerung des Urins durch L-Methionin zeigte in Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen. Es kann daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden [1].

Akupunktur

Durch Akupunktur konnten in 2 Studien ebenfalls Harnwegsinfektionsrezidive gesenkt werden. Eine belastbare Bewertung ist aktuell nicht möglich [1].

Antibiotische Langzeitprophylaxe

Sollten alle nicht-antibiotischen Versuche der Prophylaxe erfolglos sein, kann eine antibiotische Langzeitprophylaxe in 1/4 bis 1/6 der volltherapeutischen Dosierung eingesetzt werden [1].

■ Fazit für die Praxis

Im klinischen Alltag soll bestmöglich zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie und einer symptomatischen Harnwegsinfektion unterschieden werden. Es soll weder ein Screening noch eine Therapie der asymptomatischen Bakteriurie erfolgen, außer in der Risikoschwangerschaft und vor schleimhautverletzenden urologischen Eingriffen. Anamnesetools können die Diagnosesicherheit einer symptomatischen Harnwegsinfektion erhöhen. Der Urinteststreifen kann bei nicht-eindeutiger Symptomatik die Diagnosesicherheit erhöhen, ist jedoch bei typischer Anamnese verzichtbar. Eine Urinkultur ist bei Patientinnen mit erstmaliger Diagnose einer unkomplizierten Zystitis nicht erforderlich, bei allen anderen Patientengruppen jedoch immer indiziert.

Für die Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der unkomplizierten Zystitis stehen neben Fosfomycin und Nitrofurantoin zusätzlich neu Nitroxolin und durch die Zulassung von Pivmecillinam in Deutschland jetzt insgesamt vier Therapiealternativen zur Verfügung. Zusätzlich kann Trimethoprim bei einer lokalen Resistenzsituation <20% für *E. coli* eingesetzt werden. Fluorchinolone und Cephalosporine bleiben Mittel der zweiten Wahl und sollen nur dann eingesetzt werden, wenn Mittel der ersten Wahl kontraindiziert sind.

Jüngere Männer können nach Ausschluss einer Prostatabeteiligung mit Nitrofurantoin oder Pivmecillinam therapiert werden.

Bei einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis ist eine 7-tägige Therapiedauer ausreichend.

Eine antibiotische Langzeitprophylaxe soll erst nach Ausschöpfung aller nicht-antibiotischer Alternativen, u.a. Verhaltensänderungen und Immunprophylaktika, erfolgen.

■ Zusammenfassung

Zwei neue AWMF S3-Leitlinien geben Hilfestellungen zur Diagnostik und rationalen Antibiotikatherapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion. Die asymptomatische Bakteriurie wird von der symptomatischen Harnwegsinfektion unterschieden. Der Begriff »asymptomatische Harnwegsinfektion« soll nicht mehr verwendet werden. Bis auf wenige Ausnahmen sollen weder Screening noch Therapie der asymptomatischen Bakteriurie erfolgen. Bei typischen klinischen Symptomen ist eine Urinkultur für die Diagnosesicherung der unkomplizierten, nicht-rezidivierenden Zystitis der Frau nicht notwendig. Anamnesetools können die Diagnosesicherheit einer Harnwegsinfektion erhöhen. Der Urinteststreifen kann bei nicht-eindeutiger Symptomatik die Diagnosesicherheit erhöhen, ist jedoch bei typischer Anamnese verzichtbar. In der Erstlinientherapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau stehen neben Fosfomycin und Nitrofurantoin mit Nitroxolin und Pivmecillinam zwei weitere Substanzen zur Verfügung. Auch Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol können bei einer lokalen Resistenzsituation <20% für *E. coli* eingesetzt werden. Doch nur Trimethoprim wird aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils in der Erstlinientherapie empfohlen. Die Therapiebewertung wurde um die Aspekte Eradikationsrate, Empfindlichkeit, Beeinflussung des Mikrobioms und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erweitert, was eine patientenindividuellere Auswahl erleichtern soll. Fluorchinolone und Cephalosporine sind weiterhin aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums und der Resistenzentwicklung nur Mittel der 2. Wahl. Bei Männern können nach Ausschluss einer Prostatabeteiligung Nitrofurantoin und Pivmecillinam eingesetzt werden. Bei einer unkomplizierten

Pyelonephritis ist eine 7-tägige Therapiedauer ausreichend. Das Kapitel Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist neu in der Leitlinie. Vor dem Beginn einer antibiotischen Langzeitprophylaxe sollen verhaltensabhängige Risikofaktoren reduziert und nicht-antibiotische Therapien inklusive einer Immunprophylaxe eingesetzt werden.

Helbig S, Mandraka F:
Clinical guideline: uncomplicated urinary tract infection. What is new?

Summary: Two new AWMF S3-guidelines provide guidance in terms of diagnostic tools and rational antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. Asymptomatic bacteriuria should be differentiated from symptomatic urinary tract infection. The term »asymptomatic urinary tract infection« should be no longer used. Apart from high-risk pregnancy and prior to transurethral interventions with expected mucosal injury, screening and treatment of asymptomatic bacteriuria should not be performed. Are typical symptoms of cystitis present, an urine culture is not necessary to secure the diagnosis of uncomplicated, non-recurrent cystitis in women. Anamnestic tools can increase the diagnostic certainty of cystitis. The urine dip stick may increase diagnostic certainty if typical symptoms are not clearly present, however, it is not necessary if there are typical signs of urinary tract infection, since there is no additional value regarding diagnostic certainty. Recommended first-line therapeutic substances for acute uncomplicated cystitis in females are nitroxoline (new) and pivmecillinam (available in Germany since 2016) in addition to fosfomycin and nitrofurantoin. Trimethoprim and trimethoprim/sulfamethoxazole can be used if the local rate of resistance for *E. coli* is <20%. Only trimethoprim is recommended as first-line agent due to a more favorable toxicity profile. The treatment recommendations were expanded by addressing for each substance: rate of eradication, susceptibility, impact on the microbiome and toxicity. This should foster

patient-individual prescribing. Fluoroquinolones and cephalosporins remain second-line therapeutic agents due to their unfavorable toxicity profile and potential of induction of bacterial resistance. In males, cystitis without prostatic involvement can be treated with nitrofurantoin and pivmecillinam. A 7-day antibiotic course is sufficient for uncomplicated pyelonephritis. The chapter »prophylaxis of recurrent urinary tract infection« was newly appended to the guideline. Reduction of behavioral risk factors and immunoprophylactic therapy is recommended before considering long-term antibiotic prophylaxis.

Keywords: uncomplicated – urinary tract infection – diagnostics – therapy – prophylaxis

Literatur

1. Leitlinienprogramm DGU. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2,2017. AWMF Registernummer: 043/044. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044_L3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf). Zugegriffen: 26.08.2019.
2. DGAM-Leitlinie Brennen beim Wasserlassen. S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen. AWMF-Registernummer. 053-001, DEGAM-Leitlinie Nr. 1. (https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-001_Brennen%20beim%20Wasserlassen/053-001_Brennen%20Wasserlassen_Langversion_29-08-18.pdf). Zugegriffen: 26.08.2019.
3. Dicheva S. Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport 2015. St. Augustin: Asgard; 2015. S. 107–137.
4. Flokas ME, Andreatos N, Alevizakos M, Kalbasi A, Onur P, Mylonakis E. Inappropriate Management of Asymptomatic Patients with Positive Urine Cultures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 4: ofx207.
5. Daniel M, Keller S, Mozafarhashjin M, Pahwa A, Soong C. An implementation guide to reducing overtreatment of asymptomatic bacteriuria. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 271–276.
6. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, 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: 1324–1333.
7. Lumbiganon P, Chongsomchai C, Chumworathayee B, Thinkhamrop J. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 922–927.
 8. Knottnerus BJ, et al. Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Ried G. *Ann Fam Med* 2013; 11: 442–451.
 9. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, et al. New Self-Reporting Questionnaire to Assess Urinary Tract Infections and Differential Diagnosis: Acute Cystitis Symptom Score. *Urol Int* 2014; 92: 230–236.
 10. DGI. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018. (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001L_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf). Zugriffen: 26.08.2019.
 11. Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, et al. Antibiotic-resistant *E. coli* in uncomplicated community acquired urinary tract infection—a prospective cohort study from 2015/16 (the SARHA study) compared with data from the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 494–500.
 12. Zwirner M, Bialek R, Roth T, Lorentz T, Ballies U, Erichsen H, et al. Local resistance profile of bacterial isolates in uncomplicated urinary tract infections (LORE study). Kongressabstract DGHM 2016.
 13. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women. *A Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2018; 319: 1781–1789.
 14. Charité-Universitätsmedizin Berlin. (<https://www.embryotox.de>). Zugriffen: 26.08.2019.
 15. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164–1175.
 16. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2456–2464.
 17. Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroloxine in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 628.
 18. Kresken M, Körber-Irrgang B, Naber KG. In-vitro-Aktivität von Nitroxolin gegen *Escherichia coli* und andere uropathogene Erreger – klinischer Stellenwert. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2015; 44: 288–293.
 19. Sobke A, Makarewicz O, Baier M, Bär C, Pfister W, Gattermann SG, et al. Empiric treatment of lower urinary tract infections in the face of spreading multidrug resistance: in vitro study on the effectiveness of nitroloxine. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 213–220.
 20. Forstner C, Kwetkat A, Makarewicz O, Hartung A, Pfister W, Fünfstück R, et al. Nitroloxine in geriatric patients with lower urinary tract infection fails to achieve microbiologic eradication: a noncomparative, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 434–435.
 21. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69–76.
 22. Sundqvist M, Geli P, Andersson DI, Sjölund-Karlsson M, Runeheggen A, Cars H, et al. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 350–360.
 23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen: Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>). Zugriffen: 27.08.2019.
 24. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, 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: 710–715.
 25. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 881–891.
 26. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomized, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 484–90.
 27. Fox T, Melia MTSame RG, Conley AT, Tamma PD. A seven-day course of trimethoprim-sulfamethoxazole may be as effective as a seven-day course of ciprofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Am J Med* 2017; 130: 842–845.
 28. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 296–301.

29. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009; 58: 91–102.
30. Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 146.
31. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM; Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
32. Kronenberg A, Bütikofer L, Odotayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomized, double blind trial. *BMJ* 2017. 359: j4784.
33. Vik I, Bollestad M, Grude N, Bærheim A, Damsgaard E, Neumark T, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women – A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2018; 15: e1002569.
34. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; 101: 935–939.
35. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urol* 2013; 190: 1981–1989.
36. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immune-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 451–456.
37. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79–84.

Interessenkonflikt: Die Autorinnen erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Sina Helbig
Zentralbereich Klinische Infektiologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

sina.helbig@ukdd.de