

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
(Prof. Dr. med. E. Hummers)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der unkomplizierte Harnwegsinfekt
in der ambulanten Versorgung:
Behandlungsstrategien und
Symptomverlauf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Stephanie Strube-Plaschke (geb. Plaschke)

aus

Hildesheim

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. disc. pol. W. Himmel

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. L. Trojan

Prüfungskommission

Referent Prof. Dr. W. Himmel

Ko-Referent/in: Prof. Dr. L. Trojan

Drittreferent/in: Prof. Dr. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 01.07.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Der unkomplizierte Harnwegsinfekt in der ambulanten Versorgung: Behandlungsstrategien und Symptomverlauf" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15.09.2020

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Das Krankheitsbild des unkomplizierten Harnwegsinfekts	5
1.2 Epidemiologie von Harnwegsinfekten	7
1.3 Diagnostische Kriterien	7
1.4 Erregerspektrum und Antibiotikaresistenzen	7
1.5 Therapie des Harnwegsinfekts	8
1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Design	12
2.2 Sampling	12
2.2.1 Rekrutierung und Einschluss der teilnehmenden Ärzte	12
2.2.2 Patientenrekrutierung	12
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2.4 Honorierung	13
2.3 Der Symptom-Fragebogen	14
2.4 Datenerhebung	15
2.4.1 Validierung und Validierungsinstrumente	15
2.4.2 Befunde aus der Praxis	16
2.4.3 Urindiagnostik	16
2.4.4 Daten zu Soziodemographie, Krankheitsvorgeschichte und Verlauf	17
2.5 Ablauf der Datenerhebung	17
2.6 Datenauswertung	19
2.7 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Teilnehmende Praxen und Patientinnen	21
3.2 Validität des Symptom-Fragebogens	22

3.2.1	Reliabilität des Symptom-Fragebogens	22
3.2.2	Konvergente und divergente Validität des Symptom-Fragebogens	22
3.3	Ergebnisse aus den Arztpraxen	22
3.3.1	Urinbefunde	22
3.3.2	Ärztliche Therapieentscheidung/-empfehlung	23
3.4	Patientenangaben	25
3.4.1	Erstkonsultation	25
3.4.2	Behandlung zu Hause	25
3.4.3	Nachbeobachtung	26
3.5	Symptome und Symptomverlauf	26
4	Diskussion	29
4.1	Ärztliche Verordnung und patientenindividuelle Therapieentscheidung	29
4.2	Behandlungsstrategie und Symptomverlauf	31
4.3	Diagnostik in Praxis und Labor	32
4.4	Validität des selbstentwickelten Fragebogens	33
4.5	Stärken und Schwächen der Untersuchung	34
4.6	Schlussfolgerungen für die Praxis	36
4.7	Fazit	37
5	Zusammenfassung	38
6	Anhang	39
6.1	Ersterhebung	39
6.2	Symptom-Fragebogen	40
6.3	EQ-5D-5L	41
6.4	Kings Health Questionnaire	43
6.5	Visuelle Analogskala Schmerz	44
6.6	Ein- und Ausschlusskriterien	45
6.7	Ärztliches Informationsblatt zur Studie	46
6.8	Patienteninformation und Einverständniserklärung	49
6.9	Statistische Kennwerte: Validierung	52
7	Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie in der Praxis	18
Abbildung 2: Die meistverordneten Antibiotika	24
Abbildung 3: Ärztliche Verordnung und Einnahme durch die Patientin	26
Abbildung 4: Gesamtbelastung im Vergleich	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobe	21
Tabelle 2: Gesamtskala	22
Tabelle 3: Urindiagnostik	23
Tabelle 4: Resistenzraten E. coli	23
Tabelle 5: Ärztliche Therapieempfehlungen	24
Tabelle 6: Einschätzung der Frauen	25
Tabelle 7: Follow-up-Tag 28	26
Tabelle 8: Mittelwert der Gesamtbelastung im Verlauf	28
Tabelle 9: Patientinnen mit Gesamtbelastungsscore < 2 im Beobachtungszeitraum	28

Abkürzungsverzeichnis

DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin e.V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
HWI	Harnwegsinfekt
KHQ	Kings Health Questionnaire
MFA	Medizinische Fachangestellte
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

Die Diagnose „Harnwegsinfekt“ trifft ungefähr die Hälfte aller Frauen mindestens einmal in ihrem Leben (Foxman 2003). Dysurie, Pollakisurie und suprapubische Schmerzen sind Leitsymptome, die zahlreiche Patientinnen in die primärärztliche Versorgung zwingen (Colgan und Williams 2011). Therapieoption der ersten Wahl ist aktuell die leitliniengerechte Verordnung eines Antibiotikums, bei milden Symptomen ist auch die alleinige symptomatische Behandlung vertretbar (DEGAM 2018; DGU 2017). Hohe Antibiotika-Verordnungszahlen gehen in nicht unerheblichem Maß auf das Konto dieser per se unkomplizierten Erkrankung. Das folgenschwere Resultat ist eine zunehmende Resistenzentwicklung des Hauptpathogens *E. coli* gegen diverse Chemotherapeutika (Wagenlehner und Naber 2012). Um einer fortschreitenden Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, ist die Etablierung alternativer Therapieverfahren indiziert. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sowie phytopharmakologische Wirkstoffe wie Arbutin könnten zukünftig eine zunehmende Rolle in der Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekts einnehmen (Gágyor et al. 2015; Afshar et al. 2018). Ein häufig selbstlimitierender Verlauf sowie ein geringes Komplikationspotential (Little et al. 2010) prädestinieren den unkomplizierten Harnwegsinfekt für symptomatische Therapieformen. So konnte eine randomisierte doppelblinde Studie zeigen, dass eine antiphlogistische Ibuprofen-Therapie bei 2/3 aller behandelten Patientinnen zum Abklingen der Symptome führte (Gágyor et al. 2015). Es folgten weitere Studien zu NSAR und Phytotherapeutika (Vik et al. 2018; Wagenlehner et al. 2018; Moore et al. 2019).

Bei vielversprechenden Hinweisen und einer zunehmenden Sensibilisierung der Ärzteschaft für therapeutische Alternativen zur sofortigen Antibiotikaverordnung sollte die Therapieform unter Berücksichtigung individueller Faktoren mit den Betroffenen abgestimmt werden (Gágyor et al. 2015; Moore et al. 2019). Daher sind Untersuchungen zum Ordnungsverhalten, der tatsächlichen Behandlung zu Hause und zum Verlauf des Harnwegsinfekts wissenschaftlich insofern relevant, als diese nicht nur orientierende Erkenntnisse über die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der Praxis und zu Hause erbringen, sondern auch über den Verlauf der Erkrankung in einem Kontext außerhalb von klinischen Arzneimittelstudien informieren. Unabdingbar für Untersuchungen zu Symptomstärke und -verlauf ist der Einsatz eines validen Datenerhebungsinstrumentes, das qualifiziert ist, Symptomlast und Beeinträchtigungslevel gezielt zu erfassen.

1.1 Das Krankheitsbild des unkomplizierten Harnwegsinfekts

Die S3-Leitlinie Brennen beim Wasserlassen der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) definiert den Harnwegsinfekt als „symptomatische Entzündung der Harnwege“. Ursache der Entzündungsreaktion ist eine „bakterielle Besiedlung“ der unteren ableitenden Harnwege, ihre Folge ist die typische Symptomtrias aus Dysurie, Pollakisurie sowie suprapubischem Schmerz (DEGAM 2018).

Die Leitlinie klassifiziert nach unkomplizierten und komplizierten Infektionen. Ein Harnwegsinfekt gilt dieser Klassifikation zufolge als unkompliziert, wenn relevante funktionelle oder anatomische Anomalien (z. B. Obstruktion), Nierenfunktionsstörungen sowie verkomplizierende Begleiterkrankungen ausgeschlossen sind. Risikofaktoren, die einen komplizierten Verlauf des Harnwegsinfekts begünstigen können, sind neben den o. g. funktionellen oder anatomischen Anomalien der ableitenden Harnwege, Immunsuppression, Fieber sowie Flankenschmerzen. In Anwesenheit von Fieber und/oder Schmerzen bei der renalen Perkussion ist von einer Pyelonephritis auszugehen. Als problematisch zu therapieren gelten rezidivierende Harnwegsinfekte. Diese sind definiert als (i. d. R. unkomplizierte) Infektionen mit > 3 Episoden/Jahr (DEGAM 2018).

Für den unkomplizierten Harnwegsinfekt sind eine gute Langzeit-Prognose und eine geringe Komplikationsrate beschrieben (Foxman 2003). Nur 13 % der Frauen mit einem Harnwegsinfekt in der Vorgeschichte schätzen ihre Symptome retrospektiv als sehr schwerwiegend ein (Butler et al. 2015). Eine ausgeprägte Initialsymptomatik scheint mit einer verlängerten Symptombdauer assoziiert zu sein (Little et al. 2010; Heytens et al. 2011). Die Infektion verläuft diversen repräsentativen Untersuchungen zufolge überwiegend selbstlimitierend (Foxman 2010). Abwendbar gefährliche Verläufe wie Pyelonephritiden sind selten (Christiaens et al. 2002).

Von der symptomatischen Harnwegsinfektion abzugrenzen, ist die asymptomatische Bakteriurie als symptomlose Besiedlung der Harnwege. Diese bedarf nur in Ausnahmefällen einer therapeutischen Intervention (Naber 2014; Nicolle et al. 2019), wird aber häufig zum Anlass einer antibiotischen Therapie trotz drohender Resistenzentwicklungen genommen (Cai et al. 2015).

1.2 Epidemiologie von Harnwegsinfekten

Der Harnwegsinfekt ist ein häufiger Behandlungsanlass in der Primärversorgung, jede zweite Frau entwickelt mindestens eine Episode in ihrem Leben (Foxman 2003; Colgan und Williams 2011). Eine repräsentative Studie aus dem Jahr 2015 mit 2424 Teilnehmerinnen zeigt eine Lebenszeitprävalenz von 37 %, mehr als eine Episode berichten 29 % der Befragten (Butler et al. 2015). Die Inzidenz wird mit 11 % beziffert, 3 % berichten von rezidivierenden Infektionen (Butler et al. 2015, ähnlich Foxman 2003). Zahlen aus europäischen Nachbarländern legen nahe, dass der Harnwegsinfekt Anlass für ca. 1-3 % aller Arzt-Konsultationen ist, 10-20 % aller Infektionskrankheiten in der Primärversorgung gehen auf das Konto des Harnwegsinfekts (Stefaniuk et al. 2016).

1.3 Diagnostische Kriterien

Als Goldstandard in der Diagnostik von Harnwegsinfekten gilt die Urinkultur (DEGAM 2018; DGU 2017). Bei typischem klinischen Beschwerdebild mit Dysurie, Pollakisurie und Vermutung eines Harnwegsinfektes durch die Patientin erbringen zusätzliche diagnostische Maßnahmen nur noch eine marginale Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit (Knottnerus et al. 2013a). Insgesamt gilt die Aussagekraft des Urinstreifentests zwar als limitiert (Dadzie et al. 2019), Giesen et al. (2010) unterstreichen jedoch in einer systematischen Übersichtsarbeit den diagnostischen Nutzen einer Teststreifenuntersuchung. Dabei eignet sich der Urinstreifentest v. a. zur Ausschlussdiagnostik; der sichere Nachweis einer akut-symptomatischen, behandlungsbedürftigen Infektion ist damit nicht zu gewährleisten (Deville et al. 2004). Die DEGAM-Leitlinie empfiehlt die ergänzende Diagnostik bei nicht eindeutiger Klinik mittels Urinteststreifen, wobei die Kombinationen aus positivem Nitrit- und Leukozytennachweis, sowie die Kombination aus Erythrozyten- und Leukozytennachweis oder der alleinige Nitritnachweis die Diagnosegenauigkeit verbessern können (DEGAM 2018; Dadzie et al. 2019; DGU 2017).

1.4 Erregerspektrum und Antibiotikaresistenzen

Das Erregerspektrum des Harnwegsinfekts ist von gram-negativen *Escherichia coli*-Bakterien dominiert. *E. coli* gilt mit 73-80 % als Hauptpathogen des Harnwegsinfekts, gefolgt von Enterokokken (3-13 %), *Proteus* spp. (5 %), Staphylokokken (5-8 %) und *Klebsiella pneumoniae* (7 %) (DEGAM 2018). Eine europäische Studie aus dem Jahr 2000 konnte *E. coli* in 77 % aller Fälle als Erreger identifizieren (Kahlmeter 2003). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer multizentrischen Studie, die eine *E. coli*-Nachweis-Rate

von knapp 80 % beschreibt, *Enterococcus faecalis* wurde in 14 % der Urinkulturen nachgewiesen und *Klebsiella pneumoniae* in 7,3 % (Schmiemann et al. 2012). Eine prospektive Kohortenstudie mit 1245 Teilnehmern ergab einen positiven *E. coli*-Nachweis in 74,5 % aller Kulturen (Klingeberg et al. 2018).

Therapeutisch relevant ist die zunehmende Resistenzentwicklung des Haupterregers gegenüber diversen Chemotherapeutika. Schmiemann et al. (2012) belegten eine Resistenzrate der *E. coli*-Isolate gegenüber Ciprofloxacin von ca. 9 %. Die Resistenzrate gegenüber Trimethoprim lag im Rahmen unkomplizierter Harnwegsinfekte bei ca. 15 %, höhere Resistenzraten wurden für die β -Lactamantibiotika Amoxicillin/Clavulansäure (27 %) und Ampicillin (29 %) beschrieben (Klingeberg et al. 2018). Routinedaten des Antimicrobial Resistance Surveillance System (Noll et al. 2012) aus dem Jahr 2016 differenzieren nicht zwischen komplizierter und unkomplizierter Harnwegsinfektion und zeigen im Vergleich höhere Resistenzraten von Amoxicillin/Clavulansäure (34 %), Ciprofloxacin (17 %), Cotrimoxazol (24 %) und Trimethoprim (25 %) (Klingeberg et al. 2018). Alarmierende Ergebnisse veröffentlichten Stefaniuk et al. (2016) bzgl. einer deutlichen Häufung multi-resistenter uropathogener Keime.

Einige Studien stellen einen Zusammenhang zwischen vorheriger Antibiotika-Therapie und Resistenzanteil (30,9 %) her (Klingeberg et al. 2018). Die z.T. schwankenden Resistenzraten sind auf regionale Unterschiede zurückzuführen (Tandogdu und Wagenlehner 2016). Für Nitrofurantoin (2,2 %) und Fosfomycin (4,5 %) sind im Jahr 2012 geringe Resistenzraten beschrieben (Schmiemann et al. 2012). Aktuelle Zahlen aus dem Jahr 2016 zeigen ebenso geringe Resistenzraten für Fosfomycin (0-2,9 %), Nitrofurantoin (0,4-4 %) sowie Mecillinam (0-4 %) ohne steigende Tendenz (Tandogdu und Wagenlehner 2016).

1.5 Therapie des Harnwegsinfekts

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt zählt neben Atemwegsinfekten zu den häufigsten Gründen für Antibiotika-Verordnungen in der hausärztlichen Versorgung (Petersen et al. 2007). Dementsprechend trägt die Harnwegsinfektion zu hohen Verordnungszahlen von Breitspektrum-Antibiotika bei – mit der Folge steigender Resistenzraten uropathogener Keime (Wawrysiuk et al. 2019). Eine repräsentative Erhebung an der Normalbevölkerung Großbritanniens beschreibt eine Antibiotika-Verordnungsrate von 74 % (Butler et al. 2015). Dabei zeigt sich eine Altersabhängigkeit mit einer Steigerung bis 84 % bei den > 64-Jährigen (Butler et al. 2015). Vergleichbare Studien ermittelten altersunabhängig eine Verschreibungshäufigkeit von sogar 88-93 % (Fahey et al. 2003; Little et al. 2010). Komorbidi-

täten erhöhen die Antibiotika-Verschreibungsrate in der Primärversorgung (Shallcross et al. 2017). Eine Querschnittstudie in der ambulanten Versorgung attestiert den Allgemeinärzten eine vergleichsweise geringe Leitlinienadhärenz mit seltenem Einsatz der Firstline-Antibiotika (18 %) (Llor et al. 2011; ähnlich Lindbäck et al. 2017). Die Ursachen einer nicht-leitliniengerechten Verordnung untersuchten Kranz et al. (2019) und fanden die Hauptgründe in der persönlichen Erfahrung des Therapeuten und mangelhaften Praktikabilität der Leitlinien im individuellen Behandlungsfall (ähnlich Lugtenberg et al. 2010). In Deutschland zählen Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, und Pivmecillinam sowie Trimethoprim (bei einer lokalen Resistenzrate < 20 %) zu den Mitteln der ersten Wahl in der Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfekts; Fluorchinolone, Cotrimoxazol sowie Cephalosporine werden mit starkem Konsens nicht (mehr) für die Therapie der unkomplizierten Infektion empfohlen (DEGAM 2018; Kranz et al. 2018).

Auf der Suche nach Alternativen zur antibiotischen Behandlung – mit dem Ziel, Antibiotikaresistenzen zu vermeiden – wurde die Wirksamkeit von Ibuprofen in einer randomisierten Studie mit Fosfomycin verglichen. Im Verlauf einer Woche zeigten sich 70 % der symptomatisch therapierten Patientinnen beschwerdefrei, in der Antibiotika-Gruppe waren es 80 % (Gágyor et al. 2015). Durch die initiale Ibuprofentherapie ließ sich die Häufigkeit von Antibiotika-Verschreibungen um 67 % reduzieren (Gágyor et al. 2015). Eine skandinavische randomisierte doppelblinde Untersuchung aus dem Jahr 2018 verglich Ibuprofen und Pivmecillinam. Im Ergebnis waren 53 % der Ibuprofen-behandelten Teilnehmerinnen ohne antibiotische Therapie genesen, allerdings unter Inkaufnahme einer höheren Zahl an Pyelonephritiden. Wie bei Gágyor et al. zeigte sich auch hier eine längere Symptombdauer unter Ibuprofen im Vergleich zum Antibiotikum (Vik et al. 2018). Auch Kronenberg et al. (2017) registrierten eine höhere Anzahl an Pyelonephritiden unter antiinflammatorischer Therapie mit Diclofenac (6/133) im Vergleich zu Norfloxacin (0/120). In allen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, die jedoch durch eine etwas längere Symptombdauer und -schwere erkauft werden musste. Die insgesamt seltenen Pyelonephritiden waren bei den analgetisch behandelten Patientinnen häufiger aufgetreten als unter antibiotischer Therapie. Aus diesem Grund empfehlen die Leitlinien eine „alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung“ in der Behandlung von leichten bis mittelschweren Symptomen (DEGAM 2018; DGU 2017).

Zur Reduktion des Antibiotika-Verbrauchs kann neben der Einbeziehung symptomatischer Therapien auch das Instrument der verzögerten Verschreibung beitragen (Butler et al. 2015; Wawrysiuk et al. 2019). Eine kürzlich veröffentlichte Studie betont den Nutzen einer verzögerten Antibiotika-Verschreibung in Kombination mit der Ibuprofen-Empfehlung

insbesondere für Frauen mit milder Symptomatik und demonstriert eine Reduktion des Antibiotika-Einsatzes (Moore et al. 2019). Als mögliche Strategie, um Nutzen und Risiko einer antiinflammatorischen Therapie Rechnung zu tragen, empfiehlt eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit eine verzögerte Verordnung unter engmaschigen Kontrollen nach gemeinsamer Entscheidungsfindung von Arzt und Patientin (Kronenberg et al. 2017; Wawrysiuk et al. 2019).

Butler et al. (2007) wiesen nach, dass die zurückhaltende Antibiotikaverordnung eine relevante Reduktion der regionalen Resistenzraten bedingt. Während Studiendaten und Leitlinien darauf hindeuten, dass unkomplizierte Harnwegsinfekte evidenzbasiert restriktiver antibiotisch behandelt werden können, zeigen sich auch die betroffenen Frauen empfänglich für nicht-antibiotische Behandlungsoptionen (Leydon et al. 2010; Knottnerus et al. 2013b). So folgten nur etwa 63 % der Patientinnen, die aufgrund eines Harnwegsinfekts ein Antibiotika-Rezept erhielten, der ärztlichen Verordnung (Butler et al. 2015). Etwa zwei Drittel der Frauen mit Harnwegsinfekt wählten nicht-antibiotische Behandlungsstrategien wie zusätzliche Flüssigkeitszufuhr (35 %), Cranberry-Extrakt (27 %) oder Analgetika wie Ibuprofen oder Paracetamol (21 %) (Butler et al. 2015). Derweil wird die Erforschung weiterer Therapiemöglichkeiten zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes vorangetrieben. In der REGATTA-Studie¹ wird die Wirksamkeit von standardisiertem Bärentraubenblätterextrakt mit antimikrobiell wirksamem Hydrochinon gegen Fosfomycin getestet (Afshar et al. 2018). Mit dem REDARES-Projekt² des Gemeinsamen Bundesausschusses und der DART 2020-Initiative³ des Bundesministeriums für Gesundheit werden auch politisch Signale gesendet, um auf einen verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika hinzuwirken. Auch wenn es im Rückblick auf die bisherige Forschung keinen Arzneistoff gibt, der die antibiotische Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfekts in jedem Fall ersetzen kann, kann die Einbeziehung alternativer Behandlungsstrategien einen Beitrag zur Reduktion von Resistenzen leisten (Wawrysiuk et al. 2019).

¹ Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi – a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial

² Reduktion von Antibiotika-Resistenzen durch leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit unkompliziertem Harnwegsinfekt in der ambulanten Versorgung

³ Deutsche-Antibiotika-Resistenz-Strategie

1.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Der Verlauf des Harnwegsinfekts unter Behandlung ist im Praxisalltag bisher kaum untersucht, dessen Kenntnis aber erforderlich, um mögliche Alternativen in der Behandlung, insbesondere zur Reduzierung von Antibiotika, zuverlässig und unter Berücksichtigung patientenrelevanter Outcomes analysieren zu können.

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist es daher, neue Erkenntnisse über aktuelle Behandlungsstrategien des akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekts in der Primärversorgung zu gewinnen und deren Auswirkungen auf die Aspekte Symptomlast und Beeinträchtigungen deskriptive darzustellen. Darüber hinaus soll untersucht werden, inwieweit ärztliche Empfehlung und patientenindividuelle Behandlung zu Hause kongruieren.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen zur Antibiotika-Standardtherapie ist ein valider Fragebogen wünschenswert. Anhand vorliegender, in internationalen Studien eingesetzter Instrumente wurde in unserer Arbeitsgruppe ein bereits von Bleidorn et al. (2010) entwickelter Symptom-Fragebogen in deutscher Sprache geringfügig modifiziert und sollte nun – als ein Nebenziel in dieser Arbeit – auf Reliabilität sowie konvergente und divergente Validität untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Design

Die Untersuchung des Verlaufs des unkomplizierten Harnwegsinfekts in der ambulanten Versorgung sowie die Validierung eines in der Arbeitsgruppe entwickelten selbstadministrierten Symptom-Fragebogens für Patientinnen erfolgten im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie in allgemeinmedizinischen und gynäkologischen Praxen Niedersachsens und Sachsens. Frauen mit einem akuten Harnwegsinfekt wurden am Tag des Einschlusses und den sieben Folgetagen zu Symptomen und Beeinträchtigungen befragt. Zur Validierung des eingesetzten Symptom-Fragebogens kamen weitere Patientenfragebögen zum Einsatz (siehe Kapitel 2.4). Außerdem wurden Daten zu den Urinuntersuchungen (Urinstreifentest und Urinkultur) und zu der in der Praxis empfohlenen Behandlung erhoben. Nach 28 Tagen erfolgte ein abschließendes Telefoninterview.

2.2 Sampling

2.2.1 Rekrutierung und Einschluss der teilnehmenden Ärzte

Ziel war der Einschluss von ca. 20 allgemeinmedizinischen oder gynäkologischen Praxen, die regelmäßig Patientinnen mit unkompliziertem Harnwegsinfekt behandeln. Dazu wurden in zwei Rekrutierungswellen 295 Praxisinhaber in den Regionen Göttingen, Hildesheim, Salzgitter, Peine, Braunschweig und Zwickau per Anschreiben zur Studienteilnahme eingeladen (siehe Anhang 6.7). Eine Rückmeldung per Fax war erbeten. Interessierte Ärzte wurden telefonisch kontaktiert. Nach schriftlicher Einwilligung des Praxisinhabers führte das Studienteam eine Initiierungsvisite durch und unterrichtete Ärzte und verantwortliche Medizinische Fachangestellte (MFA) über Inhalt, Ablauf und Durchführung der Studie in der Praxis.

2.2.2 Patientenrekrutierung

In einem Zeitraum von 12 Monaten sollten etwa 200 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden (10-12/Praxis). Dem lag eine Stichprobenschätzung („Power-Analyse“) von Professorin Katrin Rentzsch, jetzt Berlin, zugrunde, die sie für die geplante Validierung

des Fragebogens berechnete (siehe Kapitel 2.4.1 und 2.6). Die gemeinsame Verantwortung für eine optimale Patientenrekrutierung lag bei Studienarzt und zuständiger MFA. Patientinnen mit Symptomen eines Harnwegsinfekts wurden bereits an der Anmeldung auf die Möglichkeit einer Studienteilnahme aufmerksam gemacht. Ein Informations-Flyer sollte Patientinnen den Zugang zur Studie erleichtern. Ferner kamen ein Hinweis-Schild an der Anmeldung und ein Wartezimmer-Plakat zum Einsatz. Die schriftliche Einwilligung inkl. Datenschutzerklärung war obligat (siehe Anhang 6.8). Die Praxisteams wurden durch detaillierte Ablaufpläne und Checklisten bei der korrekten Studiendurchführung unterstützt. Um das Rekrutierungsziel schnellstmöglich zu erreichen, wurden die teilnehmenden Ärzte regelmäßig per Newsletter, telefonisch oder persönlich über den Studienverlauf informiert.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Volljährige Patientinnen, die sich mit mindestens einem typischen Symptom des unkomplizierten Harnwegsinfekts in der ambulanten Versorgung vorstellten, kamen für eine Studienteilnahme in Frage. Jegliche Anzeichen einer komplizierten Infektion (z. B. Fieber, Schmerzen bei der renalen Perkussion), chronische Infektionen, anatomische Besonderheiten des Urogenitaltraktes, schwere chronische Grunderkrankungen, Dauerkatheter, Schwangerschaft, ebenso wie Sprachbarrieren oder kognitive Einschränkungen wurden als Ausschlusskriterien definiert (siehe Anhang 6.6).

2.2.4 Honorierung

Als Aufwandsentschädigung für in der Praxis erbrachte Leistungen (Ansprache, Aufklärung, Einschluss, Dokumentation) erhielt der verantwortliche Arzt ein Honorar in Höhe von 50 €/Patientin, die zuständige MFA eine Summe von 20 €/Patientin. Die Patientinnen erhielten nach vollständiger Datenübermittlung eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 €. Die Gelder standen aus einem Drittmittelprojekt zur Verfügung, für das diese Studie als Pilotprojekt firmierte.

2.3 Der Symptom-Fragebogen

Symptomlast und Beeinträchtigungsniveau sind Parameter, die oft ausschlaggebend für die Verordnung eines Antibiotikums sind. Ziel der Arbeitsgruppe war es daher, ein Datenerhebungsinstrument zu entwickeln, das diese Parameter sensitiv erfassen kann. Ein für diesen Zweck entwickelter Fragebogen intendiert nicht, vornehmlich diagnostisches Werkzeug zu sein. Vielmehr soll es die Beeinflussbarkeit der Symptome durch eine Therapie verlässlich widerspiegeln und dadurch z. B. im Rahmen wissenschaftlicher Studien sowohl einen möglichst exakten Status-Quo bei Studieneinschluss erfassen als auch den Symptomverlauf und das Beeinträchtigungslevel im Verlauf einer Behandlung nachzeichnen.

Der Symptom-Fragebogen ist unterteilt in einen symptombezogenen Bereich mit vier Items und einen Beeinträchtigungsteil mit ebenfalls vier Testfragen und einer jeweils fünfstufigen Antwortskala (siehe Anhang 6.2). Erfasst werden die Symptomlast und das Beeinträchtigungsniveau durch die Kardinalsymptome des Harnwegsinfekts: Harndrang (Items 1 und 5), Schmerzen beim Wasserlassen (Items 2 und 6), Frequenz des Wasserlassens (Items 3 und 7), sowie suprapubische Schmerzen (Items 4 und 8).

Ziel bei der Itemformulierung war es, Suggestivfragen zu vermeiden, einheitliche Fragen zu generieren und dafür jeweils klare Antwortmöglichkeiten vorzugeben. Die Antwortmöglichkeiten wurden verbalisiert und in Form einer als äquidistant kontinuierlich geltenden Ratingskala präsentiert. Die Antwortstufen wurden als gleich abständig angenommen, die Items als untereinander gleichwertig. Die Intensität der jeweiligen Symptome und Beeinträchtigungen wurde zur verbesserten Übersichtlichkeit von links („gar nicht“) nach rechts („sehr stark“) gesteigert.

Für die verbalisierten Antwortformate wurden zum Zweck der Scorebildung Punktwerte vergeben. Der Kategorie „gar nicht“ entspricht ein Punktwert von eins, „ein wenig“ ist gleichbedeutend mit zwei Punkten bis zu „sehr stark“ mit fünf Punkten. Dementsprechend kann in der Domäne „Symptomlast“ ein Maximalpunktwert von 20 Punkten erreicht werden. Gleiches gilt für die Beeinträchtigungsdomäne, sodass der Maximal-Score des Gesamt-Fragebogens bei 40 Punkten liegt.

Als Gesamtbelastungsscore wird die mittlere Summe der Items 1-8 verwendet.

2.4 Datenerhebung

Neben dem beschriebenen Symptom-Fragebogen (siehe Kapitel 2.3) kamen im Rahmen der Validierung zusätzliche Befragungsinstrumente zum Einsatz. Außerdem haben wir weitere, vor allem soziodemographische Daten der Patientinnen erfragt sowie die in Praxis und Labor erhobenen Befunde und Behandlungsempfehlungen erfasst.

2.4.1 Validierung und Validierungsinstrumente

Das Hauptaugenmerk der Fragebogenvalidierung lag auf den Aspekten Reliabilität, konvergente Validität sowie divergente Validität.

Während die Reliabilität des Instruments über den Cronbach-Alpha-Koeffizienten geprüft werden sollte, kamen zur Bestimmung der konvergenten (= Korrelation zwischen Testverfahren, die das gleiche Konstrukt messen; die Korrelation sollte hoch sein) und divergenten Validität (= Korrelation zwischen Testverfahren, die unterschiedliche Konstrukte messen; die Korrelation sollte gering sein) geeignete Vergleichsinstrumente zum Einsatz.

Deren Auswahl erfolgte nach verschiedenen Kriterien. Die einzusetzenden Instrumente mussten in deutscher Sprache zur Verfügung stehen und in dieser Version validiert worden sein. Ferner mussten die Fragebögen für die Patientinnen selbstadministriert zu komplettieren sein. Die Adhärenz der Patientinnen bzgl. der täglichen Fragebogen-Komplettierung kann in entscheidendem Maß vom erforderlichen Zeitaufwand abhängen. Oberste Priorität im Sinne einer möglichst vollständigen Datenerfassung hatte daher ein leichtes Handling der eingesetzten Erhebungsinstrumente. Sowohl die Erfassung von symptombezogener Lebensqualität als auch die Dimension Schmerz waren für die Auswahl von Bedeutung.

Diesen Kriterien entsprechen der EQ-D5-5L (siehe Anhang 6.3) und die Visuelle Analogskala zur Schmerzintensität (VAS, siehe Anhang 6.5) als konstruktnahe Fragebögen sowie der Kings Health Questionnaire (KHQ, siehe Anhang 6.4) als ein partiell konstrukt fremdes Instrument.

Der EQ-5D-5L ist ein krankheitsunspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hinz et al. 2006). Er wurde zunächst als 3L-Version von der EuroQol Gruppe im Jahr 1987 entwickelt und zwecks Verbesserung der Sensitivität zur 5L-Variante erweitert. Es handelt sich um ein Instrument zur Selbsteinschätzung mit fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagen-

heit). Die Fragen des EQ-5D-5L beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt der Befragung. Schätzungsweise bedarf es eines Zeitaufwandes von etwa drei Minuten zur Komplettierung dieses Instruments. Dementsprechend schien das tägliche Ausfüllen dieses Instruments im achttägigen Untersuchungszeitraum praktikabel und zumutbar.

Zum Zeitpunkt der Erfassung der Basisdaten war der Einsatz des KHQ als vergleichendes Instrument vorgesehen. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen zur Einschätzung der Harninkontinenz, der in einer deutschen Version verfügbar und validiert ist (Bjelic-Radisic et al. 2005). Die International Consultation of Incontinence verlieh dem KHQ den Empfehlungsgrad A. Zu den Subskalen des Instruments zählen u.a. „Einschränkungen im Alltag“ sowie „Inkontinenz-Belastung“. Aufgrund der hohen Item-Anzahl eignete sich der KHQ lediglich für den einmaligen Einsatz. Er wurde im Rahmen der Erstkonsultation ausgefüllt mit dem Ziel, ein umfangreiches Instrument in die Validierungsstudie zu integrieren, das u. a. zur Analyse der divergenten Validität (Subskala Inkontinenz) herangezogen werden sollte.

Zur Erfassung der Schmerzintensität wurde eine VAS eingesetzt (siehe Anhang 6.5). Auf einer Skala von 0 (= keine Schmerzen) bis 10 (= stärkste Schmerzen) sollten Patientinnen die Stärke ihrer Schmerzen jeden Tag einschätzen.

2.4.2 Befunde aus der Praxis

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden für jede Patientin diagnostische Befunde erhoben und durch die zuständige Medizinischen Fachangestellten dokumentiert. Dazu zählten die Ergebnisse eines in der Praxis ausgewerteten Urinstreifentests (Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit) sowie das Resultat einer Urinkultur. Ferner wurden ärztliche Verordnungsdaten erfasst. Name und Stärke des verordneten Antibiotikums sowie Analgetikums wurden dokumentiert, ebenso wie weitere ärztliche Therapieempfehlungen.

2.4.3 Urindiagnostik

Für jede Patientin wurde eine Urinkultur angelegt und innerhalb von 24 Stunden nach Einschluss an ein zentrales Labor versandt und dort analysiert. Neben Keimart und Keimzahl wurde auf Resistenzen bzgl. Fosfomycin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Nitrofurantoin untersucht. Die Ergebnisse der Urinkultur wurden vom Labor an die Praxen übermittelt und von der zuständigen MFA dokumentiert. Eine Urinkultur wurde bei einer Keimzahl von mindestens 10^2 KBE/ml, bei Nachweis von *E. coli* jedoch bei jeder Keimzahl, als

positiv gewertet. Die Auswahl und Auswertung des Urinstreifentests erfolgte ohne standardisierte Vorgaben durch die jeweilige Prüfpraxis.

2.4.4 Daten zu Soziodemographie, Krankheitsvorgeschichte und Verlauf

Die Patientenangaben am Tag des Einschlusses umfassten soziodemographische Daten wie Alter, Beruf, Familienstand und Geburtenzahl sowie Angaben zur Symptombdauer. Darüber hinaus wurden die Patientinnen gebeten, ihren Urin hinsichtlich Aussehen und Geruch zu beurteilen sowie Angaben über etwaige Harnwegsinfekte in der Vorgeschichte zu machen. Aktuelle analgetische und/oder antibiotische Medikationen waren ebenso Gegenstand der Ersterhebung.

Während der Verlaufsbeobachtung wurden die Patientinnen täglich nach Symptomen und Beeinträchtigungen sowie nach der Einnahme eines Antibiotikums und/oder Schmerzmittels gefragt.

Komplizierte Verläufe, Rezidive, Arbeitsunfähigkeit und wiederholte (Fach-)Arztkontakte wurden durch ein Telefoninterview an Tag 28 nach Studieneinschluss erfasst.

2.5 Ablauf der Datenerhebung

Nach schriftlicher Einwilligung der Patientin in die Studienteilnahme wurde das Studienteam per Fax über den Einschluss informiert. Eine Urinprobe wurde in der Praxis mit einem Urinstreifentest untersucht, eine Urinkultur wurde innerhalb von 24 Stunden an ein zentrales Labor versandt. Teilnehmende Patientinnen komplettierten den Ersterhebungsbogen. Dieser erfasste soziodemographische Angaben (Alter, Berufssituation, Familienstand), den selbstentwickelten Symptomfragenbogen (siehe Kapitel 2.3), den KHQ, den EQ-5D-5L-Fragebogen und die VAS zur Einschätzung der Schmerzintensität.

Die Patientinnen hatten die Wahl zwischen einer elektronischen und einer nicht-elektronischen Version. Bei der elektronischen Variante war die Fragebogensammlung der Ersterhebung vom heimischen Computersystem, Tablet oder Smartphone auszufüllen. Dazu war zunächst eine Registrierung mithilfe eines ausgehändigten Zugangscodes auf der Webseite *www.beobwi.de* erforderlich. An den Beobachtungstagen 1-7 erfolgte die Datenerfassung ebenfalls elektronisch. Probandinnen komplettierten den Symptom-Fragebogen, den EQ-5D-5L und die VAS über *beobwi.de*. Das System erinnerte die Patientinnen per SMS und/oder E-Mail an das regelmäßige Ausfüllen der Fragebögen.

Wählten die Patientinnen die nicht-elektronische Version, wurde der Ersterhebungsbogen in Papierform in der Praxis ausgefüllt, an der Anmeldung abgegeben und von der MFA bis zur Abholung durch das Studienteam verwahrt. Ein in der Praxis ausgehändigtes Symptomtagebuch (jeweils Symptom-Fragebogen, EQ-5D-5L, VAS) wurde an den Beobachtungstagen 1-7 zu Hause ausgefüllt. Der Postversand an das Institut erfolgte durch die Patientin mit adressiertem Freiumschlag.

Klinische Daten und Laboregebnisse (Angaben zur verordneten Therapie, Ergebnisse eines Urinstreifentests, Resultat der Urinkultur inkl. Antibiotogramm) wurden von der zuständigen MFA dokumentiert und im Studienordner verwaltet. Die Befunde wurden in regelmäßigen Abständen in die elektronische Datenbank übertragen. An Tag 28 führte das Studienteam ein Telefoninterview zum Follow-up.

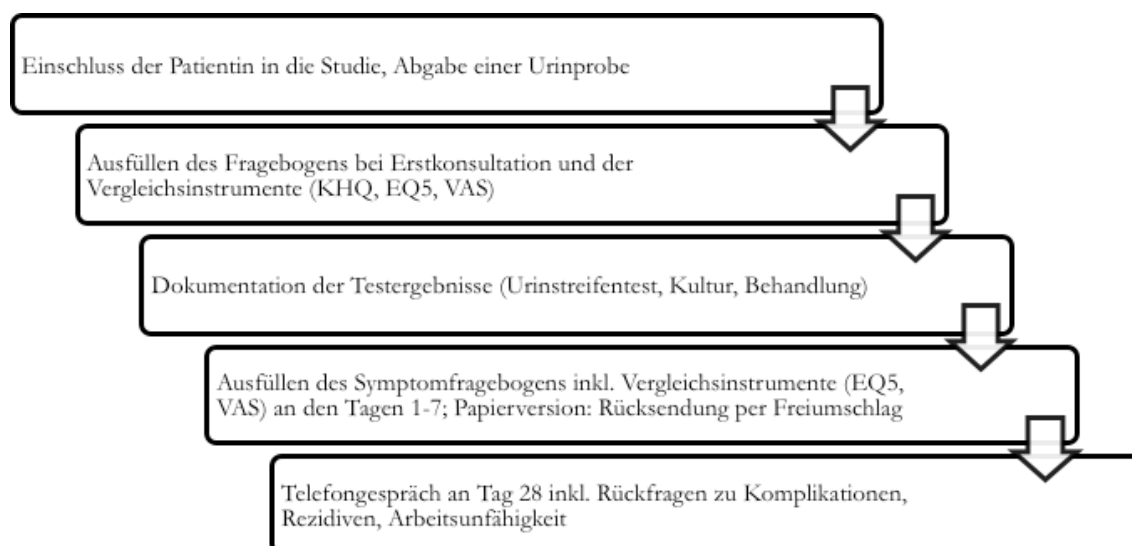


Abbildung 1: Ablauf der Studie in der Praxis

2.6 Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SAS. Die Auswertung der Beobachtungsdaten erfolgte deskriptiv nach absoluten und relativen Häufigkeiten. Als Gesamtbelastungsscore wurde der Mittelwert der Items 1-8 des Symptom-Fragebogens verwendet. Der Symptomverlauf wurde anhand des Gesamtbelastungsscores in Abhängigkeit der Variablen Keimnachweis in der Urinkultur, Schmerzmittel- und Antibiotika-Einnahme ausgewertet. Ein Vergleich des Gesamtbelastungsscores (Tag 0) von Frauen mit und ohne Antibiotika- oder Analgetika-Einnahme erfolgte mittels t-Test. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Symptomcores dieser Gruppen an den folgenden Beobachtungstagen. Als Maß für den Genesungsprozess der Patientinnen wurde für die Tage 1-7 jeweils ermittelt, wie viele Teilnehmerinnen Belastungswerte von „2“ (= ein wenig) nicht überschritten.

Zur Validierung des Symptomfragebogens wurde die Reliabilität über den Cronbachs-Alpha-Koeffizienten geprüft (zum Zeitpunkt T 0). Ferner erfolgte die Ermittlung der Konstruktvalidität des Patienten-Fragebogens. Dazu war die Analyse der Korrelationen mit bereits validierten Vergleichsinstrumenten vorgesehen. Der eingesetzte EQ-5D-5L sollte als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hohe Korrelationen mit dem Gesamtbelastungsscore des zu validierenden Symptom-Fragebogens aufweisen. Die Visuelle Analogskala zur Schmerzintensität sollte ebenfalls hoch mit der Gesamtskala des Patienten-Fragebogens korrelieren. Der KHQ weist hingegen Items (u. a. in der Subskala „Umgang mit Inkontinenz“) auf, für die eine niedrige Korrelation mit dem Erhebungsinstrument erwartet wurde.

2.7 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission

Für die Beobachtungsstudie/Validierungsstudie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen vor (No. 17/4/16).

Die Untersuchung erfolgte nach den Standards der Guten Wissenschaftlichen Praxis. Der teilnehmende Arzt verpflichtete sich u. a. zur gewissenhaften Datensammlung und Dokumentation, zur Aufklärung der teilnehmenden Patientinnen sowie zur Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Eine Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme war zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich. Die Patiententagebücher wurden mit einem Code versehen, der eine Zuordnung zur jeweiligen Patientin nicht zuließ. Die Daten aus der elektronischen Datenbank (Soziodemographie, Urinstreifentest, Urinkultur) wurden von der MFA in

einem Erhebungsbogen dokumentiert, der den gleichen Code wie die Fragebogensammlung trug. Sämtliche Patientendaten wurden vertraulich und pseudonymisiert (ohne Namen, Geburtsdatum, Nummerierung) behandelt. Den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend werden die studienbezogenen Daten in den Räumlichkeiten des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen unter Verschluss gehalten. Die eingehenden Daten habe ich in die elektronische Datenbank eingepflegt. Im Vorfeld wurde ich durch die Studienleitung hinsichtlich des gewissenhaften Umgangs mit den Daten unterrichtet. Ebenso wurde die getrennte Aufbewahrung von personenbezogenen Daten und Fragebögen thematisiert. Ich verpflichtete mich zur Verschwiegenheit durch Unterzeichnung einer entsprechenden Erklärung.

3 Ergebnisse

Nach einer Vorstellung der Stichprobe (siehe Kapitel 3.1) werden zunächst wichtige Kennzahlen für die Validität des Fragebogens präsentiert (siehe Kapitel 3.2). Dabei werden – unvermeidlich – auch schon Beobachtungsdaten aus der Hauptstudie einfließen, die dann ab Kapitel 3.3 ausführlich und im Kontext dargestellt werden.

3.1 Teilnehmende Praxen und Patientinnen

Insgesamt nahmen 18 von 295 eingeladenen Praxen (6 %) der Primärversorgung an der Studie teil; 131 Patientinnen wurden eingeschlossen. Aufgrund technischer Systemfehler und/oder unvollständiger Dateneingabe mussten nachträglich elf Patientinnen ausgeschlossen werden, sodass die endgültige Stichprobengröße bei 120 Patientinnen lag. Die Mehrheit der Teilnehmenden nutzte die Online-Version (87/120) und erhielt eine tägliche Erinnerung an das Ausfüllen des Studienmaterials. Der Zeitraum der Patientenrekrutierung betrug 19 Monate (November 2016 bis Mai 2018).

Das durchschnittliche Alter der Befragten lag bei 43,3 Jahren (SD 16,6). Gemäß den definierten Einschlusskriterien, wurden ausschließlich Frauen in die Studie eingeschlossen. Die jüngste Teilnehmerin war 18 Jahre, die älteste 78 Jahre. Ein Großteil der Befragten lebte in einer Partnerschaft; 62 % der Patientinnen waren berufstätig (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stichprobe

Charakteristika	n	%
Partnerschaft	92	77,3
Kinder	82	68,3
Berufstätigkeit	74	61,7
Schülerin	19	15,8
Rentnerin	16	13,3
Hausfrau	7	5,8
Arbeitslos	4	3,3

* Basis n = 120

3.2 Validität des Symptomfragebogens

3.2.1 Reliabilität des Symptomfragebogens

Die Antwortskala (1 = keine Beschwerden/Beeinträchtigungen bis 5 = sehr starke Beschwerden/Beeinträchtigungen) wurde in vollem Umfang ausgenutzt (Tabelle 2). Die Items sind zum Zeitpunkt T 0 annähernd symmetrisch verteilt. Für die Gesamtskala zum Zeitpunkt T 0 wurde ein Cronbach-Koeffizient Alpha von 0,86 ermittelt.

Tabelle 2: Gesamtskala

Item	Mean	SD	Median	Min	Max
Harndrang	3,37	1,06	3,00	1,00	5,00
Brennen b. Wasserlassen	2,75	1,34	3,00	1,00	5,00
Häufiges Wasserlassen	3,35	1,09	3,00	1,00	5,00
Schmerzen im UB	2,54	1,16	3,00	1,00	5,00
Harndrang	2,91	1,14	3,00	1,00	5,00
Brennen b. Wasserlassen	2,61	1,25	3,00	1,00	5,00
Häufiges Wasserlassen	2,96	1,20	3,00	1,00	5,00
Schmerzen im UB	2,40	1,14	2,00	1,00	5,00

* Basis n = 120

3.2.2 Konvergente und divergente Validität des Symptomfragebogens

Die konvergente Validität wurde durch Vergleich der Gesamtskala (Mittelwert der Items 1 bis 8) mit EQ5 und VAS Schmerz überprüft. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson lagen bei 0,43 (EQ5) und 0,54 (VAS).

Für die divergente Validität wurde durch Vergleich von Gesamtscore und Inkontinenzdomäne des KHQ ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,28 ermittelt.

3.3 Ergebnisse aus den Arztpraxen

3.3.1 Urinbefunde

Einen positiven Leukozytenbefund zeigten 92 % der Urinproben. In 81 % der Kulturen wurde mindestens ein Keim nachgewiesen (Tabelle 3). E. coli wurde in 77 % aller positiven Urinkulturen nachgewiesen; der Rest waren diverse Keime.

Tabelle 3: Urindiagnostik

	Basis	n	(%)
Leukozyten	118	108	91,5
Erythrozyten	118	103	87,3
Nitrit	111	26	23,4
Keimnachweis in UK	118	96	81,4
E. coli in UK _{gesamt}	120	74	61,7

Das Keimspektrum umfasste neben E. coli außerdem Enterococcus faecalis (8/96), Staphylococcus saprophyticus (5/96), Proteus mirabilis (2/96) sowie Acinetobacter baumannii (2/96).

Bezogen auf die Gesamtzahl aller diagnostizierten Keime reagierten 87 % (79/91) sensibel auf Fosfomycin, 93% (84/90) auf Ciprofloxacin, sowie 90 % (83/92) auf Nitrofurantoin. Die Resistenzrate von Cotrimoxazol war mit 24 % im Vergleich zu den o. g. Wirkstoffen am höchsten. Für das Hauptpathogen E. coli wurden die in Tabelle 4 dargestellten Resistenzraten ermittelt. 81 % (79/97) der Patientinnen, die einen HWI vermuteten, hatten eine positive Urinkultur.

Tabelle 4: Resistenzraten E. coli

	Basis	n	(%)
Fosfomycinn	74	0	0,0
Nitrofurantoin	73	1	1,4
Ciprofloxacin	71	4	5,6
Cotrimoxazol	73	14	19,2

3.3.2 Ärztliche Therapieentscheidung/-empfehlung

Eine antibiotische Therapie wurde 102 der 120 teilnehmenden Patientinnen verordnet, während Analgetika (14/120) zurückhaltend empfohlen wurden. Die Antibiotika-Verordnung stand nicht in eindeutigem Zusammenhang mit der Symptomstärke. Frauen, denen ein Antibiotikum verordnet wurde, hatten einen Gesamtscore von 2,93 bei Studieneinschluss; Frauen ohne Antibiotika-Rezept von 2,51 ($p = 0,070$). 38 % der Fosfomycin-Verordnungen waren mit dem (fehlerhaften) Hinweis einer erhöhten Trinkmenge verknüpft. Tabelle 5 veranschaulicht die ärztlichen Therapiestrategien.

Tabelle 5: Ärztliche Therapieempfehlungen

	Basis	n	(%)
Antibiotikum	117	102	87,2
Analgetikum	118	14	11,9
Trinkmenge	120	46	38,3
Phytopharmaka	120	7	5,8
Wärme _t	120	4	3,3

Leitliniengemäß wurden nur in etwa 60 % der Antibiotika-Verordnungen die Wirkstoffe Fosfomycin (56/102) und/oder Nitrofurantoin (9/102) rezeptiert (Abb. 2, Mittel der ersten Wahl in grün dargestellt). In Einzelfällen wurden Ofloxacin (3/102) und Levofloxacin (2/102) empfohlen. Die Verordnung mehrerer antibiotischer Substanzen kam im Einzelfall vor. Ob die Arzneistoffe zur simultanen Einnahme bestimmt waren, kann nicht sicher beurteilt werden. Von den 14 Analgetika-Empfehlungen war Ibuprofen das am häufigsten empfohlene Präparat (50 %). In Einzelfällen wurden Novaminsulfon, Butylscopolamin und Paracetamol rezeptiert.

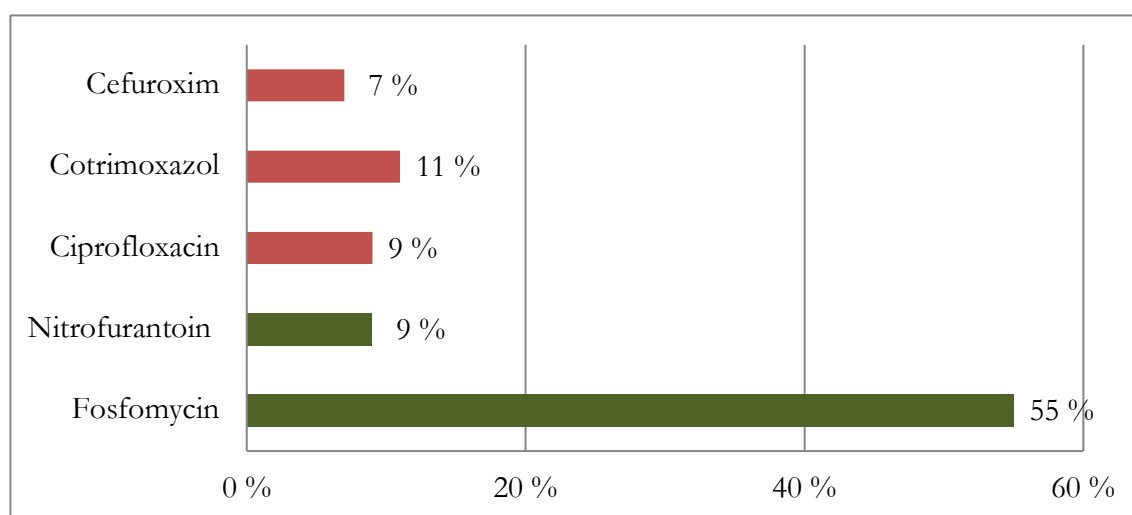


Abbildung 2: Die meistverordneten Antibiotika (*Basis n = 102)

3.4 Patientenangaben

3.4.1 Erstkonsultation

Die Erstkonsultation erfolgte in 78 % aller Fälle innerhalb einer Woche nach Symptombeginn, 10 % suchten nach 7-13 Tagen einen Arzt auf, 12 % nach einer Symptombdauer von ≥ 2 Wochen.

Tabelle 6 zeigt die Angaben der Patientinnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Mehr als 80 % vermuteten selbst einen Harnwegsinfekt hinter den Beschwerden. Fast 30 % der Befragten hatten bereits mindestens einen Harnwegsinfekt in der Vorgeschichte. Ein Viertel der Teilnehmerinnen berichtete über Allgemeinsymptome in Form von Fiebergefühl und/oder Schüttelfrost.

Tabelle 6: Einschätzung der Frauen

	n	(%)
Auffälliges Urinaussehen	73	61,3
Auffälliger Uringeruch	38	31,7
Allgemeinsymptome (Fieber)	30	25,0
Vermutung eines HWI	98	81,7
HWI in der Vorgeschichte	34	28,3
1-2 HWI in der Vorgeschichte	26	21,7
> 2 HWI in der Vorgeschichte	8	6,7

* Basis n = 120

3.4.2 Behandlung zu Hause

Nur 60 % (72/120) der Befragten nahmen bei einer Verordnungsrate von 87 % laut eigener Aussage tatsächlich ein Antibiotikum ein (Abb. 3). Fast jede zweite Frau (51/120) entschied sich zur Einnahme eines Schmerzmittels; etwa die Hälfte dieser Frauen (35/51) nahmen ein Antibiotikum ein. Während 13 % der Befragten ihren HWI ausschließlich analgetisch behandelten, verzichteten 27 % gänzlich auf eine antibiotische und/oder analgetische Therapie.

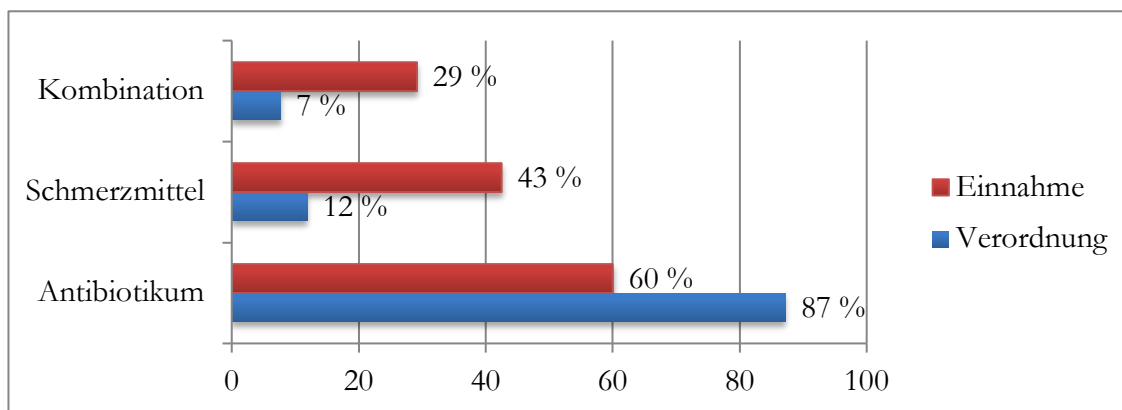


Abbildung 3: Ärztliche Verordnung und Einnahme durch die Patientin

3.4.3 Nachbeobachtung

103 Telefoninterviews wurden an Tag 28 nach Studieneinschluss geführt. Dabei berichteten 13 Patientinnen von wiederkehrenden Beschwerden; 6 von denen (46 %) nahmen initial ein Antibiotikum ein, während 12/13 Patientinnen ein Antibiotikum rezeptiert worden war. Eine Patientin entwickelte unter Therapie mit Fosfomycin eine Pyelonephritis (Tabelle 7), die mit Cefuroxim behandelt wurde.

Tabelle 7: Follow-up-Tag 28

Item	n	(%)
Rezidiv	13	12,6
Pyelonephritis	1	1,0
Rekonsultation)	15	14,6
Facharztkontakt	6	5,8
AU _{gesamt}	30	29,1

* Basis n = 103

3.5 Symptome und Symptomverlauf

Die dominierenden Symptome bei Erstkonsultation (T 0) waren Harndrang (3,37) und die (erhöhte) Frequenz des Wasserlassens (3,35). Dysurie (2,75) sowie suprapubische Schmerzen (2,54) waren vergleichsweise geringer ausgeprägt; gleiches gilt für die Stärke der Beeinträchtigung durch diese Beschwerden. Auf der Symptomskala wurden für jedes Item (1-4) höhere Belastungs-Werte als auf der Beeinträchtigungsskala (Items 5-8) erreicht (siehe Anhang 6.9). Ein Punktwert von 1 – entsprechend „keine Beschwerden“ – kam bei allen

Items (1-8) ebenso vor wie die Maximalpunktzahl von 5 Punkten (= sehr starke Beschwerden).

Die Gesamtbelastung, ermittelt als Gesamtbelastungsscore (Items 1-8), nahm im Verlauf der Beobachtungstage 0-7 kontinuierlich ab, besonders in den ersten Tagen (Tabelle 8). Bereits am vierten Beobachtungstag zeigten knapp 2/3 der Befragten keine oder geringe Symptome. Nach acht Beobachtungstagen unterschritten etwa 96 % der Patientinnen einen Gesamtbelastungswert von 2,0 (= „wenig“) (Tabelle 9).

Zwischen Patientinnen mit und ohne antibiotische Intervention bestand ein nahezu unterschiedsloser Symptomverlauf, wengleich die antibiotische Therapie den Symptomrückgang geringfügig zu beschleunigen schien. Auch die Variablen Schmerzmittel-Einnahme und Keimnachweis in einer Urinkultur wirkten sich vergleichbar auf den Verlauf des Harnwegsinfekts aus (Tabelle 8/Abb. 4).

Die Symptomstärke bei Studieneinschluss schien einen geringfügigen Einfluss auf die Therapieentscheidung der Patientinnen zu haben. Frauen, die ein Antibiotikum einnahmen, hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses einen Gesamtscore von 2,96; Frauen, die sich gegen ein Antibiotikum entschieden, von 2,71 ($p = 0,12$). Patientinnen, die Schmerzmittel nahmen, hatten im Schnitt 3,11 und diejenigen ohne Schmerzmittel 2,68 Punkte im Gesamtscore ($p = 0,0062$). Eine eindeutige Assoziation zwischen den Ergebnissen eines Urinstreifen-Tests und dem Einnahmeverhalten der Patientinnen ließ sich nicht nachweisen. Etwa 60 % (67/108) der Patientinnen mit positivem Leukozytenbefund und 40 % (4/10) mit negativem Befund nahmen ein Antibiotikum ein; vergleichbar mit Erythrozyten (62 % vs. 47 %) und Nitrit (69 % vs. 59 %). Ebenso wenig sahen wir einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Antibiotikums und dem Befund der laborchemisch untersuchten Urinkultur (63 % mit positiver Urinkultur vs. 55 % mit negativer Urinkultur).

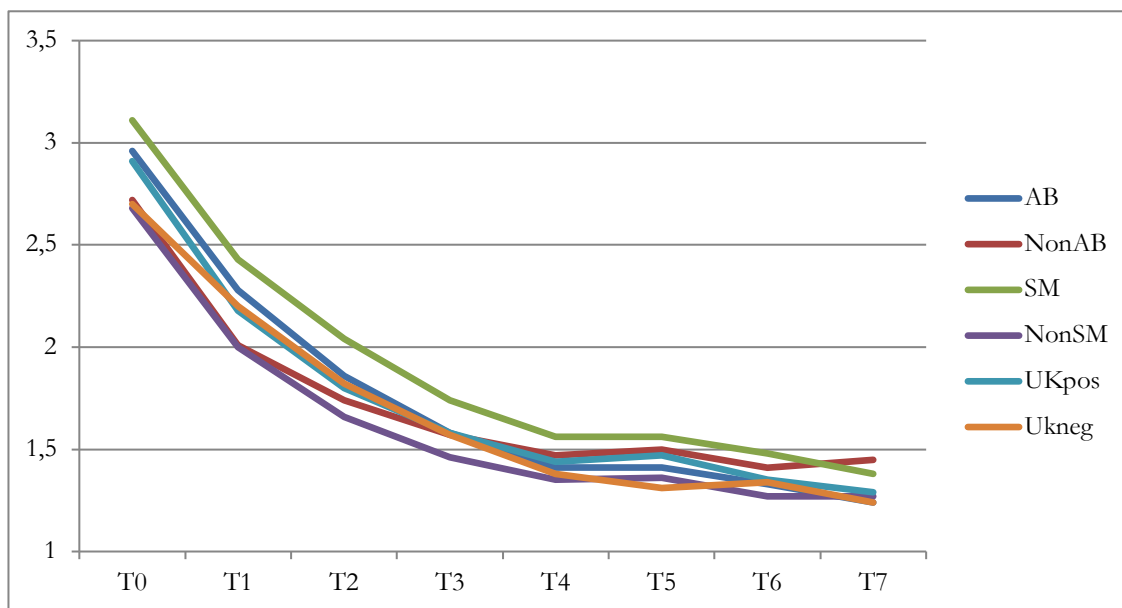


Abbildung 4: Gesamtbelastung im Vergleich (AB: Antibiotikum, SM: Schmerzmittel, UK: Urinkultur)

Tabelle 8: Mittelwert der Gesamtbelastung im Verlauf (T: Tag, AB: Antibiotikum, SM: Schmerzmittel, UK: Urinkultur)

	n	Gesamt	SD	AB	NonAB	SM	NonSM	UK _{pos}	UK _{neg}
T0	119	2,86	0,84	2,96	2,71	3,11	2,68	2,91	2,70
T1	112	2,18	0,81	2,28	2,01	2,43	2,00	2,18	2,20
T2	109	1,82	0,65	1,86	1,74	2,04	1,66	1,80	1,82
T3	108	1,58	0,61	1,58	1,57	1,74	1,46	1,58	1,57
T4	109	1,43	0,57	1,41	1,47	1,56	1,35	1,44	1,38
T5	108	1,45	0,64	1,42	1,50	1,56	1,36	1,47	1,31
T6	104	1,36	0,52	1,33	1,41	1,48	1,27	1,35	1,34
T7	66	1,31	0,53	1,24	1,45	1,48	1,27	1,29	1,24

Tabelle 9: Patientinnen mit Gesamtbelastungsscore < 2 im Beobachtungszeitraum

	n	%	Kumuliert
Tag1	7	6,1	6,1
Tag2	43	37,7	43,9
Tag3	22	19,3	63,2
Tag4	18	15,8	79,0
Tag5	14	12,3	91,2
Tag6	4	3,5	94,7
Tag7	1	0,9	95,6

* Basis n = 114

4 Diskussion

Die Zusammenschau von ärztlichen Behandlungsstrategien des unkomplizierten Harnwegsinfekts und die tatsächliche Behandlung durch die Patientinnen zu Hause, sowie der Symptomverlauf in der ambulanten Versorgung waren Gegenstand dieser Beobachtungsstudie. Im Rahmen der Studie wurde ein Instrument zur Erhebung der Beschwerden eines Harnwegsinfekts und der Belastung durch diese Beschwerden eingesetzt und validiert.

Zentrales Ergebnis ist eine Diskrepanz zwischen ärztlicher Verordnung und der tatsächlichen Behandlung. Ein nicht unerheblicher Teil der Patientinnen folgte gemäß eigenen Angaben nicht der ärztlichen Antibiotikaverordnung. Dahingegen wählten zahlreiche Patientinnen Schmerzmittel, die ärztlicherseits wiederum nur selten empfohlen wurden. Die Auswahl eines Antibiotikums durch die behandelnden Ärzte erfolgte in nur 2/3 der Fälle gemäß den gültigen Leitlinien. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Urinbefunden, der Symptombelastung und der Therapieentscheidung der Patientinnen für oder gegen eine antibiotische Therapie konnte nicht abgebildet werden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand jedoch zwischen der Einnahme eines Analgetikums und der Symptomstärke zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Einnahme eines Antibiotikums scheint den Symptomrückgang geringfügig zu beschleunigen. Insgesamt zeigte sich jedoch ein vergleichbarer Symptomverlauf mit und ohne antibiotische Behandlung bei ebenfalls vergleichbarer Rezidivhäufigkeit und geringer Komplikationsrate. Unabhängig von der Therapie wurde ein Großteil der Teilnehmerinnen im Beobachtungsintervall von acht Tagen beschwerdefrei.

Der Symptom-Fragebogen zeigt eine gute Reliabilität sowie eine jeweils zufriedenstellende konvergente und divergente Validität.

4.1 Ärztliche Verordnung und patientenindividuelle Therapieentscheidung

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt wird in der ambulanten Versorgung trotz Verfügbarkeit leitliniengerechter Behandlungsalternativen in Form von NSAR (DEGAM 2018) überwiegend antibiotisch therapiert. Die Antibiotikaverordnungsrate liegt in unserer Studie mit 87 % ähnlich hoch wie in vergleichbaren (internationalen) Studien (Holm et al. 2019). Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass für das Studienkollektiv unserer Beobachtungsstudie

strenge Ausschlusskriterien definiert wurden, sodass sogar von einer höheren Rate bezogen auf die Gesamtheit der Harnwegsinfekte auszugehen ist.

Eine Altersabhängigkeit der Antibiotikaverordnungen konnte nicht gezeigt werden, ebenso wenig ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Beschwerdeintensität und ärztlicher Antibiotikaverordnung. Symptomatische Therapieoptionen wurden ärztlicherseits selten ausgeschöpft.

Um Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken, ist nicht nur der zurückhaltende Einsatz antibiotischer Wirkstoffe bei milden Beschwerden wünschenswert, sondern auch die rationale Wirkstoffauswahl unter Berücksichtigung lokaler Resistenzraten. Ein leitliniengerechtes Vorgehen bei der Auswahl des Wirkstoffs erfolgte allerdings in nur etwas mehr als der Hälfte der Fälle – mehr als 1/3 der Verordnungen waren nicht leitliniengerecht. Dänischen Ärzten in der ambulanten Versorgung wurde kürzlich zwar eine mäßig-hohe Leitlinienadhärenz bescheinigt (Holm et al. 2019), insgesamt ist das Phänomen der Nicht-Berücksichtigung von Leitlinien-Empfehlungen jedoch keine Seltenheit (Hummers-Pradier et al. 2005; Llor et al. 2011). Leitliniengerecht war wiederum die Verordnung von Fosfomycin als am häufigsten verordneten Arzneistoff. Die getesteten *E. coli*-Isolate waren in ihrer Gesamtheit sensibel gegenüber dem Phosphonsäurederivat (siehe Kapitel 3.3). Auch in anderen Studien zeichnet sich Fosfomycin durch geringe Resistenzraten aus (Schmiedmann et al. 2012; Tandogdu und Wagenlehner 2016; Klingeberg et al. 2018). Durch einen intensiven Einsatz des Arzneistoffs droht jedoch ein sukzessiver Verlust der Sensitivität (Falagas et al. 2019). Das ehemalige Erstlinien-Antibiotikum Cotrimoxazol erreichte eine Verordnungsrate von 11 % und wurde damit häufiger verordnet als das leitliniengerechte Nitrofurantoin (9 %). Herauszuheben ist darüber hinaus, dass Trimethoprim als Monosubstanz in der ärztlichen Verordnungspraxis keine Rolle spielt. Dies überrascht insofern, als es in Deutschland zu den Mitteln der ersten Wahl in der Behandlung des Harnwegsinfektes zählt (DEGAM 2018) und international sogar zu den vorwiegend eingesetzten Substanzen (Fahey et al. 2003; Holm et al. 2019). Ein Erklärungsansatz dafür kann sein, dass in Deutschland häufig die früher etablierte, aktuell aber wegen schwerer allergischer Reaktionen nicht mehr empfohlene Kombination mit Sulfamethoxazol gewählt wird (Klingeberg et al. 2018).

Auch das oral unzureichend bioverfügbare und gegen Enterokokken unwirksame Cephalosporin Cefuroxim, zählt zu den oft verordneten Substanzen (7 %). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde das mittlerweile umstrittene Fluorchinolon Ciprofloxacin etwa jeder zehnten antibiotisch therapierten Patientin rezeptiert. Nebenwirkungsspektrum und Resis-

tenzgefahren reservieren die Gruppe der Gyrasehemmer jedoch für andere Infektionen wie z.B. Prostatitiden, Pyelonephritiden und Gonorrhoe (Hooton 2003; DEGAM 2018; Bader et al. 2019). Dies gilt auch für Ofloxacin, dessen Verwendung bei einer oft selbstlimitierenden, unkomplizierten Infektion kaum zu rechtfertigen sein dürfte.

Der ärztlichen Verordnung gegenüber steht die patientenindividuelle Therapieentscheidung. Aus vorausgehenden Untersuchungen ist bereits bekannt, dass Frauen nicht uneingeschränkt der ärztlichen Antibiotika-Verordnung folgen (Knottnerus et al. 2013b; Butler et al. 2015). Die vorliegende Studie bestätigt diese Beobachtung. Überraschend war v. a. das Ausmaß, insoweit nur etwa 2/3 der ärztlichen Antibiotika-Verordnungen durch die Patientinnen umgesetzt wurden. In der Selbstmedikation spielten, trotz fehlender ärztlicher Empfehlung, Analgetika eine wesentliche Rolle.

Grundsätzlich besteht ärztlicherseits die Möglichkeit der Antibiotika-Verordnung in Form einer sog. „Verzögerten Verschreibung“. Darunter ist die Mitgabe eines Antibiotika-Rezeptes zur Einlösung bei Beschwerdepersistenz und/oder -intensivierung zu verstehen – möglichst im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung mit der Patientin. Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung legen nahe, dass dem Großteil der niedergelassenen Ärzte dieses Vorgehen zwar bekannt ist, weniger als ein Drittel dieses Instrument jedoch regelmäßig einsetzt (Butler et al. 2015; Salm et al. 2018). Ob und/oder in welchem Umfang die Ärzte das Instrument der verzögerten Verschreibung im Rahmen der Beobachtungsstudie nutzten, ist unklar. Die ausgeprägte Therapie-Diskrepanz zwischen Arzt und Patient kann jedoch selbst unter Einbeziehung dieser Möglichkeit allenfalls relativiert werden, ein etwaiger Optimierungsbedarf der Arzt-Patienten-Beziehung bleibt zu vermuten.

4.2 Behandlungsstrategie und Symptomverlauf

Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien (Antibiotika/NSAR) wirkten sich jeweils ähnlich auf den Symptomverlauf aus, wenngleich Patientinnen unter antibiotischer Therapie geringfügig schneller symptomfrei wurden. Eine Symptom-Pronlongation unter antiinflammatorischer Therapie im Vergleich zum Antibiotikum zeigen auch randomisierte, kontrollierte Studien (Gágyor et al. 2015; Kronenberg et al. 2017; Vik et al. 2018). Die Symptome sind allerdings unabhängig von der Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums deutlich rückläufig (ähnlich Knottnerus et al. 2013). Die Entscheidung der Patientinnen zur Antibiotika-Einnahme stand – im Gegensatz zur Schmerzmitteleinnahme – nicht in Zusammenhang mit der subjektiv empfundenen Belastung durch die Beschwerden.

Patientinnen mit stärker ausgeprägten Beschwerden griffen allerdings häufiger zum Analgetikum.

Die Zahl komplizierter Verläufe und Rezidive war gering. Im Beobachtungszeitraum von 28 Tagen wurden eine Pylonephritis unter antibiotischer Therapie mit Fosfomycin/Cefuroxim sowie 13 Harnwegsinfekt-Rezidive registriert. Eine Häufung unter symptomatischer Therapie war in unserer Studie nicht zu beobachten. Vergleichbare Daten hinsichtlich Rezidiven und Pyelonephritiden berichteten Little (2010) und Moore et al. (2019). Besonderheit dieser Untersuchungen war, dass die Patientinnen selbst über die Einnahme und den Einnahmezeitpunkt eines Antibiotikums entscheiden konnten. Diese patientengeführte, individuelle Entscheidung könnte der Schlüssel zur Vermeidung vermehrter Komplikationen bei insgesamt restriktiverem Antibiotika-Einsatz sein (Moore et al. 2019). Andere kontrollierte Studien, die den Patientinnen diese individuelle Einflussnahme nicht gewährten, beschreiben eine höhere Zahl an Pyelonephritiden unter symptomatischer Therapie (Kronenberg et al. 2017; Vik et al. 2018).

4.3 Diagnostik in Praxis und Labor

Der Einschluss anhand typischer Symptome diente u. a. dem Ausklammern asymptomatischer Bakteriurien. Von 120 Teilnehmerinnen mit der klinischen Diagnose eines unkomplizierten Harnwegsinfekts zeigten ca. 80 % einen positiven Keimnachweis in der Urinkultur. Diese Zahl entspricht in etwa der Anzahl derjenigen, die vor ärztlicher Diagnose einen Harnwegsinfekt hinter den eigenen Beschwerden vermuteten (82 %). Den Patientinnen kann eine gute Fähigkeit zur Selbstdiagnose attestiert werden.

E. coli ist – vergleichbar mit ähnlichen nationalen Studien – mit Abstand der häufigste Erreger (75 %) (Schmiemann et al. 2012; Klingeberg et al. 2018). Die für die untersuchten *E. coli*-Isolate gemessenen Resistenzraten sind für die Mittel der ersten Wahl nach DEGAM-Leitlinie erfreulicherweise gering (Fosfomycin 0 %, Nitrofurantoin 1 %) und nahezu identisch mit aktuellen Daten zur nationalen Resistenzlage (Klingeberg et al. 2018). Die lokale Resistenzrate gegenüber der Wirkstoffkombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim liegt knapp unter 20 %. Unter der Voraussetzung einer Resistenzrate < 20 % gilt die Monosubstanz Trimethoprim als ein Mittel der Wahl, Resistenzraten zur Monosubstanz liegen jedoch wegen fehlender Berücksichtigung in der Studienplanung nicht vor. Gleiches gilt für die Resistenzraten gegenüber Cefuroxim.

Trotz der Identifizierung *E. coli* als Nitrit-bildendes Hauptpathogen war nur ein Viertel der mit Urinstreifentest untersuchten Urinproben Nitrit-positiv. Die Ursache für diesen

Befund kann u. U. durch Dokumentations- oder Ablesefehler seitens der Praxen begründet sein, außerdem kann der Befund von der Keimzahl und der Dauer der Infektion abhängen. Ein standardisierter Urinstreifentest war nicht vorgeschrieben. Da i. d. R. kein konzentrierter Morgenurin untersucht wurde, können im Einzelfall auch Verdünnungseffekte bei erhöhter Trinkmenge eine Rolle spielen. Um die Diagnostik möglichst nah an der Versorgungsrealität zu halten, wurden den Ärzten im Vorfeld keine einheitlichen Vorgaben zur Durchführung des Urinstreifentests auferlegt.

4.4 Validität des selbstentwickelten Fragebogens

Der in der Arbeitsgruppe entwickelte Fragebogen zeigt mit einem Cronbach-Koeffizienten Alpha von 0,86 eine gute Reliabilität der Items. Eine Korrelation der Items bzw. des Gesamtscores mit bewährten Instrumenten z. B. zur Schmerzerfassung zwischen 0,43 und 0,54 deutet eine zufriedenstellende konvergente Validität an. Die Korrelation von unter 0,30 mit dem KHQ, der ein anderes Beschwerdebild misst, lässt auf eine ebenfalls zufriedenstellende divergente Validität schließen.

Zwar existieren bereits Fragebögen, die hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften durchaus mit unserem Symptomfragebogen vergleichbar sind (Clayson et al. 2005; Alidjanov et al. 2015; Alidjanov et al. 2018), bezüglich ihrer Zweckmäßigkeit/Handhabbarkeit bestehen jedoch deutliche Nachteile gegenüber unserem Instrument. So ist z. B. der ACSS-Fragebogen (Acute Cystitis Symptom Score) mit 18 Items wesentlich umfangreicher und erfasst über die typische Symptomatik hinaus Fragen zu Differentialdiagnosen und Begleitumständen. Geeignet für die tägliche Praxis scheint der UTISA-Fragebogen (Clayson et al. 2005), der unser Instrument jedoch ebenfalls in der Itemanzahl übertrifft. Die Autoren sehen für ihren Fragebogen ferner ein regelmäßiges Ausfüllen im drei- und achtstündigen Intervall vor. Andere Fragebögen wurden wiederum gezielt für klinische Studien entwickelt und im Rahmen dieser validiert, einige beleuchten entweder die Symptomstärke oder die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität (Wild et al. 2005; Alidjanov et al. 2014; Alidjanov et al. 2015).

In Bezug auf Präzision und Praktikabilität sehen wir daher eindeutige Vorteile auf der Seite unseres Instruments. Mit nur acht Items erfasst es die für die Patientinnen besonders relevanten Faktoren (Holm et al. 2017), sowohl die Symptomstärke als auch die Beeinträchtigungen. Das Ausfüllen im 24-stündigen Intervall und die Möglichkeit zur digitalen Bearbeitung (siehe Anhang 6.1) machen unseren Fragebogen – bei zufriedenstellenden psychometrischen Eigenschaften – besonders anwenderfreundlich.

Daher dürfte sich der Fragebogen als valides Instrument sowohl für den Einsatz in Folgeprojekten, z. B. randomisierten kontrollierten Vergleichsstudien, aber auch als Diagnostikum eignen. Mit Hilfe des Symptomscores ließen sich in der Praxis tendenziell moderate Beschwerden von starken Symptomen unterscheiden. In der Folge könnte die Antibiotikaverordnung stärker als bisher symptomorientiert erfolgen, der Fragebogen als Entscheidungshilfe bei der Festlegung der Therapie im Arzt-Patienten-Dialog dienen. Eine Nutzung des Instruments im laufenden Praxisbetrieb ist denkbar und wünschenswert, um irrationale Antibiotikaverordnungen bei milden Beschwerden und/oder asymptomatischen Bakteriurien zu vermeiden.

4.5 Stärken und Schwächen der Untersuchung

Die Beobachtungsstudie lieferte prospektiv Daten zu Behandlung und Verlauf des unkomplizierten Harnwegsinfekts in der ambulanten Versorgung. Als Besonderheit bildet die Studie sowohl ärztliche Behandlungsstrategien ab, als auch patientenindividuelle Therapieentscheidungen. Patienten zu einer täglichen Berichterstattung über ihre Symptome zu motivieren ist eine besondere Herausforderung. Dies ist erfolgreich gelungen wie auch ein Follow-up mit dem Hauptaugenmerk auf Rezidivhäufigkeit und Komplikationen nach 28 Tagen.

Als diagnostischer Goldstandard wurde regelhaft das Keimspektrum anhand einer Urinkultur in einem zentralen Laboratorium untersucht. Lokale Resistenzraten uropathogener Keime gegenüber den Antibiotika Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Fosfomycin und Nitrofurantoin konnten zuverlässig bestimmt werden. Auf eine Resistenztestung gegenüber Cefuroxim wurde verzichtet, da Cephalosporine nicht als Standardpräparate zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfekten gelten. Da Cefuroxim jedoch entgegen der initialen Erwartungen zu den häufiger verordneten Arzneistoffen zählte, wären auch Resistenzdaten zu diesem Wirkstoff von Interesse gewesen, ebenso wie Daten zu Trimethoprim als Monosubstanz. Die Testung beider Wirkstoffe ist jedoch in der Studienplanung nicht berücksichtigt worden. Für die Urinuntersuchungen in Praxis und Labor wurde kein einheitlicher Standard definiert.

Die Studie war angelegt als Verlaufsbeobachtung inklusive Validierung eines selbstentwickelten Fragebogens. Der Umfang des durch die Patientin auszufüllenden Materials erhöhte sich gegenüber einer reinen Beobachtungsstudie durch die angestrebte Fragebogenvalidierung. Die Komplettierung der Fragebögen inkl. der Vergleichsinstrumente an acht aufeinanderfolgenden Tagen verlangte eine hohe Adhärenz der Teilnehmerinnen. Insbesonde-

re zum Zeitpunkt der Ersterhebung wurde mit dem KHQ ein umfangreiches Instrument integriert mit dem Ziel, die divergente Validität des Symptomfragebogens nachzuweisen. Retrospektiv hätte dieses Instrument auf wenige, für die Auswertung tatsächlich relevante Domänen gekürzt werden können. Qualitativ und zeitlich war die Studiendurchführung sowohl für die Probandinnen als auch für die Praxen durchaus anspruchsvoll. Daraus resultierend blieb die Stichprobengröße bereits bei Einschluss hinter den Erwartungen zurück und reduzierte sich darüber hinaus im Verlauf des achttägigen Beobachtungszeitraums. Um die Stichprobengröße bei geringen Einschluss-Zahlen zum Studienstart zu erhöhen, wurde zusätzlich zur ausschließlich webbasierten Version eine analoge Papierversion eingeführt. Die Daten sind daher – wenngleich inhaltlich identisch – über zwei verschiedene Medien erhoben worden.

Mit einer Nachrekrutierung zusätzlicher Praxen nach acht Monaten Studienlaufzeit und der Verlängerung des Studienzeitraums von geplanten 6 auf 19 Monate wurden weitere Schritte unternommen, um die Stichprobengröße zu erhöhen. Dennoch wurde die Zielgröße von etwa 200 Patientinnen zu Lasten der statistischen Aussagekraft verfehlt. Ein Vergleich der Daten mit Ergebnissen ähnlicher nationaler Studien – u. a. in Bezug auf die Häufigkeit von *E. coli* und die Antibiotikaverordnungsrate – legt eine gewisse Repräsentativität der Stichprobe nah (Schmiemann et al. 2012; Holm et al. 2019).

Mit der webbasierten Datenerhebung wurde ein innovativer Weg der Datenerfassung gewählt, der ein taggenaues Ausfüllen nahezu garantierte und elektronische Erinnerungen per Email oder SMS ermöglichte. Unsicherheiten bzgl. des Datenschutzes und die Selektion eines technisch affinen Patientenkollektivs mit Reduktion der Stichprobengröße könnten jedoch die Folge gewesen sein. Screeninglisten, die u.a. Gründe für eine Ablehnung der Studienteilnahme erfassen sollten, wurden ärztlicherseits nur unzuverlässig geführt, so dass auf eine Auswertung verzichtet wurde.

Die Stärke der Studie, den Symptomverlauf über die Zeit darzustellen und gleichzeitig die Validierung eines selbstentwickelten Fragebogens anzustreben, ist vermutlich durch den unvermeidbaren Mehraufwand konzeptionelle Schwäche zugleich.

In Folgeprojekten sollten die Validierung eines Datenerhebungsinstruments und die Verlaufsbeobachtung in getrennten Studien erfolgen, um den Aufwand für die Teilnehmerinnen geringer zu halten. Eine Verkürzung des Beobachtungszeitraums ist mit dem Ziel der Adhärenz-Optimierung u.U. als methodisch sinnvoll zu erachten. Das Angebot analoger und digitaler Datenerhebungsverfahren hat zur Verbesserung der Teilnehmeraten geführt.

Die gezielte Frage nach verzögerter Verschreibungstechnik als ärztlichem Instrument zur Reduktion von Antibiotikaeinnahmen wäre wünschenswert für die Datenauswertung gewesen, wurde aber aufgrund möglicher verzerrender Effekte vermieden. Aus gleichem Grund unterblieb auch die direkte Frage nach einer gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Patientin. Eine Bewertung des Arzt-Patientenverhältnisses durch die Patientin hätte jedoch rückblickend im abschließenden Telefoninterview erfolgen und gewinnbringend ausgewertet werden können.

Es soll noch einmal betont werden, dass das Studiendesign keinen Vergleich antibiotischer und nicht-antibiotischer Behandlungsformen erlaubt. Eine Aussage zu einer etwaigen Überlegenheit eines der unterschiedlichen Therapieregime ist daher nicht möglich. Dennoch untermauern die Beobachtungsdaten aus dem Praxisalltag Ergebnisse aus kontrollierten Studien, wonach Patientinnen auch ohne antibiotische Therapie adäquate Genesungschancen haben, ohne dass Rezidive oder Komplikationen gehäuft auftreten – und Patientinnen auch zu dieser Therapie bereit sind oder diese gar selbstständig forcieren.

4.6 Schlussfolgerungen für die Praxis

Eine unkomplizierte Infektion wie der Harnwegsinfekt wird bei einem ansonsten weitgehend gesunden Patientenkollektiv überwiegend antibiotisch und in einem erheblichen Umfang nicht leitliniengerecht behandelt. Das Risiko zunehmender Resistenzentwicklungen wird dadurch in Kauf genommen, obwohl symptomatische Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung stehen. Die zentrale Botschaft unserer Studie ist, dass Patientinnen durchaus empfänglich scheinen für nicht-antibiotische Therapiemaßnahmen; nicht wenige „verordnen“ sie sich sogar aktiv – von der ärztlichen Empfehlung abweichend. Die Patientenperspektive mit mutmaßlichem Wunsch nach nichtantibiotischen Therapien scheint selten Gegenstand des Arzt-Patienten-Gesprächs zu sein. In diesem Wissen liegt die Chance, den Harnwegsinfekt zukunftsorientiert restriktiver antibiotisch zu behandeln und symptomatischen Therapien – auch im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung mit den Patientinnen – Raum zu geben. Dabei kann auch das Instrument der verzögerten Verschreibung gewinnbringend eingesetzt werden.

Bei der Einschätzung der Infektionsschwere und damit auch bei der Abwägung der Therapiemöglichkeiten könnte der selbstentwickelte Symptom-Fragebogen der Arbeitsgruppe unterstützend zum Einsatz kommen. Eine gute Reliabilität sowie eine zufriedenstellende konvergente und divergente Validität empfehlen den Fragebogen als diagnostisches Werkzeug in der Praxis und für zukünftige randomisierte, doppelblinde Studien als zuverlässiges

Instrument zum Vergleich von Therapiekonzepten. So kann auch der Fragebogen in interventionellen Studien zukünftig dazu beitragen, (nicht-antibiotische) Therapieerfolge zu verifizieren und damit einer steigenden Resistenzentwicklung uropathogener Keime entgegenzuwirken.

4.7 Fazit

Die Gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patientin kann das Schlüsselinstrument sein, zukünftig unnötige Antibiotikaverwendungen zu limitieren. Ohne den unkomplizierten Harnwegsinfekt zu bagatellisieren, liegt für nicht-antibiotische Therapien mittlerweile eine beachtenswerte Evidenz vor. Ein geringer zeitlicher (individueller) Genesungsvorteil unter antibiotischer Therapie sollte – zumindest bei leichten bis mittelgradigen Beschwerden – im Regelfall keine Rechtfertigung sein für die Verschärfung des gesamtgesellschaftlichen Resistenzproblems. Auch wenn das Bewusstsein für dieses übergeordnete Problem nicht vorausgesetzt werden kann, scheinen die Patientinnen selbst – sicher auch aufgrund individueller Vorteile, z. B. durch Vermeidung von Nebenwirkungen – Nutzen und Risiko vor Einnahme eines Antibiotikums gewissenhaft abzuwägen. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie können behandelnde Ärzte zu einem restriktiveren Antibiotikaeinsatz motivieren – nicht nur aufgrund vergleichbarer Symptomverläufe und geringer Komplikationsraten, sondern auch – weil die Ausschöpfung nichtantibiotischer Maßnahmen oft dem Patientenwunsch entspricht. Idealerweise können die Studienergebnisse daher zu einer optimierten Arzt-Patienten-Beziehung beitragen und gleichzeitig – unter Betonung des geringen Evidenzlevels und geringer Stichprobengröße – ein weiterer Baustein im globalen Kampf gegen steigende Resistenzraten uropathogener Keime sein.

Darüber hinaus steht durch die Entwicklung und Validierung des Symptom-Fragebogens ein anwenderfreundliches Datenerhebungsinstrument in deutscher Sprache zur Verfügung, das künftig in der Praxis zur Differenzierung von schweren und leichten Infektionen genutzt sowie in randomisierten Studien eingesetzt werden kann.

5 Zusammenfassung

Zunehmende Resistenzentwicklungen uropathogener Keime erfordern einen rationalen Antibiotika-Einsatz in der Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfekts. Mittlerweile stehen leitliniengemäß neben antibiotischen Behandlungsstrategien auch symptomatische Therapie-Möglichkeiten mit NSAR zur Verfügung.

Inwieweit diese Möglichkeiten in der ärztlichen Praxis ausgeschöpft werden und ärztliche und tatsächliche Behandlung zu Hause übereinstimmen, ist nur unzureichend bekannt. Außerdem ist unklar, ob zwischen Behandlung und Symptomverlauf ein Zusammenhang besteht. Zur Beantwortung dieses Fragen ist u. a. ein zuverlässiger Symptomfragebogen wünschenswert. Ein solcher, von der Arbeitsgruppe entwickelter Fragebogen sollte auf Reliabilität sowie konvergente und divergente Validität untersucht werden.

Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden 120 Patientinnen mit unkompliziertem Harnwegsinfekt in 18 Praxen der Primärversorgung über acht Tage zu Symptomen, Beeinträchtigungen und Lebensqualität befragt. Die Stärke der Kardinalsymptome des Harnwegsinfekts (Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen, Unterbauschmerzen) konnten die Frauen im Symptomfragebogen auf einer fünfstufigen Antwortskala einschätzen. Urinbefunde und Behandlungsstrategien wurden anhand der Praxisdokumentation erhoben.

Ärztlicherseits wurde eine antibiotische Therapie bei 102 Patientinnen (87 %) verordnet. Nur 60 % (72/120) der Patientinnen nahmen nach eigener Aussage ein Antibiotikum ein. Obwohl selten ärztlicherseits empfohlen, entschieden sich 43 % der Befragten zur Einnahme eines Analgetikums. Frauen, die ein Antibiotikum einnahmen, hatten im Symptomfragebogen einen Gesamtscore von 2,96; Frauen ohne Antibiotikum von 2,71 ($p = 0,12$). Frauen, die ein Schmerzmittel einnahmen, hatten einen Score von durchschnittlich 3,11, Frauen ohne Analgetikum von 2,68 ($p = 0,0062$). Im Symptomverlauf zeigten sich zwischen Frauen mit und ohne Antibiotika-Einnahme keine Unterschiede. Dem entwickelten Datenerhebungsinstrument konnte eine ausgezeichnete Reliabilität (Cronbachs Alpha: 0,86) sowie eine zufriedenstellende konvergente Validität (Korrelationen von 0,43-0,54) und divergente Validität (Korrelation 0,28) attestiert werden.

Patientinnen sind durchaus empfänglich für nicht-antibiotische Therapiemaßnahmen. Auch die Erfahrung vieler Patientinnen in dieser Studie, dass eine symptomatische Behandlung zu einem schnellen Abklingen der Symptome führt, könnte Ärzte und andere Patientinnen zu einem restriktiveren Antibiotika-Einsatz motivieren. Mit dem entwickelten Symptomfragebogen steht in Zukunft ein valides Messinstrument in deutscher Sprache zur Verfügung.

6 Anhang

6.1 Ersterhebung



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

REGATA

Institut für Allgemeinmedizin

Allgemeine Angaben **Ersterhebung** Beschwerden Medikamente Lebensqualität Schmerzen KHQ

Seit wie vielen Tagen bestehen Ihre jetzigen Beschwerden?

Haben Sie heute (vermehrt) Ausfluss aus der Scheide? Ja Nein

Wie sieht Ihr Urin heute aus? klar trüb rötlich

Ist der Geruch des Urins heute auffällig? Ja Nein

Fühlen Sie sich fiebrig (Schüttelfrost, Frieren)? Ja Nein

Haben Sie aktuell Fieber (>38°C)? Ja Nein

Denken Sie, dass es sich bei Ihren Beschwerden um einen Harnwegsinfekt handelt? Ja Nein

Was glauben Sie, woher kommt der Harnwegsinfekt?

Hatten Sie in den letzten 6 Monaten einen/mehrere Harnwegsinfekt(e)? Wenn Ja, wie häufig? Nein 1x 2x >2x


Wann war der letzte Harnwegsinfekt?

Wie wurde der letzte Harnwegsinfekt behandelt?? mit Antibiotika ohne Antibiotika


[nächste Seite](#)

[Zurück zum Hauptmenü](#)

6.2 Symptom-Fragebogen



UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN



Institut für Allgemeinmedizin

Allgemeine Angaben
Ersterhebung
Beschwerden
Medikamente
Lebensqualität
Schmerzen
KHQ

Wie stark sind Ihre Beschwerden heute?

Harndrang	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Schmerzen beim Wasserlassen	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Häufiges Wasserlassen	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Schmerzen im Unterbauch	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark

Wie stark fühlen Sie sich heute durch Ihre Beschwerden beeinträchtigt?

Durch Harndrang	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Durch Schmerzen beim Wasserlassen	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Durch häufiges Wasserlassen	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark
Durch Schmerzen im Unterbauch	gar nicht	ein wenig	mäßig	stark	sehr stark

nächste Seite

Zurück zum Hauptmenü

6.3 EQ-5D-5L

Bitte kreuzen Sie bei den fünf folgenden Fragen jeweils **DIE** Antwort an , die **Ihren heutigen Gesundheitszustand** am besten beschreibt!

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe *keine* Probleme, herumzugehen
- Ich habe *leichte* Probleme, herumzugehen
- Ich habe *mäßige* Probleme, herumzugehen
- Ich habe *große* Probleme, herumzugehen
- Ich bin *nicht in der Lage*, herumzugehen

Für sich selbst sorgen

- Ich habe *keine* Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe *leichte* Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe *mäßige* Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe *große* Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin *nicht in der Lage*, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe *keine* Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe *leichte* Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe *mäßige* Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe *große* Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin *nicht in der Lage*, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen / Körperliche Beschwerden

- Ich habe *keine* Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe *leichte* Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe *mäßige* Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe *starke* Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe *extreme* Schmerzen oder Beschwerden

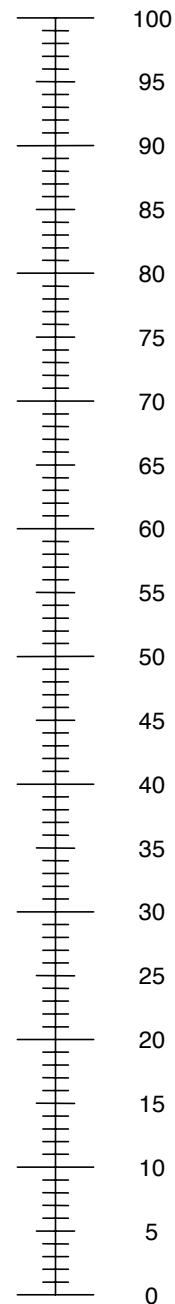
Angst / Niedergeschlagenheit

- Ich bin *nicht* ängstlich oder deprimiert
- Ich bin *ein wenig* ängstlich oder deprimiert
- Ich bin *mäßig* ängstlich oder deprimiert
- Ich bin *sehr* ängstlich oder deprimiert
- Ich bin *extrem* ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie
sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit,
die Sie sich
vorstellen können

6.4 Kings Health Questionnaire (KHQ)

Tab. 7a King's Fragebogen (deutsche Version)

<i>Name:</i>						
<i>Geburtsdatum:</i>		<i>Datum:</i>				
Erfassung der Lebensqualität King's Fragebogen						
1.	Wie würden Sie zurzeit Ihren allgemeinen Gesundheitszustand beschreiben?					
	1 sehr gut					
	2 gut					
	3 mittelmäßig					
	4 schlecht					
	5 sehr schlecht					
2.	Wie sehr wirkt sich Ihrer Meinung nach Ihr Blasenproblem auf Ihr Leben aus?					
	1 überhaupt nicht					
	2 ein wenig					
	3 mäßig					
	4 sehr					
Bitte kreuzen Sie an, wie sehr Sie in den folgenden Bereichen im Alltag durch Ihr Blasenproblem beeinträchtigt sind!						
<i>Einschränkungen im Alltag</i>		<i>überhaupt nicht</i>	<i>ein wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>	
3.	In welchem Ausmaß beeinträchtigt Sie Ihr Blasenproblem bei Ihren Aufgaben im Haushalt (z. B. Putzen, Einkaufen usw.)?	1	2	3	4	
4.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre berufliche Arbeit oder Ihre üblichen täglichen Aktivitäten außerhalb des Hauses?	1	2	3	4	
<i>körperliche/soziale Einschränkungen</i>		<i>überhaupt nicht</i>	<i>ein wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>	
5.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre körperlichen Aktivitäten (z. B. spazieren gehen, laufen, Sport, Gymnastik)?	1	2	3	4	
6.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre Fähigkeit zu reisen?	1	2	3	4	
7.	Schränkt Sie Ihr Blasenproblem im Kontakt mit Menschen ein?	1	2	3	4	
8.	Schränkt Ihr Blasenproblem Ihre Fähigkeit ein, Freunde zu treffen/zu besuchen?	1	2	3	4	
<i>persönliche Beziehungen</i>		<i>nicht zutreffend</i>	<i>überhaupt nicht</i>	<i>ein wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>
9.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre Beziehung zu Ihrem Partner?	0	1	2	3	4
10.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Sexualleben?	0	1	2	3	4
11.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Familienleben?	0	1	2	3	4
<i>Gefühlszustand</i>		<i>überhaupt nicht</i>	<i>ein wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>	
12.	Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems deprimiert?	1	2	3	4	
13.	Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems ängstlich oder nervös?	1	2	3	4	
14.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Selbstwertgefühl?	1	2	3	4	
<i>Schlaf/Energie</i>		<i>nie</i>	<i>manchmal</i>	<i>oft</i>	<i>immer</i>	
15.	Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihren Schlaf?	1	2	3	4	
16.	Fühlen Sie sich wegen Ihres Blasenproblems erschöpft/müde?	1	2	3	4	


(Forts.)

Tab. 7a Fortsetzung


<i>Umgang mit Inkontinenz</i>		<i>nie</i>	<i>manchmal</i>	<i>oft</i>	<i>immer</i>
17.	Tragen Sie Einlagen, um trocken zu bleiben?	1	2	3	4
18.	Achten Sie darauf, wie viel Flüssigkeit Sie trinken?	1	2	3	4
19.	Wechseln Sie Ihre Unterwäsche, wenn sie nass wird?	1	2	3	4
20.	Haben Sie Angst zu riechen?	1	2	3	4
21.	Ist Ihnen Ihr Blasenproblem peinlich?	1	2	3	4
Wir möchten gerne erfahren, welche Blasenprobleme Sie haben und wie sehr Sie diese beeinträchtigen.					
<i>Wie sehr belasten Sie folgende Probleme? Bitte Zutreffendes ankreuzen!</i>					
<i>überaktive Blase</i>		<i>nicht zutreffend</i>	<i>ein wenig</i>	<i>mäßig</i>	<i>sehr</i>
22.	Sehr oft zur Toilette gehen	0	1	2	3
23.	Nachts aufstehen, um Wasser zu lassen	0	1	2	3
24.	Starker und schwer kontrollierbarer Drang, Wasser zu lassen	0	1	2	3
25.	Unwillkürlicher Harnabgang, verbunden mit dem starken Drang, Wasser zu lassen	0	1	2	3
<i>Symptombelastung</i>					
26.	Unwillkürlicher Harnabgang bei körperlicher Aktivität, z. B. Husten, Niesen, Laufen	0	1	2	3
27.	Nächtliches Bettnässen	0	1	2	3
28.	Unwillkürlicher Harnabgang beim Geschlechtsverkehr	0	1	2	3
29.	Häufige Harnwegsentzündungen	0	1	2	3
30.	Blasenschmerzen	0	1	2	3
31.	Schwierigkeiten beim Wasserlassen	0	1	2	3
32.	Weitere Blasenprobleme Wenn ja, welche? _____	0	1	2	3

Vielen Dank!

6.5 Visuelle Analogskala Schmerz (VAS)



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**




Institut für Allgemeinmedizin

Allgemeine Angaben Ersterhebung Beschwerden Medikamente Lebensqualität **Schmerzen** KHQ

Visuelle Analogskala (VAS)

keine Schmerzen stärkste vorstellbare Schmerzen



[nächste Seite](#)

[Zurück zum Hauptmenü](#)

6.6 Ein- und Ausschlusskriterien

Version 1.0 11/2016

Pat. Code

Studie zum Verlauf des Harnwegsinfektes

Ein- und Ausschlusskriterien (vom Arzt auszufüllen)

Einschlusskriterien

- volljährige Patientin
- Harnwegsinfekt diagnostiziert

Ausschlusskriterien

- Pat. mit Zeichen einer komplizierten Infektion
- Symptome > 1 Woche
- chronischer Harnwegsinfekt
- Harnwegsinfekt in den letzten 2 Wochen
- aktuelle Antibiotikatherapie
- Dauerkatheter
- anatomische Besonderheiten der Niere oder der ableitenden Harnwege, z.B. Zystenniere
- Z.n. Operation der Harnwege
- Vorliegen einer Demenz
- Vorliegen einer schwerwiegenden chronischen Erkrankung
- mangelhafte Deutschkenntnisse
- Schwangerschaft



Datum und Unterschrift des Arztes

6.7 Ärztliches Informationsblatt zur Studie

Version: 11/2016

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

Institut für Allgemeinmedizin
Humboldtallee 38
37073 Göttingen
Tel. 0551-39 22638
Fax: 0551-39 9530
allgemeinmedizin@med.uni-goettingen.de

Ärztliches Informationsblatt zur Studie

**Der natürliche Verlauf des akuten Harnwegsinfektes -
eine Beobachtungsstudie in Praxen für Allgemeinmedizin und
Praxen für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

Hintergrund

Ein akuter Infekt der ableitenden Hamwege ist ein häufiger Grund für einen Arztbesuch. Niedergelassene Allgemeinmediziner und Gynäkologen sind die wichtigsten ärztlichen Ansprechpartner, wenn es darum geht, die quälende Symptomatik des Harnwegsinfektes effizient und nachhaltig zu behandeln. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegen diverse Antibiotika zwingen Wissenschaft und Praxis, therapeutische Alternativen zur antibiotischen Standardtherapie zu finden. Daten zum natürlichen Verlauf des unkomplizierten Harnwegsinfektes sind wichtig und hilfreich für eine zukunftsorientierte effektive Therapie. Diese Studie wird von dem Institut für Allgemeinmedizin und zwei Doktorandinnen der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Studiendesign

Die Untersuchung ist eine prospektive Beobachtungsstudie in Niedersachsen und Sachsen.

Datenerhebung

Folgende Daten sollen erhoben werden:

- Anamnestische Patientendaten (Alter, Symptome, Diagnose, Zystitis in der Vorgeschichte, Dauermedikation)
- Intensität und Dauer der typischen Symptome
- Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten
- Medikamentöse Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes
- Ergebnisse eines Urinesteststreifens sowie einer Urinkultur
- Art der Behandlung des durchführenden Arztes (symptomatisch, antibiotisch, kombiniert).

Dazu füllen die Patientinnen eigenständig die Angaben zu Symptomen, Einschränkungen im Alltag etc. aus - und zwar am Tag des Einschlusses in die Studie und an den sieben Folgetagen. Dies geschieht am heimischen Computer, oder am Smartphone (elektronisches Symptomtagebuch). In einem abschließenden Telefonanruf durch das Studienteam nach 28 Tagen werden Daten zu komplizierten Verläufen und möglichen Rezidiven erhoben.

Version: 11/2016

Einschlusskriterien

Teilnehmen können volljährige Frauen, die sich mit mindestens einem Leitsymptom des unkomplizierten Harnwegsinfektes in der Primärversorgung vorstellen und bei denen ein Harnwegsinfekt diagnostiziert wird. Nach ausführlicher Information durch die zuständige MFA werden sie – ihr Einverständnis vorausgesetzt – in die Studie aufgenommen. Dazu ist die Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung obligat.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie sind Patientinnen, die Zeichen einer komplizierten Infektion zeigen (Temperatur > 38°C, Schmerzen bei renaler Perkussion etc.), schwangere Frauen, Patientinnen mit chronischen Harnwegsinfektionen, mit funktionellen oder anatomischen Besonderheiten, immunsupprimierte Patientinnen, Patientinnen mit Nierensteinen oder Zystennieren sowie bei Zustand nach Harnwegsoperationen oder Niereninsuffizienz, bei Vorliegen einer Demenz oder anderen schwerwiegenden chronischen Erkrankungen.

Ablauf der Studie in der Praxis

Patientinnen mit Verdacht auf einen akuten Harnwegsinfekt werden durch Sie über die Studie informiert und ggf. in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen der Erstkonsultation werden anamnestische Daten erhoben (u.a. akutes Beschwerdebild und Zystitis in der Vorgeschichte). Die Patientin wird gebeten, eine Urinprobe abzugeben. Aus dieser Urinprobe werden ein Urinstreifentest und eine Urinkultur inkl. Antibiotogramm angelegt.

Zu Ihren Aufgaben gehören die Beratung der Patientin, sowie die Dokumentation aller studienrelevanten Patienteninformationen anhand eines kurzen Erhebungsbogens.

Die Patientin erhält nach schriftlicher Einverständniserklärung ihre persönlichen Zugangsdaten für das elektronische Symptomtagebuch, das über das Internet am heimischen Computer ausgefüllt werden kann. Sie wird gebeten, den Schweregrad ihrer Beschwerden im Symptomtagebuch über die Dauer von sieben Tagen einzuschätzen. Nach 28 Tagen wird die Patientin durch das Studienteam der UMG einmalig telefonisch kontaktiert und über Rezidivhäufigkeit, Zahl der Antibiotikagaben u.a. befragt.

Datenschutz

Die Untersuchung erfolgt nach den Standards der Guten Wissenschaftlichen Praxis. Sämtliche Daten werden vertraulich und pseudonymisiert (ohne Namen, Geburtsdatum, Nummerierung) behandelt. Ein Rückschluss auf die entsprechende Person ist dadurch nicht möglich. Den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend werden die studienbezogenen Daten in den Räumlichkeiten des Instituts für Allgemeinmedizin der UMG unter Verschluss verwaltet und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke genutzt. Die eingehenden Daten werden durch die Doktorandinnen in die elektronische Datenbank eingepflegt. Im Vorfeld werden die Doktorandinnen durch die Studienleitung hinsichtlich des gewissenhaften Umgangs mit den Daten unterrichtet. Ebenso wird die getrennte Aufbewahrung von personenbezogenen Daten und Symptomtagebüchern thematisiert. Die Doktorandinnen verpflichten sich zur Verschwiegenheit durch Unter-

Version: 11/2016

3

zeichnung einer entsprechenden Erklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer: DOK_110_2016).

Aufwandsentschädigung

Für Ihre Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 50€ pro eingebundener Patientin; die durchführende MFA erhält 20€ pro eingebundener Patientin. Die Patientinnen erhalten 20€ für Ihren Aufwand für die Studie.

Für Ihre kollegiale Unterstützung danken wir Ihnen.

6.8 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsmedizin Göttingen
 Georg-August-Universität
 Humboldtallee 38
 37073 Göttingen
 Tel.: 0551. 39-22838

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
 GÖTTINGEN **UMG**

Patienteninformation zur Studie:

Der natürliche Verlauf des akuten Harnwegsinfektes eine Beobachtungsstudie in Praxen für Allgemeinmedizin und Praxen für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Sehr geehrte Patientin,

wir laden Sie herzlich ein zur Teilnahme an einer Studie zum akuten Harnwegsinfekt ein. Mit diesem Informationsblatt möchten wir Sie über die Bedeutung und den Ablauf der Studie informieren.

Der akute, unkomplizierte Harnwegsinfekt ist eine häufige Erkrankung. Ziel dieser Studie ist, den Symptomverlauf und die damit verbundenen Beeinträchtigungen aus Sicht der Betroffenen eine Woche lang zu erfahren, einschließlich der Ergebnisse einer Urinkultur.

Zum Ablauf

Nach einer Untersuchung und Abgabe einer Urinprobe zur weiteren Untersuchung (Urinstreifenfest und Urinkultur) werden Sie einen nur für Sie persönlich gültigen Zugangs-Code für einen Fragebogen auf einer Internet-Seite erhalten. Wir nennen das auch „elektronisches Symptomtagebuch“ oder noch einfacher: **E-Tagebuch**. Wenn Sie auf Ihrem Computer die Internet-Seite und Ihren Code eingeben, gelangen Sie zu einem Fragebogen, der bequem auszufüllen ist. Wir werden Sie täglich daran erinnern, in diesem Tagebuch die Fragen zu Ihren Beschwerden, Einschränkungen im Alltag sowie die Art der Behandlung zu dokumentieren. Wir werden Sie täglich über 7 Tage fragen, ob Sie mit einem Antibiotikum, symptomatisch (z.B. mit einem Schmerzmittel), oder einer Kombination aus beiden behandelt werden und wie sich Ihre Beschwerden im Verlauf verbessern. Nach 28 Tagen werden wir Sie dann einmalig telefonisch kontaktieren, und fragen, ob Sie sich vollständig erholt haben. Die Anrufe werden nur von den Mitgliedern der Studiengruppe durchgeführt. Diese unterstehen der Schweigepflicht.

Alle erhobenen Daten werden verschlüsselt, damit keine Zuordnung zu Ihrer Person stattfindet. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre. Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Sie können Ihr Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.

Teilnehmen können volljährige Frauen, bei denen von ihr behandelnder Arzt einen unkomplizierten Harnwegsinfekt diagnostiziert hat. Gemeinsam mit Ihrem Arzt können Sie entscheiden, ob eine Studienteilnahme für Sie infrage kommt.

Von der Studie **ausgeschlossen** sind Patientinnen, die Zeichen einer komplizierten Infektion (z.B. Fieber) haben, schwangere Frauen, Patientinnen mit chronischen Harnwegsinfektionen, mit Besonderheiten im harnableitenden System (z.B. nach Operationen), immungeschwächte Patientinnen sowie solche mit anderen schwerwiegenden chronischen Erkrankungen.

Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie einen wichtigen Beitrag zu einer zukunftsorientierten, effektiven Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes.

Wie freuen uns darauf, Sie in dieser Studie begrüßen zu dürfen!

Version: 01/11.2016

6.9 Statistische Kennwerte: Validierung

Tabelle A1: Konvergente und divergente Validität

Item	n	Mean	SD	Min	Max
Gesamtscore Tag0	119	2,86	0,84	1,00	4,50
Symptomskala Tag0	119	3,00	0,84	1,00	5,00
Beeinträchtigungsskala Tag0	119	2,72	0,90	1,00	4,50
EQ5 Tag0	117	1,77	0,54	1,00	3,60
VAS Schmerz Tag0	112	40,64	23,82	1,00	90,00
KHQ Inkontinenz Tag0	119	2,34	0,64	1,00	3,80

7 Literaturverzeichnis

Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Friede T, Wegscheider K, Moore M, Gágyor I (2018): Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complement Altern Med* 18, 203

Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM (2014): New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 92, 230–236

Alidjanov JF, Pilatz A, Abdufattaev UA, Wiltink J, Weidner W, Naber KG, Wagenlehner F (2015): Deutsche Validierung des „Acute Cystitis Symptom Score“. *Urol Ausg A* 54, 1269–1276

Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FME (2018): Reevaluation of the acute cystitis symptom score, a self-reporting questionnaire. Part I. Development, diagnosis and differential diagnosis. *Antibiotics (Basel)* 7, 1

Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA (2019): Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 132, 1-17

Bjelic-Radisic V, Dorfer M, Tamussino K, Greimel E (2005): Psychometric properties and validation of the german-language king's health questionnaire in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 24, 63–68

Butler CC, Dunstan F, Heginbothom M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, Howe R, Palmer S, Howard A (2007): Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract* 57, 785–792

Butler CC, Hawking MKD, Quigley A, McNulty CAM (2015): Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract* 65, e702-707

Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, Mereu L, Tateo S, Malossini G, Selli C, Bartoletti R (2015): Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 61, 1655–1661

Christiaens TCM, 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* 52, 729–734

- Clayson D, Wild D, Doll H, Keating K, Gondek K (2005): Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire. *BJU Int* 96, 350–359
- Colgan R, Williams M (2011): Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 84, 771–776
- Dadzie I, Quansah E, Puopelle Dakorah M, Abiade V, Takyi-Amuah E, Adusei R (2019): The Effectiveness of Dipstick for the Detection of Urinary Tract Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019, 1-6
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (2018): Brennen beim Wasserlassen, S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen, AWMF-Register-Nr. 053-001, DEGAM-Leitlinie Nr.1. <https://www.degam.de>; abgerufen am 24.01.20
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (2017): Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Interdisziplinäre S3 Leitlinie; AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf; abgerufen am 24.01.20
- Devillé WLJM, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DAWM, Bouter LM (2004): The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 4, 4
- Fahey T, Webb E, Montgomery AA, Heyderman RS (2003): Clinical management of urinary tract infection in women: a prospective cohort study. *Fam Pract* 20, 1–6
- Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ (2019): Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int J Antimicrob Agents* 53, 22–28
- Foxman B (2003): Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 49, 53–70
- Foxman B (2010): The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 7, 653–660
- 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* 351, h6544
- Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar 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* 11, 78

- Heytens S, De Sutter A, De Backer D, Verschraegen G, Christiaens T (2011): Cystitis: symptomatology in women with suspected uncomplicated urinary tract infection. *J Womens Health* 20, 1117–1121
- Hinz A, Klaiberg A, Brähler E, König H-H (2006): The Quality of Life Questionnaire EQ-5D: modelling and norm values for the general population. *Psychother Psychosom Med Psychol* 56, 42–48
- Holm A, Cordoba G, Siersma V, Brodersen J (2017): Development and validation of a condition-specific diary to measure severity, bothersomeness and impact on daily activities for patients with acute urinary tract infection in primary care. *Health Qual Life Outcomes* 15, 57
- Holm A, Cordoba G, Aabenhus R (2019): Prescription of antibiotics for urinary tract infection in general practice in Denmark. *Scand J Prim Health Care* 37, 83–89
- Hooton TM (2003): Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 22, 65–72
- Hummers-Pradier E, Ohse AM, Koch M, Heizmann WR, Kochen MM (2005): Management of urinary tract infections in female general practice patients. *Fam Pract* 22, 71–77
- Kahlmeter G (2003): An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the eco.sens project. *J Antimicrob Chemother* 51, 69–76
- Klingeberg A, Noll I, Willrich N, Feig M, Emrich D, Zill E, Krenz-Weinreich A, Kalka-Moll W, Oberdorfer K, Schmiemann G, Eckmanns T (2018): Antibiotic-Resistant *E. coli* in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int* 115, 494–500
- Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G (2013a): Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med* 11, 442–451
- Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G (2013b): Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 14, 71
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, Helbig S, Vahlen-sieck W, Naber K, Schmiemann G, Wagenlehner FM (2018): The 2017 Update of the german clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. part II: therapy and prevention. *Urol Int* 100, 271–278

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. *Urol Ausg A* 58, 1019-1028

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* 359, j4784

Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P, UTIS team (2010): Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 340, c279

Lindbäck H, Lindbäck J, Melhus Å (2017): Inadequate adherence to Swedish guidelines for uncomplicated lower urinary tract infections among adults in general practice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 125, 816–821

Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Mullee M, Moore MV (2010): Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 340, b5633

Llor C, Rabanaque G, López A, Cots JM (2011): The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor. *Fam Pract* 28, 294–299

Lugtenberg M, Burgers JS, Zegers-van Schaick JM, Westert GP (2010): Guidelines on uncomplicated urinary tract infections are difficult to follow: perceived barriers and suggested interventions. *BMC Fam Pract* 11, 51

Moore M, Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L, Maishman T, Galanopoulou A, Flower A, Eyles C, et al. (2019): Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect Dis* 25, 973-980

Naber KG (2014): Neue Aspekte zur Diagnose und Therapie der unkomplizierten Zystitis. *Urol Ausg A* 53, 1489–1494

Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, et al. (2019): Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 68, e83-e110

- Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T (2012): Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland: Vier Jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 1370–1376
- Petersen I, Hayward AC, SACAR Surveillance Subgroup (2007): Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 60, i43-47
- Salm F, Schneider S, Schmücker K, Petruschke I, Kramer TS, Hanke R, Schröder C, Heintze C, Schwantes U, Gastmeier P, et al. (2018): Antibiotic prescribing behavior among general practitioners - a questionnaire-based study in Germany. *BMC Infect Dis* 18, 208
- Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J (2012): Resistance profiles of urinary tract infections in general practice-an observational study. *BMC Urol* 12, 33
- Shallcross L, Beckley N, Rait G, Hayward A, Petersen I (2017): Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother* 72, 1818–1824
- Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W (2016): Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35, 1363–1369
- Tandogdu Z, Wagenlehner FME (2016): Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 29, 73–79
- Vik I, Bollestad M, Grude N, Bærheim A, Damsgaard E, Neumark T, Bjerrum L, Cordoba G, Olsen IC, Lindbæk M (2018): Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 15, e1002569
- 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 uncomplicated urinary tract infections in women: A double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol Int* 101, 327–336
- Wagenlehner FME, Naber KG (2012): Prescribing behavior in urinary tract infection: inadequate implementation of guidelines in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 109, 876–877
- Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P (2019): Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* 300, 821–828
- Wild DJ, Clayson DJ, Keating K, Gondek K (2005): Validation of a patient-administered questionnaire to measure the activity impairment experienced by women with uncomplicated urinary tract infection: the activity impairment assessment (AIA). *Health Qual Life Outcomes* 3, 42

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wolfgang Himmel und Prof. Dr. Ildikó Gagyor für die Überlassung des Themas, die stets vorbildliche Betreuung dieser Promotion sowie die eindrückliche Bereicherung meines persönlichen Lebensweges. Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Katrin Rentzsch für die exzellente statistische Beratung, ebenso wie Prof. Dr. Lutz Trojan für das Einbringen seiner urologischen Expertise.

Danken möchte ich ebenso Hannelore Schneider-Rudt, Studienassistentin am Institut für Allgemeinmedizin, für die umfangreiche Unterstützung bei der Studienplanung. Einen großen Anteil an der Datenerhebung haben die teilnehmenden Ärzte und MFA – auch ihnen gilt mein herzlicher Dank.