

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

des St.-Antonius Hospitals, Eschweiler

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Steffens

**Identifizierung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel
unkomplizierter Harnwegsinfektionen
– ein Vergleich zwischen Deutschland und Österreich**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Julian Nagler

geb. am: 15.09.1990, in Regensburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung	2
1.1 Deutsche Zusammenfassung	2
1.2 Englische Zusammenfassung	3
2 Einleitung	5
2.1 Harnwegsinfektionen	5
2.1.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen	9
2.1.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen	13
2.1.3 Epidemiologie unkomplizierter Harnwegsinfektionen.....	14
2.1.4 Pathogenese unkomplizierter Harnwegsinfektionen.....	16
2.1.5 Diagnostik unkomplizierter Harnwegsinfektionen.....	18
2.1.6 Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen	23
2.2 Leitlinien der AWMF	33
2.2.1 Deutsche AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen	35
2.2.2 Europäische Leitlinie zu urologischen Infektionen	36
2.2.3 Leitlinienadhärenz	37
3 Konkrete Fragestellung	38
4 Material und Methodik.....	39
4.1 Konzeption der Umfrage	39
4.2 Teilnehmer der Umfrage	40
4.2.1 Deutsche Erhebung.....	40
4.2.2 Österreichische Erhebung.....	40
4.3 Zeitraum der Umfrage	40
4.4 Umfrage zur Leitlinienadhärenz	40
4.4.1 Deutscher Fragebogen zur Erfassung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen	41
4.4.2 Österreichischer Fragebogen zur Erfassung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen	45
4.5 Statistische Auswertung der Daten.....	47
5 Ergebnisse	48
5.1 Allgemeine Angaben zur Umfrage	48
5.2 Demographische Charakteristika	48
5.3 Analyse des Interessengebietes „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen"	51
5.4 Analyse der Leitlinienadhärenz – ein Vergleich zwischen Deutschland und Österreich....	52
5.4.1 Kenntnisse über lokale Resistenzstatistiken.....	54

5.4.2	Ursachen für die Abweichung von Leitlinienempfehlungen	55
5.4.3	Arztbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz	56
5.4.4	Patientenbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz	57
5.4.5	Analyse der Wissensvermittlung	58
5.4.6	Verbesserungsvorschläge zur Steigerung der Leitlinienadhärenz	59
6	Diskussion	62
7	Literaturverzeichnis	68
7.1	Abbildungsverzeichnis	79
7.2	Tabellenverzeichnis	81
7.3	Publikationen	82
7.4	Danksagung	83
7.5	Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ACSS	Acute Cystitis Symptom Score
ASB	Asymptomatische Bakteriurie
AUP	Akute unkomplizierte Pyelonephritis
AUZ	Akute unkomplizierte Zystitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bvU	Berufsverband der österreichischen Urologen
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
EAU	European Association of Urology
ESIU	Europäische Sektion für Infektionen in der Urologie
<i>GBS</i>	<i>Streptokokken der Gruppe B</i>
HPV	Humane Papillomaviren
HWI	Harnwegsinfektionen
kHWI	Komplizierte Harnwegsinfektionen
LL	Leitlinie
NW	Nebenwirkungen
ÖGU	Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
RKI	Robert Koch-Institut
RF	Risikofaktoren
uHWI	Unkomplizierte Harnwegsinfektionen
UPEC	Uropathogene Escherichia coli

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Medizinische Leitlinien zeigen die gegenwärtige Evidenz auf und erleichtern damit den behandelnden Ärzten und den ihnen anvertrauten Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Behandlung in spezifischen Krankheitssituationen. Leitlinienempfehlungen werden allerdings häufig in der Praxis nicht umgesetzt, wie zahlreiche Studien, insbesondere bei der Therapie von Harnwegsinfektionen, belegen. Bislang beschäftigte sich keine Untersuchung mit den möglichen Ursachen einer mangelnden Leitlinienadhärenz bei der Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen, die zu den häufigsten ambulanten Infektionen zählen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel der unkomplizierten Harnwegsinfektionen zu identifizieren und konkrete Lösungsansätze, auch im Hinblick auf die Antibiotic Stewardship-Strategie, aufzuzeigen. Ein Vergleich zwischen den zwei Nachbarländern Deutschland und Österreich ermöglicht zudem die Detektion länderspezifischer Unterschiede.

Ein 19-Item (4 Freitext- und 15 Multiple Choice-Fragen) umfassender Fragebogen mit den Domänen arztbezogene und patientenbezogene Barrieren wurde entwickelt und in das Onlineportal Survey Monkey® transferiert. Die Umfrage wurde insgesamt jeweils zweimal über den E-Mail-Verteiler der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und zweimal über den E-Mail-Verteiler der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und den Berufsverband der österreichischen Urologen (bvU) versandt und via SPSS 23.0 deskriptiv analysiert.

Insgesamt wurden 563 (Deutschland: 307, Österreich: 256) vollständig ausgefüllte Fragebögen analysiert. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 46,7 Jahre in Deutschland und 46,2 Jahre in Österreich. Die Mehrheit (34,9% in Deutschland, 31,78% in Österreich) der Umfrageteilnehmer gibt an, den Leitlinienempfehlungen in 80% der Fälle Folge zu leisten. Zu den arztbezogenen Faktoren, die die Leitlinienadhärenz behindern, zählen länderübergreifend: persönliche Erfahrungen des Behandlers (23,4% in Deutschland, 23,79% in Österreich), mangelnde Anwendbarkeit für den individuellen komplexen Patienten (21,7% in Deutschland, 15,73% in Österreich) sowie Zeitmangel (18,7% in Deutschland, 21,37% in Österreich). Als patientenbezogene Barrieren wurden schlechte Erfahrung mit dem Antibiotikum (26,7% in Deutschland, 27,97% in Österreich), Angst vor Kollateralschäden (26% in Deutschland, 27,17% in Österreich) und ungenügende Information über die Erkrankung und Therapie (23% in Deutschland, 22,05% in Österreich) genannt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Nachbarländern Deutschland und Österreich konnten nicht festgestellt werden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Umfrage zu Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Trotz weniger Limitationen konnten wichtige Aspekte identifiziert werden, die die Leitlinienadhärenz zukünftig verbessern können. Dies sind die Gestaltung der Leitlinie, mit zum Beispiel Kurzfassungen und Flussdiagrammen für die Kitteltasche und ein separater Patiententeil innerhalb der Leitlinie. Außerdem sollten Leitlinienautoren Aktualisierungen der Leitlinie zeitnah barrierefrei kommunizieren und auf wissenschaftlichen Kongressen vorstellen, um den Dialog mit niedergelassenen Kollegen zu verbessern.

1.2 Englische Zusammenfassung

Identification of barriers to guideline adherence using the example of uncomplicated urinary tract infections - A comparison between Germany and Austria

Medical guidelines show the current evidence and make it easier for the treating physicians and their entrusted patients to make decisions on appropriate treatment in specific disease situations. However, guideline recommendations are often not implemented in practice, as numerous studies have shown, especially in treating urinary tract infections. To date, no research has addressed the possible causes of a lack of guideline adherence in the treatment of uncomplicated urinary tract infections, which are among the most common outpatient infections.

This dissertation aims to identify barriers to guideline adherence using the example of uncomplicated urinary tract infections and to point out concrete approaches to solutions, especially regarding the antibiotic stewardship strategy. A comparison between the two neighbouring countries Germany and Austria, also allows the detection of country-specific differences.

A 19-item questionnaire (4 free text and 15 multiple choice questions) with the domains doctor-related and patient-related barriers was developed and transferred to the online portal Survey Monkey®. The survey was distributed twice via the e-mail distribution list of the German Society of Urology (DGU) and twice via the online portal Survey Monkey®. (DGU) and twice via the e-mail distribution list of the Austrian Society for Urology and Andrology (ÖGU) and the Professional Association of Austrian Urologists (bvU) and analysed descriptively via SPSS 23.0.

A total of 563 (Germany: 307, Austria: 256) fully completed questionnaires were analysed. The mean age of the participants was 46.7 years in Germany and 46.2 years in Austria. The majority (34.9% in Germany, 31.78% in Austria) of the survey participants stated that they followed the guideline recommendations in 80% of cases. Physician-related factors hindering guideline adherence across countries include personal experience of the practitioner (23.4% in Germany, 23.79% in Austria), lack of applicability to the complex individual patient (21.7%

in Germany, 15.73% in Austria) and lack of time (18.7% in Germany, 21, 37% in Austria). Patient-related barriers were poor experience with the antibiotic (26.7% in Germany, 27.97% in Austria), fear of collateral damage (26% in Germany, 27.17% in Austria) and insufficient information about the disease and therapy (23% in Germany, 22.05% in Austria). Significant differences between the two neighbouring countries Germany and Austria, could not be found.

The present study is the first survey on barriers to guideline adherence using the example of uncomplicated urinary tract infections. Despite a few limitations, essential aspects could be identified that could improve guideline adherence in the future. These are the guideline design, e.g., abstracts and flowcharts for the lab coat pocket and a separate patient section within the guideline. Furthermore, guideline authors should communicate updates in a timely and accessible manner and present them at scientific congresses to improve the dialogue with colleagues in private practice.

2 Einleitung

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen gehören in Deutschland zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich (Dicheva 2015).

Man unterscheidet untere Harnwegsinfektionen, Zystitiden, von Infektionen der oberen Harnwege, Pyelonephritiden. Zu den klassischen Symptomen einer akuten unkomplizierten Zystitis (AUZ) zählen neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie sowie Schmerzen oberhalb der Symphyse. Eine akute unkomplizierte Pyelonephritis (AUP) liegt definitionsgemäß vor, wenn sich bei den akuten Symptomen zum Beispiel auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) finden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Neben Urologen sind zahlreiche Fachdisziplinen wie Allgemeinärzte/Hausärzte, Gynäkologen, Infektiologen, hausärztlich tätige Internisten, Laborärzte, Mikrobiologen, Nephrologen sowie Apotheker mit der Diagnose, Therapie und Prävention von Harnwegsinfektionen betraut. Auslöser von Harnwegsinfektionen sind vor allem Gram-negative Uropathogene, die aufgrund global zunehmender antimikrobieller Resistenzen zu einem immer bedeutsameren Problem in der Urologie werden. Das Robert Koch-Institut verzeichnet eine deutliche Zunahme von multiresistenten Gram-negativen Uropathogenen, vor allem von *E. coli* und *Klebsiella-Stämmen* (Online-Angaben des RKI). Die im Jahr 2017 aktualisierte AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) S3 Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ fasst die gegenwärtige Evidenz zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen zusammen und ist mit insgesamt 975879 Zugriffen die meistzitierte deutsche Leitlinie (Online-Angaben der AWMF, AWMF S3 Leitlinie 2017). In Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen sollte daher neben einer leitlinienkonformen Akutbehandlung auch auf eine Prävention mit Sensibilisierung des Patienten und bestmöglicher Compliance-Steigerung geachtet werden.

2.1 Harnwegsinfektionen

Eine Differenzierung von Harnwegsinfektionen in unkomplizierte versus komplizierte Verlaufsformen wird vorgenommen, um Infektionen mit einem selbst limitierenden Verlauf von solchen Infektionen mit einer höheren Rezidiv- oder Progressionswahrscheinlichkeit und potenziell vital bedrohlichem Verlauf differenzieren zu können (s. Abb. 1) (AWMF S3 Leitlinie 2017).

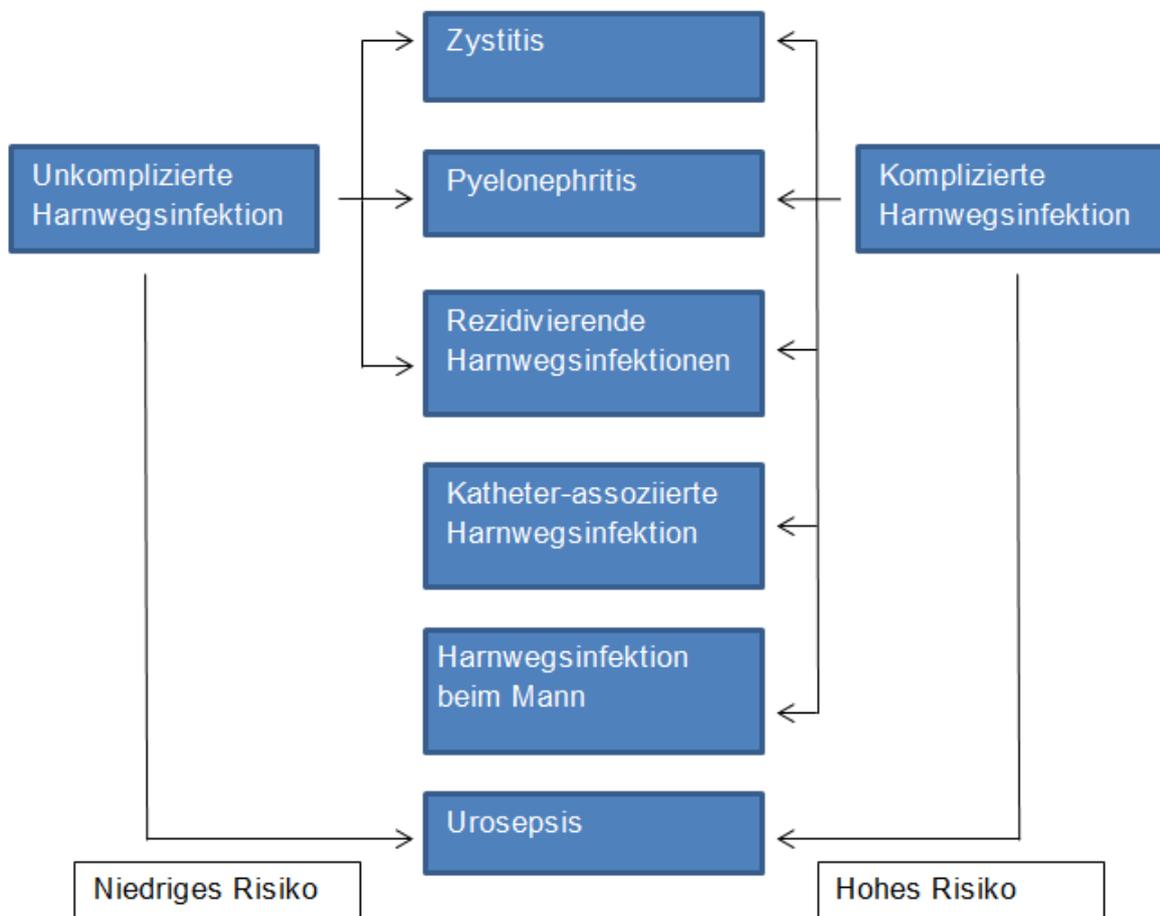


Abb. 1: Klassifikation von Harnwegsinfektionen in unkomplizierte und komplizierte Verlaufsformen, modifiziert nach der infektiologischen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (Bonkat *et al.* 2021) sowie Kranz *et al.* 2020.

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 (AWMF S3 Leitlinie 2017). Komplizierte Harnwegsinfektionen finden sich hingegen bei einer sehr heterogenen Patientenklientel, die verschiedenste Risikofaktoren aufweisen. Die Europäische Sektion für Infektionen in der Urologie (ESIU) entwickelte im Jahr 2010 ein neuartiges Klassifikationssystem für Harnwegsinfektionen (Bjerklund Johansen *et al.* 2010, Johansen *et al.* 2011) (s. Abb. 2), welches auf den Überwachungsdaten der Global Prevalence of

Infections in Urology (GPIU) – Studie basiert (Tandogdu *et al.* 2014, Cek *et al.* 2014, Wagenlehner *et al.* 2016).

Zu den Kernmerkmalen dieses Klassifikationssystems gehören die Einstufung des Schweregrades und die Kategorisierung von Risikofaktoren. Die Einstufung des Schweregrads basiert dabei auf der klinischen Präsentation. Die wirtspezifischen Risikofaktoren werden in einem System mit der Bezeichnung ORENUC kategorisiert (s. Tab. 1). Zudem berücksichtigt die Klassifikation auch pathogenspezifische Risikofaktoren wie beispielsweise Antibiotikaempfindlichkeit, da eine zunehmende Antibiotikaresistenz die empirischen Behandlungs- und Heilungsraten verringert (Wagenlehner *et al.* 2020).

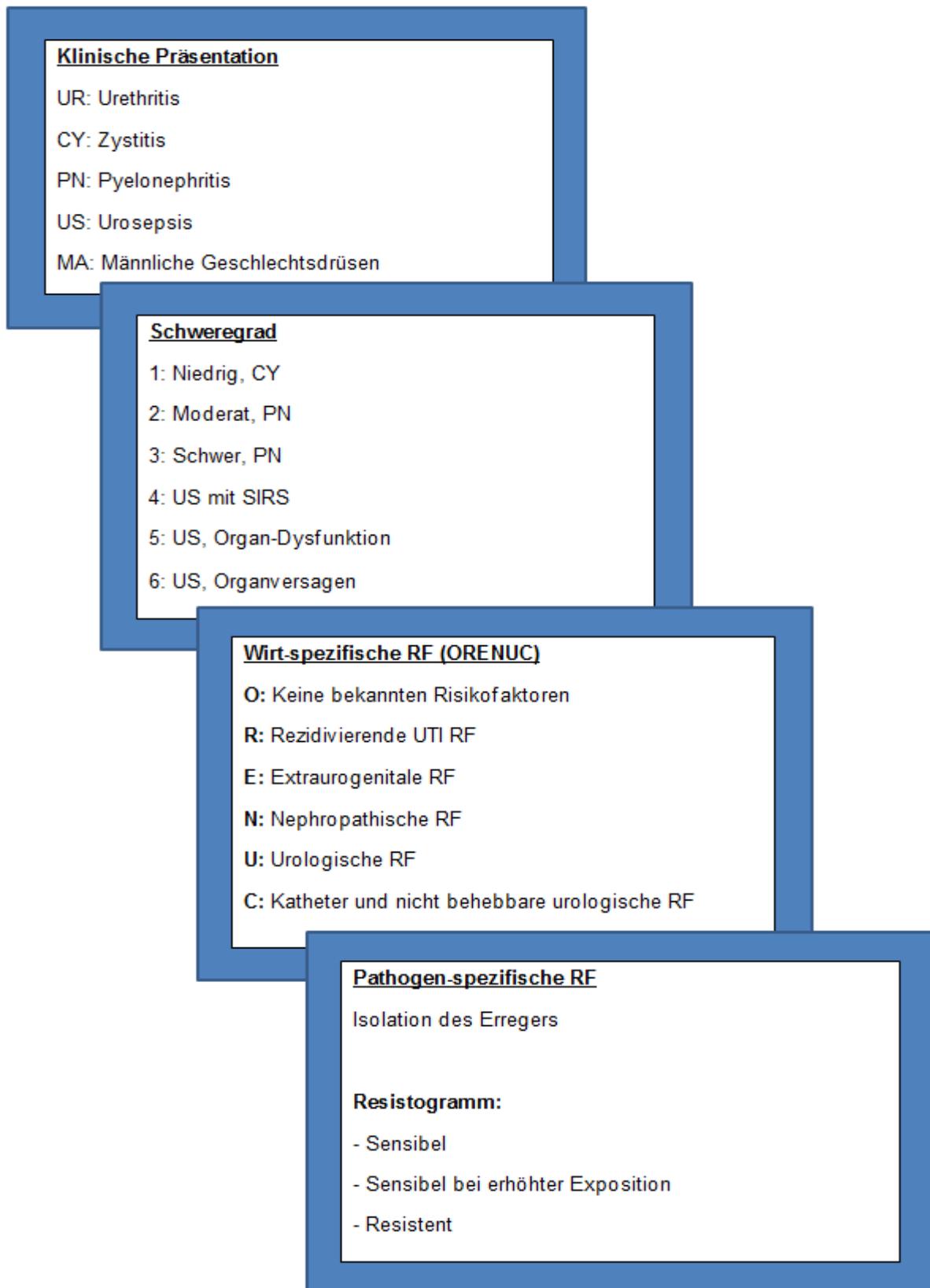


Abb. 2: Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß der ESIU, modifiziert nach Grabe *et al.* 2015 sowie Kranz *et al.* 2020 (CY Zystitis, PN Pyelonephritis, US Urosepsis, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, RF Risikofaktoren).

Tab. 1: Wirtsspezifische Risikofaktoren, Einteilung gemäß der EAU-Leitlinie (Grabe *et al.* 2015)

Typ	Kategorie der wirtsspezifischen Risikofaktoren	Beispiele
O	Keine (=NO) Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Gesunde, prämenopausale Frau
R	Wiederkehrende (=Recurrent) Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion ohne Wahrscheinlichkeit eines schlimmen Krankheitsverlaufs	<ul style="list-style-type: none"> • Sexuelle Aktivität • Gut eingestellter Diabetes mellitus • Postmenopausaler Hormonmangel
E	Extraurogenitale Risikofaktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines schlimmen Krankheitsverlaufs	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Männliches Geschlecht • Schlecht eingestellter Diabetes mellitus • Bekannte Immunsuppression
N	Nierenerkrankungen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines schlimmen Krankheitsverlaufs	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Niereninsuffizienz • Polyzystische Nierenerkrankung
U	Urologische, korrigierbare Risikofaktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines schlimmen Krankheitsverlaufs	<ul style="list-style-type: none"> • Ureterstein, -stenose • Urologische Voroperation • Passagere Katheterisierung der Harnblase
C	Harnblasenkatheterdauerlösung (=catheter) mit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines schlimmen Krankheitsverlaufs.	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Katheterisierung der Harnblase • Nicht behebbare Harnabflussstörung

2.1.1 Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen (uHWI) gehören zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich und sind nach den Atemwegsinfektionen der zweithäufigste Grund für Antibiotikaverordnungen (Wagenlehner *et al.* 2011). Definitionsgemäß wird eine Harnwegsinfektion als unkompliziert eingestuft, wenn weder relevante funktionelle oder anatomische Anomalien im Harntrakt vorliegen noch Nierenfunktionsstörungen oder sonstige Begleiterkrankungen/Differenzialdiagnosen existieren, die eine Harnwegsinfektion beziehungsweise gravierende Komplikationen begünstigen (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Die unkomplizierten Harnwegsinfektionen werden entsprechend ihrer Lokalisation in untere (Zystitis) und obere (Pyelonephritis) Infektionen unterteilt.

Eine untere Harnwegsinfektion, Zystitis, wird angenommen, wenn sich die akuten Symptome nur auf den unteren Harntrakt beschränken. Hierzu zählen folgende Symptome: neu aufgetretene Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie sowie Schmerzen oberhalb der Symphyse (AWMF S3 Leitlinie 2017). Von einer oberen Harnwegsinfektion, Pyelonephritis, spricht man, wenn sich bei den akuten Symptomen zum Beispiel Flankenschmerzen, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($> 38\text{ °C}$) finden (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Per definitionem bestehen rezidivierende Harnwegsinfektionen, wenn eine Rezidivrate von ≥ 2 symptomatischen Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatischen Episoden innerhalb von 12 Monaten vorliegt (AWMF S3 Leitlinie 2017). Hinsichtlich der Diagnostik, Therapie aber auch der Prävention unkomplizierter Harnwegsinfektionen werden gemäß der AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen verschiedene Patientengruppen voneinander differenziert (AWMF S3 Leitlinie 2017):

- Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen (Standardgruppe),
- Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen,
- Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen,
- Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen und
- Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Die Besonderheiten dieser Patientengruppen werden folgend detailliert beschrieben.

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

Nicht schwangere, prämenopausale Frauen bilden mit einer Inzidenz von $>0,7$ Zystitiden/Jahr (Hooton *et al.* 1996) die Standardgruppe. Neben unteren Harnwegsinfektionen treten Pyelonephritiden mit einer Inzidenz von 0,16% bei prämenopausalen Frauen seltener auf (Foxman 2002). Etwa 1-5% der prämenopausalen Frauen leiden unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen (Ludwig *et al.* 2006).

Als Risikofaktoren für rezidivierende Harnwegsinfektionen gelten zeitnahe Geschlechtsverkehr, Gebrauch von Diaphragmen und Spermiziden, eine positive Eigenanamnese bezüglich Harnwegsinfektionen, jugendliches Alter (<15 Jahre) bei Erstinfektion sowie eine positive Familienanamnese bezüglich Harnwegsinfektionen (Hooton *et al.* 1996, Fihn *et al.* 1996).

Insbesondere rezidivierende Harnwegsinfektionen führen bei den Betroffenen zu einer Abnahme der Lebensqualität mit Einschränkungen im Umgang mit dem sozialen Umfeld, fehlender Arbeitsbelastbarkeit, reduzierter körperlicher Intimität und niedrigerem Selbstwertgefühl; deswegen kommt der Therapie und Prävention ein besonders hoher Stellenwert zuteil (Flower *et al.* 2014).

Abzugrenzen von symptomatischen Harnwegsinfektionen sind nicht behandlungsbedürftige asymptomatische Bakteriurien, die sich durch einen Erregernachweis im Urin ohne gleichzeitig bestehende klinische Symptomatik auszeichnen. Die asymptomatische Bakteriurie (ASB) ist keine Indikation für eine antimikrobielle Therapie. Eine Ausnahme stellen hierbei lediglich geplante schleimhauttraumatisierende urologische Eingriffe dar, vor denen gezielt nach einer ASB gesucht und diese ggf. behandelt werden sollte (Kranz *et al.* 2021, Nicole 2003).

2.1.1.2 Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Schwangere ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen haben aufgrund anatomischer (zum Beispiel mechanische Obstruktion durch den wachsenden Uterus) und physiologischer (zum Beispiel verminderter urethraler Tonus) Veränderungen ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen und sind deshalb als eigenständige Gruppe definiert (Brown 1991, Nicolle 2015, AWMF S3 Leitlinie 2017).

Begünstigende Faktoren für Harnwegsinfektionen bei Schwangeren ohne sonstige Begleiterkrankungen sind zudem Harnwegsinfektionen in der Anamnese, niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus, Chlamydien-Infektion in der Anamnese, Sichelzellanämie sowie Adipositas (Pastore *et al.* 1999). Durch eine gesteigerte Nierendurchblutung und Zunahme der glomerulären Filtrationsrate um ca. 30-40% führt zudem die Verdünnung des Urins zu einer Reduktion infektionshemmender Substanzen (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Eine Korrelation zwischen Harnwegsinfektionen und Schwangerschaftskomplikationen wie beispielsweise Präeklampsie konnte bei heterogener Studienlage nicht eindeutig bewertet werden (Kazemier *et al.* 2015).

Während die unkomplizierte Zystitis in der Prävalenz und Inzidenz analog der Standardgruppe auftritt, treten obere Harnwegsinfektionen mit 1-2% häufiger als bei nicht schwangeren Frauen auf. Dilatierte Harnleiter und eine dadurch bedingte verzögerte Urinpassage während der Schwangerschaft begünstigen eine aufsteigende Harnwegsinfektion und erklären somit das vermehrte Auftreten von Pyelonephritiden (Nyholm *et al.* 2008).

2.1.1.3 Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Frauen in der Postmenopause weisen durch die hormonelle Umstellung ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen auf (Boyko *et al.* 2005). Durch den lokalen Östrogenmangel mit Dysbiose, Reduktion der Laktobazillen und Zunahme Gram-negativer *Enterobacterales*, tritt vermehrt eine Kolonisation und letztlich Aszension von Uropathogenen auf (Pfau *et al.* 1977, AWMF S3 Leitlinie 2017). Während die Prävalenz der unkomplizierten Zystitis und Pyelonephritis mit prämenopausalen Frauen vergleichbar ist, imponiert eine deutlich erhöhte Rezidivrate.

In einer großen niederländischen Studie fanden sich rezidivierende Harnwegsinfektionen bei 16,4% der Frauen in der Postmenopause (Schneeberger *et al.* 2008). Als Ursachen werden neben dem Hormonmangel anatomische Veränderungen wie beispielsweise Senkungszustände des weiblichen Genitales mit konsekutiver Restharnbildung oder ein unwillkürlicher Urinverlust angenommen (Raz *et al.* 1993).

2.1.1.4 Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

Jüngere Männer ohne sonstige Begleiterkrankung können ebenfalls von Harnwegsinfektionen betroffen sein. Kann hierbei ausgeschlossen werden, dass die Prostata als parenchymatöses Organ mitbetroffen ist, so handelt es sich um eine unkomplizierte Harnwegsinfektion gemäß der aktuell gültigen AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen bei Männern wird innerhalb der verschiedenen Fachgesellschaften jedoch kontrovers diskutiert (AWMF S3 Leitlinie 2017, Bonkat *et al.* 2021). In jedem Fall ist eine differenzierte Abklärung zu empfehlen. Risikofaktoren, die bei Männern mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Harnwegsinfektion einhergehen, sind: Sexualverkehr mit einer infizierten Partnerin, Analverkehr und Vorhautveränderungen (Stamm 1997). Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen wird darüber hinaus eine Untersuchung auf eine chronische Prostatitis empfohlen (AWMF S3 Leitlinie 2017).

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

Als weitere zu unterscheidende Patientengruppe der unkomplizierten Harnwegsinfektionen sind Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechselsituation zu nennen.

Als global weit verbreitete Erkrankung nehmen diese Patienten eine gesonderte Position ein. Diabetische Komplikationen wie Neuro- und/oder Nephropathie begünstigen eine Harnwegsinfektion und erklären die erhöhte Prävalenz für Harnwegsinfektionen im Vergleich zu den anderen oben genannten Patientengruppen (Geerlings *et al.* 2000). So wird

Diabetikern ein 20-fach höheres, Diabetikerinnen ein 25-fach höheres Risiko für eine unkomplizierte Zystitis zugesprochen (Nicolle *et al.* 1996). Das Erregerspektrum unterscheidet sich hierbei im Vergleich zu den anderen Patientengruppen nur geringfügig (Woldemariam *et al.* 2019). Als Besonderheit ist das gehäufte Vorkommen einer Candidurie zu nennen (Fisher *et al.* 2003). Hierbei wird jedoch nach Expertenkonsens weniger von einer Infektion als mehr einer Kolonisation ausgegangen.

Bei einer instabilen Stoffwechselsituation und bei manifesten diabetischen Spätkomplikationen sind Harnwegsinfektionen gemäß der AWMF S3 Leitlinie als kompliziert zu werten (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Die Diagnose einer Pyelonephritis ist durch mögliche Nervenschädigungen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie bei Diabetikern anspruchsvoller als bei den anderen oben genannten Patientengruppen. Als klinische Diagnose sollte die Pyelonephritis bei Diabetikern mit besonderem Bedacht verifiziert werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Des Weiteren ist davon auszugehen, dass asymptomatische Bakteriurien bei diabetischen Patienten in einer signifikanten Zahl zu Harnwegsinfektionen führen (Geerlings *et al.* 2000).

Zudem sei darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit stabiler diabetischer Situation keine Glucosurie nachzuweisen sein sollte, da dies eine Erregerpersistenz oder eine mögliche aufsteigende Harnwegsinfektion bei asymptomatischer Bakteriurie zur Folge haben kann (James *et al.* 2014).

2.1.2 Komplizierte Harnwegsinfektionen

Komplizierte Harnwegsinfektionen (kHWI) beruhen meist auf einer anatomischen und/oder funktionellen Anomalie, die eine verzögerte Urinpassage verursachen und somit Harnwegsinfektionen begünstigen bzw. unterhalten können (AWMF S3 Leitlinie 2017, Grabe *et al.* 2015). Sie sind demzufolge strikt von unkomplizierten Harnwegsinfektionen zu differenzieren, bei denen eben keine solch genannten Ursachen als Auslöser für eine Harnwegsinfektion bestehen.

Vergleicht man das Erregerspektrum unkomplizierter und komplizierter Harnwegsinfektionen, so fällt auf, dass komplizierte Infektionen meist polymikrobiell bedingt sind. Neben bekannten Bakterienstämmen wie *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* können auch *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterokokken* sowie *Staphylokokken* eine wichtige Rolle spielen. Die Diagnostik und Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen unterscheidet sich maßgeblich von dem Vorgehen bei unkomplizierten Verlaufsformen (Flores *et al.* 2015). In der hier vorliegenden Arbeit wird bewusst auf eine weitere detaillierte Darstellung verzichtet, da der Fokus auf unkomplizierten Harnwegsinfektionen liegt.

2.1.3 Epidemiologie unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von unkomplizierten Harnwegsinfektionen variieren erheblich in Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter und Komorbiditäten des Betroffenen sowie von der Lokalisation der Infektion.

Unkomplizierte, bakterielle, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich (Kranz *et al.* 2017). Im Jahr 2013 lag die Prävalenz der Diagnose unkomplizierte Harnwegsinfektion (N39.0) bei 7,32%, für die akute unkomplizierte Zystitis (N30.0) bei 1,73% und für die akute unkomplizierte Pyelonephritis (N10) bei 0,16% für weibliche Versicherte der Barmer GEK (Dicheva 2015).

Exakte und vor allem aktuelle Daten sind für Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar, da unkomplizierte Harnwegsinfektionen häufig einen selbstlimitierenden Verlauf aufweisen und Betroffene dadurch oftmals keine medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Zudem werden unkomplizierte Harnwegsinfektionen, wie bereits oben beschrieben, fachübergreifend behandelt, sodass nur eine interdisziplinäre und systematische Datenanalyse zu realen und verlässlichen Häufigkeitsangaben beitragen kann.

Im Rahmen einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung aus Großbritannien mit insgesamt 2.424 Frauen (≥ 16 Jahre) konnten Butler *et al.* zeigen, dass 37% der befragten Frauen mindestens eine Harnwegsinfektion in ihrem Leben hatten, 79% der Frauen beklagten bereits mehrere Harnwegsinfektionen. 11% der Frauen gaben im Rahmen der Studie an, innerhalb des letzten Jahres eine Harnwegsinfektion gehabt zu haben und 3% erlitten rezidivierende Infektionen (≥ 3 innerhalb der letzten 12 Monate) (Butler *et al.* 2015).

Frauen sind aufgrund der anatomisch kürzeren Harnröhre und dem somit erleichterten Aszensus von Uropathogenen deutlich häufiger von Harnwegsinfektionen betroffen als Männer (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in den einzelnen Altersgruppen unterscheidet sich deutlich, wie Abb. 3 zeigt.

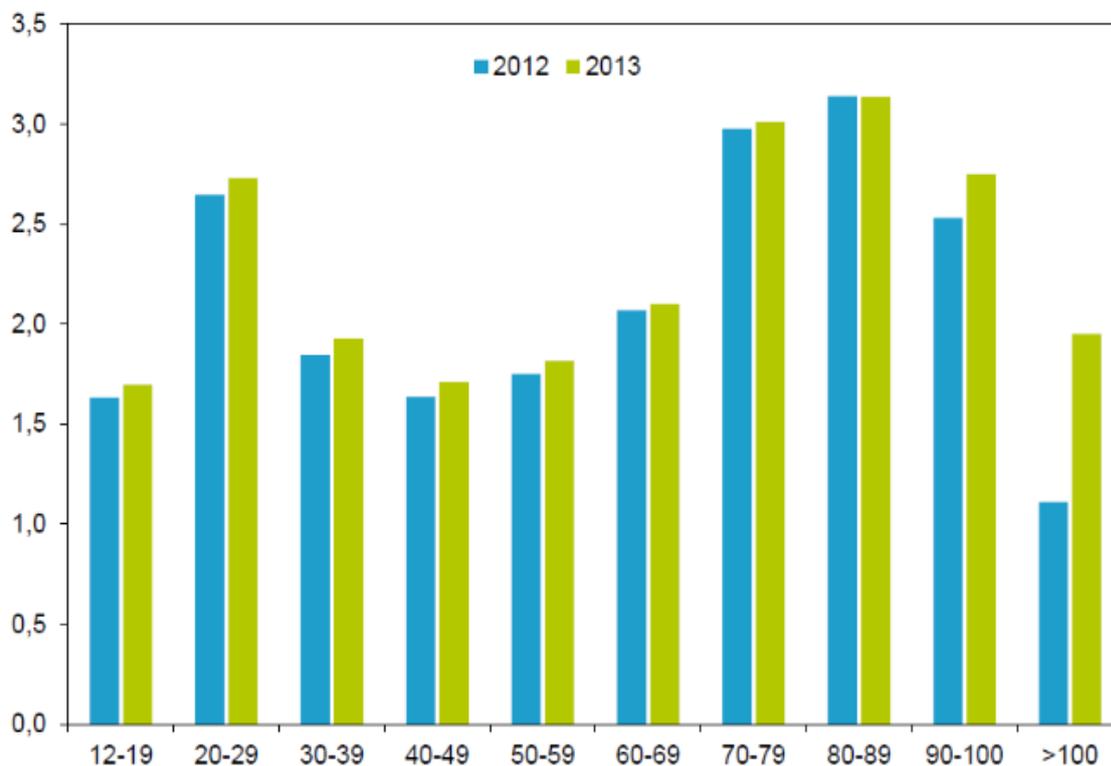


Abb. 3: Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Harnwegsinfektionen (N39.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK, ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen gestaffelt (Dicheva 2015).

Im Kindes- und Jugendalter lässt sich eine erhöhte Inzidenz aufgrund reduzierter Flüssigkeitsaufnahme und Schmierinfektionen verzeichnen (Foxman 2002). Junge erwachsene Frauen sind durch ihre aktive Sexualität oder einen reduzierten Immunstatus, beispielsweise im Rahmen von Schwangerschaften, prädisponiert für Harnwegsinfektionen (Kazemier *et al.* 2015). Ältere Menschen hingegen vermeiden häufig eine adäquate Volumensubstitution, die in Kombination mit anatomischen/funktionellen Veränderungen wie lokalem Hormonmangel, Harn- und Stuhlinkontinenz, einer symptomatischen Zystozele mit konsekutiver Restharnbildung (Hautmann *et al.* 2014) eine Infektion der Harnwege begünstigen.

Die unkomplizierte Pyelonephritis, häufig in Form einer aufsteigenden Harnwegsinfektion, tritt ebenfalls vermehrt bei Frauen auf (Van der Linden *et al.* 2004). In einer populationsbezogenen Studie zur akuten Pyelonephritis aus den Vereinigten Staaten von Amerika lag die Rate der ambulant bzw. stationär versorgten Pyelonephritis bei 12-13 bzw. 3-4 Fällen pro 10.000 weiblichen Einwohnern pro Jahr (Czaja *et al.* 2007). Männer sind mit 2-3 bzw. 1-2 Fällen pro 10.000 Einwohnern deutlich seltener von einer oberen Harnwegsinfektion betroffen (Czaja *et al.* 2007). Am höchsten war die Inzidenz einer akuten

Pyelonephritis bei jungen Frauen, gefolgt von Säuglingen und älteren Einwohnern (Czaja *et al.* 2007). Auch hier sind aktuelle Daten für Deutschland gegenwärtig nicht verfügbar.

2.1.4 Pathogenese unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Der Ausgangspunkt unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist die Kontamination des periurethralen Bereichs mit Erregern der Fäkalflora (s. Abb. 4) (Flores-Mireles *et al.* 2015, Wagenlehner *et al.* 2014, von Bracht 2019). Diese führen über eine Aszension zu einer Migration in die Harnblase, wo sich die Uropathogene an das Urothel anlagern und durch eine Expression von Pili und Adhäsinen die Verbindung zum Urothel stärken (Miller *et al.* 2006). Eine wirtsspezifische Entzündungsreaktion einschließlich neutrophiler Infiltration folgt und führt dann ggf. zu einer Eliminierung extrazellulärer Erreger. Einige Uropathogene entziehen sich jedoch dem Immunsystem, entweder durch Invasion der Wirtszellen oder durch morphologische Veränderungen, die zu einer Resistenz gegenüber Neutrophilen führen, und können sich somit vermehren und eine Biofilmbildung initiieren (Delcaru *et al.* 2016). Der Biofilm spielt eine entscheidende Rolle im Rahmen der Antibiotikaresistenz. So konnte gezeigt werden, dass Bakterien im Biofilm eine Reihe von Genen an- oder abschalten können, unter denen auch Zielstrukturen für Antibiotika sein können (Wolska *et al.* 2016).

Durch Produktion von Toxinen und Proteasen kommt es letztlich zu einer Schädigung der Wirtszellen und Freisetzung von essenziellen Nährstoffen, die das Überleben der Uropathogene und den Aufstieg in die Nieren fördern können. Die Besiedlung der Nieren führt wiederum zu einer bakteriellen Toxinproduktion und einer Schädigung des Wirtsgewebes. Uropathogene sind in der Lage die tubuläre Epithelbarriere zu überwinden, somit in den Blutstrom zu gelangen und eine Bakteriämie auszulösen (Flores-Mireles *et al.* 2015). Der oben beschriebene Pathomechanismus legt dar, warum das Bakterienspektrum sowie die Erregerempfindlichkeit lokal und zeitlich in Häufigkeit und Dominanz variieren und somit eine regelmäßige epidemiologische Reevaluation nötig machen (antibiotic-stewarship.de).

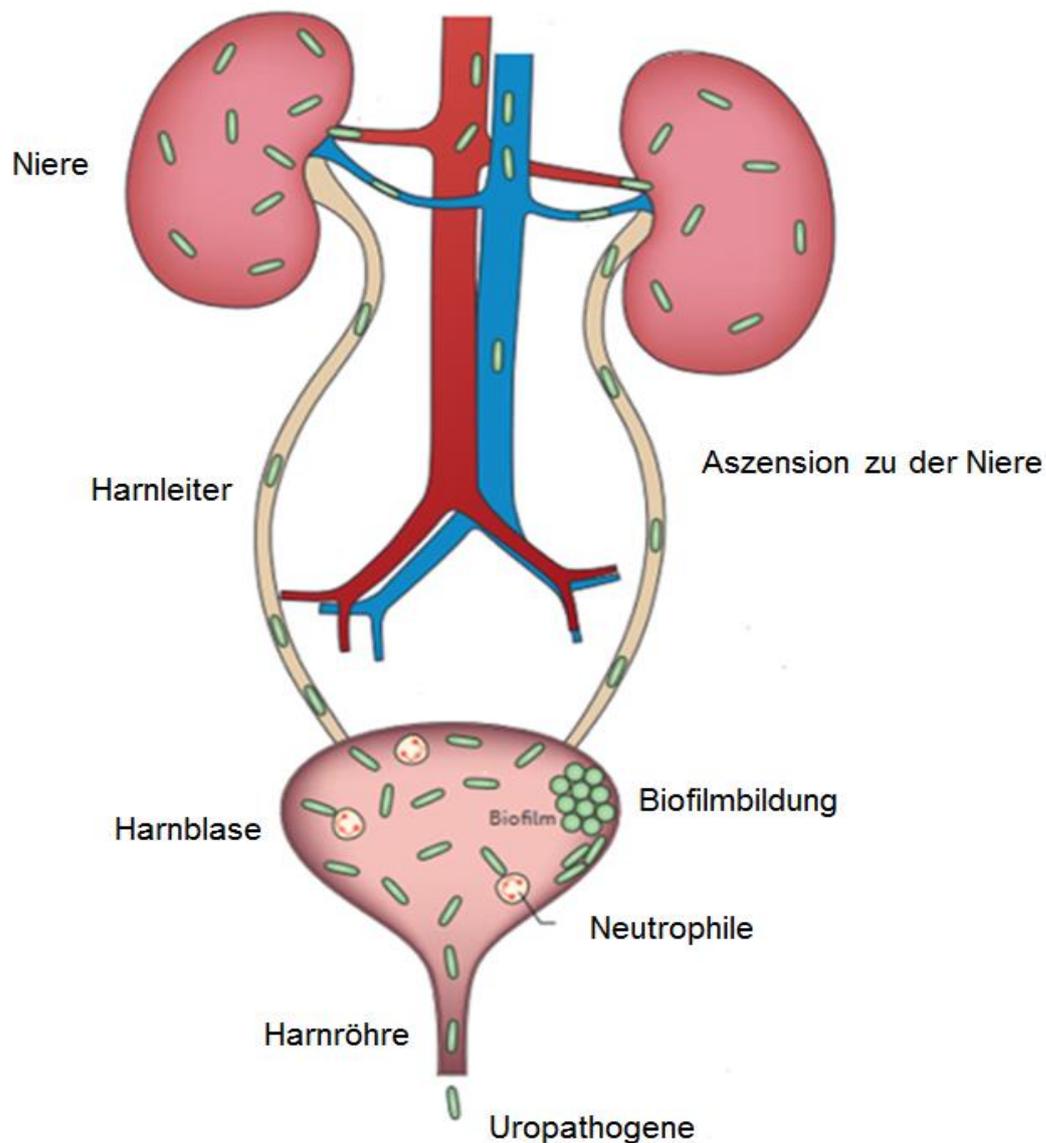


Abb. 4: Pathogenese von Harnwegsinfektionen, modifiziert nach Flores-Mireles *et al.* 2015

Harnwegsinfektionen werden sowohl durch Gram-negative und Gram-positive Bakterien als auch durch bestimmte Pilze verursacht. Das Erregerspektrum unkomplizierter Harnwegsinfektionen unterscheidet sich dabei von jenem der komplizierten Harnwegsinfektionen (s. Abb. 5). Der häufigste Erreger sowohl für unkomplizierte als auch für komplizierte Harnwegsinfektionen ist der uropathogene *Escherichia coli* (UPEC). *Escherichia coli* konnte hierbei in mehreren Studien (Schito *et al.* 2009) als in über 75% der Fälle alleiniger, ursächlicher Erreger isoliert werden. Bei den Erregern unkomplizierter Harnwegsinfektionen folgen auf UPEC *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*

saprophyticus, *Enterococcus faecalis*, *Streptokokken der Gruppe B (GBS)*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Candida spp.* (Foxman 2014, Nielubowicz *et al.* 2010, Kline *et al.* 2011, Ronald 2002, Flores-Mireles *et al.* 2015).

Im Gegensatz hierzu findet sich bei einer komplizierten Harnwegsinfektion ein deutlich breiteres Erregerspektrum (Wagenlehner *et al.* 2014). Bei komplizierten Harnwegsinfektionen ist die Reihenfolge der Prävalenz der Erreger, gefolgt von UPEC als häufigstem Erreger, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus aeruginosa* und *GBS* (Levison *et al.* 2013, Fisher *et al.* 2011, Chen *et al.* 2013, Jacobsen *et al.* 2008, Wagenlehner *et al.* 2014).

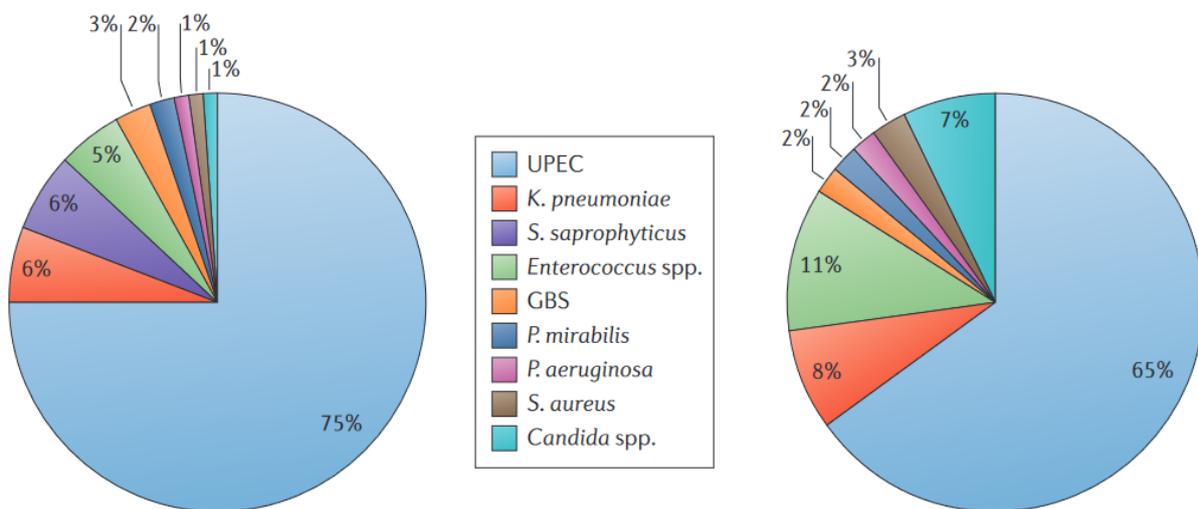


Abb. 5: Verteilungsmuster möglicher Erreger einer unkomplizierten (links) sowie einer komplizierten (rechts) Harnwegsinfektion, modifiziert nach Flores-Mireles *et al.* 2015.

2.1.5 Diagnostik unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Ziel diagnostischer Maßnahmen bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist eine exakte Diagnosestellung. Obschon Harnwegsinfektionen häufig auftreten, ist die korrekte Feststellung, ob eine Harnwegsinfektion vorliegt, eine schwierige diagnostische Aufgabe. Objektivierbare Untersuchungsmethoden sollen neben der klinisch wichtigen Anamnese Fehlerquoten reduzieren und Behandlungsmöglichkeiten verbessern (Alidjanov *et al.* 2014). In jedem Fall sollte mithilfe diagnostischer Maßnahmen eine nicht behandlungsbedürftige

asymptomatische Bakteriurie von einer symptomatischen Harnwegsinfektion unterschieden werden (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Neben der klinischen Symptomatik sind die Durchführbarkeit der diagnostischen Tests und der individuelle Patientenwunsch zu bedenken (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Führendes Instrument der Diagnostik ist die Anamnese. Das Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist bei der folgenden Konstellation wahrscheinlich (Giesen *et al.* 2010):

- Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), Pollakisurie, Nykturie,
- Vorhandene oder verstärkte Inkontinenz/imperativer Harndrang,
- Makrohämaturie,
- Suprapubischer Schmerz,
- Trübung des Urins,
- Frühere Harnwegsinfektionen,
- Fieber/Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl,
- Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf,
- Urininkontinenz (bei postmenopausalen Frauen)

Neben der symptomorientierten Anamnese sollte auch nach Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion gefragt werden. Sexualanamnese mit Verhütungsmethoden, vorbekannte Pathologien oder Anomalien des Urogenitaltrakts, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder zuletzt eigenommene Antibiotika müssen erfragt werden (Hooten *et al.* 1996). Bei Frauen mit vaginalem Juckreiz oder Ausfluss sollte eine gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgen (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012). Da sich Art und Häufigkeit der Komplikationen in den einzelnen Altersgruppen unterscheiden, wird im Folgenden jeweils auf die empfohlene Diagnostik eingegangen.

2.1.5.1 Diagnostik bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause

Als Standardgruppe lässt sich bei symptomatischen Patientinnen dieser Population die Diagnose unkomplizierte Zystitis in der Regel rein anamnestisch stellen (Christiaens *et al.* 2000). Zwingende Voraussetzung ist der Ausschluss komplizierender Faktoren. Bei unbekanntem Patienten oder Erstmanifestation einer Zystitis kann neben der zielgerichteten Anamnese eine symptomorientierte, körperliche Untersuchung zusätzlich vorgenommen werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Als validiertes, objektivierbares Instrument steht dem Untersucher der Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) zur Verfügung (Alidjanov *et al.* 2014, Alidjanov *et al.* 2017). Neben einer hohen Sensitivität von 94,7% bei einer Spezifität von 82,4% und guten Zuverlässigkeit (Cronbachs alpha-Wert von 0,87), bewährt sich der ACSS

auch durch eine Unterscheidung in Schweregrade sowie mögliche posttherapeutische Effektkontrolle im Verlauf (Alidjanov *et al.* 2014, Alidjanov *et al.* 2017) (s. Abb. 6).

ACSS-Fragebogen

Erstvorstellung (Diagnose) – Teil A

Uhrzeit: UU: MM Datum der Untersuchung: / / (Tag/Monat/Jahr)

Bitte geben Sie an, ob Sie unten genannte Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden bemerkt haben, und bewerten Sie bitte deren Intensität (nur eine Antwort für jedes einzelne Symptom)

		0	1	2	3
Typische Symptome	1 Häufiges Wasserlassen mit geringen Urinportionen (wiederholte WC-Besuche)	<input type="checkbox"/> Nein <small>bis 4-mal täglich</small>	<input type="checkbox"/> Ja, wenig <small>5-6-mal täglich</small>	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig <small>7-8-mal täglich</small>	<input type="checkbox"/> Ja, stark <small>9-10-mal täglich</small>
	2 Starker, unwillkürlicher Harndrang	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	3 Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	4 Gefühl einer unvollständigen Harnblasenentleerung	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	5 Schmerzen oder Beschwerden (unangenehmes Druckgefühl) im Unterbauch oder Beckenbereich	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	6 Sichtbares Blut im Urin	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Differentialdiagnose	7 Schmerzen in der Lendengegend (Flanke) (oft einseitig - auf einer Seite)	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	8 Neuer oder zunehmender Ausfluss aus der Scheide	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	9 Eitriger Ausfluss aus der Harnröhre (unabhängig vom Wasserlassen)	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, wenig	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig	<input type="checkbox"/> Ja, stark
	10 Erhöhte Körpertemperatur (über 37,5°C) / Schüttelfrost <small>Wenn Sie Temperatur gemessen haben, geben Sie diese bitte an</small>	<input type="checkbox"/> Nein <small>≤37,5 °C</small>	<input type="checkbox"/> Ja, wenig <small>37,6-37,9 °C</small>	<input type="checkbox"/> Ja, mäßig <small>38,0-38,9 °C</small>	<input type="checkbox"/> Ja, stark <small>≥39,0 °C</small>
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Lebensqualität	11 Bitte geben Sie an, wie stark ausgeprägt die durch die oben genannten Symptome hervorgerufenen Beschwerden innerhalb der letzten 24 Stunden waren (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):				
	<input type="checkbox"/> 0 Keine Beschwerden (keine Symptome, fühle mich wie immer) <input type="checkbox"/> 1 Geringe Beschwerden (fühle mich etwas unwohler als sonst) <input type="checkbox"/> 2 Starke Beschwerden (fühle mich merklich schlechter als sonst) <input type="checkbox"/> 3 Sehr starke Beschwerden (fühle mich schrecklich)				
	12 Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre alltägliche Aktivität / Leistungsfähigkeit innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):				
<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt (arbeite wie an gewöhnlichen Tagen, ohne Beschwerden) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt (wegen der Symptome arbeite ich etwas weniger) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt (alltägliche Arbeit ist anstrengend geworden) <input type="checkbox"/> 3 Stark beeinträchtigt (ich kann praktisch nicht arbeiten)					
13 Bitte geben Sie an, wie weit die oben genannten Symptome Ihre gesellschaftlichen Aktivitäten (Besuche machen, sich mit Freunden treffen usw.) innerhalb der letzten 24 Stunden beeinträchtigt haben (wählen Sie bitte nur <u>eine</u> am ehesten zutreffende Antwort):					
<input type="checkbox"/> 0 Überhaupt nicht beeinträchtigt (es hat sich nichts geändert, ich lebe so wie vorher) <input type="checkbox"/> 1 Ein wenig beeinträchtigt (eine geringe Reduzierung der Aktivität) <input type="checkbox"/> 2 Bedeutend beeinträchtigt (viel weniger aktiv, bleibe mehr zu Hause) <input type="checkbox"/> 3 Sehr stark beeinträchtigt (schrecklich, kann das Haus praktisch nicht verlassen)					
Gesamtpunktzahl =					Punkte
Begleitumstände	14 Bitte geben Sie an, ob zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens bei Ihnen folgendes zutrifft:				
	Menstruation (Regel)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Prämenstruelle Beschwerden (Beschwerden in der Zeit vor der Regel)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Klimakterisches Syndrom (Beschwerden in den Wechseljahren)?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
	Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		
Zuckerkrankheit?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja			



HALT

Bitte vergessen Sie nicht, den ausgefüllten Fragebogen Ihrem Arzt zurückzugeben.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit!

Abb. 6: Deutsche Version des ACSS-Fragebogens (<http://www.acss.world>)

Bei Frauen mit einer unkomplizierten, nicht rezidivierenden oder therapierefraktären Zystitis ist bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung erforderlich, jedoch zur Bestimmung der lokalen Resistenzsituation durchaus sinnvoll (Grabe *et al.* 2015). Das Vorliegen einer Pyelonephritis sollte neben der Anamnese durch eine körperliche Untersuchung, eine Urinanalyse sowie mikrobielle Kulturanlage verifiziert werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Zum Ausschluss relevanter komplizierender Faktoren empfiehlt der Expertenkonsens eine standardmäßige sonographische Mitbeurteilung (Van Nieuwkoop *et al.* 2010).

Rezidivierende Harnwegsinfektionen werden neben einer ausführlichen Anamnese durch eine Urinanalyse sowie sonographische Untersuchung abgeklärt (Parsons *et al.* 2016). Bei persistierender Hämaturie oder Erregernachweisen anders als *Escherichia coli* sollte die Diagnostik um bildgebende Verfahren beziehungsweise eine diagnostische Urethrozystoskopie erweitert werden (Epp *et al.* 2010).

2.1.5.2 Diagnostik bei Schwangeren ohne sonstige relevante Erkrankungen

Neben einer adäquaten Anamnese sind eine körperliche Untersuchung inklusive Sonographie sowie Urinanalyse mit Kulturanlage bei Verdacht einer unkomplizierten Zystitis oder Pyelonephritis bei Schwangeren zwingend durchzuführen (AWMF S3 Leitlinie 2017). Im Unterschied zur zuvor besprochenen Patientengruppe ist nach einer antibiotischen Therapie die Erregereradikation durch eine erneute Urinkulturanlage zu belegen (Kazemier *et al.* 2015). Sofern keine vital bedrohliche Situation vorliegt, ist von röntgenologischen Schichtbildaufnahmen aufgrund der potenziell fruchtschädigenden Strahlung zwingend Abstand zu nehmen.

Eine invasive diagnostische Urethrozystoskopie kann während der fortgeschrittenen Schwangerschaft vorzeitige Wehen auslösen, deshalb muss auch hier der Nutzen kritisch abgewogen werden (Spahn *et al.* 2005).

Eine Screening-Untersuchung auf eine asymptomatische Bakteriurie wird routinemäßig nicht empfohlen, da keine Schädigung des Feten gezeigt werden konnte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015). Die im Rahmen der Schwangerschaft standardmäßig durchgeführten Urinstreifentests auf Eiweiß, Zucker und Sediment haben keine Aussagekraft über das Vorliegen einer Bakteriurie (Bachman *et al.* 1993).

Eine Diagnosestellung ist somit allein durch einen Kulturnachweis möglich (AWMF S3 Leitlinie 2017). Da asymptomatische Bakteriurien zu einer erhöhten Prävalenz von Pyelonephritiden führen, ist bei Risikopatienten eine Urinaustestung sinnvoll (Kazemier *et al.* 2015).

Rezidivierende Harnwegsinfektionen sind analog der Diagnostik von prämenopausalen Frauen zu untersuchen (AWMF S3 Leitlinie 2017).

2.1.5.3 Diagnostik bei Frauen in der Postmenopause

Bei der unkomplizierten Zystitis basiert auch bei dieser Patientengruppe die Diagnostik auf der Anamnese. Es sei erwähnt, dass mit zunehmendem Alter der geschilderte Symptomkomplex atypisch sein kann (Lutters 2003). Eine unzureichende Kommunikation bei geriatrischen Patienten erklärt, warum eine körperliche Untersuchung, Urinanalyse und Sonographie für eine exakte Diagnose hinzugezogen werden sollten (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis ist analog zu den oben genannten Patientengruppen eine körperliche Untersuchung, Urinanalyse mit Kulturanlage sowie Sonographie indiziert (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Wie bereits eingangs erwähnt, haben Frauen in der Postmenopause eine signifikant erhöhte Prävalenz für asymptomatische Bakteriurien (Rodhe *et al.* 2006). Aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz ist ein Screening jedoch nicht sinnvoll.

2.1.5.4 Diagnostik bei jüngeren Männern ohne sonstige Begleiterkrankungen

Männer schildern im Rahmen der Anamnese ähnliche Symptome wie betroffene Frauen. Wichtig ist die gezielte Nachfrage nach sexuell übertragbaren Erkrankungen, da eine Urethritis ein ähnliches Beschwerdebild hervorrufen kann (Workowski *et al.* 2006). Ebenfalls lassen sich anamnestisch mögliche Indikatoren für eine Prostatitis erkennen. So können Beckenschmerzen oder ein Harträufeln auch im Rahmen einer Prostatitis auftreten (AMWF S3 Leitlinie 2017). Zum sicheren Ausschluss einer Prostatabeteiligung ist bei Männern eine körperliche Untersuchung mit digital rektaler Untersuchung notwendig (AWMF S3 Leitlinie 2017). Zusätzlich soll eine Urinanalyse mit Erregernachweis erfolgen. Erst dann ist die Diagnose einer Harnwegsinfektion formal zu stellen und eine testgerechte antimikrobielle Therapie einzuleiten (van Pinxteren *et al.* 2013).

Eine asymptomatische Bakteriurie bedarf keiner Therapie mit Ausnahme einer geplanten schleimhauttraumatisierenden Operation (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen des Mannes ist die urologische Diagnostik zu erweitern, im Besonderen sollte eine Infektion der Prostata ausgeschlossen werden (MacKenzie *et al.* 2016).

2.1.5.5 Diagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die hier zu behandelnde Patientengruppe sollte sich in einer stabilen diabetischen Stoffwechsellage befinden, um von einer unkomplizierten Harnwegsinfektion ausgehen zu dürfen (Fünfstück *et al.* 2012). Neben einer symptomorientierten Anamnese sollte im Rahmen des Patientengesprächs auch der begleitende Diabetes mellitus beleuchtet und mögliche Komplikationen hinterfragt werden. Bei klassischem Beschwerdebild und

fehlendem Anhalt für komplizierte Harnwegsinfektionen kann bei Frauen das Bild einer unkomplizierten Zystitis anamnestisch diagnostiziert werden (Fünfstück *et al.* 2012). Bei männlichen Diabetikern soll analog zu der zuvor oben beschriebenen männlichen Patientengruppe eine extendierte körperliche Untersuchung mitsamt digital rektaler Abklärung und Urinkulturanlage erfolgen (AWMF S3 Leitlinie 2017). Der Verdacht auf eine Pyelonephritis sollte bei Diabetikern zu einer Ausweitung der Diagnostik führen. Neben ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung und Urinanalyse mit Kulturanalge schließt eine orientierende sonographische Untersuchung komplizierende Faktoren aus (Johansen *et al.* 2011). Eine erweiterte Diagnostik ist durch bildgebende Verfahren denkbar, eine mögliche Nephrotoxizität sollte aber stets im Rahmen der Indikationsstellung mitbedacht werden (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Eine asymptomatische Bakteriurie ist auch in dieser Patientengruppe weder screening- noch behandlungsbedürftig (Nicolle *et al.* 2005).

Diabetiker mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen werden analog den zuvor genannten Patientengruppen diagnostiziert. Da mögliche Spätfolgen eines unzureichend therapierten Diabetes mellitus ebenfalls Reinfektionen begünstigen, sollten diabetische Nephropathien sowie Zystopathien ausgeschlossen werden (AWMF S3 Leitlinie 2017).

2.1.6 Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Die akute unkomplizierte Zystitis hat eine Spontanheilungsrate von 28% (klinisch) bzw. 37% (klinisch und mikrobiologisch) (Ferry *et al.* 2004). Ziel einer Therapie ist es daher, die klinischen Symptome innerhalb kürzerer Zeit (Tage) zu lindern (Kranz *et al.* 2017). Neben der antibiotischen Behandlung können auch symptomatische und/oder phytotherapeutische Substanzen Anwendung finden und zu einer Beschwerdelinderung beitragen (Gágyor *et al.* 2015, Kronenberg *et al.* 2017, Vik *et al.* 2018, Wagenlehner *et al.* 2018). Die Vielzahl an therapeutischen Optionen zeigt, dass gemeinsam mit dem Patienten auf Basis seiner Erwartungshaltung ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden sollte.

Generell gilt, dass bei einer antimikrobiellen Therapie die Aspekte des Antibiotic Stewardship (ABS) berücksichtigt werden sollten. Hierunter versteht man den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von antimikrobiellen Substanzen: Dieser umfasst neben der Auswahl der geeigneten Substanz auch deren Dosierung, Applikationsform sowie die Anpassung der Therapiedauer. Ziel ist es, den Patienten bestmöglich zu behandeln und die global zunehmende Entwicklung von Resistenzen zu minimieren (AWMF Leitlinie zur Sicherung der rationalen Antibiotikaaanwendung im Krankenhaus 2018).

Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis besteht im Gegensatz zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis Konsens, dass in jedem Fall eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen soll, da im Allgemeinen davon ausgegangen wird,

dass mögliche, wenn auch nicht häufige Nierenschädigungen durch die Zeitdauer, die Schwere und die Häufigkeit solcher Infektionen begünstigt werden (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Die notwendige Sensibilisierung und ein korrektes Verhalten im Umgang mit Harnwegsinfektionen bilden die Basis für eine erfolgreiche Erregereradikation und müssen dem Patienten verständlich nahegebracht werden (Lutters *et al.* 2008).

Im Folgenden werden die therapeutischen Strategien bei akuter Zystitis und Pyelonephritis dargestellt.

2.1.6.1 Symptomatische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

Gerade in den letzten Jahren wurde durch den zunehmenden Antibiotikaverbrauch und die damit einhergehenden Kollateralschäden, u.a. zunehmende antimikrobielle Resistenzen auf Individuum- und Populationsebene, die Suche nach adäquaten Alternativen intensiviert. Dass eine rein symptomatisch-analgetische Therapie für die Behandlung einer unkomplizierten Zystitis adäquat ist, konnten hierbei mehrere Arbeitsgruppen belegen. So zeigten Gágyor *et al.* 2015, dass 2/3 der Patientinnen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis durch eine rein analgetische Therapie mit Ibuprofen (gegenüber Fosfomycin-Trometamol) ausreichend behandelt werden konnten (Gágyor *et al.* 2015). In einer weiteren Studie wurde 2017 der Therapieerfolg von Diclofenac gegenüber Norfloxacin bei einer akuten unkomplizierten Zystitis untersucht (Kronenberg *et al.* 2017). Zwar betrug die mittlere Dauer zur Symptombefreiung im analgetischen Arm doppelt so lange wie bei einer antibiotischen Therapie (4 Tage vs. 2 Tage bis zur Symptombefreiung), dennoch konnten 38% der Patientinnen ohne zusätzliche antibiotische Therapie genesen. In einer randomisierten Studie wurde 2018 die Wirksamkeit von Ibuprofen gegenüber Pivmecillinam verglichen (Vik *et al.* 2018). 53% der analgetisch behandelten Patientinnen kurierten ohne zusätzliche antibiotische Therapie. Auch hier betrug die mittlere Dauer der Symptome der analgetischen Therapie doppelt so lange gegenüber der antibiotischen Therapie (6 Tage vs. 3 Tage bis zur Symptombefreiung). Im Rahmen des Nebenwirkungsprofils der analgetischen Therapie wurde in allen Studien das Risiko einer Pyelonephritis im Vergleich zur antimikrobiellen Therapie untersucht. In den Ergebnissen spiegelt sich ein insgesamt diskret erhöhtes Risiko (bis max. 5%) für die Entwicklung einer Pyelonephritis unter der rein analgetischen Therapie wider (Gágyor *et al.* 2015, Kronenberg *et al.* 2017, Vik *et al.* 2018).

In der therapeutischen Entscheidungsfindung sollte der Patient folglich über die verlängerte Symptombefreiung sowie das geringe Risiko einer aufsteigenden Harnwegsinfektion im Sinne einer Pyelonephritis informiert und ihm die Warnhinweise („red flags“) wie Fieber, Schüttelfrost und Flankenschmerzen erläutert werden. Zusätzlich sollte ärztlicherseits auf Kontraindikationen sowie mögliche Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz geachtet

werden. Zusammenfassend kann bei Patientinnen mit leichten/mittelgradigen Beschwerden die alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig (AWMF S3 Leitlinie 2017).

2.1.6.2 Phytotherapeutische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

Während phytotherapeutische Behandlungsansätze lange Zeit wissenschaftlich unzureichend belegt waren, wurde 2018 erstmalig die Nicht-Unterlegenheit einer pflanzlichen Medikation gegenüber Fosfomycin-Trometamol als Therapiemöglichkeit einer akuten unkomplizierten Zystitis nachgewiesen (Wagenlehner *et al.* 2018). Als pflanzliche Dreierkombination (BNO 1045), bestehend aus Rosmarin, Tausendgüldenkraut und Liebstöckel, wirkt das Phytotherapeutikum antiphlogistisch, antiadhäsiv, analgetisch sowie spasmolytisch. Erfreulicherweise konnte hierbei eine insgesamt niedrigere Nebenwirkungsrate als bei einer antibiotischen Therapie aufgezeigt werden. Führend imponierten auch hier gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Analog zum rein analgetischen/symptomatischen Therapieansatz zeigten Wagenlehner *et al.* auch hier eine geringfügig erhöhte Inzidenz an Pyelonephritiden, was es vor Therapiebeginn zu erläutern gilt.

Bärentraubenblätter, Brunnenkressekraut, Meerrettichwurzel und weißes Sandelholz sind als natürlich desinfizierend wirkende Phytotherapeutika ebenfalls bekannt (Schilcher *et al.* 2001). Durch Behinderung der Bakterienaszension und Verbesserung der Schleimhautbarriere wirken sie einer bakteriellen Infektion entgegen und können additiv therapeutisch genutzt werden. Eine mögliche Nephrotoxizität schließt eine Langzeitgabe allerdings aus (Schilcher *et al.* 2001). Natürliche Aquaretika, wie Goldrutenkraut oder Birkenblätter, führen zu einer gesteigerten Diurese. Hierdurch werden mögliche Erreger ausgespült und die Wahrscheinlichkeit einer Infektion reduziert (Flower *et al.* 2015). Eine Langzeittherapie ist auch hier aufgrund der möglichen Nephrotoxizität untersagt, Aquaretika sind demnach nur passager additiv einzusetzen.

2.1.6.3 Antimikrobielle Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

Eine antibiotische Therapie lindert im Vergleich zu Placebo signifikant früher die Beschwerdesymptomatik (Christiaens *et al.* 2002). Neben einer möglichen Erregereradikation wird auch die Auftretenswahrscheinlichkeit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis im Sinne einer aufsteigenden Harnwegsinfektion reduziert (Gágyor *et al.* 2015). Die Antibiotikagabe kann empirisch, also ohne Kenntnis über den tatsächlichen Erreger, kalkuliert, also nach Erregeridentifikation ohne vorhandenes Resistogramm, oder gezielt, also nach Erhalt der Erregerempfindlichkeit, erfolgen (Wagenlehner *et al.* 2014). In

Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen ist es umso wichtiger, die lokale Resistenzsituation zu kennen und jeden Beginn einer antibiotischen Therapie kritisch zu hinterfragen. Besteht die Indikation zur antibiotischen Behandlung, sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden:

- Individuelles Risiko des Patienten,
- Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit,
- Effektivität der antimikrobiellen Substanz,
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen,
- Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden) und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen)

Bei Vorliegen einer akuten unkomplizierten Zystitis sollten Antibiotika im Sinne einer Kurzzeittherapie hochdosiert verabreicht werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die Vorteile gegenüber einer Langzeittherapie sind eine bessere Patientenadhärenz, eine geringere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen sowie ein geringerer Selektionsdruck für resistente Erreger der periurethralen, vaginalen und fäkalen Standortflora (AWMF S3 Leitlinie 2017). Standardmäßig empfohlen werden neben Fosfomycin-Trometamol auch Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam sowie Trimethoprim (Falagas *et al.* 2010). Details zur Tagesdosierung, Dauer der Applikation, Eradikationsrate bei sensiblen Erregern, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Sicherheit bzw. Nebenwirkungen sind Tabelle 2 zu entnehmen (s. Tab. 2). Aufgrund der Kollateralschäden, die mit Fluorchinolonen und Cephalosporinen einhergehen, sollen diese nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden (AWMF S3 Leitlinie zur Sicherung der rationalen Antibiotikatherapie im Krankenhaus 2018). Bei schwangeren Patientinnen mit Nachweis einer unkomplizierten Zystitis werden Fosfomycin, Penicillinderivate oder Cephalosporine eingesetzt, da diese nicht embryo- bzw. fetotoxisch wirken (AMWF S3 Leitlinie 2017).

Tab. 2: Empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der Zystitis (Standardgruppe) gemäß der AWMF S3 Leitlinie

<u>Substanz</u>	<u>Tagesdosierung</u>	<u>Dauer</u>	<u>Eradikationsrate bei sensiblen Erregern</u>	<u>Empfindlichkeit</u>	<u>Kollateralschäden</u>	<u>Sicherheit/ Geringe Nebenwirkungen (UAW)</u>
<i>Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:</i>						
Fosfomycin-Trometamil	3000mg 1x tgl.	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	50mg 4x tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin Retard	100mg 2x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin	250mg 3x tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam	400mg 2-3x tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
<i>Trimethoprim sollte nicht als erstes Mittel der Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli >20% liegt</i>						
Trimethoprim	200mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
<i>Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:</i>						
Cefpodoxim-Proxetil	100mg 2x tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin	250mg 2x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol	160/800mg 2x tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin	250mg 1x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin	400mg 2x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin	200mg 2x tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Zeichenerklärung	Eradikation	Empfindlichkeit	Kollateralschaden		Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen	
+++	>90%	>90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der Antibiotikaklasse		Hohe Sicherheit, geringe Nebenwirkungen	
++	80-90%	80-90%	Wenig Selektion multiresistenter Erreger, wenig Resistenzentwicklung gegenüber der Antibiotikaklasse		Schwere Nebenwirkungen möglich	
+	<80%	<80%	Selektion multiresistenter Erreger, Resistenzentwicklung gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse		n.a.	

2.1.6.4 Antimikrobielle Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis

Die akute unkomplizierte Pyelonephritis soll leitlinienkonform antimikrobiell behandelt werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Aufgrund der im Vergleich zur akuten unkomplizierten Zystitis niedrigeren Prävalenz stellt der Faktor Kollateralschaden bei der Empfehlung der Antibiotikatherapie einen weniger wichtigen Faktor dar. Die unkomplizierte Pyelonephritis mit leichter bis moderater Verlaufsform soll vorzugsweise oral mit Cefpodoxim, Ciprofloxacin oder Levofloxacin behandelt werden. Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis mit schwerer Verlaufsform kommen vorzugsweise parenterale Antibiotika (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Levofloxacin) zum Einsatz. Nach Besserung kann bei Erregerempfindlichkeit eine orale Sequenztherapie mit einem der oben genannten oralen Therapieregime eingeleitet werden. Die Gesamttherapiedauer beträgt ca. 1-2 Wochen (s. Tab. 3).

Bei schwangeren Patientinnen sollte bei Verdacht auf eine Pyelonephritis zur Verlaufsbeobachtung eine stationäre Aufnahme/Überwachung erfolgen (Hill *et al.* 2005). Cephalosporine der 2. und 3. Generation gelten in diesem Fall als Mittel der Wahl.

Tab. 3: Empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis (Standardgruppe) gemäß der AWMF S3 Leitlinie

Substanz	Tagesdosierung	Dauer (Tage)	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen						
Ciprofloxacin	500-750mg 2 x tgl.	7-10	+++	++	+	++
Levofloxacin	750mg 1 x tgl.	5	+++	++	+	++
Cefpodoxim-Proxetil	200mg 2 x tgl.	10	+++	++	+	+++
Cefibuten	400mg 1 x tgl.	10	+++	++	+	+++
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 Woche, daher wird für die parenteralen Antibiotika keine Therapiedauer angegeben.						
Mittel der 1. Wahl						
Ciprofloxacin	400mg (2)-3 x tgl.		+++	++	+	++
Levofloxacin	750mg 1 x tgl.		+++	++	+	++
Ceftriaxon	(1)-2g 1 x tgl.		+++	++	+	+++
Cefotaxim	2g 3 x tgl.		+++	++	+	+++
Mittel der 2. Wahl						
Amoxicillin/Clavulansäure	2,2g 3 x tgl.		++	+	+++	+++
Amikacin	15mg/kg 1 x tgl.		++	++	++	+(+)
Gentamicin	5mg/kg 1 x tgl.		++	++	++	+(+)
Cefepim	(1)-2g 2 x tgl.		+++	++	+	+++
Ceftazidim	(1)-2g 3 x tgl.		+++	++	+	+++
Ceftazidim/Avibactam	2,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ceftolozan/Tazobactam	1,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Piperacillin/Tazobactam	4,5g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Ertapenem	1g 1 x tgl.		+++	+++	++	+++
Imipenem/Cilastatin	1g/1g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++
Meropenem	1g 3 x tgl.		+++	+++	++	+++

2.1.6.5 Präventive Maßnahmen bei rezidivierenden unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Während die antibiotische Therapie für eine Erregereradikation in der akuten Situation wichtig ist, spielt bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen die Prävention eine große Rolle (Lumsden *et al.* 1985, Su *et al.* 2006). Die präventiven Maßnahmen folgen einem Stufenprinzip, bei welchem die antimikrobielle Prophylaxe erst nach Ausschöpfen der anderen Präventionsmaßnahmen eingesetzt werden sollte.

Neben Ernährung und Hygienemaßnahmen haben unter anderem die Sexualität und das Miktionsverhalten erheblichen Einfluss auf die Rate rezidivierender Harnwegsinfektionen (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die tragende Säule der Präventivmaßnahmen bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von ca. 1,5 Litern pro Tag (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die hierdurch gesteigerte Nierenfiltration erschwert eine Bakterienaszension und reduziert signifikant die Rate an Harnwegsinfektionen (Hooten *et al.* 2018). Sexuell aktive Patientinnen haben per se ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen durch Intimkontakte (Minardi *et al.* 2011). Verhütungsmethoden wie Diaphragmen, spermizid beschichtete Kondome oder intrauterine Spiralen potenzieren das Risiko (Fihn *et al.* 1985). Auf eine postkoitale Intimhygiene sollte daher geachtet werden. Auch eine unnötige Kälteexposition erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion (Baerheim *et al.* 1992). Demnach sollten betroffene Patienten auf einen ausreichenden Wärmeschutz achten. Auch die Einhaltung adäquater Hygienestandards (Händewaschen nach dem Toilettengang etc.) ist wichtig.

Neben den gerade vorgestellten verhaltenstherapeutischen Präventionsansätzen, spielen auch Immuntherapien eine wichtige Rolle. Mit *Uro-Vaxom*®, bestehend aus Zellwandfragmenten von *Escherichia coli* Bakterien, wurde ein oraler Immunmodulator gefunden, der die Reinfektionsraten erheblich senkt (Bauer *et al.* 2002). Zudem zeigte sich eine signifikant verkürzte Behandlungsdauer bei neuerlichen Durchbruchinfektionen (Bauer *et al.* 2005). Als parenterale Alternative steht mit *StroVac*® ein Impfstoff zur Langzeitprävention rezidivierender Harnwegsinfektionen zur Verfügung. Vahlensieck *et al.* wiesen einen starken Rückgang von Durchbruchinfektionen nach *StroVac*® Impfungen nach (Vahlensieck *et al.* 2007).

Bei rezidivierenden Zystitiden prämenopausaler Frauen ist ein präventiver Behandlungsansatz mit D-Mannose zu bedenken (Kranjcec *et al.* 2014) (s. Abb. 7). Zucker ist für Uropathogene ein beliebtes Substrat. Nach Einnahme bevorzugen die Bakterien eine Bindung an die Zuckermoleküle anstelle einer Schleimhautadhäsion. Gebundene Bakterien-Zucker-Komplexe werden anschließend ausgeschieden und eine bakterielle Harnwegsinfektion verhindert (Albrecht *et al.* 2007). Eine tägliche Aufnahme von 2g Mannose, gelöst in Wasser, kann die Reinfektionsrate deutlich senken (Kranjcec *et al.* 2014).

Die Evidenz von Cranberry-Extrakten wird kontrovers diskutiert und findet daher in der aktuell gültigen Version zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen keinen Stellenwert.

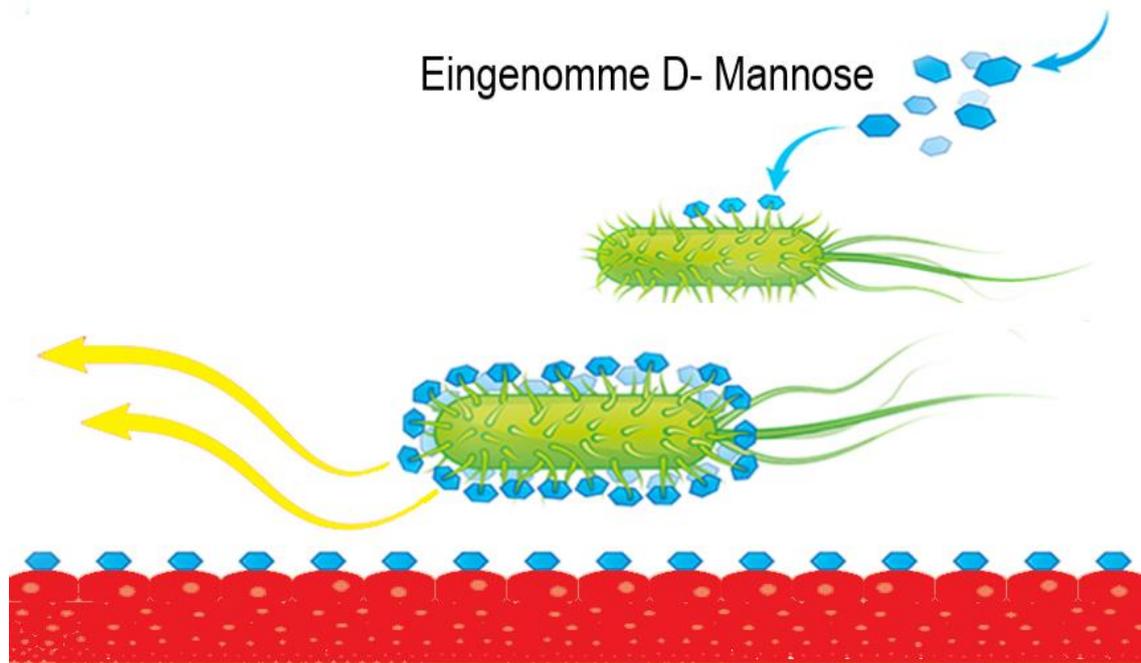


Abb. 7: Wirkmechanismus von D-Mannose, modifiziert nach FEMANNOSE®

Bei Versagen sämtlicher verhaltenstherapeutischer sowie nicht-antibiotischer Behandlungsansätze kann bei bestehendem Leidensdruck seitens der Patientin auch eine antibiotische Langzeitprophylaxe erwogen werden (s. Tab. 4) (Grabe *et al.* 2015). Sofern die Symptomatik in zeitlicher Korrelation zu Geschlechtsverkehr steht, kann als Alternative zur Langzeitgabe auch eine postkoitale Einmalgabe erwogen werden (Melekos *et al.* 1997).

Tab. 4: Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach EAU Guidelines 2015

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

2.2 Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist in Deutschland für die Entwicklung medizinischer Leitlinien verantwortlich. In enger Zusammenarbeit mit den einzelnen Fachgesellschaften werden medizinische Themenkomplexe anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutiert und regelmäßig aktualisiert. Die Leitlinien selbst sollen den ärztlichen Behandlern als Leitfaden für eine verbesserte medizinische Versorgung dienen (Institute of Medicine 2011).

Strukturell werden Leitlinien anhand der zugrundeliegenden wissenschaftlichen Diagnostik sowie Evidenzgrade unterschieden.

Während eine S1 Leitlinie durch einen informellen Expertenkonsens einer Handlungsempfehlung entspricht, hat für eine S2 Leitlinie bereits eine strukturelle repräsentative Bewertung durch Fachexperten stattgefunden. Hierbei ist die S2k (= konsensbasierte) Leitlinie in Systematik und Evidenzlage der S2e (=evidenzbasierte) Leitlinie unterlegen. Die S3 Leitlinie spiegelt die höchste Systematik und damit auch Evidenzbasierung wider (s. Abb. 8). Anhand der Qualität der wissenschaftlichen Evidenz entstehen daraus unterschiedlich starke Empfehlungsgrade.

Neben einer systematischen Literaturrecherche sowie Bewertung durch ein repräsentatives Gremium findet bei S3 Leitlinien zudem eine strukturierte Konsensfindung statt (s. Abb. 9).

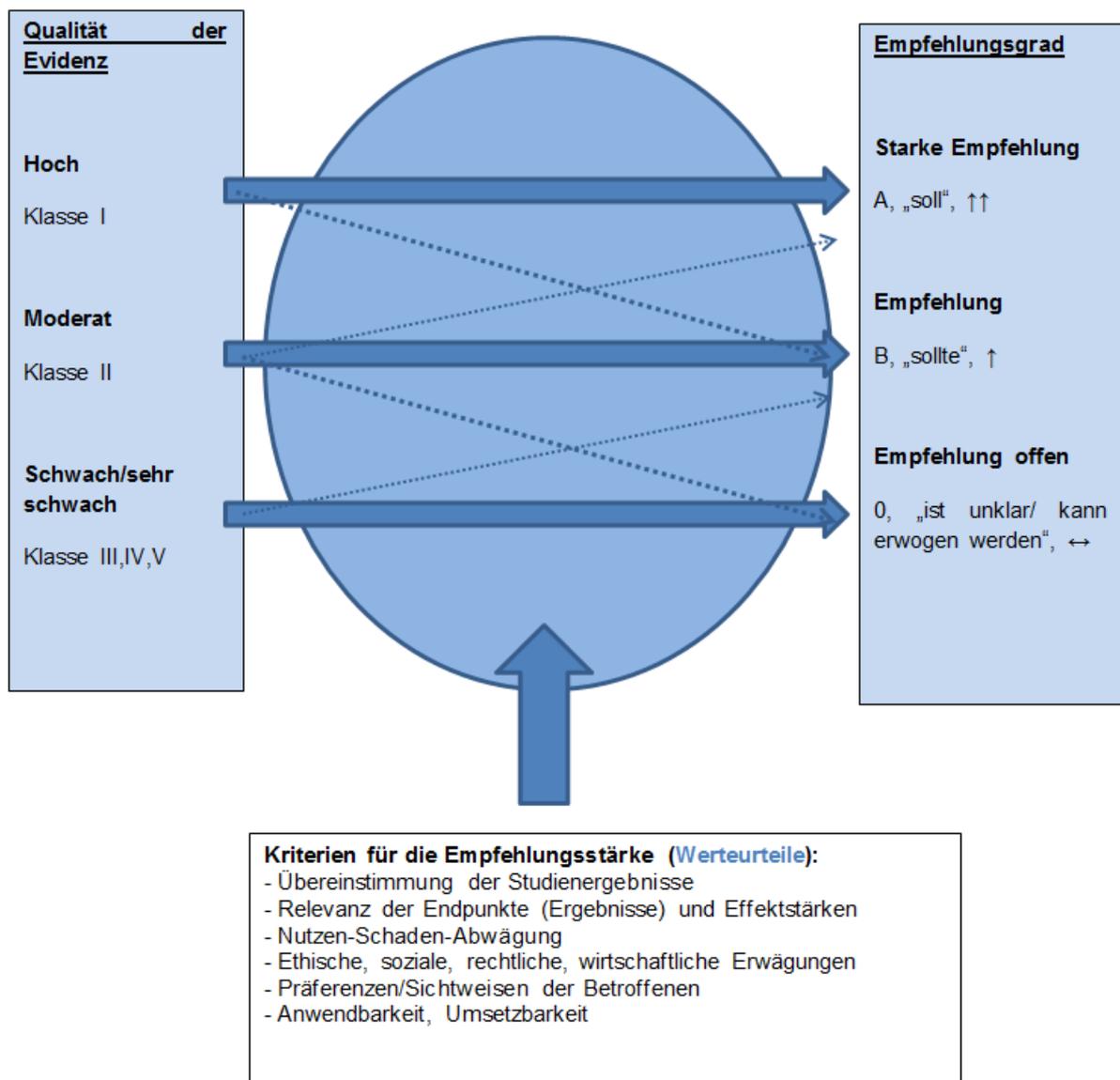


Abb. 8: Vom Studienwissen zur graduierten Empfehlung, modifiziert nach AWMF 2012.

S3 Leitlinie	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
S2e Leitlinie	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2k Leitlinie	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
S1 Leitlinie	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellen Verfahren



Abb. 9: Stufenklassifikation nach Systematik für Leitlinien im AWMF-Register, modifiziert nach AWMF 2020.

2.2.1 Deutsche AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Für die Behandlung der unkomplizierten Harnwegsinfektionen steht eine AWMF S3 Leitlinie zur Verfügung „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ (AWMF S3 Leitlinie 2017).

Eine Aktualisierung der erstmals im Jahr 2010 erstellten Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen erfolgte im Jahr 2017 unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. und hat eine Gültigkeit bis zum Jahr 2022. Auf eine Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie wurde dabei bewusst verzichtet. Die Interessenkonflikte aller Autoren wurden transparent dargestellt.

Das Wissen über einen steigenden Antibiotikaverbrauch, zunehmende Kenntnisse über die Entstehung von Antibiotikaresistenzen sowie mögliche Kollateralschäden führten zu verschiedenen Neuerungen und Anpassungen in der aktualisierten Leitlinienversion, die mit insgesamt 988304 Zugriffen die meist zitierte AWMF Leitlinie darstellt (<https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-statistik/top-25-II.html>).

Evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen zur antimikrobiellen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis und Pyelonephritis wurden im Rahmen der Aktualisierung erstmals in übersichtlichen Tabellen gegeben. Hervorgehoben wurde dabei insbesondere, dass Cephalosporine der 2. und 3. Generation sowie Fluorchinolone in der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis aufgrund des hohen Kollateralschadens auf Individuum- sowie

Populationsebene keinen Stellenwert haben und demzufolge bei der o.g. Indikation nicht zur Anwendung kommen sollten.

Des Weiteren wurde ein besonderes Augenmerk auf die rein analgetische bzw. symptomatische sowie phytotherapeutische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis gelegt, die eine hohe Spontanheilungsrate aufweist. Die suffiziente Akutbehandlung mit Verzicht auf eine antimikrobielle Therapie bietet den Vorteil, den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren und somit der Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen keinen Vorschub zu leisten. Schließlich wurden die Kollateralschäden der jeweiligen antimikrobiellen Substanzen strukturiert dargestellt, um so zukünftig eine optimierte Sensibilisierung im Umgang mit Antibiotika gewährleisten zu können (AWMF S3 Leitlinie 2017).

2.2.2 Europäische Leitlinie zu urologischen Infektionen

Neben der in Deutschland überwiegend genutzten AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen steht ebenfalls die Leitlinienempfehlung der Europäischen Gesellschaft für Urologie zur Verfügung (Bonkat *et al.* 2021). Analog der deutschen AWMF Leitlinie wurden auch hier evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen zur unkomplizierten Harnwegsinfektion beim Erwachsenen durch ein Expertengremium erarbeitet.

Zusätzlich werden neben unkomplizierten Harnwegsinfektionen auch folgende urologische Infektionen thematisiert:

- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen
- Urosepsis
- Bakterielle Prostatitis
- Akute Epididymitis
- Fourniersche Gangrän
- HPV Infektion bei Männern
- Perioperative Antibiotikaphylaxe im Rahmen urologischer Eingriffe

Ziel der aktuellen, europäischen Leitlinie ist neben der suffizienten Behandlung der verschiedenen urologischen Infektionen vor allem der kritische Umgang mit antimikrobiellen Substanzen im Sinne der Antibiotischen Stewardship-Strategie (Bonkat *et al.* 2021). Hierunter wird der rationale und verantwortungsvolle Einsatz von antimikrobiellen Substanzen verstanden, der die Auswahl der jeweiligen Substanz, deren Dosierung und Applikationsform sowie das Anpassen der Therapiedauer umfasst.

Die letzte Aktualisierung erfolgte im Jahr 2020. Als europäische Fachleitlinie wird sie europaweit genutzt, sowohl in Deutschland als auch in Österreich.

2.2.3 Leitlinienadhärenz

Im medizinischen Kontext versteht man unter Leitlinienadhärenz das Umsetzen wissenschaftlich belegter Handlungsempfehlungen (Nothacker 2016).

Im Sinne einer evidenzbasierten Medizin stellen Leitlinien für ärztliche Kolleginnen und Kollegen einen Behandlungskorridor dar, der auf aktuellem Expertenkonsens aufbaut und eine qualitativ hochwertige medizinische Versorgung gewährleisten soll (Nothacker 2016). Letztlich sichert die Leitlinienadhärenz eine bestmögliche Behandlung unter maximaler Reduktion der Kollateralschäden bzw. Nebenwirkungen.

Trotzdem ist die Leitlinienadhärenz rechtlich nicht ausnahmslos bindend, sondern soll vielmehr im Rahmen der therapeutischen Entscheidungsfindung als Leitfaden fungieren (Nothacker 2016).

Wissenschaftliche Studien zur Umsetzung von Leitlinienempfehlungen finden sich fachübergreifend nur spärlich. In vereinzelt Untersuchungen wurde die Leitlinienadhärenz bereits thematisiert, mögliche Ursachen für ein Abweichen der jeweiligen Leitlinienempfehlungen wurden jedoch nur unzureichend untersucht.

Ergatoudes *et al.* konnten beispielsweise eine mangelnde Leitlinienadhärenz in der sekundären Langzeitprävention nach akutem Myokardinfarkt aufzeigen und hiermit die hohe Rate an unkritischen kardiovaskulären Rezidivereignissen erklären (Ergatoudes *et al.* 2016). Spitaels *et al.* konnten eine unzureichende Leitlinienadhärenz im Rahmen der Therapie der Osteoarthritis feststellen. Hierbei konnten patienten- sowie arztbezogene Barrieren isoliert werden (Spitaels *et al.* 2017).

Im Fachgebiet der Urologie befasste man sich erst in der jüngsten Vergangenheit mit dieser wichtigen Thematik. Bereits in der AWMF S3 Leitlinie 2010 zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen wurde der Einsatz von Fluorchinolonen auf Grund möglicher Kollateralschäden kritisch bewertet und damit nicht mehr in der Erstlinientherapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion empfohlen. Dennoch verzeichnete der Barmer GEK Arzneimittelreport 2012 eine vermehrte Verordnung von Fluorchinolonen in der Primärtherapie der unkomplizierten Zystitis (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die mangelnde Leitlinienadhärenz der Therapie der unkomplizierten Zystitis ist nicht nur aus urologischer Sicht von bedeutsamem Interesse. Neben der hohen Prävalenz des Erkrankungsbildes ist die Behandlung meist an eine antibiotische Therapie gebunden. Neben der Vermeidung von Kollateralschäden durch die antibiotische Therapie muss auch vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzentwicklungen ein fachgerechter Umgang mit Antibiotika erfolgen. Die Isolation von Barrieren der Leitlinienadhärenz der unkomplizierten Harnwegsinfektion ist demnach nicht nur für das optimale Outcome der Patientenbehandlung wichtig, sondern auch im Zusammenhang mit der steigenden Resistenzentwicklung von besonderem Interesse.

3 Konkrete Fragestellung

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand zu einer bestimmten Thematik widerspiegeln und dem behandelnden Arzt und seinem anvertrauten Patienten eine Entscheidungsfindung erleichtern. Evidenzbasierte Leitlinien gelten als Orientierungshilfe im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar sollte.

Die Autoren der AMWF S3 Leitlinie unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten geben dem Leser neben evidenzbasierten Diagnose- und Therapieempfehlungen im Sinne der „best clinical practice“ auch Hinweise zu sozioökonomischen Aspekten. Neben Wirtschaftlichkeit und Anwenderfreundlichkeit spielen regionale antimikrobielle Resistenzstatistiken sowie schwerpunktmäßig Kollateralschäden eine wesentliche Rolle.

Die hohe Prävalenz unkomplizierter Harnwegsinfektionen in allen Altersklassen unterstreicht die Wichtigkeit der Adhärenz an diese evidenzbasierten Diagnose- und Therapieempfehlungen.

Dennoch ist die Verordnungspraxis bei unkomplizierten unteren Harnwegsinfektionen auf Basis der Barmer GEK Daten konträr zu den Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie 2010. Im Jahr 2012 wurden weiterhin primär Fluorchinolone verordnet (Barmer GEK Arzneimittelreport 2015). Eine stringente Leitlinienadhärenz mit Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bringt messbare Vorteile mit sich. So konnte die Arbeitsgruppe um Cai *et al.* zeigen, dass eine leitliniengerechte perioperative Antibiotikaphylaxe nicht nur signifikant den Antibiotikaverbrauch reduziert, sondern auch die Prävalenz multiresistenter uropathogener Keime senkt und eine Kostenersparnis erzielt (Cai *et al.* 2016). Vergleichbare Ergebnisse bestätigte auch die Arbeitsgruppe um Spoorenberg *et al.*, welche eine signifikant kürzere Hospitalisierung sowie Kostenreduktion durch Leitlinienadhärenz bei komplizierten Harnwegsinfektionen nachwies (Spoorenberg *et al.* 2014).

Bislang beschäftigte sich keine Untersuchung mit den möglichen Ursachen für eine mangelnde Leitlinienadhärenz bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es daher, Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen zu identifizieren und konkrete Lösungsansätze, auch im Hinblick auf die Antibiotic Stewardship-Strategie, aufzuzeigen. Ein Vergleich zwischen den zwei Nachbarländern Deutschland und Österreich ermöglicht zudem die Detektion länderspezifischer Unterschiede.

4 Material und Methodik

Zur Evaluierung möglicher Ursachen für eine mangelnde Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen wurde ein 19-Item umfassender Fragebogen mit den Domänen arztbezogene und patientenbezogene Barrieren entwickelt und in das Onlineportal Survey Monkey® transferiert. Der bislang nicht validierte Fragebogen umfasst 4 Freitext- und 15 Multiple-Choice-Fragen. Ein bequemes Handling sowie überschaubarer zeitlicher Aufwand sind Grundvoraussetzung für eine rege Teilnahme an der Umfrage. Die freiwillige und anonyme Teilnahme erfolgte, nachdem eine Einladung insgesamt zweimal über den E-Mail-Verteiler der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und zweimal über den E-Mail-Verteiler der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und den Berufsverband der österreichischen Urologen (bvU) versandt wurde. Ein Vergleich zwischen den beiden Nachbarländern Deutschland und Österreich ermöglicht dabei die Detektion länderspezifischer Unterschiede in der Leitlinienadhärenz.

4.1 Konzeption der Umfrage

Der Fragebogen wurde anhand von Leitlinien zur Umfrageerstellung und Publikation von Studienumfragen entwickelt. Diese sind online über das Portal „equator-network.org“, einer internationalen Initiative zur Verbesserung von Studienqualität und Berichterstattung verfügbar (Burns *et al.* 2008, Eysenbach 2008). Der erste Schritt in der Fragebogenentwicklung war die zielgerichtete Formulierung der Fragestellungen. Hierfür wurde zunächst eine explorative Literaturrecherche in MEDLINE und nachfolgend die Fragebogenerstellung sowie die Prüfung der Gebrauchstauglichkeit, insbesondere im Portal SurveyMonkey® (Private Equity, San Mateo, CA, USA), durchgeführt. Der endgültige, bislang nicht-validierte Fragebogen besteht aus insgesamt 19 Items. Vier Items bieten die Möglichkeit der offenen Antwort, die übrigen 15 Items sind Multiple Choice-Fragen. Der vollständige Fragebogen wurde anschließend in das Portal SurveyMonkey® transferiert und nochmalig auf die Gebrauchstauglichkeit überprüft.

Grundlage der Umfrage war die im Jahr 2010 veröffentlichte Erstversion der AWMF S3-Leitlinie zu ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen, da diese zum Umfragezeitpunkt ausreichend lang bekannt war. Bei dieser Umfrage wurden die ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und der späteren Nachträge eingehalten. Für diesen Studientyp bedarf es keiner separaten Einwilligung. Nur vollständige Datensätze gingen in die Analyse ein und wurden in das Statistik-Programm SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) transferiert. Die deskriptive statistische Analyse erfolgte ebenfalls mit SPSS 23.0.

4.2 Teilnehmer der Umfrage

Übergeordnetes Ziel war die Teilnahme sowohl niedergelassener Kollegen als auch klinisch tätiger Urologen. Die hohe Prävalenz der unkomplizierten Harnwegsinfektion sowohl im ambulanten als auch im hospitalen Setting spiegelt sich in den Erfahrungen beider Berufsgruppen wider. Alle Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. sowie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und des Berufsverbands der österreichischen Urologen wurden mithilfe eines offiziellen Anschreibens (s. Anhang) zur Teilnahme an dieser freiwilligen und anonymen Umfrage eingeladen.

4.2.1 Deutsche Erhebung

Die deutsche Datenerhebung erfolgte webbasiert. Über den E-Mail-Verteiler der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) erhielten alle Mitglieder insgesamt zweimalig die offizielle Einladung zur Umfrage-Teilnahme. Der direkte Link zum Fragebogen wurde in das offizielle Anschreiben integriert.

4.2.2 Österreichische Erhebung

Auch die österreichische Datenerhebung erfolgte webbasiert. Hierbei wurde analog zur deutschen Erhebung ein offizielles Anschreiben mit integriertem Link über den E-Mail-Verteiler der österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und den Berufsverband der Österreichischen Urologen (bvU) versandt.

4.3 Zeitraum der Umfrage

Die deutsche Datenerhebung erfolgte erstmals im August 2017. Ein Reminder zur Teilnahme an der Umfrage wurde im November 2017 versandt. Die österreichische Datenerhebung wurde im Jahr 2020 durchgeführt. Eine erste Einladung zur Teilnahme erfolgte im Mai; die Erinnerung zur Teilnahme erfolgte im Juli 2020.

4.4 Umfrage zur Leitlinienadhärenz

Um die Barrieren der Leitlinienadhärenz bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen erfassen zu können, wurden die oben genannten Teilnehmer mithilfe eines Fragebogens eingeladen, sich an der Umfrage zu beteiligen.

Zwischen der deutschen und österreichischen Umfrage wurden nur wenige Fragen (Frage 4, 7, 10, 12, 14) fachspezifisch angepasst und eine weitere Frage (Frage 8) ergänzt. Um hier eine nachvollziehbare Übersicht zu bewahren, sind entsprechende Fragen gesondert markiert (mit einem Stern versehen) und unterhalb der entsprechenden Frage *kursiv* dargestellt.

Insgesamt beinhaltet die Umfrage zwei übergeordnete Themenbereiche:

- Arztbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz
- Patientenbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz

4.4.1 Deutscher Fragebogen zur Erfassung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Folgend ist der bislang nicht validierte Fragebogen dargestellt, der sich aus insgesamt 19 Fragen zusammensetzt.

1. Wie alt sind Sie?

2. Welches Geschlecht haben Sie?

- Weiblich
- Männlich

3. Sind Sie in der Klinik oder der Niederlassung tätig?

- Klinik
- Niederlassung

4. Aus welchem Bundesland kommen Sie? ★

★ *Aus welchem Bundesland in Österreich kommen Sie?*

5. Sind Sie persönlich an der Thematik Harnwegsinfektionen interessiert?

- Ja
- Nein

6. Haben Sie bereits einen Antibiotic Stewardship Kurs besucht?

- Ja
- Nein

7. Ist Ihnen die deutsche AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen von 2010 bekannt? ★

- Ja
- Nein
- Teilweise

★ *Ist Ihnen die deutsche AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen beim Erwachsenen bekannt?*

- *Ja*
- *Nein*
- *Teilweise*

8. In wieviel Prozent der Fälle folgen sie diesen Leitlinien-Empfehlungen zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

- 100%
- 90%
- 80%
- 70%
- 60%
- 50%
- 40%
- 30%
- 20%
- 10%
- 0%
- Unbekannt

9. Sind Ihnen die lokalen Resistenzraten der häufigsten Harnwegserreger in Ihrer Klinik/Praxis bekannt?

- Ja
- Nein
- Teilweise

10. Worin sehen Sie für sich persönlich die Hauptgründe, die evidenzbasierten Empfehlungen dieser AWMF S3 Leitlinie nicht umzusetzen (maximal 2 Antworten)?

★

- Patientenfaktoren
- Ökonomische Gründe
- Persönliche Erfahrungen
- Lokale Resistenzlage
- Leitliniengestaltung

★ *Worin sehen Sie für sich persönlich die Hauptgründe, die evidenzbasierten Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie/EAU Leitlinie nicht umzusetzen (maximal 2 Antworten)*

- *Patientenfaktoren*
- *Ökonomische Gründe*
- *Persönliche Erfahrungen*
- *Lokale Resistenzlage*
- *Leitliniengestaltung*

11. Was könnten die Leitlinien-Autoren Ihrer Meinung nach verändern, um die Adhärenz zu optimieren?

12. Was ist Ihrer persönlichen Meinung nach der Hauptgrund auf Seiten des Arztes für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen? ★

- *Patientenfaktor*
- *Ökonomische Gründe*
- *Persönliche Erfahrungen*
- *Undurchsichtigkeit der Leitlinienerstellung*
- *Zeitmangel*
- *Mangelnde Anwendbarkeit auf den individuell komplexen Patienten*
- *Lokale Resistenzlage*
- *Leitliniengestaltung*

★ *Was ist Ihrer persönlichen Meinung nach der Hauptgrund auf Seiten des Arztes für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie/EAU Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen?*

- *Patientenfaktor*
- *Ökonomische Gründe*
- *Persönliche Erfahrungen*
- *Undurchsichtigkeit der Leitlinienerstellung*
- *Zeitmangel*
- *Mangelnde Anwendbarkeit auf den individuell komplexen Patienten*
- *Lokale Resistenzlage*
- *Leitliniengestaltung*

13. Gibt es Ihrer persönlichen Meinung nach andere Faktoren auf Seiten des Arztes, die eine Rolle spielen und welche sind diese?

14. Was ist Ihrer Meinung nach der wichtigste Patientenfaktor für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen? ★

- Nicht einverstanden mit der ärztlichen Empfehlung
- Schlechte Erfahrungen mit dem empfohlenen Antibiotikum
- Schlechte Kommunikation mit dem Arzt
- Nicht genügend Information über die Erkrankung und Therapie
- Angst vor Nebenwirkungen/ Kollateralschäden

★ *Was ist Ihrer Meinung nach der wichtigste Patientenfaktor für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3Leitlinie/EAU Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen?*

- *Nicht einverstanden mit der ärztlichen Empfehlung*
- *Schlechte Erfahrungen mit dem empfohlenen Antibiotikum*
- *Schlechte Kommunikation mit dem Arzt*
- *Nicht genügend Information über die Erkrankung und Therapie*
- *Angst vor Nebenwirkungen/ Kollateralschäden*

15. Gibt es Ihrer persönlichen Meinung nach andere Patientenfaktoren, die eine Rolle spielen und welche sind diese?

16. Könnte Ihrer persönlichen Meinung nach ein „Patiententeil“ in einfacher Sprache innerhalb der Leitlinienpublikation die Leitlinien-Adhärenz verbessern?

- Ja
- Nein
- Teilweise

17. Wie schätzen Sie die Wichtigkeit der Leitlinien-Adhärenz insgesamt ein?

- Sehr wichtig
- Wichtig
- Nicht wichtig

18. Wo erhalten Sie üblicherweise die Informationen über Aktualisierungen/Neuerungen in Leitlinien?

- Der Urologe
- Pharmareferenten
- Eigene Recherche
- Kongressteilnahmen
- Kollegen

19. Kommentare, Verbesserungsvorschläge und Anmerkungen Ihrerseits:

4.4.2 Österreichischer Fragebogen zur Erfassung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Der österreichische Fragenbogen wurde auf Grundlage der deutschlandweiten Umfrage gestaltet. Wenige Fragen (Frage 4, 7, 10, 12, 14) wurden dabei geringfügig angepasst, eine weitere Frage (Frage 8) wurde ergänzt. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich daher nur mit den abgeänderten Fragen.

- Frage 4: Analog den deutschen Bundesländern wird nach der österreichischen Herkunft gefragt.

Aus welchem Bundesland in Österreich kommen Sie?

- Frage 7: Bei dieser Frage werden die österreichischen Kollegen nach dem Kenntnisstand der aktuellen deutschen Leitlinie befragt („Ist Ihnen die deutsche AWMF Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen bekannt?“). Während im Rahmen der deutschlandweiten Umfrage Bezug auf die AWMF S3 Leitlinie aus dem Jahr 2010 genommen wurde, bezog sich die österreichische Umfrage bereits auf die aktualisierte Leitlinienversion aus dem Jahr 2017, die zum Umfragezeitpunkt bereits hinreichend bekannt und publiziert war.

Ist Ihnen die deutsche AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen beim Erwachsenen bekannt?

- Ja
- Nein
- Teilweise

- Frage 8: Als Einschub wurde zudem eine weitere Frage (Frage 8) im Rahmen der österreichischen Befragung ergänzt. Um herauszufinden, welche Fachliteratur bzw. Leitlinie die österreichischen Kollegen nutzen und inwiefern die deutsche AWMF Leitlinie überhaupt bekannt ist, wurde folgende zusätzliche Frage formuliert:
Wählen Sie bitte aus: Welche der Leitlinien zur Thematik unkomplizierte Harnwegsinfektionen beim Erwachsenen nutzen Sie?
 - AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen
 - EAU Leitlinie zu urologischen Infektionen
 - Keine der genannten Leitlinien
- Frage 10, 12 und 14: Da zum Zeitpunkt der österreichischen Umfrage unklar war, inwieweit die deutsche aktualisierte AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen den österreichischen Kollegen bekannt war, wurden auch andere Leitlinien als Antwortoption inkludiert.

Worin sehen Sie für sich persönlich die Hauptgründe die evidenzbasierten Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie/EAU Leitlinie nicht umzusetzen? (maximal 2 Antworten)

- Patientenfaktoren
- Ökonomische Gründe
- Persönliche Erfahrungen
- Lokale Resistenzlage
- Leitliniengestaltung

Was ist Ihrer persönlichen Meinung nach der Hauptgrund auf Seiten des Arztes für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie/EAU Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

- Patientenfaktor
- Ökonomische Gründe
- Persönliche Erfahrungen
- Undurchsichtigkeit der Leitlinienerstellung
- Zeitmangel
- Mangelnde Anwendbarkeit auf den individuell komplexen Patienten
- Lokale Resistenzlage
- Leitliniengestaltung

Was ist Ihrer Meinung nach der wichtigste Patientenfaktor für das Nicht-Umsetzen evidenzbasierter Empfehlungen der AWMF S3 Leitlinie/EAU Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

- Nicht einverstanden mit der ärztlichen Empfehlung
- Schlechte Erfahrungen mit dem empfohlenen Antibiotikum
- Schlechte Kommunikation mit dem Arzt
- Nicht genügend Information über die Erkrankung und Therapie
- Angst vor Nebenwirkungen/ Kollateralschäden

4.5 Statistische Auswertung der Daten

Die Auswertung der erhobenen Daten und die statistische Analyse erfolgten unter Anwendung des statistischen Softwareprogramms SPSS für Windows (SPSS Inc., Version 23.0, Chicago, IL, USA). Hierbei wurden der minimale und maximale Wert (für Daten vom ordinalen oder quantitativen Skalenniveau), der Median, der Interquartilsabstand (als Streuungsmaß) sowie der Mittelwert und die Standardabweichung (für Daten vom quantitativen Skalenniveau) verwendet. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden berücksichtigt und analysiert.

5 Ergebnisse

Alle analysierten Daten entstammen dem freiwillig und anonym von den deutschen und österreichischen urologischen Kollegen beantworteten Fragebogen zur Identifizierung von Barrieren der Leitlinienadhärenz. Für die Ergebnisanalyse wurden lediglich vollständig ausgefüllte Fragebögen berücksichtigt. Mithilfe dieser webbasierten Umfrage konnten deutschlandweit insgesamt 307 sowie in Österreich insgesamt 256 Fragebögen der Auswertung zugeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden sowohl arztbezogene als auch patientenbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz analysiert. Einen ebenfalls wichtigen Aspekt der Analyse stellen die Freitextmöglichkeiten dar, bei denen die Befragten formlos Kritik und/oder Anmerkungen ergänzen konnten.

5.1 Allgemeine Angaben zur Umfrage

Die Datenerfassung für die vorliegende Dissertation erfolgte in zwei zeitlich voneinander getrennten Abschnitten. Während die Einladung zur bundesweiten Teilnahme in Deutschland im August und November (Erinnerung zur Teilnahme) 2017 via E-Mail-Verteiler der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. versandt wurde, erfolgte die Einladung zur Teilnahme an der Umfrage bei den österreichischen Kollegen erstmalig im Mai 2020. Im Juli 2020 erfolgte analog der deutschen Umfrage eine Erinnerung zur Teilnahme.

5.2 Demographische Charakteristika

Insgesamt beteiligten sich 563 Urologen an der Umfrage zur Leitlinienadhärenz bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Die Ergebnisse von 306 Umfrageteilnehmern aus Deutschland sowie 256 Umfrageteilnehmern aus Österreich konnten in die Auswertung inkludiert werden. Das durchschnittliche Alter der Befragten in Deutschland betrug 46,7 Jahre, in Österreich 46,4 Jahre; der jüngste deutsche sowie österreichische Teilnehmer war 27 Jahre alt, der älteste deutsche Teilnehmer 75 sowie der älteste österreichische Teilnehmer 80 Jahre alt.

Bezogen auf die Geschlechterverteilung der Umfrageteilnehmer ergibt sich folgendes Bild (s. Abb. 10). Sowohl in Deutschland als auch in Österreich dominieren männliche Teilnehmer mit 75,65% bzw. 76,26% gegenüber Frauen mit 24,35% bzw. 23,74%. Hierdurch kann ein geschlechtsbezogener Verzerrer in dieser Umfrage weitestgehend ausgeschlossen werden.

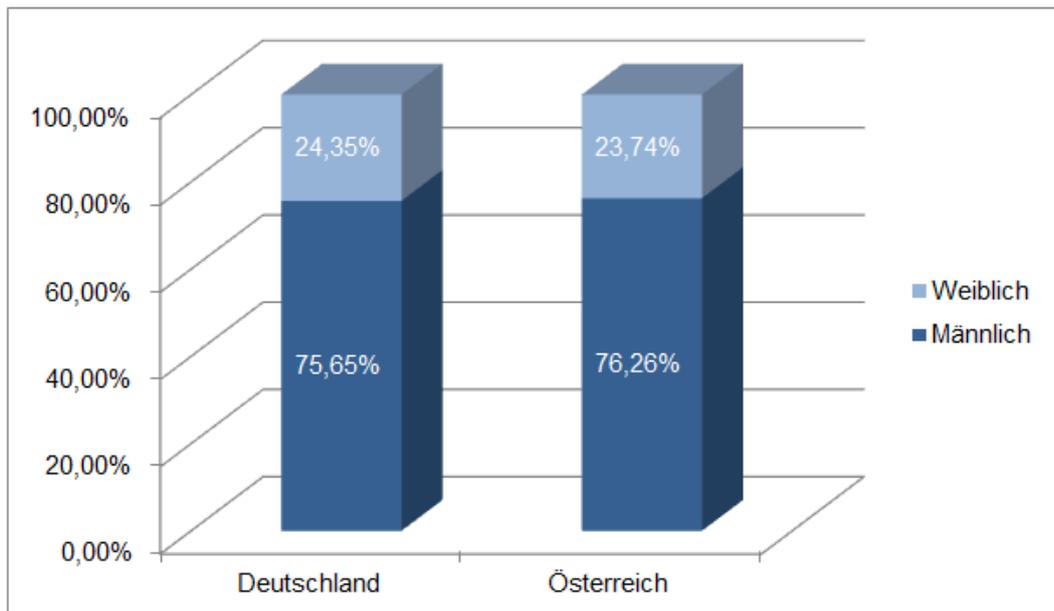


Abb. 10: Geschlechterverteilung bei der Umfrage, getrennt dargestellt für Deutschland und Österreich

Bei der Analyse des Tätigkeitsfeldes ergibt sich ebenfalls ein ähnliches Bild zwischen Deutschland und Österreich (s. Abb. 11); eine knappe Mehrheit der Umfrageteilnehmer ist in einer urologischen Klinik angestellt (Deutschland: 174 vs. 131; Österreich: 136 vs. 120).

Neben der alters-, geschlechts- und tätigkeitsspezifischen Analyse erfolgte zudem eine Auswertung der Umfrageteilnahme bezogen auf das jeweilige Bundesland. Analog der Anzahl kassenärztlicher Sitze bzw. der Bevölkerungsdichte zeigt sich, dass die Mehrheit der deutschen Umfrageteilnehmer aus Nordrhein-Westfalen, Bayern sowie Baden-Württemberg stammt. In Österreich findet sich eine vermehrte Teilnahme an der Umfrage aus den Bundesländern Ober- und Niederösterreich, Wien sowie Tirol (s. Abb. 12 a und b).

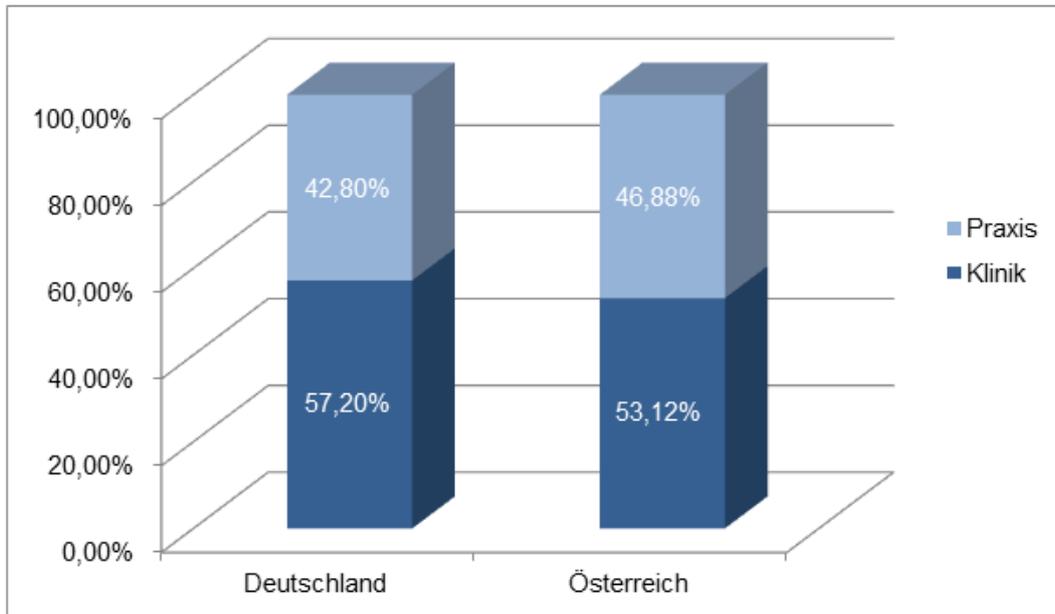


Abb. 11: Tätigkeitsfeld der Umfrageteilnehmer, getrennt nach Klinik und Niederlassung

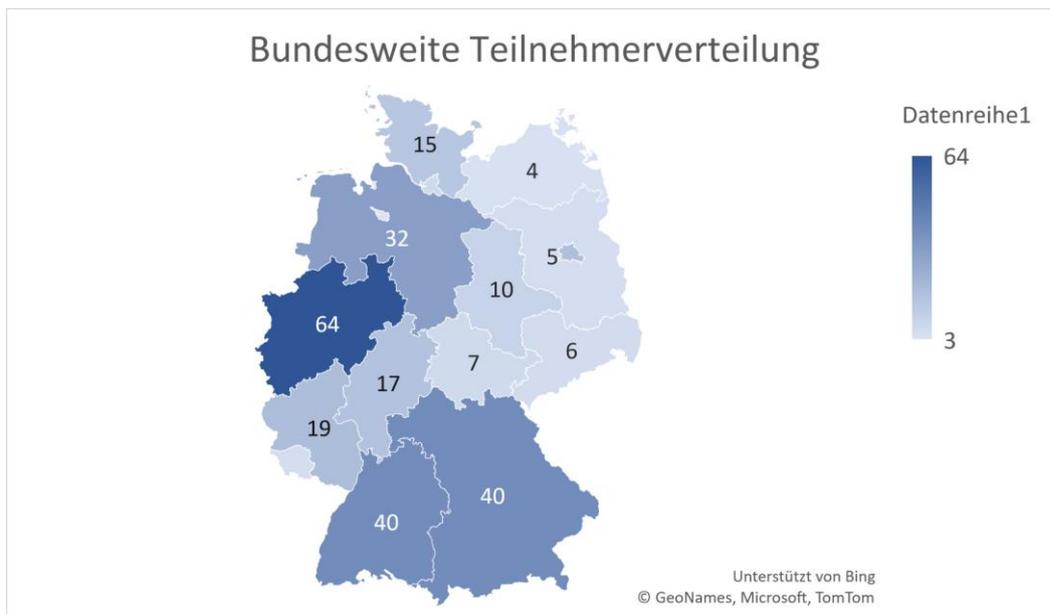


Abb. 12 a: Verteilung der Umfrageteilnehmer bezogen auf die Bundesländer in Deutschland

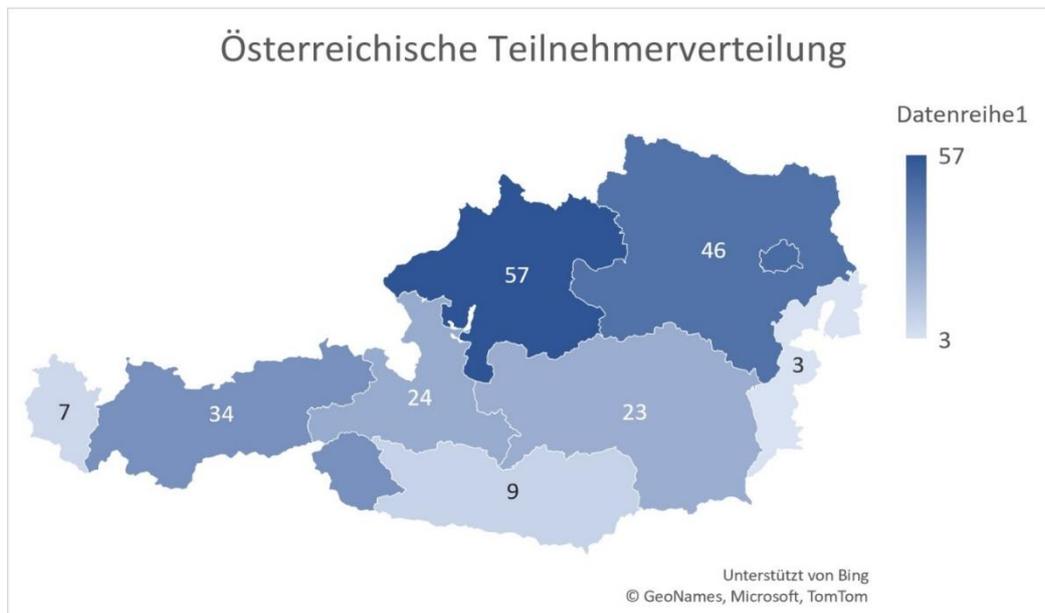


Abb. 12 b: Verteilung der Umfrageteilnehmer bezogen auf die Bundesländer in Österreich

5.3 Analyse des Interessengebietes „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“

In Deutschland gibt der überwiegende Teil der Befragten (93,5%) an, ein Interesse an der Thematik „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“ zu haben.

Lediglich 9,5% der Umfrageteilnehmer haben einen fachspezifischen Kurs zum Antibiotic Stewardship (ABS) besucht. 71,8% der Kollegen ist die AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen bekannt, 24,9% geben an, die Leitlinie teilweise zu kennen.

Analog zur bundesweiten Umfrage haben 92,13% der österreichischen Kollegen Interesse an der Thematik „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“, dennoch hat auch hier die Minderheit der Umfrageteilnehmer einen ABS-Kurs (9,73%) besucht. Die aktualisierte AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist 71,8% der österreichischen Kollegen bekannt, 46,09% geben an, diese teilweise zu kennen.

5.4 Analyse der Leitlinienadhärenz – ein Vergleich zwischen Deutschland und Österreich

Inwieweit urologische Kolleginnen und Kollegen die aktuellen Leitlinien als Behandlungsempfehlung für eine geplante Therapie nutzen, ist wissenschaftlich bis dato nur unzureichend geprüft. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Datenerhebung zunächst die Adhärenz zu den Leitlinien unkomplizierter Harnwegsinfektionen untersucht. Die hohe Bedeutung bzw. Wichtigkeit der Behandlungsempfehlungen der deutschen AWMF S3 Leitlinie spiegelt sich in der konkreten Einschätzung der Umfrageteilnehmer wider. Als Entscheidungshilfe wird die deutsche AWMF S3 Leitlinie von mehr als der Hälfte der deutschlandweit Befragten als wichtig eingestuft, 40,5% schätzten ihre Bedeutung sogar als sehr wichtig ein (s. Abb. 13). Zudem folgt die Mehrheit mit 34,75% (entspricht 106 Personen) der Teilnehmer in 80% der Fälle der Leitlinienempfehlung. 23 befragte Personen enthielten sich bei dieser Fragestellung.

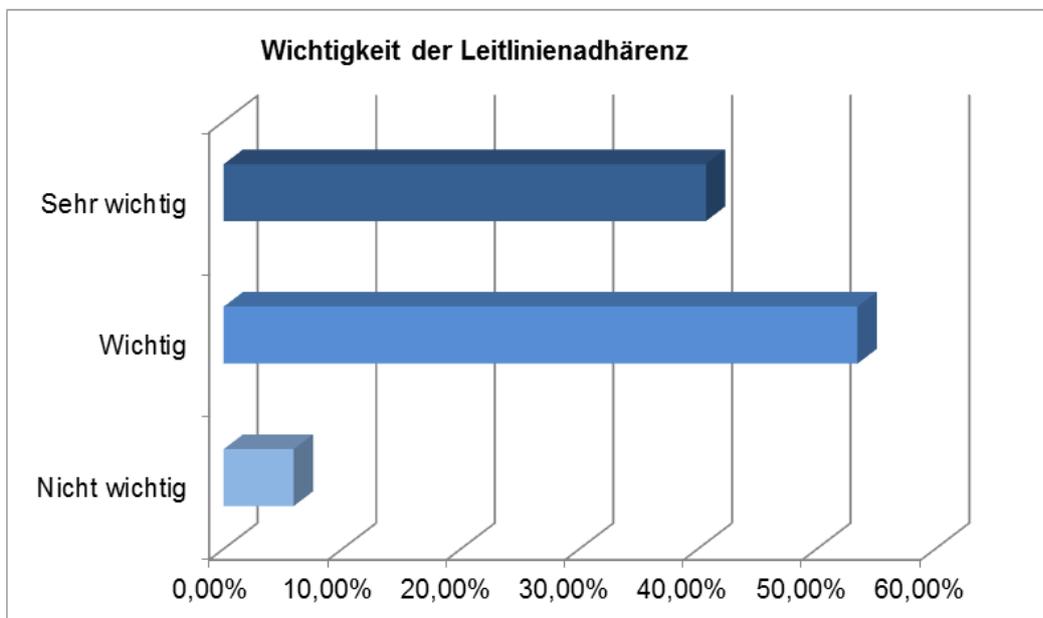


Abb. 13: Bedeutung bzw. Wichtigkeit der Leitlinien-Adhärenz; Resultat der deutschlandweiten Befragung

Auch die österreichischen Kollegen wurden hinsichtlich des Fachliteraturgebrauchs sowie der Leitlinienadhärenz befragt.

Es zeigt sich, dass neben der aktuellen deutschen AWMF S3 Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen (52,71%) zudem die europäische Leitlinie zu urologischen Infektionen (58,14%) nahezu in gleichem Maße genutzt wird. Seltener werden auch krankenhauses- bzw.

praxisinterne Vorgaben unter Einbeziehung der lokalen Resistenzstatistiken zur Behandlung einer unkomplizierten Harnwegsinfektion genutzt (5,04%).

10% der befragten Kollegen nutzen zudem weitere, in unserer Umfrage nicht weiter spezifizierte Leitlinien (s. Abb. 14).

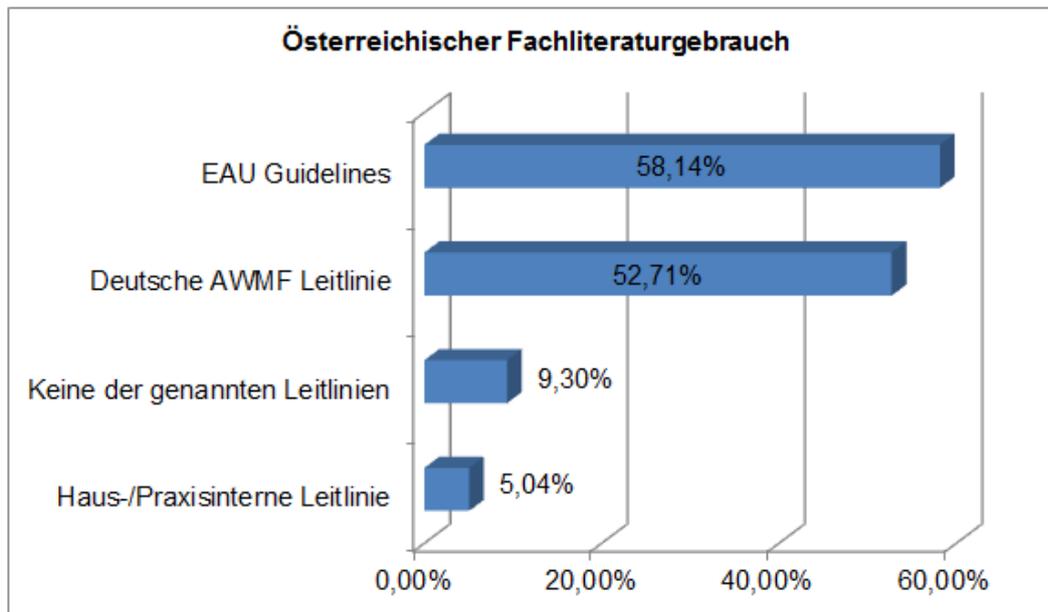


Abb. 14: Österreichischer Fachliteraturgebrauch zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen, Mehrfachnennungen waren möglich

Die aktuelle deutsche AWMF S3 Leitlinie ist bei den österreichischen Kollegen zu 42,58% bekannt, 46,09% kennen die Inhalte teilweise. Etwa 11% österreichischen Kollegen ist die aktuelle AWMF S3 Leitlinie nicht bekannt (s. Abb.15).

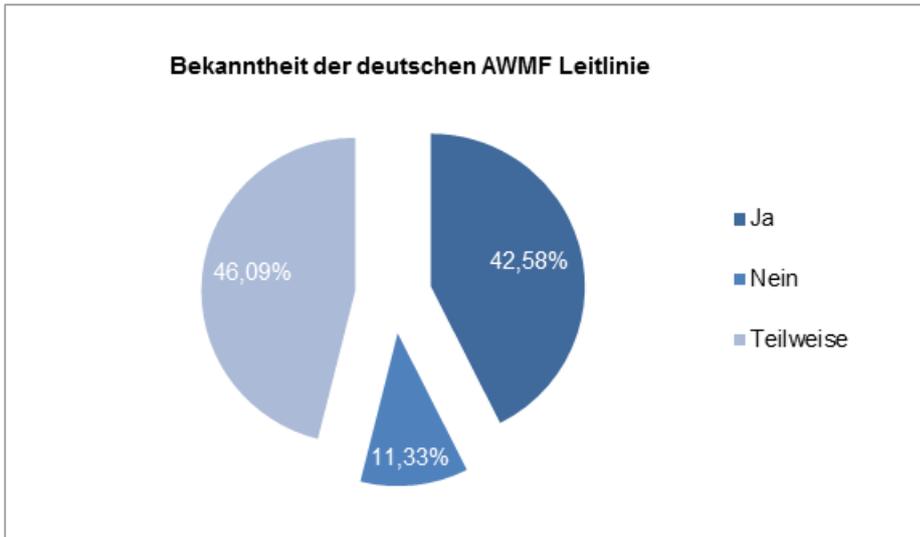


Abb. 15: Bekanntheitsgrad der deutschen AWMF S3 Leitlinie unter österreichischen Kolleginnen und Kollegen

Der hohe Stellenwert und Einfluss der Leitlinien auf die Therapieentscheidungen spiegeln sich ebenfalls in den österreichischen Antworten wider. So folgen 31,78% der Befragten in 80% der Fälle den Behandlungsempfehlungen der Leitlinie. Nur 3,88% der befragten Ärztinnen und Ärzte therapieren eine unkomplizierte Harnwegsinfektion in unter 50% gemäß der Leitlinienempfehlungen. 8,53% der Umfrageteilnehmerinnen und Teilnehmer enthielten sich bei dieser Frage.

5.4.1 Kenntnisse über lokale Resistenzstatistiken

Die lokalen Resistenzstatistiken sind 61,79% der deutschen Kolleginnen und Kollegen vertraut, 26,25% kennen sie teilweise, lediglich 12% der deutschen Umfrageteilnehmer sind ihre eigenen Resistenzstatistiken unbekannt (s. Tab. 5).

Auch die Mehrheit der österreichischen Kollegen sind über die lokalen Resistenzstatistiken informiert (63,28%), 31,64% haben partielle Kenntnisse. 5,08% sind über die lokale Resistenzstatistik nicht ausreichend im Bilde (s. Tab. 5).

Tab. 5: Umfrage zur Kenntnis der lokalen Resistenzlage, ein Vergleich zwischen Deutschland und Österreich

Lokale Resistenzlage bekannt	Deutschland; Angaben in %	Österreich; Angaben in %
Ja	61,79%	63,28%
Nein	11,96%	5,08%
Teilweise	26,25%	31,64%

5.4.2 Ursachen für die Abweichung von Leitlinienempfehlungen

Die Hauptgründe für eine Abweichung von Behandlungsempfehlungen der AMWF S3 Leitlinie in Deutschland sind Abbildung 16 zu entnehmen (s. Abb. 16).

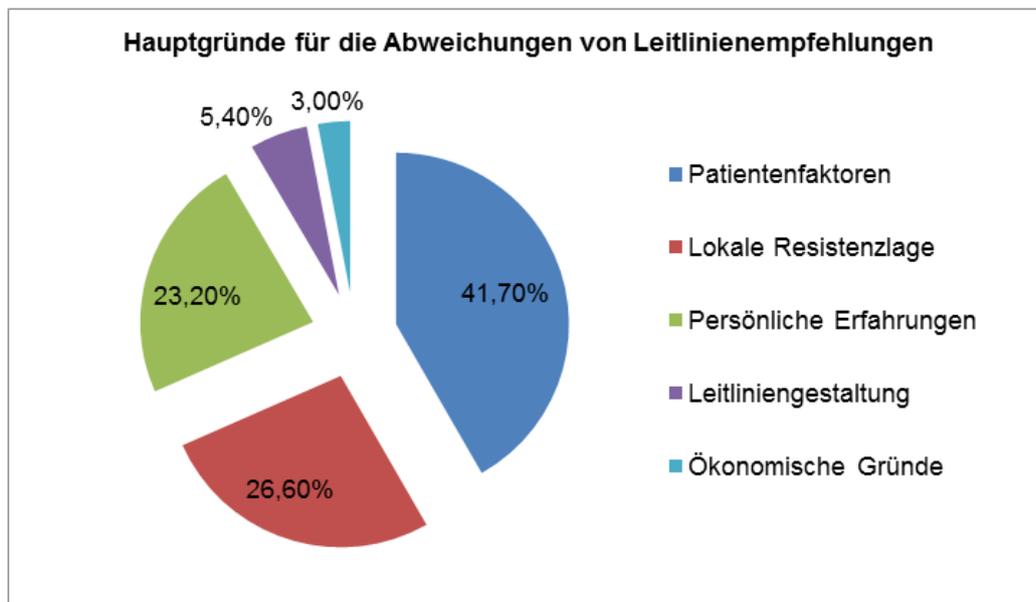


Abb. 16: Deutschlandweite Ursachen für eine Abweichung von den Leitlinienempfehlungen

Ähnliche Tendenzen zeigt die Analyse der österreichischen Befragung (s. Abb. 17). Führende Ursachen, den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen nicht Folge zu leisten, sind für die österreichischen Kolleginnen und Kollegen zu 61,04% patientenbezogen begründet. Außerdem widersprechen lokale Resistenzlagen (49,40%) und persönliche Erfahrungen (44,58%) häufig den Leitlinienempfehlungen. Die Leitliniengestaltung (10,44%) sowie ökonomische Gründe (6,02%) spielen eine weniger wichtige Rolle (s. Abb. 17).

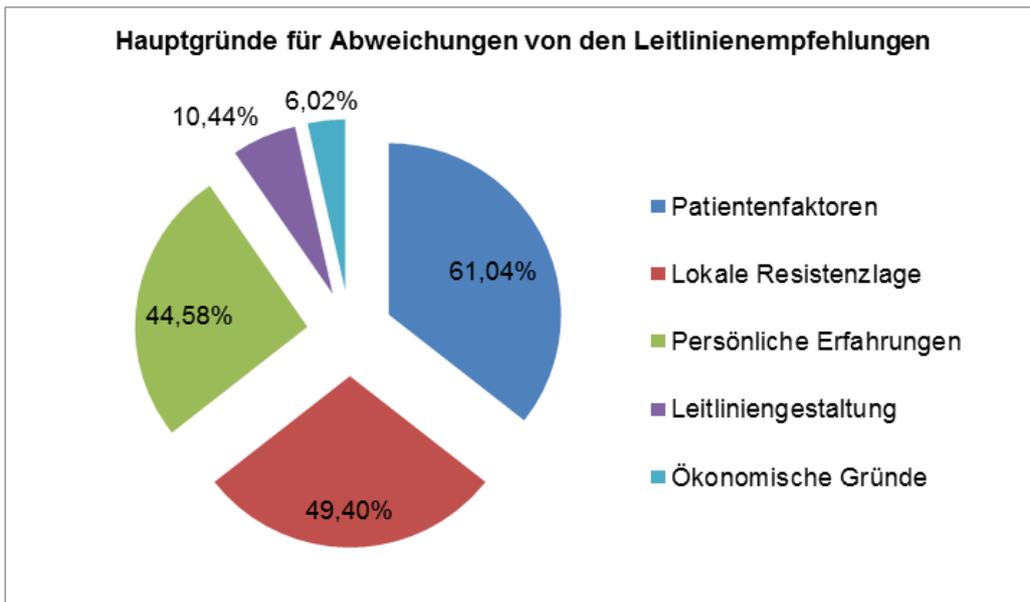


Abb. 17: Darstellung möglicher Gründe einer Abweichung von den Leitlinienempfehlungen, Befragung der österreichischen Kollegen.

5.4.3 Arztbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz

Vorrangige Gründe für eine arztbezogene Abweichung von den Leitlinienempfehlungen sind innerhalb der deutschen Umfrage persönliche Erfahrungen (23,4%) sowie eine mangelnde Anwendbarkeit für den individuell komplexen Patienten (21,7%). Auch Patientenfaktoren (12,4%) sowie lokale Resistenzlagen (12,4%) sind eine häufige Erklärung. Zudem geben die Befragten an, dass Zeitmangel (18,7%) als Ursache für eine unzureichende Leitlinienadhärenz anzuführen ist. Ökonomische Gründe (5,4%), die konkrete Leitliniengestaltung (1,3%) und Undurchsichtigkeit der Leitlinie (4,7%) spielen eine untergeordnete Rolle. Im Rahmen der österreichischen Umfrage zeigen sich ähnliche Verteilungsmuster. Neben persönlichen Erfahrungen (23,79%) sehen die Befragten im Wesentlichen die mangelnde Anwendbarkeit auf den individuell komplexen Patienten (15,73%), Patientenfaktoren (17,74%) sowie Zeitmangel (21,37%) als führende Ursachen der fehlenden Leitlinienadhärenz. Auch die lokale Resistenzlage scheint zudem ein häufiger Abweichungsgrund zu sein (11,69%). Die Undurchsichtigkeit der Leitlinienerstellung (6,45%), die Leitliniengestaltung selbst (2,82%) sowie ökonomische Gründe (0,40%) scheinen ebenfalls in Österreich eine untergeordnete Rolle zu spielen (s. Abb. 18).

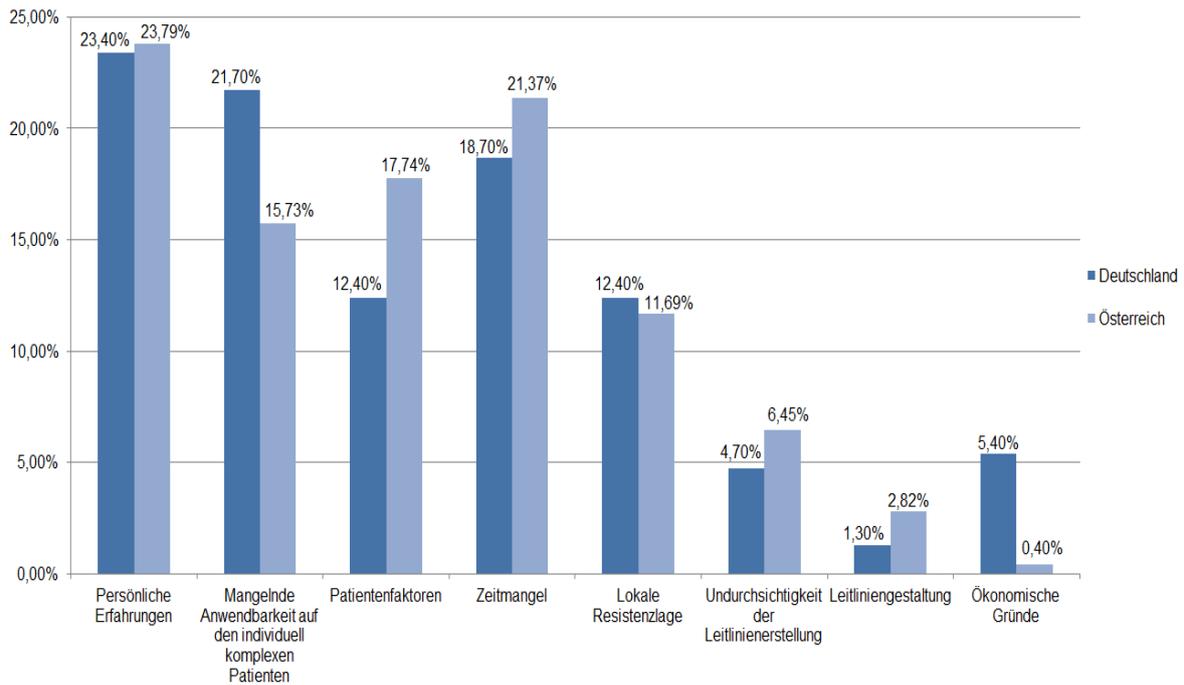


Abb. 18: Häufigkeit der arztbezogenen Barrieren der Leitlinienadhärenz in Deutschland und Österreich

5.4.4 Patientenbezogene Barrieren der Leitlinienadhärenz

Auf Patientenseite sehen die befragten Kolleginnen und Kollegen anhand der klinischen Erfahrung drei wesentliche Barrieren der Leitlinienadhärenz: Neben schlechter Erfahrung mit den empfohlenen Antibiotika (26,7%) scheinen Angst vor Nebenwirkungen oder Kollateralschäden (26,0%) sowie eine ungenügende Information zu der Erkrankung und Therapie (23,0%) wesentliche patientenbezogene Barrieren zu sein. Die Unzufriedenheit mit der ärztlichen Empfehlung (13,5%) sowie eine unzureichende Kommunikation mit dem Arzt (10,8%) spielen eher eine untergeordnete Rolle.

Im Rahmen einer Freitextfrage konnten weitere patientenbezogene Barrieren angegeben werden. Laut den Umfrageteilnehmern führen auch die Anspruchshaltung einer zeitnahen Genesung sowie eine reduzierte Patientencompliance (3,3%) zu einer Abweichung der Leitlinienempfehlungen.

Zudem scheint auch die zunehmende Eigeninitiative der Patienten durch Internetrecherche sowie diverse Plattformen bereits eine vorgeformte Therapievorstellung zu bedingen und von Leitlinienempfehlungen abweichendes Behandlungskonzept zu erklären (1,3%).

Im Rahmen der österreichischen Umfrage konnten vergleichbare patientenbezogene Faktoren erhoben werden. Sowohl schlechte Erfahrungen mit den empfohlenen Antibiotika

(27,95%) als auch Angst vor Nebenwirkungen oder Kollateralschäden (27,17%) sind laut der Kollegen als häufigste Gründe anzuführen.

Ein unzureichender Kenntnisstand über die Erkrankung sowie Therapie (22,05%) seitens der Patienten scheint ebenfalls eine wichtige Barriere darzustellen. Schlechte Kommunikation mit dem Arzt (11,42%) sowie die Diskrepanz gegenüber der ärztlichen Empfehlung (11,42%) sind ebenfalls als Ursachen relevant (s. Abb. 19).

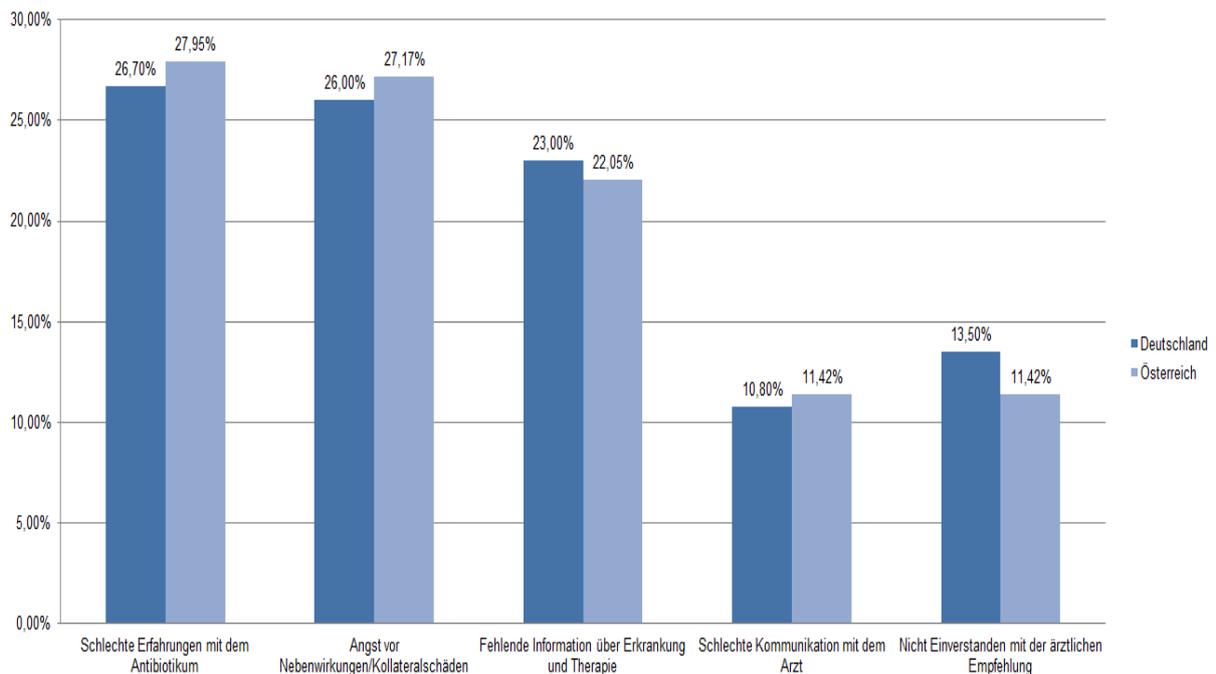


Abb. 19: Häufigkeit der patientenbezogenen Barrieren der Leitlinienadhärenz in Deutschland und Österreich

5.4.5 Analyse der Wissensvermittlung

Um den ärztlichen Kollegen inhaltliche Aktualisierungen der Leitlinien möglichst zeitnah und barrierefrei zugänglich zu machen, ist es wichtig, die entsprechende Plattform der Wissensvermittlung zu nutzen. Da dies ein wesentlicher Faktor zur Steigerung der Leitlinienadhärenz ist, wurde im Rahmen der Umfrage gezielt danach gefragt. Deutsche Kollegen nutzen für die persönliche Wissensaktualisierung überwiegend das urologische Publikationsorgan „Der Urologe“ (43,75%) (s. Abb. 20). Neben eigenen Recherchen (29,28%) informieren sich zudem viele Kollegen auch auf wissenschaftlichen Kongressen (21,71%) über Aktualisierungen der Leitlinien. Empfehlungen der Kollegen (3,62%) wie auch

Vorträge von Pharmareferenten (1,64%) stellen klare Minderheiten in der Wissensvermittlung dar.

In 36,82% der Fälle geben die österreichischen Kollegen an, Aktualisierungen einer Leitlinie durch Eigenrecherche zu erfahren. Mit 29,46% erfolgt die Wissensvermittlung durch Kongressteilnahmen. Die Fachzeitschrift „Der Urologe“ bildet zu 23,64% die Grundlage des Informationsflusses. Die kollegiale Weitergabe von Leitlinieninformationen (9,69%) sowie durch Pharmareferenten (0,39%) wird durchaus seltener genutzt.

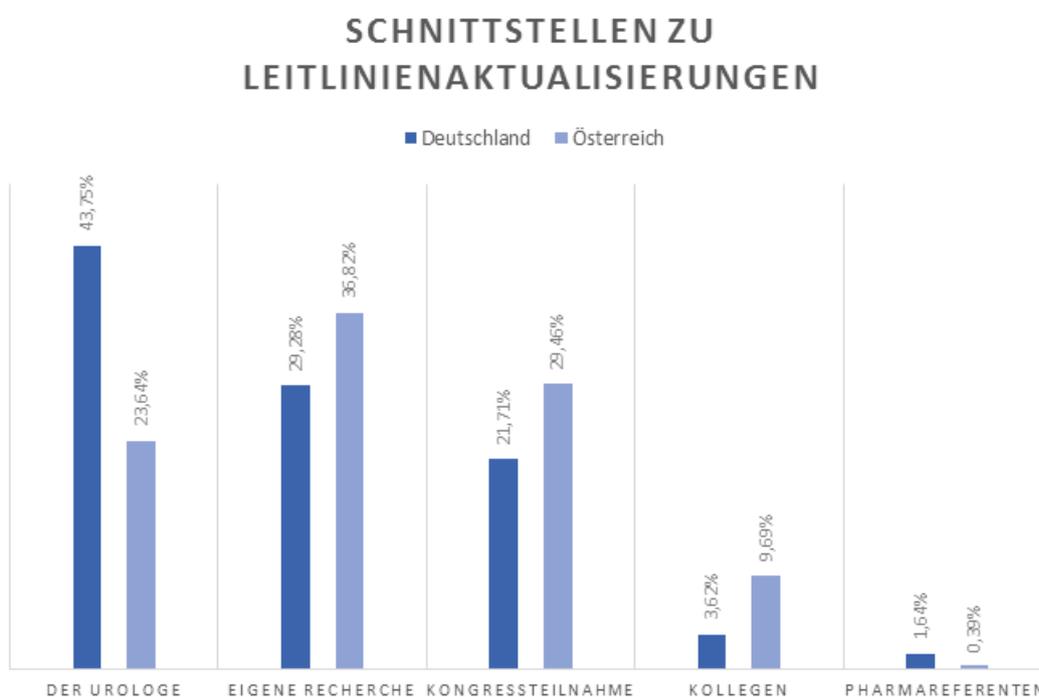


Abb. 20: Schnittstellen zu Leitlinienaktualisierungen im Vergleich zwischen Deutschland und Österreich

5.4.6 Verbesserungsvorschläge zur Steigerung der Leitlinienadhärenz

In einer Freitextfrage wurden die Umfrageteilnehmer aufgefordert, mögliche Optimierungsvorschläge zur Steigerung der Leitlinienadhärenz aufzuzeigen.

42,1% der Teilnehmer geben an, dass der Umfang sowie das Layout der aktuellen Leitlinienversion verbesserungswürdig erscheinen. Eine kürzere, prägnantere Leitlinie mit besserer Alltagstauglichkeit und Übersichtlichkeit wird hierbei konkret gefordert. Als Vorbild

kann hier die Pocket-Version der EAU-Leitlinie genannt werden (EAU Pocket Guidelines 2021).

Zudem werden Flussdiagramme oder eine Kurzanweisung in Kitteltaschenformat als praktische Alltagshilfen empfohlen.

Ein enger Dialog mit niedergelassenen urologischen sowie fachfremden Kollegen wird ebenfalls als einflussreiche Verbesserung gesehen (31,5%). Des Weiteren wird von den Teilnehmern eine optimierte Öffentlichkeitsarbeit (10,5%) zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz angemerkt.

Die Einbindung der lokalen Resistenzstatistiken (5,4%) in die Leitlinie sowie ein separates Patientenkapitel (10,5%), welches von 56% der Umfrageteilnehmer als sinnvoll erachtet wird und in einfacher, laienverständlicher Sprache formuliert sein sollte, zählen außerdem zu den genannten Verbesserungsvorschlägen (s. Abb. 21).

Die österreichischen Kollegen sehen analog zu den deutschen Ergebnissen das Layout sowie die Struktur der aktuellen Leitlinie als verbesserungswürdig (42,1%) an. Neben einer Kurzfassung wird zudem der Wunsch nach einer Kurzanweisung für die Kitteltasche geäußert. Außerdem sollten durch Fortbildungen gerade auch die niedergelassenen und fachfremden Kollegen besser eingebunden werden (21,1%). Auch die lokalen Resistenzstatistiken seien nur unzureichend bekannt und bedürfen einer optimierten Darstellung (15,7%) (s. Abb. 16). Schließlich scheinen auch eine optimierte Öffentlichkeitsarbeit (15,7%) sowie ein separater Patiententeil (5,4%) nach Ansicht der Umfrageteilnehmer zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz beizutragen.

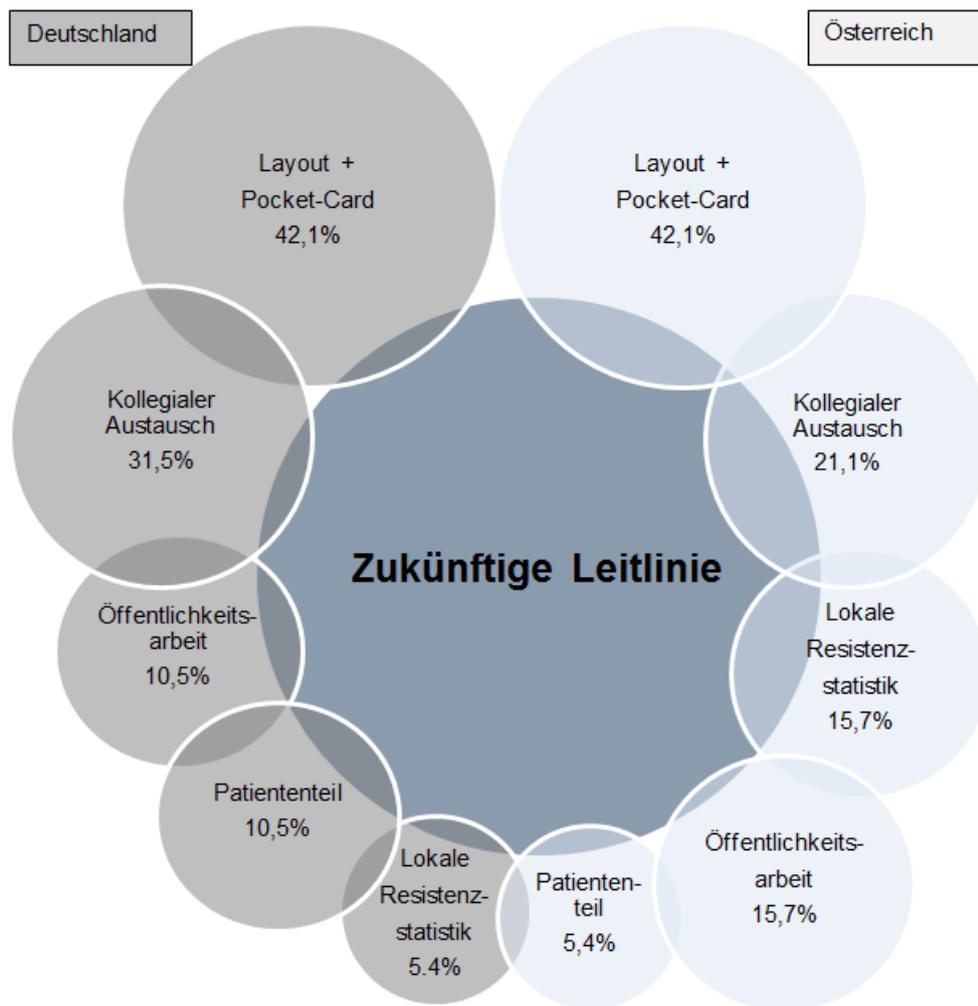


Abb. 21: Verbesserungsvorschläge zur Steigerung der Leitlinienadhärenz, zwischen Deutschland und Österreich vergleichend dargestellt

Abseits der unkomplizierten Harnwegsinfektion wünschen sich viele Teilnehmer zudem eine evidenzbasierte Leitlinie zu komplizierten Harnwegsinfektionen. Bei zunehmend multimorbiden und hochbetagten Patientinnen und Patienten und damit verbundener steigender Zahl von komplizierten Harnwegsinfektionen fehlt hier bislang die fachliche Unterstützung im Sinne einer Leitlinie.

6 Diskussion

Der Stellenwert und die Relevanz evidenzbasierter Medizin als Grundlage für Leitlinienempfehlungen sind unumstritten. Medizinische Leitlinien sollen dabei für den Anwender therapierelevante Empfehlungen enthalten, die zu einer Verbesserung sowie Sicherung der medizinischen Versorgungsqualität beitragen (Nothacker 2016). Unter dem Begriff Leitlinienadhärenz versteht man nicht nur die reine Leitlinienkonformität, sondern in gezielt berechtigten Einzelfallentscheidungen sollten vielmehr auch Abweichungen von diesen evidenzbasierten Empfehlungen möglich sein (Nothacker 2016).

In der klinischen Praxis scheinen Leitlinienempfehlungen dennoch oftmals ohne wirkliche Begründung unzureichend befolgt zu werden. Obwohl diese mangelnde Adhärenz fachübergreifend bekannt ist, finden sich nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen bezüglich dieser Thematik, vor allem auch zur Identifikation möglicher Barrieren der Leitlinienadhärenz.

Die Arbeitsgruppe um Kraft *et al.* analysierte beispielsweise aktuelle Daten des europäischen Anaphylaxie-Registers mit der Fragestellung, inwieweit die Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zur sekundär-präventiven Verordnung eines Adrenalinautoinjektors nach mäßiger bis schwerer Anaphylaxie in spezialisierten Allergiezentren und primärärztlichen Praxen umgesetzt werden (Kraft *et al.* 2020). Im Rahmen dieser Auswertung zeigte sich, dass in den Spezialzentren insgesamt 86% der Patienten einen Adrenalinautoinjektor erhielten, während es in der Primärversorgung durchschnittlich nur 37% der Patienten waren. Folglich konnte ein Potential zur Verbesserung der Versorgungsrealität identifiziert werden, welches zukünftig vor allem den Patienten in der bislang unterversorgten primärärztlichen Versorgung zugutekommen wird. Spitaels *et al.* werteten im Rahmen ihrer Studie mit unter Kniearthritiden leidenden Patienten nicht nur die Leitlinienadhärenz aus, sondern untersuchten zudem die von den Patienten wahrgenommenen Barrieren in der aktuellen Versorgung (Spitaels *et al.* 2017). Im Rahmen dieser qualitativen Studie aus Sicht der Patienten konnte die Forschergruppe zwei Ursachen herausarbeiten, die eine wichtige Rolle bei der Non-Adhärenz der Leitlinie bedingen: Befragte Patienten gaben an, dass sowohl persönliche Faktoren (zum Beispiel negative Erfahrungen mit Medikamenten und das begrenzte Verständnis für den Krankheitsprozess) als auch Faktoren in Bezug auf das medizinische Fachpersonal (zum Beispiel die schlechte Kommunikation durch das medizinische Fachpersonal) eine wichtige Rolle spielen (Spitaels *et al.* 2017).

Vor dem Hintergrund weltweit zunehmender Antibiotikaresistenzen sowie dem Wissen um mögliche Kollateralschäden und Nebenwirkungen stehen Behandlungen mit antimikrobiellen Substanzen gegenwärtig besonders auf dem wissenschaftlichen Prüfstand.

So wurden auch erste Studien zum evidenzbasierten Umgang mit Antiinfektiva auf urologischem Fachgebiet publiziert. Gerade die Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist von besonderem Interesse, da sie zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich zählen (Dicheva 2015).

Zatorski *et al.* zeigten beispielsweise eine große Diskrepanz zwischen der antibiotischen Leitlinienempfehlung und tatsächlichen Therapie einer unkomplizierten Harnwegsinfektion in Notfallambulanzen auf (Zatorski *et al.* 2016). 103 konsekutive Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen; 63,1% der Patienten erhielten eine nicht leitlinienkonforme Behandlung. Patienten mit einer akuten unkomplizierten Zystitis wurde in der Mehrheit der Fälle ein Fluorchinolon verordnet und Patienten mit einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis wurde in 39,1% der Fälle ebenfalls ein ungeeignetes Antibiotikum empfohlen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die in der jüngeren Vergangenheit keine Harnwegsinfektion hatten (OR 3,8; 95% KI 1,3-11,4; P = 0,02) und Zystitis-Fälle, die lediglich Unterleibs- oder Rückenschmerzen beklagten (OR 11,4; 95% KI 2,1-63,0; P = 0,01) eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine nicht leitlinienkonforme Behandlung hatten (Zatorski *et al.* 2016).

Auch Willems *et al.* sowie Hecker *et al.* beschrieben eine Therapieabweichung von den Leitlinienempfehlungen im Rahmen des ärztlichen Notdienstes (Willems *et al.* 2012; Hecker *et al.* 2014). Sie schlussfolgerten, dass eine bessere Aufklärung bzw. Ausbildung der behandelnden Ärzteschaft im Hinblick auf die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen die Leitlinienadhärenz verbessern könne (Zatorski *et al.* 2016, Hecker *et al.* 2014, Willems *et al.* 2012).

Ähnliche Resultate publizierte auch die Arbeitsgruppe um Taur *et al.*, die in ihrer Arbeit den Einfluss der Infectious Diseases Society of America – Leitlinie auf die Auswahl von Antibiotikaverordnungen bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen untersuchte (Taur *et al.* 2007). Eine Auswertung nach dem Verordnungszeitraum, Behandlung in Privatpraxis versus Krankenhausklinik, Ethnie, Alter, geographischer Lage, Fachrichtung des verschreibenden Gesundheitsdienstleisters und der Zahlungsmethode des Patienten ergab, dass sich die Verordnungspraxis trotz neuer Leitlinienempfehlung im Bezug auf antimikrobielle Substanzen nicht verändert hat.

Neben einer adäquaten, wissenschaftlich fundierten Behandlung von Patienten bringt die Einhaltung der Leitlinienempfehlungen weitere messbare Vorteile mit sich.

So konnten Cai *et al.* zeigen, dass das konsequente Befolgen von Leitlinienempfehlungen im Rahmen der perioperativen Antibiotikaphylaxe bei urologischen Eingriffen den Verbrauch von antimikrobiellen Substanzen signifikant reduzieren kann, ohne das Risiko postoperativer Infektionen zu erhöhen. Zeitgleich reduziert ein leitlinienkonformer Antibiotikaeinsatz die

Prävalenz multiresistenter Uropathogene und führt folglich zu einer Reduktion der Kosten im Gesundheitswesen (Cai *et al.* 2016).

Spoorenberg *et al.* belegten im Rahmen der Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen, dass die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen zu einer Reduktion der Hospitalisierung und damit zu einer signifikanten Kostenersparnis führt (Spoorenberg *et al.* 2014).

Die vorliegende Dissertation ist unserer Kenntnis nach die erste Arbeit auf urologischem Fachgebiet, die sich mit der konkreten Identifizierung möglicher Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel von unkomplizierten Harnwegsinfektionen beschäftigt (Kranz *et al.* 2019), obwohl das Problem der mangelnden Leitlinienadhärenz aus zahlreichen Studien bereits evident ist (Spitaels *et al.* 2017, Zatorski *et al.* 2016). Grundlage der Arbeit bildet die AWMF-S3-Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen (AWMF S3 Leitlinie 2010 und 2017).

Die Identifizierung möglicher Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel der unkomplizierten Harnwegsinfektionen soll dabei beispielhaft einen fachübergreifenden Denkanstoß geben, Behandlungsregime für die Ärzteschaft und betroffene Patienten anwendungsfreundlicher zu gestalten und hierdurch zukünftig eine höhere Leitlinienadhärenz zu erzielen.

Mit den Nachbarländern Deutschland und Österreich wurde eine repräsentative urologische Studienpopulation zu der Umfrage eingeladen, sodass die erlangten Resultate als verlässlich und relevant angesehen werden dürfen.

Bezüglich der demographischen Charakteristika handelt es sich um eine Studienpopulation mittleren Alters (46,7 Jahre in Deutschland versus 46,4 Jahre in Österreich). Da vor allem urologische Weiterbildungsassistenten in ihrer Aus- und Weiterbildung mit Behandlungsstandards und Leitlinien vertraut sein sollten, haben wir im Rahmen unserer Umfrage mit einer jüngeren Studienpopulation gerechnet. Dies ist insofern bedauerlich, als dass eine aktive Mitwirkung junger Weiterbildungsassistenten an der Verbesserung der Ausbildung im Sinne von Leitliniengestaltung, evidenzbasierter Medizin und Lehrmittelzugriff möglich gewesen wäre. Auch im Rahmen einer fundierten medizinischen Aus- und Weiterbildung stellt sich daher die Frage, wie man jungen Kolleginnen und Kollegen die Nutzung von medizinischen Leitlinien näherbringen kann. Dies wird ein Schwerpunkt zukünftiger Forschungsvorhaben sein.

Hinsichtlich des Tätigkeitsfeldes, Klinik und/oder Niederlassung, zeigt sich in beiden Teilnehmergruppen ein relativ ausgeglichenes Umfrageergebnis. Folglich werden die klassischen Tätigkeitsfelder urologischer Kolleginnen und Kollegen gleichermaßen vertreten. Zukünftige Anregungen sowie Verbesserungsoptionen scheinen auf urologischem Fachgebiet damit verallgemeinernd zulässig.

Unter den deutschen und österreichischen Urologen ergibt sich bei der Leitlinienadhärenz hinsichtlich der Therapie von ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen ein sehr zufriedenstellendes Bild. Leitlinien werden insgesamt als wichtig wahrgenommen, größtenteils umgesetzt und auch das Interesse an Harnwegsinfektionen sowie das Wissen über ansteigende Antibiotikaresistenzraten ist präsent. Damit heben sich die Befragten von anderen Studienpopulationen ab (Kranz *et al.* 2019). Die Teilnehmerzahl der Befragten in Bezug auf das Absolvieren eines Antibiotic Stewardship Kurses ist jedoch gegenwärtig zu niedrig. Obgleich lokale Resistenzstatistiken in ausreichendem Maße bekannt sind, sollte die geringe Kursbeteiligung zur nötigen Sensibilisierung und Motivation der Kollegen genutzt werden.

Ein steigender Antibiotikaverbrauch sowie zunehmende antimikrobielle Resistenzen zwingen Behandler zu einer indikationsgerechten Antiinfektiva-Therapie. Es wird empfohlen, die antibiotischen Therapieempfehlungen an die lokalen Resistenzstatistiken zu koppeln. Es gilt hierbei zu überlegen, wie dies technisch realisierbar ist und inwieweit regelmäßige Updates die behandelnden Kolleginnen und Kollegen erreichen können. Neben in-house Schulungen wären auch Onlineseminare zur regelmäßigen Aktualisierung denkbar.

Trotz des Interesses an der aktuellen Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen gibt es zahlreiche Kritikpunkte an der aktuellen Leitlinie, die sich zum Teil auch in den Barrieren der Leitlinienadhärenz wiederfinden bzw. erklären lassen. Betrachtet man die arztbezogenen Barrieren der Leitlinienadhärenz, sind persönliche Erfahrungen, mangelnde Anwendbarkeit auf den individuell komplexen Patienten sowie Zeitmangel wesentliche genannte Gründe. Inwieweit die persönlichen Erfahrungen des Behandlers als evidenzbasiert angenommen werden dürfen, bleibt sicherlich kontrovers zu debattieren (Kranz *et al.* 2019). Doch gerade die mangelnde Anwendbarkeit auf den individuellen komplexen Patienten ist ein sehr wichtiger Kritikpunkt, da Urologen insbesondere bei Harnwegsinfektionen oft mit mehrfach vorbehandelten Patienten aus anderen Fachgebieten konfrontiert werden. Es ist essenziell, Leitlinien oder deren Aktualisierungen publik zu machen und fachübergreifend multidisziplinär zu diskutieren.

Zweifelsohne lässt sich diese Komplexität nur schwierig als Behandlungsempfehlung bündeln, dennoch erwarten wir durch mehrdimensionale Behandlungskonzepte eine optimierte Patientenversorgung (Nothacker 2016).

Des Weiteren scheint der Zeitdruck vieler Kollegen eine adäquate Leitlinienrecherche zu erschweren. Hier lässt sich jedoch postulieren, dass ein strukturiertes Leitliniendesign, ggf. sogar eine Form von Kitteltaschenformat, den Zugriff auf evidenzbasierte Therapieempfehlungen erleichtern und hierdurch die Adhärenz verbessern kann (Krege *et al.*

2019). Derzeit wird bereits an „fallbasierten Leitlinien“ gearbeitet, die Entscheidungshilfen für den Behandler darstellen sollen (Krege *et al.* 2019).

Außerdem scheint eine verständliche Aufklärung des Patienten für eine gute Compliance essenziell zu sein. Hierzu fordern die Umfrageteilnehmer einen separaten Patiententeil. Gerade in Zeiten steigender medialer Selbstauskunft profitieren Patienten von einer verständlichen, sachlichen Aufklärung bereits im Vorfeld eines Arztkontaktes.

Ökonomische Gründe sind für ein Abweichen von den Leitlinienempfehlungen ein Faktor von geringerer Bedeutung. Trotzdem sollte die zukünftige Leitlinienaktualisierung den Kolleginnen und Kollegen verdeutlichen, dass die evidenzbasierte Antibiotikatherapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion zu einer Reduktion des Antibiotikaverbrauches führt und damit zu einer Kostenersparnis im Gesundheitswesen beitragen kann.

Bezüglich der patientenbezogenen Barrieren scheinen schlechte Erfahrungen mit dem empfohlenen Antibiotikum sowie Angst vor Kollateralschäden häufigster Grund für eine Behandlungsabweichung zu sein. Bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis, die eine hohe Spontanheilungsrate aufweist, ist eine antibiotische Behandlung nicht zwingend erforderlich. Der Einsatz analgetischer Substanzen wie beispielsweise Ibuprofen oder phytotherapeutischer Produkte wie BNO-1045 kann im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung mit dem betroffenen Patienten erörtert werden (AWMF S3 Leitlinie 2017). Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten ohne adäquaten Kenntnisstand über die Erkrankung und deren Therapiemöglichkeiten eine antibiotische Behandlung einfordern. Demzufolge kann eine kurze, prägnante und laienverständliche Aufklärung des Patienten nicht nur eine drastische Antibiotikaeinsparung erwirken, sondern vielmehr wird auch die nötige Sensibilisierung geschaffen, um Antibiotikaresistenzen zu reduzieren.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte zudem gezeigt werden, dass der wesentliche Informationsfluss vor allem über Kongresse, Selbstrecherche sowie das urologische Publikationsorgan „Der Urologe“ sowohl in Deutschland als auch Österreich erfolgt. Demnach sollten Leitlinienaktualisierungen nicht nur über Fachzeitschriften verbreitet werden, sondern auch auf Kongressen der betreffenden Fachdisziplinen vorgestellt werden.

Besonders hervorgehoben werden sollte der Wunsch nach Behandlungsempfehlungen zu komplizierten Harnwegsinfektionen, die zu den häufigsten nosokomialen Infektionen nach unteren Atemwegsinfektionen und Wundinfektionen zählen. Im Rahmen des demographischen Wandels sind ärztliche Behandler zunehmend mit multimorbiden, geriatrischen Patienten konfrontiert. Es sollten daher alle Anstrengungen unternommen

werden, Kolleginnen und Kollegen bei der Therapie der o.g. Patientenklientel zu unterstützen.

Selbstverständlich weist die vorliegende Arbeit einige Limitationen auf. So ist die Teilnehmerzahl der Umfrage begrenzt; dennoch stellt sie eine repräsentative Studienpopulation dar. Man kann von einem Selektionsbias ausgehen und konstatieren, dass sich die Mehrheit der Teilnehmer ohnehin für diese Thematik interessiert.

Trotz der o.g. Limitationen konnten im Rahmen dieser Dissertation wesentliche Punkte zur Leitlinienverbesserung identifiziert werden. Diese betreffen vor allem die Gestaltung der Leitlinie mit Kurzfassungen und Flussdiagrammen für die Kitteltasche. Zudem sollte ein separater Patiententeil innerhalb der Leitlinie generiert werden, der zu einer Aufklärung und Sensibilisierung über Erkrankung und deren mögliche Therapieoptionen beiträgt. Ärztliche Kolleginnen und Kollegen werden durch ein praxisnahes Kitteltaschenformat die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen mit höherer Therapiesicherheit umsetzen können. Patienten werden zudem durch einen separaten Patiententeil in laienverständlicher Sprache eingeladen, die medizinische Diagnostik und Therapie besser einzuordnen und zu verstehen.

Weiterhin ist eine Übertragung dieser Ergebnisse auf andere Leitlinien möglich, wenn auch nicht ohne die dafür notwendigen Anpassungen. Die vorliegende Arbeit bietet wichtige Einsichten und Ergebnisse und legt damit eine Grundlage für weitere wissenschaftliche Forschungen.

7 Literaturverzeichnis

1. www.aerzteblatt.de (2017) S3 Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen. URL: https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2017/11/einzelpdf/BAB_11_2017_552_559.pdf, letzter Zugriff am 26.04.2021
2. www.antibiotic-stewardship.de; URL: <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>, letzter Zugriff am 21.04.2021
3. www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-statistik/top-25-ll.html, letzter Zugriff am 26.04.2021
4. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf, letzter Zugriff am 23.04.2021).
5. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02, letzter Zugriff am 30.04.2021
6. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, letzter Zugriff am 02.05.2021
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539>, letzter Zugriff am 03.05.2021
8. www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/09_2015.html, letzter Zugriff am 26.04.2021
9. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_8, letzter Zugriff am 6. 09.2020
10. https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf, letzter Zugriff am 30.04.2021
11. <https://www.onmeda.de/krankheiten/harnwegsinfekt.html>, letzter Zugriff am 30.04.2021
12. Albrecht U, Goos KH, Schneider B. (2007) 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;23/10:245-22.
13. Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner FM. (2014) New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2)230-6.
14. Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F. (2017) Deutsche Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. [German validation of the Acute Cystitis Symptom Score]. *Urologe.* 2015;54(9):1269-76. Neuer Fragebogen zur deutschen Validierung des „Acute Zystitis Symptom Score“. *Urologe* 2017; 56:364-366.

15. Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG. (1993) A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *Jama*. 1993; 270(16):1971-4.
16. Baerheim A, Laerum E. (1992) Symptomatic lower urinary tract infection induced by cooling of the feet. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:157-60.
17. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann GS. (2002) Prevention of recurrent urinary tract infections with immunoactive E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19/6:451-6.
18. Bauer HW, Alloussi Sch, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulmann CC. (2005) A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*. 2005;47:542-8.
19. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FME, Naber KG. (2010) Classification of urinary tract infections. In: Scaeffler AJ, Naber KG, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund Johansen TE (Hrsg) *Urogenital infections. International Consultation on Urological Diseases (ICUD) and European Association of Urology*, S979–993 19.
20. Bonkat G, Bartoletti R., Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. (2021) Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2021, <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>, letzter Zugriff am 07.05.2021
21. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. (2005) Risk of urinary tract infection an asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 161(6):557-74.
22. Brown MA. (1991) Urinary tract dilatation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):642-3.
23. Burns K, Duffett M, E Kho M, O Meade M, Adhikari N, Sinuff T, Cook D, Academy Group (2008) A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. *CMAJ* 2008 Jul;29;179(3):245-52.
24. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. (2015) Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract*. 2015 Oct;65(639):e702-7. doi: 10.3399/bjgp15X686965. PMID: 26412847; PMCID: PMC4582883.
25. Cai T, Verze P, Brugnolli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, Lanzafame P, Malossini G, Wagenlehner F, Mirone V, Bjerklund Johansen TE, Pickard R, Bartoletti R. (2016) Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol*. 2016;69(2):276-83.

26. Cek M, Tandogdu Z, Wagenlehner F, Tenke P. (2014) Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients—a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. *World J Urol* 32:1587–1594
27. Chen, Y. H., Ko, W. C. & Hsueh, P. R. (2013) Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin. Pharmacother.* 14, 587–596 (2013)
28. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. (2000) Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw. *Huisarts nu: maandblad van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen.* 2000;29(7):282-8.
29. Christianes TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. (2002) Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 2002;52(482):729-34.
30. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. (2007) Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(3): 273-80.
31. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, Lazar V. (2016) Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens.* 2016;5(4):65.
32. Den Heijer CD, van Dongen MC, Donker GA, Stobberingh EE. (2012) Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(604):e780-6.
33. Dicheva S.. Harnwegsinfekte bei Frauen. In: Glaeske G, Schicktanz C. *Barmer GEK Arzneimittelreport.* 2015;107-37.
34. Epp A, Larochele A. SOGC Clinical Practice Guideline: Recurrent Urinary tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 1082- 90.
35. Ergatoudes C, Thunström E, Rosegren A, Björck L, Bengtsson Boström K, Falk K, Fu M. (2016) Long term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAIT) – guidelines adherence and outcome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 16:2263
36. Eysenbach G (2008), improving the quality of web surveys: the checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (Cherries). *J Med Internet Res* 6:e34
37. Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PL, Athanasiou S. (2010) Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1862-77.
38. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Monson TJ. (2004) 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
39. Fihn SD, Latham RH, Roberts P, Running K, Stamm WE. (1985) Association between diaphragm use and urinary tract infection. *J Am Med Assoc.* 1985;254:240-5.
 40. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M. (1996) Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol.* 1996;144(5):512-20.
 41. Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, DiPiro JT. (2003) Efficacy of a single intravenous dose amphotericin B for *Candida* urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(10):1024-7.
 42. Fisher, J. F., Kavanagh, K., Sobel, J. D., Kauffman, C. A. & Newman, C. A. (2011) *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 52(Suppl. 6), S437–S451 (2011)
 43. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13:269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
 44. Flower A, Bishop FL, Lewith G. (2014) How women manage recurrent urinary tract infections: an analysis of postings on popular web forum. *BMC FamPract.* 2014;15:162.
 45. Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q. (2015) Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Jun 4;6:CD010446.
 46. Fünfstück R, Wagenlehner FME, Ölschläger T, Naber KG. (2012) Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. *Dtsch Med Wschr.* 2012;5:198-201.
 47. Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;8;113 Suppl 1A:5s-13s
 48. Foxman, B. (2014) Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 1–13 (2014).
 49. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelmann AI. (2000) Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(11):995-1001.
 50. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hockstra JB, Bouter KP, Bravenboer B, Collet IT, Jansz AR, Hoepelmann AL. (2000) Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes care.* 2000;23:744-9.
 51. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laa FA, Fahey T. (2010) Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010;11:78

52. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Chai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. (2015) Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
53. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. (2015) Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 351: h 6544
54. Hautmann R, Gschwend J. (2014) *Urologie*. 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
55. Hecker MT, Fox CJ, Son AH, Cydulka RK, Siff JE, Emerman CL, Sethi AK, Muganda CP, Donskey CJ. (2014) Effect of a Stewardship Intervention on Adherence to Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis Guidelines in an Emergency Department Setting. *PLOS ONE*. 2014;9:e878997
56. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. (2005) Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):18-23.
57. Hooten B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. 2003;49(2):53-70.
58. Hooten TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE. (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335(7):468-74.
59. Hooten TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, Lotan Y. (2018) Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *Jama Intern Med*. 2018;178(11):1509-1515.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015) Bacteriurien-Screening bei Schwangeren. <https://iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/bakteriurie-screening-bei-schwangeren-nutzen-unklar.6662.html>.
61. Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L. & Shirtliff, M. E. (2008) Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 21, 26–59 (2008).
62. James R, Hijaz A. (2014) Lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus: a current review. *Curr Urol Rep* 2014,15(10):440.
63. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG. (2011) Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:64-70.
64. Kazemier BM, Königstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJ, Langenveld J, Woiski M, Oudijk MA, van der Ven JE,

- Vlegels MT, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Geerlings SE. (2015) Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33.
65. Kline, K. A., Schwartz, D. J., Lewis, W. G., Hultgren, S. J. & Lewis, A. L. (2011) Immune activation and suppression by group B Streptococcus in a murine model of urinary tract infection. *Infect. Immun.* 79, 3588–3595 (2011)
66. Kraft M, Knop M, Renaudin JM, Hofmeier K, Pöhler C, Bilò M, Lang R, Treudler R, Wagner N, Spindler T, Hourihane J, Maris I, Koehli A, Bauer A, Lange L, Müller S, Papadopoulos N, Wedi B, Moeser A, Ensina L, Fernandez- Rivas M, Cichoka- Jarosz E, Christoff G, Garcia B, Poziomkowska- Gesicka I, Dölle- Biercke S, Worm M. (2020) Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry. *Allergy.* 2020;75(4):901-910.
67. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84.
68. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. (2017) Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Dec 15;114(50):866-873. doi: 10.3238/arztebl.2017.0866. PMID: 29271346;
69. Kranz J, Schlager D, Mühlstädt S, Nagler J, Wagenlehner FME, Schneidewind L. (2019) Barrieren der Leitlinienadhärenz : Identifizierung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel einer Umfrage zur AWMF-S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [Barriers to guideline adherence : Identification of barriers to guideline adherence using a survey on the AWMF S3 guideline epidemiology, diagnosis, treatment, and management of uncomplicated bacterial, community-acquired urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A.* 2019 Sep;58(9):1019-1028. German. doi: 10.1007/s00120-018-0848-3. PMID: 30623216.
70. Kranz J, Wagenlehner FME, Schneidewind L. (2020) Komplizierte Harnwegsinfektionen [Complicated urinary tract infections]. *Urologe A.* 2020 Dec;59(12):1480-1485.
71. Kranz J, Pilatz A, Schneidewind L, Wagenlehner F. (2021) Antibiotikaprophylaxe bei endourologischen Eingriffen unter Berücksichtigung des Antibiotic Stewardship. *Urologe A.* 2021 Mar;60(3):383-392.
72. Krege S, Goebell PJ. (2019) Leitlinienadhärenz. *Urologe* 2019;58:10116-1018.

73. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, Meli DN, Frey P, Limacher A, Reichenbach S, Jüni P. (2017) Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017 Nov 7;359:j4784. doi: 10.1136/bmj.j4784.
74. Levison, M. E. & Kaye, D. (2013) Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 15, 109–115 (2013).
75. Ludwig M, Hoyme UB, Weidner W. (2006) Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau- Antibiotische Langzeitprophylaxe. *Urologe* 2006. Springer, Berlin Heidelberg
76. Lumsden L, Hyner GC. (1985) Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infection. *Women and Health*;1985;10/1:79-86.
77. Lutters M. (2003) in *Pharma- Kritik: Harnwegsinfekte im Alter*
<https://www.infomed.ch/attachments/pk07-03.pdf>
78. Lutters M, Vogt- Ferrier NB. (2008) Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008;(3):CD001535
79. MacKenzie KR, Aning JJ. (2016) Managing lower urinary tract symptoms in men. *The Practitioner.* 2016;260/1792:11-16.
80. Melekos MD, Asbach H, Gerharz E, Zarakovitis I, Weingärtner K, Naber K. (1997) Postintercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol.* 1997;101:935-9.
81. Miller E, Garcia T, Hultgren S, Oberhauser A. (2006) The Mechanical Properties of *E. coli* Type 1 Pili Measured by Atomic Force Microscopy Techniques. *Biophys J.* 2006; 91(10):3848- 3859.
82. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro A, Muzzonigro G. (2011) Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med.* 2011;4:333-43.
83. Nielubowicz, G. R. & Mobley, H. L. (2010) Host–pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Rev. Urol.* 7, 430–441 (2010).
84. Nicolle LE, Frisen D, Harding GK, Roos LL. (1996) Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992, impact of diabetes, pregnancy and aboriginal origin. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1051-6.
85. Nicolle LE. (1997) A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs.* 1997;53(4):583-92.
86. Nicolle LE. (2003) Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North AM.* 2003;17(2):376-94.
87. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. (2005) Infectious

- Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):634-54.
88. Nicolle LE. (2006) Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:42-8.
 89. Nicolle LE. (2015) Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1252-4.
 90. Nothacker MJ. (2016) Leitlinienadhärenz – je mehr desto besser? *Urologe* 2016; 55:1199-1205
 91. Nyholm JL, Brost BC, Watson WJ. (2008) Maternal hydration status affects renal pelvicalyceal diameter in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(3):157-9
 92. Parsons SR, Cornish NC, Martin B, Evans SD. (2016) Investigation of uncomplicated recurrent urinary tract infections in women. *J Clin Urol.* 2016; DOI:10.1177/12051415815608530
 93. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM Jr, Koch GG, Hertz-Picciotto I, Irwin DE. (1999) Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks`gestation. *J Perinatol.* 1999;19(7):488-93.
 94. Pfau A, Sacks T. (1977) The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J Urol.* 1977;118(2):292-5.
 95. Raz R, Stamm WE. (1993) A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753-6.
 96. Rohde N, Molstad S, Englund L, Svardsudd K. (2006) Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract.* 2006;23(3):303-7.
 97. Ronald, A. (2002) The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am. J. Med.* 113(Suppl. 1A),14S–19S (2002).
 98. Schilcher H, Vahlensieck W. (2001) *Phytotherapie in der Urologie.* Hippokrates Stuttgart, 2. Auflage 2001.
 99. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. (2009) The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5):407-13.
 100. Schneeberger C, Stolk RP, Devries JH, Schneeberger PM, Herings RM, Geerlings S. (2008) 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):1380-5.
 101. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. (2005) Risk

- factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20-7.
102. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012). SIGN 88 Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. 2012; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf>.
 103. Spahn M, Bader P, Westermann D, Echtle D, Frohneberg D. (2005) Bladder carcinoma during pregnancy. *Urol. Intern.* 2005;74/2:153-159.
 104. Spitaels D, Vankrunkelsven P, Desfosses J, Luyten F, Verschueren S, Van Assche D, Aertgeerts B, Hermens R. (2017) Barriers for guideline adherence in knee osteoarthritis care: A qualitative study from the patients' perspective. *J Eval clinic Pract.* 2017; 23(1):165-172.
 105. Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. (2014) Appropriate antibiotic use for patients with urinary infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):164-9.
 106. Stamm, W. (1997) Urinary tract infections in young men. In Bergan T, editor. *Urinary tract infections.* Basel: Karger; 1997:46.7.
 107. Su SB, Wang JN, Lu CW, Guo HR. (2006) Reducing urinary tract infections among female clean room workers. *J Womens health (Larchmt.* 2006;15/7:870-876.
 108. Tandogdu Z, Cek C, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, Bjerklund Johansen T. (2014) Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 32:791–801.
 109. Taur Y, Smith MA. (2007) Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6)769-74
 110. Ulleryd P, Sanberg T. (2003) Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with 1 year follow –ip. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):34-9.
 111. Vahlensieck W, Bauer H-W, Hoyme UB, Ludwig M, Naber K-G, Wagenlehner F, Weidner W. (207) Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen (rHWI). *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2007;36/10:501-13.
 112. Van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. (2004) 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
 113. Van Nieuwkoop C, Van't Wout JW, Assendelft WJ, Elzevier HW, u.a. (2009)

- Treatment duration of febrile urinary tract infection (first trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis.* 2009;9:131.
114. Van Nieuwkoop C, Hoppe BP, Bonten TN, Van't Wout JW, Aarts NJ, Mertens BJ, Leyten EM, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfons NM, Ablj HC, Elzevier HW, van Dissel JT. (2010) Predicting the Need for Radiologic Imaging in Adults with Febrile Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis* 2010;51(11):1266-72.
115. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. (2013) NHG-Standaard Urineweginfecties Huisarts Wet. 2013;56(6):270-80.
116. Vik I, Bollestad M, Grude N, Baerheim A, Damsgaard E, Neumark T, Bjerrum L, Cordoba G, Olsen IC, Lindbaek M. (2018) Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women- A double- blind, randomized inferiority trial. 2018; 15(5):e1002569
117. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. (1985) An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(3):277-83.
118. Wagenlehner F M E, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber K G, Schmiemann G. (2011) Clinical Practice Guideline: Uncomplicated Urinary Tract Infections. 2011;108(24):415-23.
119. Wagenlehner F M E, Pilatz A. (2014) Harnwegsinfektionen. In *Urologie Hautmann und Geschwend* 2014
120. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, Cek M, Kulchavenya E, Köves B, Naber K, Perepanova T, Tenke P, Wullt B, Bogenhard F, Bjerklund Johansen T. (2016) The global prevalence of infections in urology (GPU) study: a worldwide surveillance study in urology patients. *Eur Urol Focus* 2:345–347.
121. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. (2018) Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel- Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int.* 2018; 101(3):327-336.
122. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Köves B, Kranz J, Pilatz A, Tandogdu Z. (2020) Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020 Oct;17(10):586-600. doi: 10.1038/s41585-020-0362-4. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32843751.
123. Willems L, Denckens P, Philips H, Henriquez R, Remmen R. (2012) Can we improve adherence to guidelines for the treatment of lower urinary tract infections? A simple

- multifaceted intervention in out-of-hours services. *J Antimicrob Chemother.* 67:2997-30005
124. Woldemariam HK, Geleta DA, Tulu KD, Aber NA, Legese MH, Fenta GM, Ali I. (2019) Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. *BMC Infect Dis.* 2019;1(9):43.
125. Wolska KI, Grudniak AM, Rudnicka Z, Markowska K. (2016) Genetic control of bacterial biofilms. *J Appl Genet.* 2016; 57:225-238.
126. Workowski KA, Berman SM. (2006) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR.* 2006;55(30):1-94.
127. Yoon I, Han DS, Ha US, Lee SJ, Sohn DW, Kim HW, Han CH, Cho YH. (2013) Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int.* 2013;1(2):89-93.
128. Zatorski C, Zocchi M, E Casgrove S, Rand C, Brooks G, May L. (2016) A single center observational study on emergency department clinician non- adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):638

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Klassifikation von Harnwegsinfektionen in unkomplizierte und komplizierte Verlaufsformen, modifiziert nach der europäischen Gesellschaft für Urologie sowie Kranz *et al.* 2020., S. 6

Abb. 2: Die Klassifizierung von Harnwegsinfektionen gemäß der ESIU, modifiziert nach Grabe *et al.* 2015 sowie Kranz *et al.* 2020 (CY Zystitis, PN Pyelonephritis, US Urosepsis, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, RF Risikofaktoren), S. 8

Abb. 3: Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Harnwegsinfektionen (N39.0) im den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK, ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen gestaffelt (Dicheva 2015), S. 15

Abb. 4: Pathogenese von Harnwegsinfektionen, modifiziert nach Flores-Mireles *et al.* 2015, S. 17

Abb. 5: Verteilungsmuster möglicher Erreger einer unkomplizierten (links) sowie komplizierten (rechts) Harnwegsinfektion, modifiziert nach Flores-Mireles *et al.* 2015, S. 18

Abb. 6: Deutsche Version des ACSS-Fragebogens (<http://www.acss.world>), S. 20

Abb. 7: Wirkmechanismus von D-Mannose, modifiziert nach FEMMANOSE®, S. 31

Abb. 8: Vom Studienwissen zur graduierten Empfehlung, modifiziert nach AWMF 2012, S. 34

Abb. 9: Stufenklassifikation nach Systematik für Leitlinien im AWMF-Register, modifiziert nach AWMF 2020, S. 35

Abb. 10: Geschlechterverteilung bei der Umfrage, getrennt dargestellt für Deutschland und Österreich, S. 49

Abb. 11: Tätigkeitsfeld der Umfrageteilnehmer, getrennt nach Klinik und Niederlassung, S. 50

Abb. 12a: Verteilung der Umfrageteilnehmer bezogen auf die Bundesländer in Deutschland, S. 50

Abb. 12b: Verteilung der Umfrageteilnehmer bezogen auf die Bundesländer in Österreich, S. 51

Abb. 13: Bedeutung bzw. Wichtigkeit der Leitlinienadhärenz, Resultat der deutschlandweiten Befragung, S. 52

Abb. 14: Österreichischer Fachliteraturgebrauch zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen, Mehrfachnennungen möglich, S. 53

Abb. 15: Bekanntheitsgrad der deutschen AWMF S3 Leitlinie unter österreichischen Kolleginnen und Kollegen, S. 54

Abb. 16: Deutschlandweite Ursachen für eine Abweichung von den Leitlinienempfehlungen, S. 55

Abb. 17: Darstellung möglicher Gründe einer Abweichung von den Leitlinienempfehlungen, Befragung der österreichischen Kollegen, S. 56

Abb. 18: Häufigkeit der arztbezogenen Barrieren der Leitlinienadhärenz in Deutschland und Österreich, S. 57

Abb. 19: Häufigkeit der patientenbezogenen Barrieren der Leitlinienadhärenz in Deutschland und Österreich, S. 58

Abb. 20: Schnittstellen zu Leitlinienaktualisierungen im Vergleich zwischen Deutschland und Österreich, S. 59

Abb. 21: Verbesserungsvorschläge zur Steigerung der Leitlinienadhärenz, zwischen Deutschland und Österreich vergleichend dargestellt, S. 61

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wirtsspezifische Risikofaktoren, Einteilung gemäß der EAU-Leitlinie (Grabe et al. 2015), S. 9

Tab. 2: Empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der Zystitis (Standardgruppe) gemäß der AWMF S3 Leitlinie, S. 27

Tab. 3: Empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis (Standardgruppe) gemäß der AWMF S3 Leitlinie, S. 29

Tab. 4: Antibiotische Langzeitprävention bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach EAU Guidelines 2015, S. 32

Tab. 5: Umfrage zur Kenntnis der lokalen Resistenzlage, ein Vergleich zwischen Deutschland und Österreich, S. 55

7.3 Publikationen

1. Teile der vorliegenden Dissertation wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

- Kranz J, Schlager D, Mühlstädt S, Nagler J, Wagenlehner FME, Schneidewind L. Barrieren der Leitlinienadhärenz: Identifizierung von Barrieren der Leitlinienadhärenz am Beispiel einer Umfrage zur AWMF-S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [Barriers to guideline adherence : Identification of barriers to guideline adherence using a survey on the AWMF S3 guideline epidemiology, diagnosis, treatment, and management of uncomplicated bacterial, community-acquired urinary tract infections in adult patients]. Urologe A. 2019 Sep;58(9):1019-1028. German. doi: 10.1007/s00120-018-0848-3. PMID: 30623216.

2. Teile der vorliegenden Dissertation wurden als Vortrag im Rahmen folgender Kongresse präsentiert:

- 70. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 26.-29.09.2018, Dresden, Deutschland
- Kongress der Europäischen Gesellschaft für Urologie, 15.-19.03.2019, Barcelona, Spanien
- 13. Nordkongress Urologie, 13.-15.06.2019, Hamburg
- 21. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V., Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. vom 13.-15.02.2020, Basel, Schweiz

7.4 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Joachim Steffens bedanken. Neben dem stetigen Engagement während meiner urologischen Ausbildung war er auch im Rahmen meiner Promotion ein unablässiger Motivator sowie eine bereichernde Unterstützung. Für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik gilt ihm mein expliziter Dank.

Hervorzuheben ist der unermüdliche Einsatz meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. Jennifer Kranz. Mit beeindruckender fachlicher Kompetenz stand sie mir stets geduldig und unterstützend zur Seite. Durch ihre innovative, vielseitige und stets wissenschaftlich tief fundierte Betreuung war mir die vorliegende Arbeit erst möglich. Solch eine Unterstützung hat Seltenheitswert und ist gerade für medizinisches, wissenschaftliches Arbeiten mehr als vorbildhaft. Ihr gilt mein tiefster Dank!

Zudem möchte ich mich auch bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Laila Schneidewind sowie den österreichischen Kollegen, besonders Herrn Primarius Dr. med. Clemens G. Wiesinger bedanken, die mir im Rahmen der Datenakquise hilfsbereit zur Seite standen.

Die Möglichkeit meines beruflichen Werdegangs habe ich jedoch hauptsächlich meiner Familie zu verdanken. In erster Linie denke ich hier an meine verstorbene Mutter sowie meinen Vater, die mit liebevoller Erziehung, stetiger Förderung der Ausbildung und Großzügigkeit das Fundament aller Möglichkeiten gelegt haben. Außerdem möchte ich mich ausdrücklich bei meiner Freundin Hannah bedanken. Ohne ihren Rückhalt und die ständige Motivation wäre die Dissertation nicht möglich gewesen.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 26.11.2021

Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Joachim Steffens

Prof. Dr. med. Michael Stöckle