



KASSENÄRZTLICHE  
BUNDESVEREINIGUNG

---

# MEDIKATIONSKATALOG

ANTIBIOTIKATHERAPIE BEI INFEKTIONEN DER HARNWEGE

DEZERNAT ÄRZTLICHE UND  
VERANLASSTE LEISTUNGEN

VERSION 1.0

# INHALT

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<hr/>		
<b>2</b>	<b>ÜBERSICHT: EINTEILUNG DER WIRKSTOFFE</b>	<b>6</b>
<hr/>		
<b>3</b>	<b>ENTSCHEIDUNGSBAUM</b>	<b>15</b>
<hr/>		
<b>4</b>	<b>AUFBEREITUNG DER EVIDENZ</b>	<b>17</b>
4.1	Leitlinien	17
4.1.1	Verwendete Leitlinien	17
4.1.2	Ergebnisse	17
4.1.2.1	S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (1)	17
4.1.2.2	Leitlinien der European Association of Urology (2)	25
4.2	Arzneiverordnungen der AkdÄ (4)	28
4.3	IQWiG-Abschlussberichte	30
4.4	Therapiehinweise des G-BA	30
4.5	G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung	30
4.6	G-BA-Beschlüsse zum Disease-Management-Programm	30
4.7	Cochrane Reviews	30
4.8	WirkstoffAktuell	31
4.8.1	WirkstoffAktuell Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (5)	31
4.9	atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank	34
4.10	Sonstiges	41
4.10.1	Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 6 SGB V	41
4.10.2	Verordnungsfähigkeit nach Arzneimittel-Richtlinie	41
4.10.2.1	Anlage I (Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel) (9)	41
4.10.2.2	Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) (10)	41
4.10.3	PRISCUS-Liste (11)	41
4.10.4	Rote-Hand-Briefe	42
4.10.4.1	Tavanic® (Levofloxacin) und Generika	42
4.10.4.2	Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen	42
4.10.4.3	Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen	43
4.10.4.4	Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation /-insuffizienz	44
4.10.4.5	Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonhaltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen	45
<hr/>		
<b>5</b>	<b>GESAMTFAZIT</b>	<b>46</b>
5.1	Akute unkomplizierte Zystitis	47
5.2	Akute unkomplizierte Pyelonephritis	69
<hr/>		
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>84</b>

---

<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>86</b>

---

# 1 EINLEITUNG

Der Medikationskatalog der KBV unterstützt Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei einer evidenzbasierten, sicheren und wirtschaftlichen Verordnung von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen. Es handelt sich hierbei um Empfehlungen; die freie Therapieentscheidung im Einzelfall bleibt unberührt. Über die Verordnungssoftware erhalten sie Hinweise, ob ein ausgewählter Wirkstoff als Standardwirkstoff, Reservewirkstoff oder als nachrangig zu verordnender Wirkstoff bewertet wird. Bei der Verordnung von Fosfomycin beispielsweise erscheint der Hinweis, dass es sich um einen Standardwirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis handelt. Ziel ist, dass die Ärztin / der Arzt den überwiegenden Anteil der Verordnungen entsprechend der Empfehlungen aus dem Medikationskatalog tätigt.

Der Medikationskatalog zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen bewertet die oralen Arzneimittel, die bei den Indikationen unkomplizierte Zystitis und unkomplizierte Pyelonephritis bei Erwachsenen im ambulanten Bereich primär eingesetzt werden. Besondere Populationen wie Kinder und ältere Patienten werden nicht berücksichtigt. Die genannten Indikationen akute unkomplizierte Zystitis und akute unkomplizierte Pyelonephritis werden analog zu der S3-Leitlinie getrennt dargestellt. Hieraus ergeben sich unterschiedliche Empfehlungen für die einzelnen Wirkstoffe. Antibiotika, die beispielsweise nur injiziert werden können oder aufgrund des Schweregrades bei Behandlung der Erkrankung im stationären Bereich eingesetzt werden, werden im Medikationskatalog nicht berücksichtigt und auch nicht über die Verordnungssoftware gesteuert.

Der Evidenzbewertung liegt die relevante Leitlinie (S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, Aktualisierung 2024), die Publikation Arzneiverordnungen sowie Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung gemäß Paragraf 35a SGB V, Beschlüsse des G-BA zum Disease-Management-Programm, Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Cochrane Reviews, die Publikation WirkstoffAktuell der KBV und die Bewertungen der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm® zu Grunde. Die Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die PRISCUS-Liste und Rote-Hand-Briefe sind ebenfalls berücksichtigt.

Anhand der oben genannten Evidenzbewertungen wurde geprüft, welche Wirkstoffe, die zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Harnwegsinfektionen zugelassen sind, als „Standard“, „Reserve“ oder als „nachrangig oder nicht empfohlen“ eingestuft werden können. Basis dieser Bewertung sind jeweils die berücksichtigten Leitlinien, in denen jedoch teilweise keine Abstufungen zwischen den zur Verfügung stehenden Wirkstoffgruppen und überwiegend auch nicht zwischen den Wirkstoffen einer Wirkstoffgruppe gemacht werden. Aufbauend auf den Leitlinien erfolgt eine differenzierte Bewertung auf Basis der oben genannten Quellen, wobei insbesondere den Beschlüssen des G-BA sowie der AM-RL und ihren Anlagen ein hoher Stellenwert zukommt, da diese für die Vertragsärzteschaft verbindlich sind.

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten zur Behandlung der jeweiligen Erkrankung in Frage kommen („Antibiotika der ersten Wahl“). Die Kategorie „Reserve“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die Standardwirkstoffe nicht oder weniger gut geeignet sind („Alternativen“, „Antibiotika der zweiten Wahl“). Beispiel hierfür ist Cotrimoxazol als Reservewirkstoff zur Behandlung einer unkomplizierten Zystitis, wenn Fosfomycin nicht in Frage kommt. Der letzten Kategorie „Nachrangige oder nicht empfohlene Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hier sind sowohl Wirkstoffe zusammengefasst, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile bieten und in besonderen Fällen eingesetzt werden können

(„nachrangig zu verordnen“) als auch Wirkstoffe, die in der entsprechenden Indikation zwar zugelassen sind, für die aber keine Behandlungsempfehlungen vorliegen, die keinen therapeutischen Stellenwert besitzen oder von denen sogar abgeraten wird („nicht empfohlen“). Da die Behandlungssituation und Therapieentscheidung im Einzelfall von vielen unterschiedlichen Einfluss- und Entscheidungsfaktoren abhängen können, wird die Kategorie „Nachrangig oder nicht empfohlene Wirkstoffe“ nicht weiter in die beiden genannten Subgruppen unterteilt.

Unter 2. „Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe in der Therapie der Harnwegsinfektionen“ findet sich zunächst eine Kurzübersicht der Bewertung in Tabellenform mit der Bewertung für alle oral verfügbaren Arzneimittel, die in den genannten Indikationen zugelassen sind.

Unter 3. „Entscheidungsbäume“ sind für die behandelten Diagnosen grafische Übersichten mit Algorithmen der Entscheidungsfindung für die jeweilige medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der wesentlichen evidenzbasierten Bewertungen eingefügt.

Die zugehörige Evidenz wird im 4. Kapitel „Aufbereitung der Evidenz“ erörtert. Unter 5. „Gesamtfazit“ werden alle behandelten Wirkstoffe tabellarisch aufgeführt und die jeweiligen Bewertungsgründe gelistet.

Als Appendix steht für jede behandelte Diagnose separat eine detaillierte Aufbereitung der Evidenz auf Wirkstoffebene als Tabelle zur Verfügung.

Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf den folgenden Seiten nur eine Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint, wenn nicht anders vermerkt.

## 2 ÜBERSICHT: EINTEILUNG DER WIRKSTOFFE

Es wurden ausschließlich Antibiotika mit oralen Darreichungsformen in den Indikationen „akute unkomplizierte Zystitis“ und „akute unkomplizierte Pyelonephritis“ berücksichtigt.

Tabelle 1: Einteilung der Wirkstoffe in den Indikationen: Akute unkomplizierte Zystitis und akute unkomplizierte Pyelonephritis

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
<b>Andere Antibiotika</b>				
Fosfomycin	akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen		akute unkomplizierte Pyelonephritis	Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: Einmaldosis Für die Therapie einer Pyelonephritis oder die Anwendung bei Männern ist die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol nicht indiziert.
Nitroxolin	akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen			Therapiedauer: 5 Tage Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.
Linezolid				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Daptomycin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Penicilline</b>				
<b>Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum</b>				
Amoxicillin			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
Pivmecillinam	akute unkomplizierte Zystitis			Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: 3 Tage Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.
<b>Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren</b>				
Amoxicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren (Amoxicillin und Clavulansäure)			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
Sultamicillin			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
Kombinationen von Penicillinen				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Beta-Lactamase-sensitive Penicilline</b>				
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Phenoxymethylpenicillin-Benzathin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Beta-Lactamase-resistente Penicilline</b>				
Flucloxacillin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Oxacillin				Nicht zur Behandlung von

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Fluorchinolone</b>				
Ofloxacin			akute unkomplizierte Zystitis  akute unkomplizierte Pyelonephritis	PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.  Die Rote-Hand-Briefe von 2018, April 2019, Oktober 2020 und Juni 2023 zu Risiken und schwerwiegenden, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen sowie Anwendungseinschränkung bei leichter bis mittelschwerer unkomplizierter Zystitis sollten beachtet werden und Fluorchinolone sollten nicht verschrieben werden für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.
Ciprofloxacin	akute unkomplizierte Pyelonephritis (bei lokaler Resistenzlage von E. coli < 10 %)		akute unkomplizierte Zystitis	Therapiedauer: akute unkomplizierte Pyelonephritis: 7–10 Tage  PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.  Die Rote-Hand-Briefe von 2018, April 2019, Oktober 2020 und Juni 2023 zu Risiken und schwerwiegenden, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen sowie Anwendungseinschrän

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				kung bei leichter bis mittelschwerer unkomplizierter Zystitis sollten beachtet werden.
Norfloxacin			akute unkomplizierte Zystitis  akute unkomplizierte Pyelonephritis	PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.  Die Rote-Hand-Briefe von 2018, April 2019, Oktober 2020 und Juni 2023 zu Risiken und schwerwiegenden, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen sowie Anwendungseinschränkung bei leichter bis mittelschwerer unkomplizierter Zystitis sollten beachtet werden und Fluorchinolone sollten nicht verschrieben werden für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.
Levofloxacin	akute unkomplizierte Pyelonephritis (bei lokaler Resistenzlage von E. coli < 10 %)		akute unkomplizierte Zystitis	Therapiedauer: Pyelonephritis: i.d.R. 500-750 mg einmal täglich für 5 Tage  PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten. Die Rote-Hand-Briefe von 2012, 2018, April 2019, Oktober 2020 und Juni 2023 zu Risiken und schwerwiegenden, potentiell irreversiblen Nebenwirkungen sowie Anwendungseinschränkung bei leichter bis mittelschwerer

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				unkomplizierter Zystitis sollten beachtet werden und Fluorchinolone sollten nicht verschrieben werden für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.
Bitte Moxifloxacin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Trimethoprim und Derivate</b>				
Trimethoprim	akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen (bei lokaler Resistenzlage von E. coli < 20 %)		akute unkomplizierte Pyelonephritis	<p>Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: 3 Tage</p> <p>Laut Fachinformation keine Empfehlung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.</p> <p>Nachrangig bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis und ausschließlich bei bekannter Erregerempfindlichkeit, somit nur Folgetherapie.</p>
<b>Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate</b>				
Sulfamethoxazol und Trimethoprim (Cotrimoxazol)		akute unkomplizierte Zystitis	akute unkomplizierte Pyelonephritis	<p>Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: 3 Tage</p> <p>Reservewirkstoff bei einer lokalen Resistenzlage &lt; 20 % bei der Therapie der akuten</p>

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				<p>unkomplizierten Zystitis.</p> <p>Nachrangig bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis und nur bei bekannter Erregerempfindlichkeit, somit nur Folgetherapie.</p>
<b>Nitrofurantoin-Derivate</b>				
Nitrofurantoin		akute unkomplizierte Zystitis bei Frauen		<p>Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: 5–7 Tage</p> <p>Das Anwendungsgebiet in der Fachinformation lautet akute unkomplizierte Zystitis (der Frau). Nitrofurantoin ist folglich für den Einsatz bei Männern nicht zugelassen.</p> <p>Nebenwirkungsprofil, mögliche Risiken in der Schwangerschaft und notwendige Kontrollmaßnahmen vor und während der Behandlung beachten.</p> <p>Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.</p> <p>Bei Niereninsuffizienz darf Nitrofurantoin nicht eingesetzt werden.</p>
Nitrofurantoin, Kombinationen			akute unkomplizierte Zystitis	<p>Nitrofurantoin und Pyridoxinhydrochlorid ist zur Behandlung der Zystitis der Frau zugelassen. Die Wirkstoffkombination</p>

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				ist in keiner dem Medikationskatalog zugrundeliegende Empfehlung enthalten.
<b>Cephalosporine</b>				
<b>Cephalosporine der 1. Generation</b>				
Cefalexin			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
Cefadroxil			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
<b>Cephalosporine der 2. Generation</b>				
Cefaclor			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
Cefuroxim (Cefuroximaxetil)			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
<b>Cephalosporine der 3. Generation</b>				
Cefpodoxim	akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen	akute unkomplizierte Zystitis		Therapiedauer: akute unkomplizierte Zystitis: 3 Tage; akute unkomplizierte Pyelonephritis: 10 Tage

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
Cefixim			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
<b>Tetracycline</b>				
Doxycyclin			akute unkomplizierte Zystitis akute unkomplizierte Pyelonephritis	
Minocyclin			akute unkomplizierte Zystitis	Minocyclin ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Infektionen des Urogenitaltrakts: Urethritis durch Chlamydien und Ureaplasma urealyticum. Die Zulassung zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis besteht unserem Erachten nach nicht.
<b>Makrolide</b>				
Azithromycin			akute unkomplizierte Zystitis	Zulassung lediglich zur Behandlung von unkomplizierter, durch Chlamydia trachomatis verursachter Urethritis, Cervicitis. Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.
Erythromycin			akute unkomplizierte Zystitis	Zulassung lediglich zur Behandlung von unkomplizierter, durch Chlamydia trachomatis verursachter Urethritis, Cervicitis.

Wirkstoffe	Standard	Reserve	Nachrangig oder nicht empfohlen	Bemerkungen
				Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.
Roxithromycin			akute unkomplizierte Zystitis	Zulassung lediglich zur Behandlung von unkomplizierter, durch Chlamydia trachomatis verursachter Urethritis, Cervicitis Nicht zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zugelassen.
Spiramycin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Clarithromycin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
<b>Glycopeptid-Antibiotika</b>				
Vancomycin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Telavancin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.
Dalbavancin				Nicht zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen.

### 3 ENTSCHEIDUNGSBAUM

Abbildung 1: Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen: Akute unkomplizierte Zystitis

<p><b>S3 Leitlinie 2024: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Fosfomycin-Trometamol bei Frauen</li> <li>› Nitrofurantoin*</li> <li>› Nitroxolin bei Frauen</li> <li>› Pivmecillinam</li> <li>› Trimethoprim bei Frauen**</li> </ul> <p><b>Reservewirkstoffe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Cotrimoxazol</li> <li>› Cefpodoximproxetil</li> </ul>	<p><b>WirkstoffAktuell</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> Fosfomycin-Trometamol (nur bei Frauen), Nitroxolin (nur bei Frauen), Pivmecillinam</p> <p><b>Reservewirkstoffe:</b> Trimethoprim**, Norfloxacin und andere Fluorchinolone (außer Moxifloxacin), Cephalosporine 2./3. Generation: Cefuroximaxetil, Cefixim, Cefpodoxim, Nitrofurantoin (nur bei Frauen)</p>
<p><b>Leitlinie der European Association of Urology Update 2025: Guidelines on Urological Infections</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe</b></p> <p><b>Frauen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Fosfomycin-Trometamol</li> <li>› Nitrofurantoin</li> <li>› Pivmecillinam</li> <li>› Trimethoprim**</li> <li>› Cotrimoxazol**</li> </ul> <p><b>Männer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Cotrimoxazol</li> </ul> <p><b>Reservewirkstoffe</b></p> <p><b>Frauen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Cephalosporine, z.B. Cefadroxil</li> </ul> <p><b>Männer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Fluorchinolone (bei lokalem Sensitivitätsnachweis)</li> </ul>	<p><b>Arzneimittelverordnung AkdÄ</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> Trimethoprim</p> <p><b>Reservewirkstoffe:</b> Fluorchinolone Gruppe I oder II (z.B. Norfloxacin Ofloxacin, Ciprofloxacin), Amoxicillin + Clavulansäure, Cefpodoxim</p> <p><b>Nachrangig zu verordnende Wirkstoffgruppe:</b> Nitrofurantoin</p>
		<p><b>atd Arzneimitteldatenbank</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> Trimethoprim, Nitrofurantoin</p> <p><b>Reservewirkstoffe:</b> Ciprofloxacin, Levofloxacin, Sultamicillin***, Pivmecillinam</p> <p><b>Bei Frauen:</b> Fosfomycin</p> <p><b>Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe:</b> Amoxicillin + Clavulansäure, Cefuroximaxetil, Cefpodoxim, Cefadroxil, Cefixim, Cotrimoxazol, Norfloxacin, Ofloxacin, Nitroxolin, Amoxicillin***, Cefaclor***, Cefalexin***</p>

EINSTUFUNG IM KBV-MEDIKATIONSKATALOG BASIEREND AUF DEN OBEN GENANNTEN QUELLEN

Standardwirkstoffe	Reservewirkstoffe	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe
<ul style="list-style-type: none"> <li>› Fosfomycin (bei Frauen)</li> <li>› Nitroxolin (bei Frauen)</li> <li>› Pivmecillinam</li> <li>› Trimethoprim (bei Frauen)**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Cotrimoxazol**</li> <li>› Cefpodoxim</li> <li>› Nitrofurantoin (bei Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin</li> <li>› Sultamicillin</li> <li>› Amoxicillin (+ Clavulansäure)</li> <li>› weitere Cephalosporine</li> <li>› Doxycyclin, Minocyclin</li> <li>› Erythromycin, Azithromycin, Roxithromycin</li> </ul>

\* Zulassung in Deutschland nur für Frauen. \*\* Falls lokale Resistenzrate von E. coli < 20%. \*\*\* Wirkstoff bei der Indikation Harnwegsinfekt als Reserve bzw. nachrangig eingestuft, eine gesonderte Bewertung für die Indikation Zystitis existiert nicht.

Abbildung 2: Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen: Akute unkomplizierte Pyelonephritis

<p><b>S3 Leitlinie 2024: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Ciprofloxacin**</li> <li>› Levofloxacin**</li> <li>› Cefpodoxim (bei Frauen)</li> </ul>	<p><b>WirkstoffAktuell</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> Ciprofloxacin**, Levofloxacin*, orale Cephalosporine der Gruppe 3: Cefpodoxim, Cefixim</p>
<p><b>Leitlinie der European Association of Urology Update 2025: Guidelines on Urological Infections</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Ciprofloxacin**</li> <li>› Levofloxacin**</li> </ul> <p><b>Reservewirkstoffe****:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Cotrimoxazol</li> <li>› Cefpodoximproxetil</li> </ul>	<p><b>Arzneiverordnungen</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> Fluorchinolone Gruppe II oder III (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin)</p> <p><b>Reservewirkstoffe:</b> Cephalosporine Gruppe 2/3a, Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor</p>
		<p><b>atd Arzneimitteldatenbank</b></p>	<p><b>Standardwirkstoffe:</b> kein per os verfügbarer Wirkstoff genannt</p> <p><b>Reservewirkstoffe:</b> Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Sultamicillin*</p> <p><b>Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe:</b> Amoxicillin, Amoxicillin + Clavulansäure, Cefuroximaxetil, Cefpodoxim, Cefadroxil, Ofloxacin, Norfloxacin, Cefaclor*, Cefalexin*, Nitroxolin*</p>

**EINSTUFUNG IM KBV-MEDIKATIONSKATALOG BASIEREND AUF DEN OBEN GENANNTEN QUELLEN**

Standardwirkstoffe	Reservewirkstoffe	Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe
<ul style="list-style-type: none"> <li>› Ciprofloxacin**</li> <li>› Levofloxacin**</li> <li>› Cefpodoxim (bei Frauen)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Sultamicillin</li> <li>› Amoxicillin (+ Clavulansäure)</li> <li>› weitere Cephalosporine</li> <li>› Doxycyclin</li> <li>› weitere Fluorchinolone</li> <li>› Cotrimoxazol/Trimethoprim***</li> </ul>

\* Wirkstoff bei der Indikation Harnwegsinfekt als Reserve bzw. nachrangig eingestuft, eine gesonderte Bewertung für die Indikation Pyelonephritis existiert nicht. \*\* Nur falls lokale Resistenzrate von E. coli < 10 % liegt.  
 \*\*\* Keine empirische Therapie, nur falls Erreger bekannt. \*\*\*\* Nur bei bekannter Sensitivität des Erregers; bei empirischer Anwendung sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.

## 4 AUFBEREITUNG DER EVIDENZ

### 4.1 LEITLINIEN

#### 4.1.1 Verwendete Leitlinien

- › Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.) (2024): S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Langversion, 3.0, AWMF Register-Nummer: 043/044 (gültig bis 08.04.2029) (1)
- › European Association of Urology (2025): Guidelines on Urological Infections (2) (Update 2025)

#### 4.1.2 Ergebnisse

##### 4.1.2.1 S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (1)

Die 2024 erschienene Fassung ist die zweite Aktualisierung der im Jahr 2010 erstmals erschienenen Leitlinie. Die Leitlinie befasst sich u. a. mit der Therapie von Erwachsenen mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen. Hierunter werden die akute unkomplizierte Zystitis (untere Harnwegsinfektion) und die akute unkomplizierte Pyelonephritis (obere Harnwegsinfektion) subsumiert.

Empfehlungen zu Erkrankungen, die nicht ambulant behandelt werden (z.B. Urosepsis) oder Empfehlungen zu komplizierten Harnwegsinfektionen, d. h. Infektionen in Anwesenheit von anatomischen Veränderungen, Harnblasenkatheter, innerer Schienung oder nach Interventionen am Harntrakt, werden hier nicht berücksichtigt.

Die Leitlinie stuft eine Harnwegsinfektion als unkompliziert ein, „wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen.“

Die Bewertung des Evidenzlevels erfolgte nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Kriterien von 2009. Die Evidenzgrade sind eingeteilt in Klasse I-V.

Sofern methodische Mängel im Rahmen des Bewertungsverfahrens bei den systematischen Reviews, Meta-Analysen und den RCTs ermittelt wurden, wurden diese in der Evidenztabelle mit einem Minus gekennzeichnet. Dieses Vorgehen bedeutet, dass die Studie keine ganz sichere Evidenzabsicherung bietet und nicht für eine *starke* Empfehlung qualifiziert ist.

Die unterschiedlichen Empfehlungsgrade werden in folgende Kategorien eingeteilt:

A = starke Empfehlung „soll / soll nicht“

B = Empfehlung „sollte / sollte nicht“

O = offene Empfehlung „kann erwogen werden / kann verzichtet werden“

##### a) Indikation zur Antibiotikatherapie (allgemeine Empfehlungen zur Behandlung)

- › Die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie soll kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien zu vermeiden und Resistenzentwicklungen zu vermeiden. (A-Ia) Konsens 100%.
- › Bleibt eine akute unkomplizierte Harnwegsinfektion auf die Harnblase begrenzt, so ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen (Ia). Konsens 100%.
- › Bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome binnen Tagen zum Abklingen zu bringen (Ia). Konsens 100%.
- › Bei der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine antibiotische Therapie empfohlen werden. (B-je nach Wirkstoff I,Ia,Ia-,Ib,EK) Bei nicht-geriatrischen Patienten sollte die alleinige nicht-antibiotische Therapie

als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden. Eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Patienten ist notwendig. (B-Ia-) Konsens 100%.

- › Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen (A-Ia). Konsens 100%.

#### **b) Bevorzugte Therapieformen**

- › Bei sehr guter oder guter oraler Bioverfügbarkeit des Antibiotikums soll eine orale Antibiotikatherapie bevorzugt werden (A-I). Konsens 100%.
- › Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine kurzzeitige Therapie mit einem dafür geeigneten Antibiotikum bevorzugt werden (B-Ia). Konsens 100%.
- › Fluorchinolone und Cephalosporine sollen nicht als Antibiotika der ersten Wahl bei der akuten und unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden. (A-I). Konsens 100%.

#### **c) Spezifische Empfehlungen zur Antibiotikaauswahl**

- › Bei der Auswahl eines Antibiotikums sollen folgende Kriterien berücksichtigt werden (A-Ia, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (A-I)) Konsens 100%:
  - individuelles Risiko des Patienten
  - (kalkuliertes) Erregerspektrum und
  - (kalkulierte) Antibiotikaempfindlichkeit
  - Effektivität der antimikrobiellen Substanz
  - unerwünschte Arzneimittelwirkungen
  - Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten (Kollateralschaden/ Mikrobiom)
  - und/oder die Allgemeinheit (epidemiologische Auswirkungen)
- › Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion prinzipiell geeigneten oralen Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen – Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol – ist die Gefahr für mikrobiologische Kollateralschäden in Form von Selektion multiresistenter Erreger oder einem erhöhten Risiko für eine Clostridioides difficile assoziierte Colitis bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen am höchsten.
- › Die klinische Konsequenz einer vermehrten Resistenz gegen Fluorchinolone und/oder Cephalosporine ist im Hinblick auf die notwendige Verwendung dieser Substanzen auch bei anderen Indikationen zudem als gravierender einzustufen als die der anderen genannten Antibiotika.
- › Ärzte, die sich mit der Therapie von Harnwegsinfektionen befassen, haben sich über das Erregerspektrum und die Resistenzentwicklung in ihrer Region zu informieren. Quellen dafür sind nationale Studien, Auswertungen des betreuenden Labors und eigene Auswertungen.

#### **Aminopenicilline ± Betalaktamase-Inhibitoren**

- › Ampicillin oder die besser resorbierbaren Ampicillinester und Amoxicillin sind wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie zu empfehlen. Aminopenicilline plus Beta-Lactamase-Inhibitoren sind für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht die erste Wahl. Für die Therapie der Pyelonephritis wurde dies nicht ausreichend untersucht.

#### **Cephalosporine**

- › Für die Cephalosporine gibt es nur wenige aussagefähige Studien. Daten liegen nur für Cefpodoxim-Proxetil vor. Orale Cephalosporine sind zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis allerdings nicht als Antibiotika der ersten Wahl einzusetzen.
- › Eine 3-Tagestherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2 x täglich 100 mg) ist einer 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol bei der akuten unkomplizierten Zystitis äquivalent. Wegen einer möglichen Selektion ESBL-produzierender Erreger (Kollateralschaden) gilt Cefpodoxim-Proxetil nur dann als Alternative in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.
- › Eine 10-Tagestherapie mit Cefpodoxim-Proxetil (2 x täglich 200 mg) war einer 10-Tages-therapie mit Ciprofloxacin klinisch (nicht mikrobiologisch) bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis äquivalent.

Deshalb ist Cefpodoxim-Proxetil als Alternative in der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis zu erwägen, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.

### Fluorchinolone

- › Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind als 3-Tage-therapie in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis gut wirksam. Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin unterscheiden sich - wenn überhaupt - bei den empfohlenen Dosierungen nur in der Verträglichkeit. So war die 3-Tage-therapie mit Levofloxacin (1x täglich 250mg) genau so effektiv wie die 3-Tage-therapie mit Ofloxacin (2x täglich 200mg), aber besser verträglich. Das BfArM hat in einem Rote Hand Brief empfohlen, dass Fluorchinolone nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektion empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.
- › Weiterhin gelten Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosierung – Ciprofloxacin 500–750 mg 2 x täglich oder Levofloxacin 500–750 mg 1 x täglich – als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis, falls die lokale Escherichia coli Resistenzrate noch < 10 % liegt.

### Fosfomycin-Trometamol

- › Die Metaanalyse von 15 Vergleichsstudien und zwei großen Vergleichsstudien mit Trimethoprim und Nitrofurantoin haben gezeigt, dass mit der oralen Einmalgabe von 3 g Fosfomycin genauso gute Ergebnisse wie mit den Vergleichssubstanzen innerhalb von 1 bis 2 Wochen zu erzielen waren und die Langzeitergebnisse innerhalb von 3 bis 6 Wochen z.T. sogar besser waren. Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen scheint höher zu sein als bei Nitrofurantoin und Norfloxacin - eine Überlegenheit gegenüber Nitrofurantoin und Trimethoprim existiert nicht. In weiteren Metaanalysen wurden diese Daten erhärtet, sodass eine Einmalgabe Fosfomycin-Trometamol weiterhin geeignet ist, eine akute unkomplizierte Zystitis zu therapieren.
- › Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden gilt die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.
- › Für die Therapie einer Pyelonephritis ist die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol aufgrund fehlender Studiendaten nicht indiziert. Für die Anwendung bei Männern ohne Begleitinfektion der Prostata gibt es keine Studiendaten.
- › Fosfomycin ist gemäß der deutschen Fachinformation ab einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min nicht zugelassen.

### Nitrofurantoin

- › Makrokristallines Nitrofurantoin (Retardform 100 mg 2 x täglich für 5 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis genauso effektiv wie eine 3-Tage-therapie mit Cotrimoxazol.
- › Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden ist Nitrofurantoin ein Mittel der Wahl in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Nitrofurantoin ist als Kurzzeittherapie von 3 Tagen nur gegen Placebo untersucht. Längere Therapieregime (5–7 Tage) zeigten bessere Ergebnisse.
- › Vor Verordnung von Nitrofurantoin sind Nieren- und Leberfunktionswerte zu überprüfen, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind daher laut Fachinformation Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten notwendig.
- › Wegen der Gefahr einer Leberschädigung muss bei Patienten mit anamnestisch bekannten Lebererkrankungen eine Kontrolle der Transaminasen erfolgen. Nach der aktuell gültigen Fachinformation ist Nitrofurantoin bei jeder Art einer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Eine amerikanische Datenbank gibt als Grenzwert <60ml/min an.
- › Weiter führt die Leitlinie zur Fachinformation aus: Lungenreaktionen wurden bei Langzeitanwendung mit einer Häufigkeit von 1:10 bis 1:100 als unerwünschte Arzneimittelwirkung beobachtet. Subsumiert

unter Lungenreaktionen sind u.a. allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis und Atemnot.

- › In den letzten 3 Monaten einer Schwangerschaft ist Nitrofurantoin wegen der Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen nicht mehr einzusetzen.

*Hinweis:*

*Die Fachinformation (3) fordert folgende Überwachungsmaßnahmen: „Vor der Verordnung von Nitrofurantoin sollten Nieren- und Leberfunktion überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerte notwendig.“*

*Im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird ausgeführt, dass akute, subakute oder chronische Lungenreaktionen, wie interstitielle Pneumonie, bis hin zu tödlich verlaufenden Lungenfibrosen beobachtet wurden. Diese wurden unter Langzeittherapie und auch bei kürzerer Anwendungsdauer berichtet.*

*Im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ wird ausgeführt, dass in tierexperimentellen Studien Reproduktionstoxizität gezeigt wurde. Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. In den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft soll Nitrofurantoin nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Anwendung während des letzten Trimenons ist kontraindiziert (wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie beim Neugeborenen).*

### **Nitroxolin**

- › Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin) ist seit den 1960er Jahren als orales Harnwegstherapeutikum verfügbar. Die zugelassenen Indikationsgebiete von Nitroxolin in Deutschland sind akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege sowie die Rezidivprävention. Die Standarddosierung zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen beträgt 250 mg 3x täglich.
- › Nitroxolin besitzt ein breites Wirkspektrum, das zahlreiche Gram-negative und Gram-positive Bakterienspezies sowie Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum und Candida spp. erfasst.
- › Eine Metaanalyse von vier zuvor nicht veröffentlichten randomisierten Vergleichsstudien mit individuellen Patientendaten von 466 Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis ergab Erfolgsraten von > 90 % für Nitroxolin und zeigte überdies, dass Nitroxolin in der Dosierung von 3 x 250 mg/Tag über 5 (sporadische Harnwegsinfektionen) oder 10 Tage (rezidivierende Harnwegsinfektionen) der Kontrollmedikation (Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag bzw. in drei Studien Norfloxacin 2 x 400 mg/Tag in einer Studie) nicht unterlegen war (10 % Nicht-Unterlegenheitsspanne; 95 % Konfidenzintervall). Hinsichtlich der Verträglichkeit war Nitroxolin ebenfalls mit der Kontrollmedikation vergleichbar. Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelte es sich im Wesentlichen um gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen.

### **Pivmecillinam**

- › Nach Fosfomycin verfügt Mecillinam über die höchsten/niedrigsten Empfindlichkeits-/ Resistenzraten. Die orale Form ist in Deutschland seit 2016 auf dem Markt.
- › Pivmecillinam (400 mg 2 x täglich für 3 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen klinisch genauso effektiv wie eine 3-Tagestherapie mit Norfloxacin. Norfloxacin zeigte aber eine signifikant bessere Eliminationsrate.
- › Pivmecillinam (200 mg 2 x täglich für 7 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen wirksamer als eine 3-Tagestherapie mit Pivmecillinam (400 mg 2 x täglich).
- › Aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden ist Pivmecillinam als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eingesetzt werden. Die empfohlene Therapiedauer liegt je nach Dosierung zwischen 3–7 Tagen.
- › Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin eingesetzt werden.

*Hinweis: Pivmecillinam ist nur zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis zugelassen.*

### Cotrimoxazol/Trimethoprim

- › Die 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol (2 x täglich 160 mg Trimethoprim/800 mg Sulfamethoxazol) galt für viele Jahre als Standardtherapie der akuten unkomplizierten Zystitis. Hintergrund ist die vergleichbare Effektivität einer 3-tägigen mit einer länger dauernden Therapie. Die kürzere Therapie geht mit einer gering erhöhten Rate an Rezidiven einher, zeigt jedoch eine bessere Verträglichkeit. Trimethoprim allein (2x täglich 100 mg bis 200 mg) oder andere Trimethoprim/Sulfonamid-Verbindungen galten als äquivalent, auch wenn vergleichende Studien fehlen. Für Trimethoprim allein zeigte eine 5-Tagestherapie im Vergleich zu einer 3-tägigen Behandlung eine geringfügig niedrige Rate an Rezidiven innerhalb von 31 Tagen (13,2 % vs. 15,6 %). Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums ist der Monosubstanz Trimethoprim der Vorzug zu geben.
- › Trotz insgesamt gestiegener Resistenzraten liegen diese nach aktuellen Studien im hausärztlichen Bereich (LORE, REHIP) unter 20 %, welche die akzeptierte Grenze für die empirische Therapie darstellt. Daher ist bei diesen Resistenzraten Trimethoprim unter entsprechenden Voraussetzungen bei der akuten unkomplizierten Zystitis einsetzbar.
- › Da die Erregerempfindlichkeit/-resistenz sowohl von *Escherichia coli* als auch dem gesamten Spektrum gegen Cotrimoxazol - und damit auch gegen Trimethoprim - in Deutschland bereits hoch ist, wird empfohlen, Cotrimoxazol nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis einzusetzen. Es ist jedoch möglich Cotrimoxazol als orale Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie in Erwägung zu ziehen, wenn die Erreger als Cotrimoxazol-empfindlich getestet wurden. Trimethoprim wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

#### d) Spezielle Populationen

##### 1. Nicht schwangere Frauen in der Prämenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen (Standardgruppe)

#### Unkomplizierte Zystitis

- › Für diese Patientengruppe ist heutzutage die empirische Kurzzeittherapie zu bevorzugen. Dies gilt sowohl für die sporadische als auch für die rezidivierende akute Episode, die erst später, d. h. nach 2 Wochen, auftritt.
- › Bei akuter unkomplizierter Zystitis soll bei Resistenzraten <20% vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden: Fosfomycin-Trometamol (Evidenzlevel Ia), Nitrofurantoin (Ia-), Nitroxolin (Ib), Pivmecillinam (Ia-), Trimethoprim (Ia-)\* (in alphabetischer Reihenfolge).\* bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen bestehen häufig Resistenzraten >20% (Empfehlungsgrad A). Konsens 100%
- › Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden: Cefpodoxim-Proxetil, Cotrimoxazol (in alphabetischer Reihenfolge). (A-Ib) Konsens 100%.
- › Fluorchinolone sollen nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet. (A-I) Konsens 100%.
- › Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden. Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive, aufsteigende Infektionen) und das individuelle Risiko in dieser Patientengruppe berücksichtigt werden. (A-EK) Konsens 100%

Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die in der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei prämenopausalen Frauen empfohlenen Antibiotika mit Angaben zur Dosierung und Therapiedauer.

Tabelle 2: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
<b>Folgende Antibiotika-Kurzzeittherapie ist bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis vorzugsweise einzusetzen:</b>		
Fosfomycin-Trometamol	3000 mg 1 x	1 Tag
Nitrofurantoin	50 mg 4-6 x tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT Retardform (= Makro-kristalline Form)	100 mg 2-3 x tgl.	5 Tage
Nitroxolin	250 mg 3 x tgl.	5 Tage
Pivmecillinam	400 mg 2–3 x tgl.	3 Tage
<b>Trimethoprim ist nicht als Mittel der ersten Wahl einzusetzen, wenn die lokale Resistenzsituation von Escherichia coli &gt; 20 % liegt.</b>		
Trimethoprim*	200 mg 2 x tgl.	3 Tage
<b>Folgende Antibiotika sind bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis NICHT als Mittel der ersten Wahl einzusetzen:</b>		
Cefpodoxim-Proxetil	100 mg 2 x tgl.	3 Tage
Cotrimoxazol*	160/800 mg 2 x tgl.	3 Tage

**Folgende Antibiotika sind nicht mehr zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis zu verschreiben, es sei denn andere Antibiotika werden als ungeeignet erachtet:**

Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin

\*Bei Patientinnen mit rezidivierender Zystitis aufgrund erhöhter Resistenzsituation nicht geeignet

### Unkomplizierte Pyelonephritis

- › Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit milden und mittelschweren Verläufen einer Pyelonephritis sollen mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Kreislaufinstabilität, soll die Therapie initial mit hohen Dosen parenteraler Antibiotika begonnen werden. (A-Ia). Konsens 100%.

*Hinweis: Letztere Behandlungskonstellation wird in der Regel im stationären Bereich behandelt und bleibt somit im vorliegenden Medikationskatalog unberücksichtigt.*

- › Bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen mit einer milden oder mittelschweren Pyelonephritis und klinisch unkompliziertem Verlauf sollte die antibiotische Therapie über 5–10 Tage erfolgen. (B-Ia) Konsens 100%.
- › Eine ein- bis zweiwöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf bei Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen in der Prämenopause in der Regel ausreichend. Mit Fluorchinolonen ist es möglich, die Therapie auf 7–10 Tage und bei höheren Dosen, z.B. Levofloxacin 750 mg einmal täglich, sogar auf 5 Tage zu verkürzen.

- › Bei einer akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eines der folgenden oralen Antibiotika eingesetzt werden (orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen): Cefpodoxim (Evidenzlevel Ib), Ciprofloxacin (Ia-), Levofloxacin (Ia-) (in alphabetischer Reihenfolge). (Empfehlungsgrad A). Konsens 94%.
- › Bei der Entscheidung über die differenzierte Auswahl eines Antibiotikums zur Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis sollen Eradikationsraten, Empfindlichkeit, Kollateralschäden und Besonderheiten im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden. Zusätzlich sollen patientenrelevante klinische Endpunkte (klinische Symptombesserung, Rezidive) und das individuelle Risiko berücksichtigt werden. (EK) Konsens 100%

Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die in der Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei prämenopausalen Frauen empfohlenen Antibiotika mit Angaben zur Dosierung und Therapiedauer.

*Tabelle 3: Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen*

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
<b>Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen:</b>		
Ciprofloxacin <sup>1</sup>	500–750 mg 2 x tgl.	7–10 Tage
Levofloxacin <sup>1</sup>	500-750 mg 1 x tgl.	5 Tage
Cefpodoxim-Proxetil	200 mg 2 x tgl.	10 Tage

<sup>1</sup> Niedrige Dosierung untersucht/in Fachinformation empfohlen, hohe Dosierung von Experten empfohlen.

## 1. Frauen in der Postmenopause ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

### Unkomplizierte Zystitis

- › Die Kurzzeittherapie der akuten Zystitis ist in der Postmenopause nicht so gut etabliert wie in der Prämenopause. Studien eröffnen aber auch die Möglichkeit für eine Kurzzeittherapie.
- › Auswahl und Dosierung von Antibiotika sollte der Behandlung von Frauen in der Prämenopause entsprechen (EK). Konsens 100%.

### Unkomplizierte Pyelonephritis

- › Für die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis wird bei Frauen in der Postmenopause eine Vorgehensweise wie bei prämenopausalen Frauen empfohlen.

## 2. Jüngere Männer ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen

### Unkomplizierte Zystitis

- › Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam oder Nitrofurantoin eingesetzt werden. (-EK) Konsens 100%. Nitrofurantoin ist bei Männern nicht zur Therapie einzusetzen, sofern eine Beteiligung der Prostata vorliegt.

Hinweis: Nitrofurantoin ist für den Einsatz bei akuter unkomplizierter Zystitis bei Männern nicht zugelassen. Es erfolgt daher keine Einstufung von Nitrofurantoin bei Männern im Medikationskatalog.

### Unkomplizierte Pyelonephritis

- › Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei jüngeren Männern können in erster Linie Fluorchinolone empfohlen werden, falls die lokale E. coli Resistenzrate noch unter 10 % liegt (-EK). Konsens 100%.

*Hinweis: Im Medikationskatalog werden nur die Empfehlungen der Leitlinie zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis berücksichtigt, da die schweren Pyelonephritiden in der Regel stationär behandelt werden.*

## FAZIT: S3-LEITLINIE EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIK, THERAPIE, PRÄVENTION UND MANAGEMENT UNKOMPLIZIERTER, BAKTERIELLER, AMBULANT ERWORBENER HARNWEGSINFEKTIONEN BEI ERWACHSENEN

### Akute unkomplizierte Zystitis

Folgende Standardwirkstoffe werden zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei prä- und postmenopausalen Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen benannt:

- › Fosfomycin-Trometamol
- › Nitrofurantoin
- › Nitroxolin
- › Pivmecillinam
- › Trimethoprim (bei Resistenzraten < 20 %)

Als 2. Wahl können Cotrimoxazol oder das Cephalosporin Cefpodoxim eingesetzt werden.

Bei jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen sind Pivmecillinam und Nitrofurantoin (bei Letztgenanntem: Voraussetzung: keine Prostatabeteiligung) Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung der unkomplizierten Zystitis.

*Hinweis: Nitrofurantoin ist für den Einsatz bei akuter unkomplizierter Zystitis bei Männern nicht zugelassen. Es erfolgt daher keine Einstufung von Nitrofurantoin bei Männern im Medikationskatalog.*

### Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Bei der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei prä- und postmenopausalen Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen sind Mittel der ersten Wahl:

- › Cefpodoxim
- › Ciprofloxacin
- › Levofloxacin

Bei jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen sind Fluorchinolone die Mittel der ersten Wahl, wenn die lokalen Resistenzraten < 10 % betragen.

#### 4.1.2.2 Leitlinien der European Association of Urology (2)

Das Update 2025 führt eine neue Klassifikation von Harnwegsinfekten ein. Gängige Leitlinien unterscheiden häufig zwischen unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen, wobei erstere nur bei gesunden, nicht-schwangeren Frauen vorkommen können. Die neue Klassifikation unterscheidet zwischen lokalisierten Harnwegsinfektionen (d.h. Zystitis ohne Anzeichen oder Symptome einer systemischen Infektion bei beiden Geschlechtern) und systemischen Harnwegsinfektionen mit Anzeichen einer systemischen Infektion, wie Fieber, Schüttelfrost, (z.B. Pyelonephritis). In beiden Fällen können Risikofaktoren vorhanden sein, die die Wahrscheinlichkeit eines schwierigen klinischen Verlaufs erhöhen oder ein Versagen der Behandlung prädisponieren können, z.B. Geriatrische oder gebrechliche Personen, Anomalien des Harntrakts, das Vorhandensein von Harnwegsanomalien, das Vorhandensein von Blasenkathetern, frühere Antibiotikabehandlungen und gesundheitliche Grunderkrankungen (z. B. Diabetes, Niereninsuffizienz) und neurologische Störungen.

##### a) Zystitis

Die antimikrobielle Therapie wird in der Leitlinie empfohlen, da sich das klinische Bild bei behandelten Frauen im Vergleich zu Placebo signifikant bessert. Bei nicht geriatrischen Patientinnen kann in Absprache mit der Patientin eine symptomatische Therapie (z.B. mit Ibuprofen) als Alternative zur antimikrobiellen Therapie erwogen werden. Die Wahl des Antibiotikums soll geleitet werden von Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit, Effektivität des Antibiotikums bei der Indikation in klinischen Studien, Verträglichkeit und Nebenwirkungen, negativen Umwelteffekten, Kosten und Verfügbarkeit.

Entsprechend diesen Prinzipien und aufgrund der verfügbaren europäischen Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit empfiehlt die Leitlinie bei Zystitis für Frauen als Mittel der ersten Wahl:

- › Fosfomycin Trometamol (3 g Einzeldosis)
- › Pivmecillinam (400 mg 3x täglich für 3–5 Tage)
- › Nitrofurantoin (z.B. Nitrofurantoin Monohydrat/makrokristallin 100 mg zweimal täglich für 5 Tage)

Nur wenn die lokalen Resistenzraten für E-coli < 20% auch:

- › Trimethoprim (200 mg 2x täglich für 5 Tage)
- › Cotrimoxazol (160/800 mg 2x täglich für 3 Tage)

Alternativen sind:

- › Cephalosporine, z.B. Cefadroxil (500 mg zweimal täglich für 3 Tage)

Aminopenicilline sind wegen der weltweiten hohen E-coli-Resistenz nicht mehr für die empirische Therapie geeignet. Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor, wie Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure und Oralcephalosporine werden wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen, können aber in ausgewählten Fällen angewendet werden. Die Leitlinie verweist darauf, dass die Europäische Kommission im März 2019 den Gebrauch von Fluorchinolonen wegen eines Funktionsverlust auslösender und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen streng reguliert hat. Bei Zystitis sollen sie nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung empfohlen sind, als ungeeignet erachtet werden.

##### Zystitis bei Männern

Die Zystitis bei Männern geht meist mit Prostatabeteiligung einher. Entsprechend ist bei Männern mit Symptomen einer Harnwegsinfektion eine Therapie mit Antibiotika erforderlich, die in das Prostatagewebe eindringen.

Mittel der Wahl:

- › Cotrimoxazol (160/800 mg 2x täglich für 7 Tage)

Alternative:

- › Fluorchinolon (entsprechend lokalem Sensitivitätsnachweis)

Bei Männern mit fieberhafter Harnwegsinfektion, Pyelonephritis oder wiederkehrender Infektion oder, wenn ein komplizierender Faktor angenommen wird, ist eine minimale Behandlungsdauer von zwei Wochen empfohlen, vorzugsweise mit einem Fluorchinolon, da eine Prostatabeteiligung häufig ist.

#### b) Pyelonephritis

Fluorchinolone und Cephalosporine sind die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis empfohlen werden können. Oralcephalosporine erreichen jedoch signifikant niedrigere Spiegel in Blut und Harnwegen als intravenöse Cephalosporine. Andere Wirkstoffe wie Nitrofurantoin, orales Fosfomycin und Pivmecillinam sollten vermieden werden, da es nur unzureichende Daten zu ihrer Effizienz gibt. Bei bestehender Überempfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen oder bekannter Resistenz sind Cotrimoxazol oder orale Betalaktamantibiotika eine Alternative, wenn die Erregersensibilität bekannt ist.

Bei schwangeren Frauen mit Pyelonephritis zieht die Leitlinie eine ambulante Behandlung mit parenteralen Antibiotika in Betracht, sofern die Symptome mild sind und eine engmaschige Überwachung möglich ist.

Bei Männern mit fieberhafter Harnwegsinfektion, Pyelonephritis oder wiederkehrender Infektion oder wenn ein komplizierender Faktor angenommen wird, ist eine minimale Behandlungsdauer von zwei Wochen empfohlen, vorzugsweise mit einem Fluorchinolon, da eine Prostatabeteiligung häufig ist.

Empfohlene empirische orale Antibiotikaregime sind:

- › Ciprofloxacin (500–750 mg 2x täglich für 7 Tage)
- › Levofloxacin (Standarddosis: 500mg 1 x täglich, Hochdosis: 500 mg 2x täglich jeweils für 5 Tage)

Jeweilige Voraussetzung: Die Fluorchinolonresistenz liegt unter 10 %.

- › Cotrimoxazol (160 mg/800 mg 2 x täglich für 14 Tage)
- › Cefpodoxim (200 mg 2 x täglich für 10 Tage)
- › Ceftibuten (400 mg 1 x täglich für 10 Tage; in Deutschland nicht in Verkehr)

Bei empirischem Einsatz von Cotrimoxazol, Cefpodoxim oder Ceftibuten sollte initial intravenös ein langwirksames parenterales Antibiotikum (z.B. Ceftriaxon) verabreicht werden.

## FAZIT: GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS

### Zystitis

Folgende Standardwirkstoffe werden zur Behandlung der Zystitis bei nicht schwangeren Frauen benannt:

- › Fosfomycin-Trometamol
- › Nitrofurantoin
- › Pivmecillinam
- › Trimethoprim (bei Resistenzraten < 20 %)
- › Cotrimoxazol (bei Resistenzraten < 20 %)

Als 2. Wahl können Cephalosporine, z.B. Cefadroxil, eingesetzt werden.

Bei Männern ist Cotrimoxazol Mittel der ersten Wahl, alternativ können Fluorchinolone bei lokalem Sensitivitätsnachweis eingesetzt werden.

### Pyelonephritis

Bei der empirischen Behandlung der Pyelonephritis bei nicht schwangeren Frauen bzw. Männern sind Mittel der ersten Wahl:

- › Ciprofloxacin
- › Levofloxacin

wenn die lokalen Resistenzraten < 10 % betragen.

Mittel der Reserve sind Cotrimoxazol, Cefpodoxim oder Ceftibuten (in Deutschland nicht in Verkehr) bei bekannter Erregersensibilität. Wenn Cotrimoxazol, Cefpodoxim oder Ceftibuten empirisch eingesetzt werden, sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen parenteralen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.

## 4.2 ARZNEIVERORDNUNGEN DER AKDÄ (4)

### Empfohlene Wirkstoffe

- › Amoxicillin + Clavulansäure
- › Ciprofloxacin
- › Nitrofurantoin
- › Ofloxacin
- › Trimethoprim

### Weitere Wirkstoffe

- › Cefpodoxim
- › Cotrimoxazol

#### a) Akute unkomplizierte Zystitis

*E. coli* ist der häufigste Erreger, der fast immer auf ein Fluorchinolon empfindlich ist, häufig auch auf Trimethoprim. Bei Therapieversagern können Enterokokken eine Rolle spielen, die regelhaft auf Fluorchinolone resistent und auf Aminopenicilline (Amoxicillin) sensibel sind.

##### 1. Wahl

Trimethoprim, 2 x 100 mg/Tag für höchstens 3 Tage. Die Behandlung mit der Mono-substanz statt mit der allgemein gern verwendeten Kombination Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfamethoxazol) ist nicht weniger effektiv, hat aber den Vorteil, dass man die (für die Wirksamkeit unnötige und mit höheren Nebenwirkungsrate einhergehende) Sulfonamid-Komponente vermeidet. Zugleich ist es die preiswerteste Therapie.

##### 2. Wahl

Fluorchinolon (Gruppe I oder II; Norfloxacin oder Ciprofloxacin/Ofloxacin) für 1–3 Tage. Vorteil: höchste Trefferquote, aber Neurotoxizität der Chinolone kann sich auch bei kurzfristiger Behandlung manifestieren. Etwas teurer als Trimethoprim.

##### 3. Wahl

Amoxicillin + Clavulansäure, 500 mg + 125 mg, 1–3 Tage, 2 Tabletten tgl. oder Cefpodoxim 2x 200 mg p. o. Wegen des häufigen Exanthems bei Amoxicillin und häufiger Durchfälle letzte Alternative.

*Hinweis: Bei resistenten E. coli ist Nitrofurantoin eine Alternative, die von der DEGAM auch zur Akuttherapie als Mittel 1. Wahl in ihren Leitlinien empfohlen wird. Freilich muss das spezielle UAW-Profil berücksichtigt werden.*

#### b) Akute unkomplizierte Pyelonephritis

##### 1. Wahl

Fluorchinolon (Gruppe II oder III; Ofloxacin, Ciprofloxacin oder Levofloxacin) für 10–14 Tage

##### 2. Wahl

Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3a, Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor

## FAZIT: ARZNEIVERORDNUNGEN DER AKDÄ

Wirkstoff der 1. Wahl zur antibiotischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ist Trimethoprim. Als Wirkstoffe der 2. Wahl werden Fluorchinolone (z.B. Ofloxacin oder Ciprofloxacin) empfohlen. Dritte Wahl sind Amoxicillin plus Clavulansäure oder Cefpodoxim. Gemäß der Operationalisierung im vorliegenden Medikationskatalog ist folglich Trimethoprim Standardwirkstoff. Amoxicillin plus Clavulansäure und Cefpodoxim sind Reservewirkstoffe. Das von der DEGAM empfohlene Nitrofurantoin ist gemäß den Arzneiverordnungen der AkdÄ als nachrangiger (bei resistenten E. coli) unter Berücksichtigung des UAW Profils zu sehen.

Bei der Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis sind Fluorchinolone der Gruppe II oder III (Ofloxacin, Ciprofloxacin oder Levofloxacin) Standardwirkstoffe. Therapie der 2. Wahl sind Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3a und Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor.

#### **4.3 IQWIG-ABSCHLUSSBERICHTE**

Nicht vorhanden.

#### **4.4 THERAPIEHINWEISE DES G-BA**

Es liegen keine entsprechenden Therapiehinweise zu Antibiotika vor.

#### **4.5 G-BA-BESCHLÜSSE ZUR FRÜHEN NUTZENBEWERTUNG**

Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Wirkstoffe zur oralen Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen vor.

#### **4.6 G-BA-BESCHLÜSSE ZUM DISEASE-MANAGEMENT-PROGRAMM**

Zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen ist kein Disease-Management-Programm vorhanden.

#### **4.7 COCHRANE REVIEWS**

Es liegen keine Cochrane Reviews zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen vor.

## 4.8 WIRKSTOFFAKTUELL

### 4.8.1 WirkstoffAktuell Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (5)

Zu den Harnwegsinfektionen zählen die unkomplizierte Zystitis und die unkomplizierte Pyelonephritis bei Erwachsenen.

#### a) Unkomplizierte Zystitis bei Erwachsenen

Die am häufigsten vorkommende Harnwegsinfektion ist die unkomplizierte Zystitis. Sie tritt besonders bei jüngeren Frauen im geschlechtsaktiven Alter als Folge einer Infektion durch *E. coli*, seltener durch *Klebsiella*, *Proteus spp.* oder *Staphylococcus saprophyticus* auf. Eine rasche Beseitigung der Symptome ist Ziel einer kurzfristigen oralen Antibiotikatherapie. Bei asymptomatischer Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen sollte nicht antibiotisch behandelt werden.

#### Erstlinientherapie

- › Fosfomycin-Trometamol (nur Frauen)
- › Nitroxolin (bisher nur geringe Erfahrungen, nur bei Frauen)
- › Pivmecillinam

Bei der Verordnung dieser Wirkstoffe ist folgendes zu beachten:

Für Fosfomycin besteht eine absolute Kontraindikation bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min). Nitroxolin darf nicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen eingenommen werden. Die Bestandteile des Fertigarzneimittels Sojaöl und Ponceau 4R (E124) können schwere allergische Reaktionen hervorrufen. Die Erfahrung mit der Substanz ist gering. Valide Daten aus randomisierten Studien liegen nicht vor. Pivmecillinam sollte wegen der Gefahr eines Carnitinmangels nur mit Vorsicht langfristig oder für häufig wiederholte Behandlung verwendet werden. Niereninsuffizienz stellt keine Kontraindikation dar; eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

#### Alternativen

- › Trimethoprim, keine empirische Therapie, nur, wenn lokale Resistenzsituation < 20 %
- › Norfloxacin und andere Fluorchinolone (nicht: Moxifloxacin)
- › Cephalosporine der 2. und 3. Generation: Cefuroximaxtil, Cefpodoximproxetil, Cefixim
- › Nitrofurantoin (nur bei Frauen)

Trotz der Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie zu unkomplizierten HWI (1) kann das kostengünstige Nitrofurantoin aufgrund der bestehenden Risiken (s. Fachinformation (3)) bei Frauen nur ein Mittel der Reserve sein. Die Anwendungsdauer umfasst 5 Tage. Vor der Verordnung von Nitrofurantoin sollten die Nieren- und die Leberfunktion überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Nitrofurantoin kann interstitielle Pneumonitiden und Lungenfibrosen (zum Teil tödlich, meist unter Langzeitanwendung, aber auch bei kürzerer oder intermittierender Anwendung) sowie Neuropathien verursachen. Es ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Fluorchinolone sind zwar bei ansonsten gesunden Frauen als Drei-Tage-Therapie zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam, aber nicht Antibiotika der ersten Wahl. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Zur Therapie der Zystitis bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär aufgrund günstiger Resistenzraten und geringerer systemischer Wirksamkeit und weniger Einfluss auf die Begleitflora der Haut Norfloxacin angewandt werden. Vorteile hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Norfloxacin gegenüber den anderen Fluorchinolonen sind jedoch nicht gesichert.

Aufgrund verbreiteter hoher Resistenzraten (in vielen Regionen > 20 % für *E. coli*) können Cotrimoxazol und Trimethoprim nicht mehr als ein Mittel der Wahl für die empirische Therapie unkomplizierter HWI

empfohlen werden. Liegen die Resistenzraten regional unter 20 %, ist der Einsatz von Trimethoprim bei der unkomplizierten Zystitis vertretbar (Kurzzeittherapie: 3 Tage).

Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitoren sind für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis keine Mittel der ersten Wahl. Sie können wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden. Cephalosporine der zweiten (Cefuroximaxetil) oder dritten Generation (Cefixim, Cefpodoximproxetil) können als Alternative erwogen werden, wenn andere Antibiotika nicht infrage kommen.

Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen sollte Pivmecillinam eingesetzt werden. Fosfomycin-Trometamol und Nitrofurantoin besitzen jeweils keine Zulassung für Männer (3), (6). Nitroxolin wird nicht empfohlen. In der S3-Leitlinie wird zwar eine Gabe von Nitrofurantoin bei jüngeren Männern empfohlen (1), was jedoch einem Off-Label-Use entspricht. Verordnungen außerhalb der zugelassenen Indikation sind zu Lasten der GKV grundsätzlich nicht möglich.

### **Dauer der Antibiotikatherapie**

- › Fosfomycin-Trometamol (Einmaldosis)
- › Nitroxolin (5 Tage)
- › Nitrofurantoin-Retard (5 Tage)
- › Trimethoprim (3 Tage)
- › Fluorchinolone (3 Tage)
- › Cephalosporine Gruppe 2/3 (3 Tage)

### **b) Unkomplizierte Pyelonephritis bei Erwachsenen**

Häufigster Erreger ist *E. coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Seltener werden andere Enterobakterien oder Staphylokokken im Urin nachgewiesen. Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann möglicherweise einen Nierenparenchym-schaden vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind 7–14 Tage ausreichend.

Nur milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollten bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität, sollte die Therapie initial mit parenteralen Antibiotika begonnen werden.

Eine ein- bis zweiwöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf ausreichend. Mit Fluorchinolonen kann die Therapie auf 7–10 Tage und bei höheren Dosen sogar auf 5 Tage verkürzt werden. Die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin sind Mittel der ersten Wahl bei der Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen, falls die lokale *E.-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt. Norfloxacin gilt im Unterschied zur Zystitis als nicht geeignet.

Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefixim, Ceftibuten (in Deutschland nicht in Verkehr), Cefpodoxim-proxetil) können ebenfalls verordnet werden.

Cotrimoxazol und Trimethoprim sollten nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden.

Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden jüngeren Männern werden als Mittel der ersten Wahl Fluorchinolone (s. oben) empfohlen, falls die lokale *E.-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt. Die Therapiedauer liegt in der Regel bei 5–10 Tagen.

### **Erstlinientherapie**

- › Ciprofloxacin
- › Levofloxacin
- › Cephalosporine der Gruppe 3: Cefixim, Ceftibuten (z. Zt. nicht in Verkehr) Cefpodoximproxetil

## FAZIT: WIRKSTOFFAKTUELL

Bei unkomplizierter Zystitis bei Frauen in der Prämenopause sollten Fosfomycin-Trometamol, Nitroxolin (bisher geringe Erfahrungen) und das seit 2016 auch in Deutschland zur Verfügung stehende Penicillinderivat Pivmecillinam eingesetzt werden. Die Erregerempfindlichkeit von E. coli ist für alle Wirkstoffe hoch (> 90 %), sie verursachen nur geringe mikrobiologische Begleitschäden.

Als Alternativen werden Trimethoprim (keine empirische Therapie, nur, wenn lokale Resistenzsituation von E. coli < 20 %), Fluorchinolone (bevorzugt Norfloxacin, nicht Moxifloxacin), Nitrofurantoin (nur bei Frauen) und Cephalosporine der Gruppe 2/3: Cefuroxim (Cefuroximaxetil), Cefpodoxim, Ceftibuten (z.Zt. nicht in Verkehr), Cefixim genannt.

Bei der empirischen Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis sind Fluorchinolone, d.h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin bei ansonsten gesunden Frauen und Männern Mittel der ersten Wahl, es sei denn, die lokale Resistenzrate von E. coli liegt deutlich über 10 %. Orale Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefpodoxim, Ceftibuten (z. Zt. nicht in Verkehr), Cefixim) können ebenfalls verordnet werden.

## 4.9 ATD ARZNEI-TELEGRAMM® ARZNEIMITTELDATENBANK

In der atd-Arzneimitteldatenbank werden folgende Bewertungen vorgenommen (7):

- › Mittel der Wahl: Wirkstoffe, die nach dem Stand der therapeutischen Kenntnis aufgrund von Wirksamkeit, Sicherheit und Erprobungsgrad als Mittel erste Wahl gelten und als Standardtherapeutika gewertet werden können.
- › Mittel der Reserve: Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn die Mittel der Wahl versagen oder nicht anwendbar erscheinen.
- › Variante ohne besonderen Stellenwert: Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugssubstanzen zu erkennen ist.
- › Umstrittenes Therapieprinzip: Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.
- › Zweifelhaftes Therapieprinzip: Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneitherapie nicht hinreichend belegt erscheint.
- › Überholtes Therapieprinzip: Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutische Strategien in Frage gestellt wird.

Die atd-Arzneimitteldatenbank führt unter „Indikationen“ folgende für das Thema relevante Indikationen auf: Harnwegsinfektion, Zystitis und Pyelonephritis. Wenn bei den Wirkstoffen eine der hier relevanten Indikationen explizit aufgeführt wird, wird die Indikation in nachfolgender Liste mit der jeweiligen Einstufung des Wirkstoffs angegeben.

### a) Tetracycline

#### *Doxycyclin*

Gilt als bevorzugtes Tetrazyklin-Antibiotikum. Es besitzt in den meisten zugelassenen Indikationen Reservestatus, ist jedoch bei einigen Erkrankungen Mittel der Wahl, z. B. bei Borreliose, Rosazea und Chlamydieninfektionen.

#### *Minocyclin*

Überholtes Therapieprinzip; da zum einen in keinem Anwendungsgebiet belegte Vorteile gegenüber Doxycyclin bzw. anderen im jeweiligen Indikationsbereich etablierten Antibiotika und zum anderen wegen potenzieller schwerer Störwirkungen, etwa wegen des zum Teil lebensbedrohlich verlaufenden DRESS-Syndroms (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Atd Arzneimitteldatenbank: „Angesichts der besonderen Risiken und des fehlenden Zusatznutzens von Minocyclin halten wir die Marktrücknahme für erforderlich.“

### b) Breitspektrumpenicilline

#### *Amoxicillin*

Umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Harnwegsinfektion (unkomplizierte) und bei der Indikation Pyelonephritis (leichtere; jedoch ein Drittel aller E.-coli-Stämme resistent). Atd-Arzneimitteldatenbank: „Aufgrund mangelnder Wirksamkeit gegen Escherichia coli umstrittenes Therapieprinzip bei Harnwegsinfekten. In Deutschland sind nach Daten des Robert Koch-Instituts im ambulanten Bereich nur 60% der überprüften Isolate von Escherichia coli sensibel (Daten aus dem Jahr 2016, 61.748 Isolate). Die Kombination mit Clavulansäure (Co-amoxiclav), in einer 2017 publizierte Leitlinie als Option erwähnt, erscheint aufgrund zunehmender Resistenzen ebenfalls problematisch (nur 67 % sensible Isolate).“

#### *Pivmecillinam*

Mittel der Reserve bei der Indikation Zystitis (akute unkomplizierte, durch Mecillinam-empfindliche Erreger). In einer Dosis von drei Tage lang dreimal täglich 400 mg zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis Erwachsener zugelassen. Störwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und vulvovaginale Pilzinfektionen treten häufig auf. Anaphylaktische Reaktionen und pseudomembranöse Kolitis

einschließlich tödlicher Verläufe wurden nach Markteinführung berichtet. Die vorhandenen Daten sprechen zwar für Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pivmecillinam bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis, und die Resistenzlage erscheint günstig. Vergleichende Studien des zugelassenen Behandlungsschemas mit hierzulande etablierten Behandlungsregimen mit Trimethoprim und Nitrofurantoin fehlen jedoch. Daher Mittel der zweiten Wahl.

### c) **Betalaktamase-Hemmer und Kombinationen**

*Co-amoxiclav (Amoxicillin + Clavulansäure 4+1, 5+1, 7+1, 10+1)*

Umstrittenes Therapieprinzip; Umstrittenes Therapieprinzip bei den Indikationen Harnwegsinfektion (ableitende Harnwege und Niere), Zystitis (Urozystitis), Pyelonephritis. Mögliche Hepatotoxizität: „Verantwortlich ist in den allermeisten Fällen die Clavulansäure. Unter Ampicillin oder Amoxicillin allein sind Leberschäden nur in Einzelfällen beschrieben. In Berichten spanischer und US-amerikanischer Register für arzneimittelinduzierte Leberschäden führt Amoxicillin plus Clavulansäure die Rangliste an. Auch nach aktuellen Erhebungen gehört das Kombinationspräparat zu den häufigsten Ursachen für Leberschäden durch Arzneimittel. Die Inzidenz wird mit 1: 11.628 Anwender angegeben, nach einer prospektiven Erhebung auf nationaler Basis aus Island sogar mit 1 : 2.350 Anwender. Dagegen werden unter Ampicillin plus Sulbactam lediglich in Einzelfällen Leberschäden berichtet und dann eher auf das Ampicillin zurückgeführt. Auf Basis dieser Daten bieten Sultamicillin und Ampicillin plus Sulbactam unseres Erachtens bei vergleichbarer Wirksamkeit Vorteile hinsichtlich der Sicherheit gegenüber Amoxicillin plus Clavulansäure.“

*Sultamicillin*

Mittel der Reserve. Mittel der Reserve bei der Indikation Harnwegsinfektion. Erweisen sich Erreger von Harnwegsinfektionen als resistent gegen Trimethoprim und dessen Sulfonamid-kombinationen, kann Sultamicillin erwogen werden.

### d) **Cephalosporine**

*Cefaclor*

Umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Harnwegsinfektion (Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege). „Nach Empfehlungen einer S3-Leitlinie (2017) zur Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes sind Cephalosporine aufgrund eines erhöhten Risikos für Resistenzentwicklung grundsätzlich keine primäre Option. Die Wirksamkeit im gramnegativen Bereich (Escherichia coli, Klebsiellen) ist zudem unsicher.“

*Cefadroxil*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei den Indikationen Zystitis und Pyelonephritis. Umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Harnwegsinfektion (Pyelonephritis, Zystitis). „Cephalosporine werden zudem grundsätzlich wegen des Risikos für zunehmende Resistenzen (ESBL = Extended Spectrum BetaLaktamase) nicht zur Primärtherapie bei Harnwegsinfekten empfohlen. Zudem besteht eine unsichere Aktivität gegen die hier relevanten Keime (Escherichia coli, Klebsiella).“

### *Cefalexin*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Harnwegsinfektion (leichte bis mittelschwere Infektionen durch Cefalexin-sensible Erreger)

### *Cefixim*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Zystitis (unkomplizierte akute Zystitis bei Frauen; nur bei Infektionen anwenden, von deren Erregern bekannt ist oder vermutet wird, dass sie gegenüber anderen üblicherweise angewendeten Antibiotika resistent sind). Bei unkomplizierten Harnwegsinfekten sind nach atd Drittgenerationen-Cephalosporine wie Cefixim aufgrund des Risikos für Resistenzentwicklung keine primäre Option. Substanzklasse wird für die Behandlung schwerer Infektionen benötigt.

### *Cefpodoxim*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei den Indikationen Zystitis (akute unkomplizierte Zystitis der Frau, unkomplizierte Infektion der Harnwege der Frau) und Pyelonephritis (unkomplizierte Infektion der oberen Harnwege). „Autoren einer S3-Leitlinie zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes (Stand 2017) raten zudem von der Anwendung von Cephalosporinen als Primäroption in dieser Indikation aufgrund der Gefahr von Resistenzbildungen ab. Cefpodoxim besitzt hier allenfalls Reservestatus bei komplizierten Infektionen.“

### *Cefuroximaxetil*

Umstrittenes Therapieprinzip bei den Indikationen Zystitis, Pyelonephritis. „Der Stellenwert bei Harnwegsinfekten erscheint fraglich. Zum einen besteht in Deutschland mittlerweile eine ungünstige Resistenzlage. Zum anderen wird von den Autoren einer S3-Leitlinie zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes (Stand 2017) von der Anwendung von Cephalosporinen als primäre Option aufgrund des Risikos für Resistenzbildung abgeraten.“

## **e) Trimethoprim und Kombinationen**

Insgesamt wird die Anwendung der Kombinationen bei komplizierten Harnwegsinfekten zunehmend kritisch gewertet und sollte nur bei Vorteil der Kombination gegenüber einer Monotherapie erfolgen. So ist die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte in der Regel mit Trimethoprim möglich.

### *Cotrimoxazol*

Mittel der Reserve bei der Indikation Pyelonephritis (akute und chronische). Variante ohne besonderen Stellenwert bei den Indikationen Harnwegsinfektion (akute unkomplizierte Infektion der ableitenden Harnwege), Zystitis (unkomplizierte der Frau). Atd Arzneimitteldatenbank: „Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen mittlerweile kein Mittel der Wahl mehr, da Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Trimethoprim fehlen und das Risiko für Störwirkungen und möglicherweise für die Selektion von ESBL-Keimen steigt. Trotz des theoretischen Vorteils der synergistischen Wirkung führt die Kombination vermutlich ausschließlich zu einer Zunahme von Störwirkungen durch den Sulfonamidanteil ohne belegte Nutzenvorteile. Die Resistenzraten von Cotrimoxazol und Trimethoprim sind weitgehend identisch. Eine Pyelonephritis sollte in Deutschland bei unzureichender Resistenzlage (über 10 % resistente Keime) nicht primär mit Cotrimoxazol behandelt werden. Cotrimoxazol kommt hier nur als Fortsetzung einer primär parenteral begonnenen Behandlung infrage und auch nur, wenn die Empfindlichkeit der verursachenden Erreger nachgewiesen wurde. Störwirkungen: Sulfonamid-Unverträglichkeit wie Thrombozytopenie, Hepatotoxizität und kutane Reaktionen einschließlich Fototoxizität können vorkommen. Lebensbedrohliche Hautschäden einschließlich Erythema exsudativum multiforme (STEVENS-JOHNSON-Syndrom) und toxische epidermale Nekrolyse (LYELL-Syndrom) sind möglich. Aseptische Meningitiden sind beschrieben.“

### *Trimethoprim*

Mittel der Wahl bei den Indikationen Harnwegsinfektion (akut, unkompliziert durch empfindliche Erreger; Langzeitprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte) und Zystitis (akut, unkompliziert durch empfindliche Erreger). Atd-Arzneimitteldatenbank: „Mittel der Wahl zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen Erwachsener (auch zur Langzeitbehandlung), wenn lokale Resistenzraten von *Escherichia coli* höchstens 20 % betragen, was nach neueren Erhebungen hierzulande im hausärztlichen Bereich der Fall sein dürfte. Die fehlende Sulfonamid-Komponente gegenüber Cotrimoxazol bedeutet bessere Verträglichkeit: keine Sulfonamid-Typ-Thrombozytopenie, geringere Hepatotoxizität, weniger schwere Hautreaktionen. Für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird Trimethoprim laut Fachinformation nicht empfohlen.“

### **f) Makrolidantibiotika**

Lediglich eingeschränkte Zulassung zur Behandlung von Harnwegsinfektionen, da die Zulassung sich auf die Urethritis beschränkt.

#### *Azithromycin*

Mittel der Reserve; Zulassung bei durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis

#### *Erythromycin*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Urethritis (durch *Chlamydia trachomatis* bzw. *Ureaplasma urealyticum*); atd-Arzneimitteldatenbank Bewertung Makrolid-Antibiotika: „Erythromycin, das lange als Standardmakrolid galt, hat gegenüber neueren Makroliden den Nachteil häufigerer gastrointestinaler Störwirkungen, unsicherer sehr variabler Bioverfügbarkeit und höherer Einnahmefrequenz. Es wird inzwischen deutlich seltener als die neueren Makrolide verordnet.“

#### *Roxithromycin*

Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Urethritis (durch Chlamydien und Mykoplasmen; nicht bei Gonokokkeninfektion); Zulassung bei Infektionen des Urogenitaltraktes (Urethritis und Zervizitis durch Chlamydien und Mykoplasmen; nicht bei Gonokokkeninfektion)

#### *Spiramycin*

Mittel der Wahl bei der akuten Toxoplasmose in der Frühschwangerschaft. Laut atd bei allen anderen Indikationen Variante ohne besonderen Stellenwert.

### **g) Gyrasehemmer**

„Mittel der Reserve. Gyrasehemmer sind aufgrund zunehmender Resistenzproblematik und des Risikos die Lebensqualität beeinflussender, langanhaltender und möglicherweise irreversibler Schädigungen lediglich Reservemittel bei Nichtanwendbarkeit oder Versagen anderer in der jeweiligen Indikation etablierten Antibiotika. Dennoch werden Gyrasehemmer auch Jahre nach behördlich angeordneten Anwendungsbeschränkungen immer noch häufig fehlverordnet.“

#### *Ciprofloxacin*

Mittel der Reserve bei Harnwegsinfektionen (komplizierte Harnwegsinfektionen und unkomplizierte Pyelonephritis durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger (lokale Prävalenz von Fluorchinolon-Resistenz berücksichtigen bzw. mikrobiologische Testung), wenn andere Behandlungen nicht infrage kommen; bei der Verordnung die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* – dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen – gegen Gyrasehemmer berücksichtigen) und Zystitis (unkomplizierte und komplizierte, durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger; bei unkomplizierter akuter Zystitis nur wenn andere Antibiotika, die üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden) und akute komplizierte Pyelonephritis (lokale Resistenzrate von *E. coli* sollte unter 10 % liegen). Zunehmend sich verschlechternde Resistenzlage, Risiko für schwere UAW. Ciprofloxacin soll – wie andere Gyrasehemmer auch – äußerst zurückhaltend verordnet werden.

### *Levofloxacin*

Mittel der Reserve bei den Indikationen Harnwegsinfektion (komplizierte, einschließlich Pyelonephritis; regionale Resistenzprävalenz von *E. coli* gegen Levofloxacin berücksichtigen), Zystitis (unkomplizierte) und Pyelonephritis. Die Anwendung bei unkomplizierter Zystitis erscheint aufgrund zunehmender Resistenzen der relevanten Keime gegenüber Gyrasehemmern, potenzieller schwerer Schädigungen und zu breitem Erregerspektrum nicht sinnvoll. Mittlerweile besteht Konsens, dass Gyrasehemmer nicht bei akuter unkomplizierter Zystitis verwendet werden sollen. Solange bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis initial keine parenterale Behandlung wegen starker Allgemeinsymptome, hohem Fieber, Übelkeit und Erbrechen erforderlich ist, sind Levofloxacin (oder Ciprofloxacin) Mittel der Wahl, jedoch gleichwertig neben den oralen Cephalosporinen der dritten Generation Cefpodoxim und Cefixim, die bei ähnlichen Heilungsraten besser verträglich sind.

### *Norfloxacin*

Umstrittenes Therapieprinzip bei den Indikationen Harnwegsinfektion (Infektion der ableitenden Harnwege durch empfindliche Erreger: *E. coli* (lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* gegen Fluorchinolone berücksichtigen)), Zystitis (durch empfindliche Erreger) und unkomplizierte Pyelonephritis (Zulassung für akute und chronische komplizierte Pyelonephritis wurde 2009 entzogen). „Um einer Verschärfung der Resistenzproblematik der für schwere Infekte benötigten Chinolone keinen Vorschub zu leisten, sollten Gyrasehemmer wie Norfloxacin grundsätzlich nicht bei unkomplizierten Harnwegsinfekten verwendet werden.“

### *Ofloxacin*

Variante ohne besonderen Stellenwert mit - bedingt durch übermäßigen Gebrauch - sich verschlechternder Resistenzlage und dem Risiko die Lebensqualität beeinträchtigender, langanhaltender und möglicherweise irreversibler Schädigungen hauptsächlich an Bewegungsapparat und Nervensystem. Variante ohne besonderen Stellenwert bei den Indikationen Harnwegsinfektion (komplizierte Infektion der unteren Harnwege durch Ofloxacin-empfindliche Erreger; bei der Verordnung die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* – dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen – gegen Gyrasehemmer berücksichtigen), Zystitis (unkomplizierte durch Ofloxacin-empfindliche Erreger, jedoch nur, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung verwendet werden, ungeeignet sind) und Pyelonephritis.

## **h) Harnantiseptika**

### *Fosfomycin*

Mittel der Reserve nach Nitrofurantoin und Trimethoprim bei akuter unkomplizierter Zystitis der Frau. Fosfomycin, das als parenterales Reserveantibiotikum gegen multiresistente Keime im stationären Bereich einen hohen Stellenwert hat, erachten wir aufgrund des zu befürchtenden Risikos für Resistenzentwicklung bei zunehmend breiter Anwendung per os bei Zystitis nicht als Mittel der Wahl.

Die Zulassung der oralen Zubereitung ist auf die unkomplizierte akute Harnwegsinfektion bei Frauen ab dem 12. Lebensjahr begrenzt.

Fosfomycin wird in der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des unkomplizierten Harnwegsinfektes als ein Mittel der ersten Wahl aufgeführt, da die Resistenzlage für den Leitkeim *E. coli* nach wie vor gut ist. 2020 sind in der Datenbank des Robert Koch-Instituts 98,7 % der erfassten Isolate empfindlich. Die „Kollateralschäden“ (Risiko für verschlechterte Resistenzsituation beim Patienten) werden von den Leitlinienautoren als geringfügig eingestuft. Es gibt jedoch Hinweise, dass häufiger Gebrauch auch bei Fosfomycin zu Resistenzproblemen führen kann.

Mittel der Reserve bei den Indikationen Harnwegsinfektion (akute unkomplizierte durch Fosfomycin-empfindliche Erreger, bei Frauen und weiblichen Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr) und Zystitis (akute unkomplizierte durch Fosfomycin-empfindliche Erreger, bei Frauen und weiblichen Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr).

### *Nitroxolin*

Zweifelhaftes Therapieprinzip bei der Indikation Harnwegsinfektion (unkomplizierte, durch Nitroxolin-empfindliche Erreger, Rezidivprophylaxe) und Zystitis (akute und chronische, durch Nitroxolin-empfindliche Erreger, Rezidivprophylaxe). Keine aussagekräftigen Nutzenbelege aus klinischen Studien für den international wenig gebräuchlichen Wirkstoff. Die S3-Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen Erwachsener empfiehlt das vorwiegend bakteriostatisch wirkende Nitroxolin neben Trimethoprim, Nitrofurantoin und Fosfomycin als eines der Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis der Frau. „Grundlage hierfür ist eine 2014 publizierte Metaanalyse ... Die unter Beteiligung des Anbieters Rosen Pharma durchgeführte und veröffentlichte Metaanalyse unveröffentlicher Daten erlaubt keine seriöse Einordnung des potenziellen Nutzens von Nitroxolin. Aus unserer Sicht ist die Wirkung auf die Beschwerden ohnehin wichtiger: Nitroxolin wirkt signifikant schlechter als die Kontrolltherapien auf Pollakisurie und Harndrang. Unerwünschte Wirkungen treten unter Nitroxolin insgesamt etwas häufiger auf (10 % vs. 8 %) als in den Kontrollgruppen, insbesondere Übelkeit (4 % vs. 1 %) und Durchfall (2 % vs. 0 %).“

### *Nitrofurantoin*

„Mittel der Wahl wie Trimethoprim bei akuter unkomplizierter Zystitis der Frau, wobei Nitrofurantoin bei jeglicher Niereninsuffizienz kontraindiziert ist und vor Therapiebeginn Nieren- und Leberfunktion zu kontrollieren sind. Ob jedoch unter Abwägung von Nutzen und Schaden Nitrofurantoin oder Trimethoprim vorzuziehen ist, bleibt auf der Basis der vorhandenen Daten und widersprüchlicher behördlichen Bewertungen kontrovers.“

„Zweimal täglich 100 mg retardiertes Nitrofurantoin über fünf bzw. sieben Tage wirken in vier [...] randomisierten Studien ähnlich gut symptomatisch wie eine drei- bis siebentägige Therapie mit zweimal täglich 960 mg Cotrimoxazol.“

„Das Risiko schwerer Störwirkungen wird unterschiedlich eingeschätzt. So kommt eine von der Europäischen Kommission geförderte systematische Übersicht auf Basis publizierter Studien zu dem Schluss, dass die Toxizität von Nitrofurantoin bei maximal zwei Wochen langer Anwendung gering ist. In keiner der 27 eingeschlossenen kontrollierten Studien seien schwere oder irreversible Folgen dokumentiert. Die publizierten Daten erscheinen uns jedoch unzureichend: Gemäß einer Auswertung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA treten in der größten in der Übersicht berücksichtigten Studie (Vergleich Nitrofurantoin mit Fosfomycin) schwere unerwünschte Ereignisse unter Nitrofurantoin bei etwa 5,6 % der Frauen auf. In einer 2018 publizierten Vergleichsstudie treten Störwirkungen insgesamt zwar unter Nitrofurantoin numerisch häufiger als unter Fosfomycin auf (8 % vs. 6 %), Pyelonephritiden jedoch seltener (0,4 % vs. 2 %). Wie groß die Unsicherheit hinsichtlich der Bewertung der Risiken ist, spiegelt sich auch in den teilweise gegensätzlichen Maßnahmen der Behörden wider: Hierzulande wurde die Indikation für Nitrofurantoin 2011 ausgeweitet, sodass es inzwischen bei Frauen mit akuter Zystitis auch dann angewendet werden darf, wenn eine Behandlung mit risikoärmeren Antibiotika möglich ist. In Frankreich wurde die Anwendung bei akuter unkomplizierter Zystitis nach einem Risikobewertungsverfahren 2012 hingegen eingeschränkt. Dort soll es nur noch als Reservetherapeutikum und nur nach vorliegendem Antibiogramm verwendet werden, außer im Notfall oder bei rezidivierender Zystitis durch multiresistente Bakterien. Wegen des Risikos schwerwiegender immunallergischer Reaktionen mit Lungen- und Leberschäden riet die französische Arzneimittelbehörde 2012 und 2014, wiederholte Anwendungen zu vermeiden. Zwei Drittel aller der Behörde zu Nitrofurantoin vorliegenden Berichte betreffen Krankheitsbilder, die mit Überempfindlichkeit assoziiert sind. Für die fünf- bis siebentägige Behandlung überblickt sie von 1982 bis Mai 2014 15 Berichte über Leber- und 53 über Lungenschäden. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) liegen für den Zeitraum von 1978 bis März 2016 aus dem Inland 52 Verdachtsberichte zu Störwirkungen von Nitrofurantoin bei Anwendung bis zu einer Woche vor. 38 sind als schwerwiegend eingestuft, darunter betreffen 4 die Lunge und 5 die Leber.“

### **i) Aminoglykoside**

*Hinweis: Die Verwendung der Aminoglykoside sind den schweren Infektionen vorbehalten, weshalb sie in diesem Medikationskatalog nicht berücksichtigt werden.*

## FAZIT: ATD-ARZNEIMITTELDATENBANK

Die atd-Arzneimitteldatenbank nennt bei der Indikation Zystitis als Mittel der Wahl Trimethoprim und Nitrofurantoin (bei Frauen). Mittel der Reserve sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Sultamicillin<sup>1</sup>, Pivmecillinam und Fosfomycin (bei Frauen und weiblichen Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr).

Bei der Indikation Pyelonephritis wird kein oral verfügbarer Wirkstoff als Mittel der Wahl genannt, als Mittel der Reserve werden Cotrimoxazol, Levofloxacin und Ciprofloxacin (lokale Resistenzrate von E. coli sollte unter 10% liegen) genannt.

<sup>1</sup> Hinweis: Wirkstoff bei der Indikation Harnwegsinfekt als Reserve bzw. nachrangig eingestuft, eine gesonderte Bewertung für die Indikation Zystitis existiert nicht.

## 4.10 SONSTIGES

### 4.10.1 Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 6 SGB V

In den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V für Arzneimittel (8) wurden für das Jahr 2026 auf der Bundesebene keine Leitsubstanzen im Bereich der Antibiotika bestimmt.

### 4.10.2 Verordnungsfähigkeit nach Arzneimittel-Richtlinie

#### 4.10.2.1 Anlage I (Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel) (9)

Der G-BA legt in Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) der Arzneimittel-Richtlinie fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung ausnahmsweise verordnet werden können. Die OTC-Ausnahmeliste sieht keine Verordnungsfähigkeit für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Harnwegsinfektionen vor.

#### 4.10.2.2 Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) (10)

Die Anlage III der Arzneimittelrichtlinie enthält keine Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse, die systemisch anzuwendenden Antibiotika betreffen.

### 4.10.3 PRISCUS-Liste (11)

Die erste PRISCUS-Liste von 2010 (12) umfasste einen Katalog mit 83 Wirkstoffen, die für ältere Patienten als potentiell inadäquate Medikation (PIM) eingestuft wurden. Für das Update 2023 (11) wurden drei Delphi-Runden mit Personen aus verschiedenen Fachrichtungen durchgeführt. Hierbei wurden 187 Wirkstoffe als PIM, 36 Wirkstoffe als Nicht-PIM und 49 Wirkstoffe als fragliche PIM eingestuft. Auch das Update benennt geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen (durch Monitoring) und mögliche therapeutische Alternativen.

Die folgenden Wirkstoffe, die auch in der Therapie der Harnwegsinfekte eingesetzt werden, sind in der PRISCUS Liste 2.0 als PIM aufgeführt:

- › Fluorchinolone (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) mit der Begründung EKG-Veränderungen, Sehnenentzündung und Sehnenruptur. Als Alternative wird eine Behandlung nach Antibiotogramm genannt.

Hinweise zum Monitoring: Nieren- und Leberfunktion, EKG, ZNS-Effekte, Tendinitis, Blutzucker.

Hinweise zu vermeidender Komedikation/Komorbiditäten: weitere QT-Zeit verlängernde Arzneimittel, Glucocorticoide (Sehnenruptur), verschiedene Fluorchinolone hemmen CYP1A2.

## FAZIT

Die PRISCUS-Liste 2.0 benennt die Wirkstoffe:

- › Ofloxacin
- › Ciprofloxacin
- › Norfloxacin
- › Levofloxacin
- › Moxifloxacin

## 4.10.4 Rote-Hand-Briefe

### 4.10.4.1 Tavanic® (Levofloxacin) und Generika

Der Rote-Hand-Brief von September 2012 meldete (13)

- › Indikationseinschränkungen bei den Atemwegs- sowie Haut- und Weichteilinfektionen, für die das Präparat zugelassen ist
- › Hinweis: Keine Indikationseinschränkung bei den Indikationen Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen, unkomplizierte Zystitis, chronische bakterielle Prostatitis und Lungenmilzbrand.
- › Neue schwerwiegende Nebenwirkungen: hypoglykämisches Koma, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, tödliche Fälle von akutem Leberversagen, benigne intrakranielle Hypertonie, vorübergehender Sehverlust, Pankreatitis, Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis, Bänder- und Muskelrisse, Hörverlust.
- › Ergänzende Warnhinweise zur Überwachung von Patienten und zur Vermeidung oder Minderung von einigen zuvor genannten Nebenwirkungen

## FAZIT

Der im September 2012 veröffentlichte Rote-Hand-Brief zu Levofloxacin weist auf die Beachtung von neuen schwerwiegenden Nebenwirkungen hin. Darüber hinaus wurden die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung oder Minderung der neu aufgenommenen Nebenwirkungen ergänzt.

### 4.10.4.2 Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen

Der Rote-Hand-Brief von Oktober 2018 informierte über die Aufnahme eines entsprechenden neuen Warnhinweises. Inhalte sind unter anderem (14):

- › Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Personen.
- › Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.
- › Prädisponierende Faktoren hierfür sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behcet, Hypertonie und Atherosklerose.
- › Patienten sollen über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

## FAZIT

Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.

Patienten sollen über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Weitere Rote-Hand-Briefe zu Antibiotika sind aus den nachstehend angegebenen Gründen für die Indikation Harnwegsinfekte nicht relevant:

Norfloxacin (Rote-Hand-Brief von Februar 2009): Streichung der Indikation „akute und chronische komplizierte Pyelonephritis“ (15).

*Hinweis: Unkomplizierte Infektionen sind nicht betroffen.*

### 4.10.4.3 Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen

Der Rote-Hand-Brief von April 2019 meldete (16)

- › Aufgrund von Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit chinolon- und fluorchinolonhaltigen Antibiotika, die hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem betreffen, wurden Nutzen und Risiken aller Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika und ihre Indikationen in der gesamten EU überprüft.
- › Fluorchinolone sollen nicht verschrieben werden
  - zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis).
  - zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege.
  - für nicht-bakterielle Infektionen, z.B. nicht-bakterielle (chronische) Prostatitis
  - bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.
  - Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon-oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.
- › Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung für ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Organtransplantaten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, angezeigt wegen des erhöhten Risikos einer Fluorchinolon-induzierten Tendinitis und Sehnenruptur. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden mit Fluorchinolonen sollte vermieden werden.
- › Den Patienten soll empfohlen werden bei den ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Nebenwirkung wie Tendinitis und Sehnenruptur, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, peripherer Neuropathie und vom zentralen Nervensystem ausgehenden Beeinträchtigungen die Behandlung zu beenden und sich zur weiteren Beratung an Ihren Arzt zu wenden.

## FAZIT

Aufgrund von Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen, die hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem betreffen, wurden Nutzen, Risiken und Indikationen von Fluorchinolon-Antibiotika überprüft. Sie sollen nicht verschrieben werden bei den folgenden für diesen Medikationskatalog relevanten Infektionen:

- › bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis)

Den Patienten soll empfohlen werden bei den ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Nebenwirkung wie Tendinitis und Sehnenruptur, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, peripherer Neuropathie und vom zentralen Nervensystem ausgehenden Beeinträchtigungen die Behandlung zu beenden und sich zur weiteren Beratung an Ihren Arzt zu wenden.

### 4.10.4.4 Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation /-insuffizienz

Der Rote-Hand-Brief von Oktober 2020 meldete (17)

- › Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für eine Herzklappenregurgitation /-insuffizienz erhöhen.
- › Prädisponierende Faktoren für eine Herzklappenregurgitation /-insuffizienz sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegewebserkrankungen (z.B. Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.
- › Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation /-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.
- › Raten Sie Ihren Patienten im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

## FAZIT

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation /-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.

Patienten sollte angeraten werden, im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder einer Entwicklung von Ödemen im Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

#### 4.10.4.5 Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonhaltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen

Der Rote-Hand-Brief von Juni 2023 (18), der sich auf die Wirkstoffe Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin bezieht, meldete:

- › Aktuelle Studiendaten deuten darauf hin, dass Fluorchinolone weiterhin außerhalb der empfohlenen Anwendungsgebiete verschrieben werden.
- › Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone sollten NICHT verschrieben werden:
  - für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten;
  - bei nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (z. B. Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis);
  - bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet;
  - bei nichtbakteriellen Infektionen, z. B. nichtbakterielle (chronische) Prostatitis;
  - zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege.
- › Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone sind mit sehr seltenen, schwerwiegenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden (über Monate oder Jahre andauernd) und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen assoziiert. Diese Produkte sollten nur für die zugelassenen Indikationen (viele davon beschränkt auf die Behandlung der letzten Wahl bei Patienten und Patientinnen, für die es keine alternativen therapeutischen Optionen gibt) und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten verschrieben werden.

## FAZIT

Der Rote-Hand-Brief erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für fluorchinolonhaltige Antibiotika, da es Hinweise gibt, dass sie nicht eingehalten werden. Die Indikation Zystitis wird explizit aufgeführt:

Fluorchinolonhaltige Antibiotika sollen nicht verschrieben werden bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Sie sollen nicht verschrieben werden für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.

## 5 GESAMTFAZIT

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patienten zur Behandlung der Erkrankung in Frage kommen. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die Standardwirkstoffe nicht geeignet sind. Ein Beispiel hierfür ist Cotrimoxazol zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis, wenn die lokale Resistenzrate von E. coli nicht > 20 % ist und Fosfomycin nicht in Frage kommt. Der letzten Kategorie „Nachrangige oder nicht empfohlene Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsummiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben, aber in der Gesamtschau als „nachrangig oder nicht empfohlen“ einzustufen sind. Des Weiteren fallen hierunter auch Wirkstoffe, die für die jeweilige Indikation zwar zugelassen sind, jedoch keinen therapeutischen Stellenwert besitzen oder nicht empfohlen werden.

Der Medikationskatalog zur Antibiotikatherapie bei Infektionen der Harnwege bewertet die bei den Indikationen akute unkomplizierte Zystitis und akute unkomplizierte Pyelonephritis im ambulanten Bereich primär eingesetzten oralen Arzneimittel.

Antibiotika, die nur injiziert werden können oder aufgrund des Schweregrades der Erkrankung vorwiegend im stationären Bereich eingesetzt werden, werden im Medikationskatalog nicht berücksichtigt und auch nicht über die Verordnungssoftware gesteuert.

## 5.1 AKUTE UNKOMPLIZIERTE ZYSTITIS

Tabelle 4: Einteilung der Wirkstoffe in der Indikation: Akute unkomplizierte Zystitis

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
<b>Andere Antibiotika</b>		
Fosfomycin	Standardwirkstoff (bei Frauen)	<p>Die oralen Präparate sind nur zur Behandlung von akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen und Mädchen &gt; 12 Jahre zugelassen.</p> <p>Die S3-Leitlinie HWI empfiehlt die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen. Fosfomycin-Trometamol war in Studien bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Zystitis Trimethoprim, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin nicht unterlegen. Für die Therapie einer Pyelonephritis ist die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol nicht indiziert. Für die Anwendung bei Männern ohne Begleitinfektion der Prostata gibt es keine Studiendaten.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft die Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der Zystitis bei Frauen ein.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ stuft Fosfomycin (Einmalgabe) als Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ enthält keine Hinweise oder Empfehlungen zu Fosfomycin.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Fosfomycin als Mittel der Reserve ein. Es sollte erst gebraucht werden, wenn Trimethoprim und Nitrofurantoin nicht infrage kommen.</p> <p><i>Fosfomycin wird insbesondere aufgrund der Empfehlungen in der S3-Leitlinie HWI, der EU-Leitlinie und dem WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ als Standardtherapie zur Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen eingestuft.</i></p>
Nitroxolin	Standardwirkstoff (bei Frauen)	Die S3-Leitlinie HWI benennt Nitroxolin als Standardwirkstoff zur Behandlung der akuten

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen.</p> <p>Die EU-Leitlinie erwähnt Nitroxolin in der Behandlung der Zystitis nicht.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ stuft Nitroxolin bei bisher geringen Erfahrungen und nicht vorliegenden validen Daten aus randomisierten Studien als Erstlinientherapie der Zystitis bei Frauen ein.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Nitroxolin ebenfalls nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank geht von einem zweifelhaften Therapieprinzip aus und stellt fest, dass keine aussagekräftigen Nutzenbelege aus klinischen Studien für den international wenig gebräuchlichen Wirkstoff gefunden wurden. Des Weiteren sind Übelkeit und Durchfall häufige Nebenwirkungen.</p> <p><i>Nitroxolin wird aufgrund der Empfehlung in der S3-Leitlinie HWI und im WirkstoffAktuell als Standardwirkstoff zur Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen eingestuft.</i></p>
<b>Penicilline</b>		
Pivmecillinam	Standardwirkstoff	<p>Der Wirkstoff ist seit März 2016 als orales Präparat mit der Zulassung bei akuter unkomplizierter Zystitis im Handel.</p> <p>Die S3-Leitlinie HWI kommt zu dem Schluss, dass Pivmecillinam aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen eingesetzt werden kann. Bei der empirischen oralen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern wird Pivmecillinam ebenfalls als Mittel der Wahl empfohlen.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Pivmecillinam als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ein.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ stuft Pivmecillinam ebenfalls als Mittel der Wahl ein.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ erwähnt Pivmecillinam nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Pivmecillinam als Mittel der Reserve ein.</p> <p><i>Pivmecillinam wird aufgrund der Empfehlung der S3-Leitlinie HWI und hinsichtlich Frauen der EU-Leitlinie als Standardwirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen und jüngeren Männern eingestuft.</i></p>
Amoxicillin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Gemäß der S3-Leitlinie HWI kann Amoxicillin heute wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden.</p> <p>Laut EU-Leitlinie sind Aminopenicilline wegen der weltweiten hohen E-coli-Resistenz nicht mehr für die empirische Therapie geeignet.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ berücksichtigt Aminopenicilline ohne Betalaktamase-Inhibitoren nicht.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Amoxicillin in seinen Empfehlungen nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Amoxicillin als umstrittenes Therapieprinzip bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion ein.</p> <p><i>Aufgrund der übereinstimmenden Empfehlungen wird Amoxicillin als nachrangig oder nicht empfohlener Wirkstoff in der Indikation akute unkomplizierte Zystitis eingestuft.</i></p>
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren		
Amoxicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren (Amoxicillin und Clavulansäure)	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI werden Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor nicht als Mittel der ersten oder zweiten Wahl für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis angesehen.</p> <p>Laut EU-Leitlinie werden Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor, wie Amoxicillin/Clavulansäure wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen, können aber in ausgewählten Fällen angewendet werden.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ besagt, dass Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ empfiehlt Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor als Reservewirkstoffe bei der akuten unkomplizierten Zystitis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Amoxicillin + Clavulansäure als umstrittenes Therapieprinzip bei den Indikationen Harnwegsinfekt und Urozystitis ein.</p> <p><i>Aufgrund der weitgehend übereinstimmenden Empfehlungen wird Amoxicillin + Clavulansäure zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff eingestuft.</i></p>
Sultamicillin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI werden Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor nicht als Mittel der ersten oder zweiten Wahl für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis angesehen.</p> <p>Laut EU-Leitlinie werden Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor, wie Ampicillin/Sulbactam wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen, können aber in ausgewählten Fällen angewendet werden.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ besagt, dass Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ empfiehlt die Wirkstoffgruppe der Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor als Reservewirkstoffe bei der akuten Pyelonephritis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Sultamicillin als Mittel der Reserve bei der Indikation Harnwegsinfekt ein. Erweisen sich Erreger von HWI als resistent auf Trimethoprim und dessen Sulfonamidkombinationen, kann Sultamicillin erwogen werden.</p> <p><i>Aufgrund der überwiegenden Übereinstimmung der Empfehlungen wird Sultamicillin zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<i>als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff eingestuft.</i>
<b>Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate</b>		
Cotrimoxazol	Reservewirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI empfiehlt aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums der Monosubstanz Trimethoprim den Vorzug vor Trimethoprim/Sulfamethoxazol zu geben.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Cotrimoxazol als Mittel der Wahl zur Behandlung der Zystitis bei Frauen ein, wenn die lokalen Resistenzraten für E-coli unter 20% liegen. Bei Männern stuft die Leitlinie Cotrimoxazol als Mittel der Wahl ein, merkt aber an: Bei Männern mit fieberhafter Harnwegsinfektion, Pyelonephritis oder wiederkehrender Infektion oder, wenn ein komplizierender Faktor angenommen wird, ist eine minimale Behandlungsdauer von zwei Wochen empfohlen, vorzugsweise mit einem Fluorchinolon, da eine Prostatabeteiligung häufig ist.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der Harnwegsinfektionen“ misst Cotrimoxazol keinen Stellenwert mehr zu. Der Sulfonamid-Anteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination wird als verzichtbar betrachtet. Eine wesentliche Verbesserung der klinischen Effektivität bei der Zystitis durch das Kombinationspräparat Cotrimoxazol wurde nicht gezeigt. Dafür ist das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen größer. In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen mit z. T. erheblichen Folgen (Lyell-Syndrom) beobachtet.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft Trimethoprim als Therapie der 1. Wahl bei der akuten unkomplizierten Zystitis ein. Die Monosubstanz wird als nicht weniger effektiv als die Kombination Cotrimoxazol angesehen. Das Sulfonamid wird als unnötig und UAW beladen betrachtet.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht Cotrimoxazol bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen und unkomplizierter Zystitis der Frau als Variante ohne besonderen Stellenwert, da Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Trimethoprim fehlen und das Risiko für Störwirkungen und möglicherweise für die Selektion von ESBL-Keimen steigt. Resistenzen</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>nehmen zu, so dass die lokale Resistenzlage besondere Betrachtung erfordert.</p> <p><i>Auf Basis der weitgehend übereinstimmenden Empfehlungen wird Cotrimoxazol bei einer lokalen Resistenzlage &lt; 20 % als Reservewirkstoff bei der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft. Der deutschen S3 Leitlinie HWI wird vor der Europäischen Leitlinie der Vorzug gegeben, da der lokale Versorgungsstandard hier eher berücksichtigt wird.</i></p>
Trimethoprim	Standardwirkstoff (bei Frauen)	<p>Die S3-Leitlinie HWI empfiehlt, dass Trimethoprim bei den laut aktuellen Studien im hausärztlichen Bereich unter 20 % liegenden Resistenzraten bei der unkomplizierten Zystitis als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden kann. Bei Männern werden nur Pivmecillinam und Nitrofurantoin als Standardwirkstoffe benannt, Reservewirkstoffe werden nicht benannt.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Trimethoprim als Mittel der Wahl zur Behandlung der Zystitis bei Frauen ein, wenn die lokalen Resistenzraten für E-coli unter 20% liegen.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der Harnwegsinfektionen“ empfiehlt Trimethoprim nur als alternative Therapie und nicht als empirische Therapie, sondern nur falls Erreger als sensibel getestet sind und wenn die lokale Resistenzlage &lt; 20 % liegt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft Trimethoprim als Therapie der 1. Wahl bei der akuten unkomplizierten Zystitis ein. Die Monosubstanz wird als nicht weniger effektiv als die Kombination Cotrimoxazol angesehen.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht Trimethoprim als Mittel der Wahl bei unkomplizierter Zystitis, wenn lokale Resistenzraten von Escherichia coli höchstens 20 % betragen, was nach neueren Erhebungen hierzulande im hausärztlichen Bereich der Fall sein dürfte.</p> <p><i>Auf Basis der S3-Leitlinie HWI, der EU-Leitlinie, der Arzneimittelverordnungen der AkdÄ und atd-Arzneimitteldatenbank wird Trimethoprim bei Resistenzraten &lt; 20 % als Standardwirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen eingestuft. Laut</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<i>Fachinformation keine Empfehlung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.</i>
<b>Fluorchinolone</b>		
Ciprofloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet.</p> <p>Die EU-Leitlinie verweist darauf, dass die Europäische Kommission im März 2019 den Gebrauch von Fluorchinolonen wegen einen Funktionsverlust auslösender und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen streng reguliert hat. Bei Zystitis sollen sie nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung empfohlen sind, als ungeeignet erachtet werden. Bei Männern stuft die EU-Leitlinie Fluorchinolone entsprechend lokalem Sensibilitätsnachweis als Reservewirkstoffe ein.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin) in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen zwar als gut wirksam, jedoch nicht als Antibiotika der ersten Wahl an. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone als Mittel der 2. Wahl bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ein und nennt Ciprofloxacin und Ofloxacin als Beispiele.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Ciprofloxacin als Mittel der Reserve ein (unkomplizierte, durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger); bei der Verordnung die lokale Prävalenz Fluorchinolone-Resistenz berücksichtigen bzw. mikrobiologische Testung). Ciprofloxacin soll, wie andere Gyrasehemmer auch, äußerst zurückhaltend verordnet werden.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Auf Basis der S3-Leitlinie HWI und der Roten-Hand-Briefe wird Ciprofloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>
Norfloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet.</p> <p>Die EU-Leitlinie verweist darauf, dass die Europäische Kommission im März 2019 den Gebrauch von Fluorchinolonen wegen einen Funktionsverlust auslösender und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen streng reguliert hat. Bei Zystitis sollen sie nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung empfohlen sind, als ungeeignet erachtet werden.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Bei Männern stuft die EU-Leitlinie Fluorchinolone entsprechend lokalem Sensibilitätsnachweis als Reservewirkstoffe ein.</p> <p>Der Wirkstoff Aktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen zwar als gut wirksam, jedoch nicht als Antibiotika der ersten Wahl an. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone als Mittel der 2. Wahl bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ein und nennt Ciprofloxacin und Ofloxacin als Beispiele.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Norfloxacin als umstrittenes Therapieprinzip bei der Zystitis durch empfindliche Erreger ein.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Inbesondere auf Basis der Empfehlung der S3-Leitlinie HWI und der Roten-Hand-Briefe wird Norfloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>
Levofloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet.</p> <p>Die EU-Leitlinie verweist darauf, dass die Europäische Kommission im März 2019 den Gebrauch von Fluorchinolonen wegen einen Funktionsverlust auslösender und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen streng reguliert hat. Bei Zystitis sollen sie nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung empfohlen sind, als ungeeignet erachtet werden. Bei Männern stuft die EU-Leitlinie Fluorchinolone entsprechend lokalem Sensibilitätsnachweis als Reservewirkstoffe ein.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin) in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen zwar als gut wirksam, jedoch nicht als Antibiotika der ersten Wahl. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone als Mittel der 2. Wahl bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ein und nennt Ciprofloxacin und Ofloxacin als Beispiele.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Levofloxacin Mittel der Reserve bei der unkomplizierten Zystitis ein, merkt jedoch an, dass die Anwendung bei unkomplizierter Zystitis aufgrund</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>zunehmender Resistenzen der relevanten Keime gegenüber Gyrasehemmern, potenzieller schwerer Schädigungen und zu breitem Erregerspektrum nicht sinnvoll erscheint und dass mittlerweile Konsens besteht, dass Gyrasehemmer nicht bei akuter unkomplizierter Zystitis verwendet werden sollen.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten. Der Rote-Hand-Brief von 9/2012 zu Levofloxacin weist auf die Beachtung von neuen schwerwiegenden Nebenwirkungen hin. Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Insbesondere auf Basis der Empfehlung in der S3-Leitlinie HWI und der Roten-Hand-Briefe wird Levofloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>
Ofloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) nicht zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis verschrieben werden

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>sollen, es sei denn, die empfohlenen Antibiotika werden als ungeeignet erachtet.</p> <p>Die EU-Leitlinie verweist darauf, dass die Europäische Kommission im März 2019 den Gebrauch von Fluorchinolonen wegen einen Funktionsverlust auslösender und möglicherweise lang anhaltenden Nebenwirkungen streng reguliert hat. Bei Zystitis sollen sie nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung empfohlen sind, als ungeeignet erachtet werden. Bei Männern stuft die EU-Leitlinie Fluorchinolone entsprechend lokalem Sensibilitätsnachweis als Reservewirkstoffe ein.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin) in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen zwar als gut wirksam, jedoch nicht als Antibiotika der ersten Wahl an. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone als Mittel der 2. Wahl bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ein und nennt Ciprofloxacin und Ofloxacin als Beispiele.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Ofloxacin als Variante ohne besonderen Stellenwert bei der unkomplizierten Zystitis durch Ofloxacin-empfindliche Erreger, jedoch nur, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung verwendet werden, ungeeignet sind, ein.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Insbesondere auf Basis der Empfehlung in der S3-Leitlinie HWI und der Roten-Hand-Briefe wird Ofloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>

**Orale Cephalosporine**

**Cephalosporine der 2. Generation**

Cefuroxim (Cefuroximaxetil)	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Cefuroxim nicht als Antibiotika der ersten oder zweiten Wahl zur empirischen Therapie akuter unkomplizierter HWI eingesetzt werden soll.</p> <p>In der EU-Leitlinie werden Cephalosporine, z.B. Cefadroxil, als Behandlungsalternative der Zystitis bei Frauen eingestuft und es wird angegeben, dass Oralcephalosporine wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen werden, aber in ausgewählten Fällen angewendet werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der 2. und 3. Generation als alternative Therapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ nennt aus der Gruppe der Cephalosporine nur Cefpodoxim bei der Behandlung der akuten</p>
-----------------------------	---	---

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>unkomplizierten Zystitis und diesen auch nur als Reservewirkstoff.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Cefuroximaxetil als umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Zystitis ein, da die Resistenzlage in Deutschland ungünstig ist und die S3-Leitlinie HWI von der Anwendung von Cephalosporinen als primäre Option aufgrund des Risikos für Resistenzbildung abrät.</p> <p><i>Auf Basis der überwiegenden Übereinstimmung der Empfehlungen wird Cefuroxim (Cefuroximaxetil) als nachrangig oder nicht empfohlenen Wirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>
<b>Cephalosporine der 3. Generation</b>		
Cefpodoxim	Reservewirkstoff	<p>Gemäß der S3-Leitlinie HWI soll Cefpodoxim als Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden. Eine 3-Tagestherapie mit Cefpodoxim-Proxetil ist einer 3-Tagestherapie mit Cotrimoxazol bei der akuten unkomplizierten Zystitis äquivalent.</p> <p>In der EU-Leitlinie werden Cephalosporine, z.B. Cefadroxil, als Behandlungsalternative der Zystitis bei Frauen eingestuft und es wird angegeben, dass Oralcephalosporine wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen werden, aber in ausgewählten Fällen angewendet werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der 2. und 3. Generation als alternative Therapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten HWI und hierbei wird Cefpodoxim aufgeführt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnung der AkdÄ stuft Cefpodoxim als Reservewirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis ein.</p> <p>Gemäß der atd-Arzneimitteldatenbank ist Cefpodoxim eine Variante ohne besonderen Stellenwert bei der unkomplizierten Zystitis der Frau.</p> <p><i>Auf Basis der überwiegenden Übereinstimmung der Empfehlungen wird Cefpodoxim als Reservewirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
Cefixim	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass orale Cephalosporine zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Antibiotika der ersten Wahl einzusetzen sind. Ausschließlich Cefpodoxim wird als Wirkstoff der zweiten Wahl zur empirischen Behandlung der akuten Zystitis genannt.</p> <p>In der EU-Leitlinie werden Cephalosporine, z.B. Cefadroxil, als Behandlungsalternative der Zystitis bei Frauen eingestuft und es wird angegeben, dass Oralcephalosporine wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie nicht empfohlen werden, aber in ausgewählten Fällen angewendet werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der 2. und 3. Generation als alternative Therapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis und Cefixim wird hierbei aufgeführt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ nennt aus der Gruppe der Cephalosporine nur Cefpodoxim bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis und diesen auch nur als Reservewirkstoff. Sie stuft die Cephalosporine der Gruppe 3a als 2. Wahl lediglich zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis ein.</p> <p>Gemäß der atd-Arzneimitteldatenbank ist Cefixim eine Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Zystitis.</p> <p><i>Auf Basis der überwiegenden Übereinstimmung der Empfehlungen wird Cefixim als nachrangig oder nicht empfohlenen Wirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>

**Weitere Cephalosporine der 1. und 2. Generation**

Weitere Cephalosporine	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass orale Cephalosporine zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht als Antibiotika der ersten Wahl einzusetzen sind und nennt ausschließlich Cefpodoxim als Wirkstoff der zweiten Wahl zur empirischen Behandlung der Zystitis genannt.</p> <p>In der EU-Leitlinie werden Cephalosporine, z.B. Cefadroxil, als Behandlungsalternative der Zystitis bei Frauen eingestuft und es wird angegeben, dass Oralcephalosporine wegen der ökologischen Kollateralschäden für die empirische Therapie</p>
------------------------	---	--

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>nicht empfohlen werden, aber in ausgewählten Fällen angewendet werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der 2. und 3. Generation als alternative Therapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ gibt ebenfalls keine Empfehlungen zu Cephalosporinen der 1. Generation. Cephalosporine der 2. Generation werden als Therapie der 2. Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Cephalosporine der Gruppe 1 als Varianten ohne besonderen Stellenwert bzw. umstrittenes Therapieprinzip bei den Indikationen Harnwegsinfekte bzw. Zystitis ein.</p> <p><i>Auf Basis dieser Empfehlungen werden die weiteren Cephalosporine (außer Cefpodoxim) als nachrangige oder nicht empfohlene Wirkstoffe zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingestuft.</i></p>
<b>Nitrofurantoin</b>		
Nitrofurantoin	Reservewirkstoff bei Frauen	<p>Nitrofurantoin besitzt folgende Anwendungsgebiete: Akute unkomplizierte Zystitis <b>der Frau</b>, Suppressivtherapie chronisch obstruktiver Harnwegsinfekte (bei Abflussbehinderung der Harnwege), Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfekte. Bei jeglicher Art der Niereninsuffizienz darf es nicht eingesetzt werden.</p> <p>Die S3-Leitlinie HWI stuft Nitrofurantoin aufgrund niedriger Resistenzraten und Kollateralschäden als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen ohne sonstige relevante Begleiterkrankungen ein. In den letzten 3 Monaten einer Schwangerschaft ist Nitrofurantoin wegen der Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen nicht mehr einzusetzen. Makrokristallines Nitrofurantoin (Retardform 100 mg 2x täglich für 5 Tage) war in Studien bei der empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis genauso effektiv wie eine 3-Tagetherapie mit Cotrimoxazol.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Bei jüngeren Männern ohne relevante Begleiterkrankungen ist Nitrofurantoin Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung der unkomplizierten Zystitis ohne Prostatabeteiligung.</p> <p><i>Hinweis: Nitrofurantoin ist für den Einsatz bei akuter unkomplizierter Zystitis bei Männern nicht zugelassen. Es erfolgt daher keine Einstufung von Nitrofurantoin bei Männern im Medikationskatalog.</i></p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Nitrofurantoin als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der Zystitis bei Frauen ein.</p> <p>Trotz der Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie zu unkomplizierten HWI und der EU-Leitlinie kann das kostengünstige Nitrofurantoin aufgrund der bestehenden Risiken bei Frauen nur ein Mittel der Reserve sein. Vor der Verordnung von Nitrofurantoin sollten die Nieren- und die Leberfunktion überprüft werden und unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Nitrofurantoin kann interstitielle Pneumonitiden und Lungenfibrosen (zum Teil tödlich, meist unter Langzeitanwendung, aber auch bei kürzerer oder intermittierender Anwendung) sowie Neuropathien verursachen.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ sieht in dem Einsatz von Nitrofurantoin eine Alternative bei resistenten E. coli. Die AkdÄ weist auch darauf hin, dass Nitrofurantoin von der DEGAM als Mittel der 1. Wahl empfohlen wird. Das UAW Profil sollte berücksichtigt werden.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank betrachtet Nitrofurantoin als Mittel der Wahl gemeinsam mit Trimethoprim bei akuter unkomplizierter Zystitis der Frau, wobei Nitrofurantoin bei jeglicher Niereninsuffizienz kontraindiziert ist und vor Therapiebeginn Nieren- und Leberfunktion zu kontrollieren sind.</p> <p><i>Hinweis:</i></p> <p><i>Nitrofurantoin ist für die unkomplizierte Zystitis der Frau zugelassen, ebenso für die Suppressivtherapie bei Abflussbehinderung der Harnwege sowie bei Reinfektionsprophylaxe, allerdings bzgl. der beiden letztgenannten Anwendungsgebiete mit der Einschränkung, dass</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p><i>die Anwendung nur erfolgen soll, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind. (Gemäß der Fachinformation Nitrofurantoin-ratiopharm Stand 2014 Abschnitt 4.1.) Des Weiteren soll gemäß Fachinformation vor der Verordnung von Nitrofurantoin Nieren- und Leberfunktion überprüft werden. Unter der Therapie sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerte notwendig. Im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird ausgeführt, dass akute, subakute oder chronische Lungenreaktionen, wie interstitielle Pneumonie, bis hin zu tödlich verlaufenden Lungenfibrosen beobachtet wurden. Diese traten meist unter Langzeittherapie über mehr als 6 Monate auf. Es wurde aber auch von Fällen <b>bei kürzerer Anwendungsdauer</b> oder intermittierender Anwendung berichtet. Im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ wird ausgeführt, dass in tierexperimentellen Studien Reproduktionstoxizität gezeigt wurde. Nitrofurantoin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. In den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft soll Nitrofurantoin nicht angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich. Die Anwendung während des letzten Trimenons ist kontraindiziert (Gefahr der hämolytischen Anämie beim Neugeborenen).</i></p> <p><i>Es wird von der Einstufung der S3-Leitlinie HWI und der EU-Leitlinie abgewichen und der Einstufung des WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie der Harnwegsinfektionen“ gefolgt. Daher erfolgt eine Einstufung von Nitrofurantoin als Reservewirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis der Frau. Hierbei wird dem Nebenwirkungsprofil wie in der aktuellen Fachinformation beschrieben, sowie den möglichen Risiken in der Schwangerschaft und der notwendigen Kontrollmaßnahmen vor und während der Behandlung Rechnung getragen.</i></p>
Nitrofurantoin, Pyridoxinhydro-chlorid	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die Wirkstoffkombination ist zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis der Frau zugelassen.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI ist die Wirkstoffkombination nicht enthalten. Gemäß der Fachinformation sind die Warnhinweise,</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen dieselben wie bei Nitrofurantoin.</p> <p>In der EU-Leitlinie ist die Wirkstoffkombination nicht enthalten.</p> <p>Im WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ sind keine Empfehlungen zu dieser Wirkstoffkombination enthalten.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ erwähnt diese Wirkstoffkombination nicht.</p> <p>In der atd-Arzneimitteldatenbank wird diese Wirkstoffkombination nicht erwähnt.</p> <p><i>Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung dieser Wirkstoffkombination in den Empfehlungen wird dieser als nachrangig oder nicht empfohlen in der Indikation akute unkomplizierte Zystitis eingestuft.</i></p>
<b>Tetracycline</b>		
Doxycyclin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Doxycyclin ist zur Behandlung von HWI zugelassen, aber nur bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI sind Tetracycline nicht enthalten.</p> <p>In der EU-Leitlinie sind Tetracycline nicht enthalten.</p> <p>Im WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ sind keine Empfehlungen zu Tetracyclinen enthalten.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ erwähnt keine Tetracycline in den Empfehlungen zur Behandlung der HWI.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank benennt Doxycyclin als bevorzugtes Tetrazyklin-Antibiotikum. Auf die Indikation HWI wird nicht eingegangen.</p> <p><i>Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung von Doxycyclin in den Empfehlungen, wird Doxycyclin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit in der Indikation akute unkomplizierte Zystitis eingestuft.</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
Minocyclin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Minocyclin ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Infektionen des Urogenitaltrakts: Urethritis durch Chlamydien und Ureaplasma urealyticum.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI sind Tetracycline nicht enthalten.</p> <p>In der EU-Leitlinie sind Tetracycline nicht enthalten.</p> <p>Im WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ sind keine Empfehlungen zu Tetracyclinen enthalten.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ erwähnt keine Tetracycline in ihren Empfehlungen.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank geht von einem überholten Therapieprinzip bei Minocyclin aus.</p> <p><i>Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung von Minocyclin in den Empfehlungen, wird Minocyclin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff in der Indikation akute unkomplizierte Zystitis eingestuft.</i></p>
<b>Makrolidantibiotika</b>		
Azithromycin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Azithromycin hat ausschließlich die Zulassung zur Behandlung der unkomplizierter, durch Chlamydia trachomatis verursachter Urethritis, Cervicitis (aber nicht alle auf dem Markt befindlichen Präparate).</p> <p>In der S3-Leitlinie HWI und dem WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ findet Azithromycin keinerlei Erwähnung.</p> <p>In der EU-Leitlinie sind Makrolidantibiotika bei der Therapie der Zystitis nicht erwähnt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Azithromycin ebenfalls nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Azithromycin als Mittel der Reserve mit der Zulassung für die Chlamydia trachomatis verursachte Urethritis ein.</p> <p><i>Auf Basis der mehrheitlichen Bewertungen wird Azithromycin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der Urethritis eingestuft.</i></p>
Erythromycin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Erythromycin hat ausschließlich die Zulassung zur Behandlung der unkomplizierten, durch Chlamydia trachomatis verursachten Urethritis,</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Cervicitis (aber nicht alle auf dem Markt befindlichen Präparate).</p> <p>In der S3-Leitlinie HWI und dem WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen findet Erythromycin keinerlei Erwähnung.</p> <p>In der EU-Leitlinie sind Makrolidantibiotika bei der Therapie der Zystitis nicht erwähnt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Erythromycin ebenfalls nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Erythromycin als Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Urethritis (durch Chlamydia trachomatis bzw. Ureaplasma urealyticum) ein.</p> <p><i>Auf Basis der mehrheitlichen Beurteilungen wird Erythromycin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der Urethritis eingestuft.</i></p>
Roxithromycin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Roxithromycin hat ausschließlich die Zulassung zur Behandlung von Infektionen des Urogenitaltraktes (Urethritis, Cervicitis, Cervicovaginitis).</p> <p>In der S3-Leitlinie HWI und dem WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen findet Roxithromycin keinerlei Erwähnung.</p> <p>In der EU-Leitlinie sind Makrolidantibiotika bei der Therapie der Zystitis nicht erwähnt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Roxithromycin ebenfalls nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Roxithromycin als Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Urethritis (durch Chlamydien und Mykoplasmen; nicht bei Gonokokkeninfektion) ein.</p> <p><i>Auf Basis der mehrheitlichen Beurteilungen wird Roxithromycin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der Urethritis eingestuft.</i></p>

# GESAMTÜBERSICHT AKUTE UNKOMPLIZIERTE ZYSTITIS

## STANDARDWIRKSTOFFE

- › Fosfomycin (bei Frauen)
- › Nitroxolin (bei Frauen)
- › Pivmecilliam
- › Trimethoprim (bei Frauen) (falls lokale
- › Resistenz < 20 %)

## Reservewirkstoffe

- › Cefpodoxim
- › Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim)
- › Nitrofurantoin (bei Frauen)

## Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe

- › Amoxicillin
- › Amoxicillin + Clavulansäure
- › Azithromycin
- › Cefixim
- › Cefuroxim (Cefuroximaxetil)
- › Ciprofloxacin
- › Doxycyclin
- › Erythromycin
- › Levofloxacin
- › Minocyclin
- › Nitrofurantoin, Pyridoxinhydrochlorid
- › Norfloxacin
- › Ofloxacin
- › Roxithromycin
- › Sultamicillin
- › weitere Cephalosporine

## 5.2 AKUTE UNKOMPLIZIERTE PYELONEPHRITIS

Tabelle 5: Einteilung der Wirkstoffe in der Indikation: Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
<b>Fluorchinolone</b>		
Ciprofloxacin	Standardwirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass die beiden Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosis, Ciprofloxacin 500-750 mg 2x täglich oder Levofloxacin 500-750 mg einmal täglich, als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis gelten. Bei der Therapie jüngerer Männer werden Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen Gewebegängigkeit empfohlen, falls die lokale Escherichia coli Resistenzrate noch &lt; 10 % liegt.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Ciprofloxacin und Levofloxacin als Mittel der Wahl in der Behandlung der Pyelonephritis bei Frauen und Männern ein vorausgesetzt die Fluorchinolone-Resistenz liegt unter 10%.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone mit guter systemischer Wirksamkeit, d. h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, als Mittel der ersten Wahl bei der Pyelonephritis falls die lokale E. coli-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone der Gruppe II und III bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als 1. Wahl ein. Diese sind Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Ciprofloxacin als Mittel der Reserve ein (unkomplizierte, durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger; bei der Verordnung die lokale Prävalenz Fluorchinolone-Resistenz berücksichtigen bzw. mikrobiologische Testung). Ciprofloxacin soll, wie andere Gyrasehemmer auch, äußerst zurückhaltend verordnet werden.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Ciprofloxacin wird aufgrund der überwiegend einheitlichen Bewertung als Standardwirkstoff in der Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei lokaler E. coli Resistenzrate &lt; 10 % eingestuft.</i></p>
Levofloxacin	Standardwirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosis, Ciprofloxacin 500-750 mg 2x täglich oder Levofloxacin 500-750 mg 1x täglich, als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis gelten. Bei der Therapie jüngerer Männer werden Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen Gewebegängigkeit empfohlen, falls die lokale Escherichia coli Resistenzrate noch &lt;10 % liegt.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Ciprofloxacin und Levofloxacin als Mittel der Wahl in der Behandlung der Pyelonephritis bei Frauen und Männern ein vorausgesetzt die Fluorchinolonresistenz liegt unter 10%.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone mit guter systemischer Wirksamkeit, d. h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, als Mittel der ersten Wahl bei</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>der Pyelonephritis falls die lokale E. coli-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone der Gruppe II und III bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als 1. Wahl ein. Diese sind Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Levofloxacin als Mittel der Reserve bei der Indikation Pyelonephritis ein.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 9/2012 zu Levofloxacin weist auf die Beachtung von neuen schwerwiegenden Nebenwirkungen hin. Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Levofloxacin wird aufgrund der überwiegend einheitlichen Bewertung als Standardwirkstoff in der Therapie der akuten unkomplizierten</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
Norfloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p><i>Pyelonephritis bei lokaler E. coli Resistenzrate &lt; 10 % eingestuft.</i></p> <p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosis, Ciprofloxacin 500-750 mg 2x täglich oder Levofloxacin 500-750mg 1x täglich, als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis gelten. Bei der Therapie jüngerer Männer werden Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen Gewebegängigkeit empfohlen, falls die lokale Escherichia coli-Resistenzrate noch &lt; 10 % liegt.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft nur Ciprofloxacin und Levofloxacin als Mittel der Wahl in der Behandlung der Pyelonephritis bei Frauen und Männern ein vorausgesetzt die Fluorchinolone-Resistenz liegt unter 10%.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone mit guter systemischer Wirksamkeit, d. h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, als Mittel der ersten Wahl bei der Pyelonephritis falls die lokale E.-coli-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt. Norfloxacin gilt im Unterschied zur Zystitis als nicht geeignet.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone der Gruppe II und III bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als 1. Wahl ein. Diese sind Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Norfloxacin als umstrittenes Therapieprinzip bei unkomplizierter Pyelonephritis ein.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Auf Basis der übereinstimmenden Empfehlungen wird Norfloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
Ofloxacin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass Fluorchinolone in ausreichend hoher Dosis, Ciprofloxacin 500-750 mg 2x täglich oder Levofloxacin 500-750mg einmal täglich, als orale Antibiotika der ersten Wahl für die empirische Behandlung der leichten und mittelschweren akuten unkomplizierten Pyelonephritis gelten. Bei der Therapie jüngerer Männer werden Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen Gewebegängigkeit empfohlen, falls die lokale Escherichia coli-Resistenzrate noch &lt; 10 % liegt.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft nur Ciprofloxacin und Levofloxacin als Mittel der Wahl in der Behandlung der Pyelonephritis bei Frauen und Männern ein vorausgesetzt die Fluorchinolonresistenz liegt unter 10%.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ sieht die Fluorchinolone mit guter systemischer Wirksamkeit, d. h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, als Mittel der ersten Wahl bei der Pyelonephritis falls die lokale E.-coli-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt. Ofloxacin wird nicht erwähnt.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Fluorchinolone der Gruppe II und III bei der</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als 1. Wahl ein. Diese sind Ciprofloxacin, Ofloxacin und Levofloxacin.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Ofloxacin als Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Pyelonephritis ein.</p> <p>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p>Der Rote-Hand-Brief von 10/2018 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 4/2019 weist auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen von fluorchinolonhaltigen Antibiotika hin und, dass sie nicht bei leichten bis mittelschweren Infektionen einschließlich unkomplizierter Zystitis verschrieben werden sollen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet. Der Rote-Hand-Brief von 10/2020 weist darauf hin, dass bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden sollten. Der Rote-Hand-Brief von 06/2023 erinnert an die Anwendungsbeschränkungen für Fluorchinolone und weist darauf hin, dass sie für Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten, nicht verschrieben werden sollten.</p> <p><i>Auf Basis der übereinstimmenden Empfehlungen wird Ofloxacin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Orale Cephalosporine</b>		
<b>Cephalosporine der 3. Generation</b>		
Cefpodoxim	Standardwirkstoff (bei Frauen)	Die S3-Leitlinie HWI benennt Cefpodoxim als Therapie der Wahl bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis bei Frauen. Eine 10-Tagestherapie

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>mit Cefpodoxim-Proxetil (2x täglich 200 mg) war einer 10-Tagestherapie mit Ciprofloxacin klinisch (nicht mikrobiologisch) bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis äquivalent.</p> <p>Die EU-Leitlinie stuft Cefpodoxim oder Ceftibuten (in Deutschland nicht in Verkehr) bei bekannter Erregersensibilität als Mittel der Reserve ein. Bei empirischem Einsatz sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen parenteralen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der Gruppe 3 als Erstlinientherapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnung der AkdÄ stuft die Cephalosporine der Gruppe 2 und 3a als 2. Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis ein.</p> <p>Gemäß der atd-Arzneimitteldatenbank ist Cefpodoxim eine Variante ohne besonderen Stellenwert bei der Indikation Pyelonephritis (unkomplizierte Infektion der oberen Harnwege).</p> <p><i>Auf Basis der S3- Leitlinie HWI, die aufgrund der Berücksichtigung der lokalen Versorgungsstandards der europäischen Leitlinie vorgezogen wird und dem WirkstoffAktuell wird Cefpodoxim bei Frauen als Standardwirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
Cefixim	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI führt bei der empfohlenen empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen ausschließlich den Wirkstoff Cefpodoxim-Proxetil auf. Hintergrund ist, dass es für die Cephalosporine nur wenige aussagefähige Studien gibt und Daten nur für Cefpodoxim-Proxetil vorliegen.</p> <p>Die EU-Leitlinie bezeichnet Oralcephalosporine als Option für die Therapie bei bekannter Erregersensibilität und nennt Cefpodoxim oder Ceftibuten (in Deutschland nicht in Verkehr) als Mittel der Reserve. Bei empirischem Einsatz sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen parenteralen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt die Cephalosporine der Gruppe 3 als Erstlinientherapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Cephalosporine der Gruppe 2 und 3a als 2. Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis ein.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Cefixim nicht explizit bei der Indikation Pyelonephritis ein, sieht bei unkomplizierten Harnwegsinfekten in Drittgenerationen-Cephalosporinen wie Cefixim aufgrund des Risikos für Resistenzentwicklung aber generell keine primäre Option.</p> <p><i>Auf Basis der S3-Leitlinie HWI wird Cefixim als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Cephalosporine der 1. und 2. Generation</b>		
Weitere Cephalosporine	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Die S3-Leitlinie HWI führt bei der empfohlenen empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen ohne relevante Begleiterkrankungen ausschließlich den Wirkstoff Cefpodoxim-Proxetil auf. Hintergrund ist, dass es für die Cephalosporine nur wenige aussagefähige Studien gibt und Daten nur für Cefpodoxim-Proxetil vorliegen.</p> <p>Die EU-Leitlinie bezeichnet Oralcephalosporine als Option für die Therapie bei bekannter Erregersensibilität und nennt Cefpodoxim oder Cefitibuten (in Deutschland nicht in Verkehr) als Mittel der Reserve. Bei empirischem Einsatz sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen parenteralen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der HWI“ empfiehlt ausschließlich die Cephalosporine der Gruppe 3 als Erstlinientherapie bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ stuft die Cephalosporine der 2. Generation als 2. Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis ein.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Cefachlor, Cefadroxil, Cefalexin und Cefuroximaxetil als Varianten ohne besonderen Stellenwert bzw. umstrittenes Therapieprinzip bei Harnwegsinfektionen bzw. Pyelonephritis ein.</p> <p><i>Alle weiteren Cephalosporine außer Cefpodoxim werden aufgrund der überwiegenden Übereinstimmung der Empfehlungen als nachrangige oder nicht empfohlene Wirkstoffe bei der Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren</b>		
<p>Amoxicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren (Amoxicillin und Clavulansäure)</p>	<p>Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff</p>	<p>Laut der aktuellen S3-Leitlinie HWI sind Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitoren für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht erste Wahl. Für die Therapie der Pyelonephritis wurde dies nicht ausreichend untersucht.</p> <p>Laut EU-Leitlinie sind Fluorchinolone und Cephalosporine die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der Pyelonephritis empfohlen werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ berücksichtigt Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor bei der Therapie der akuten Pyelonephritis nicht mehr.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ empfiehlt Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor als Reservewirkstoffe bei der akuten Pyelonephritis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Amoxicillin + Clavulansäure als umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Pyelonephritis ein.</p> <p><i>Amoxicillin + Clavulansäure wird auf Basis der S3-Leitlinie HWI, der EU-Leitlinie und dem WirkstoffAktuell zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff eingestuft.</i></p>
<p>Sultamicillin</p>	<p>Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff</p>	<p>Laut der aktuellen S3-Leitlinie HWI sind Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitoren für die empirische Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis nicht erste Wahl. Für die Therapie der Pyelonephritis wurde dies nicht ausreichend untersucht.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Laut EU-Leitlinie sind Fluorchinolone und Cephalosporine die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der Pyelonephritis empfohlen werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ berücksichtigt Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor bei der Therapie der akuten Pyelonephritis nicht mehr.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ empfiehlt Aminopenicilline + Betalaktamase-Inhibitor als Reservewirkstoffe bei der akuten Pyelonephritis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Sultamicillin als Mittel der Reserve bei der Indikation Harnwegsinfektionen ein. Erweisen sich Erreger von HWI als resistent auf Trimethoprim und dessen Sulfonamidkombinationen, kann Sultamicillin erwogen werden.</p> <p><i>Insbesondere auf Basis der S3-Leitlinie HWI, der EU-Leitlinie und dem WirkstoffAktuell wird Sultamicillin zur Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff eingestuft.</i></p>
<b>Andere Antibiotika</b>		
Fosfomycin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Hinweis: Die oralen Präparate sind nur zur Behandlung von Harnwegsinfekten zugelassen.</p> <p>Die S3-Leitlinie HWI besagt, dass für die Therapie einer Pyelonephritis die orale Einmaltherapie mit Fosfomycin-Trometamol aufgrund fehlender Studiendaten nicht indiziert ist.</p> <p>Laut EU-Leitlinie sind Fluorchinolone und Cephalosporine die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der Pyelonephritis empfohlen werden können. Orales Fosfomycin soll vermieden werden, da es nur unzureichende Daten zur Effizienz gibt.</p> <p>WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der Harnwegsinfektionen“ erwähnt Fosfomycin in der Therapie der akuten Pyelonephritis nicht.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ enthält keine Hinweise oder Empfehlungen zu Fosfomycin.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Fosfomycin als Mittel der Reserve bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen und weiblichen Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr ein. Bei der Indikation Pyelonephritis wird der Wirkstoff nicht aufgeführt.</p> <p><i>Entsprechend der S3-Leitlinie HWI und der EU-Leitlinie wird Fosfomycin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff in der Indikation akute unkomplizierte Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Penicilline</b>		
Amoxicillin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Gemäß der S3-Leitlinie HWI ist Amoxicillin heute wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie zu empfehlen.</p> <p>Laut EU-Leitlinie sind Fluorchinolone und Cephalosporine die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der Pyelonephritis empfohlen werden können.</p> <p>Der WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI“ berücksichtigt Aminopenicilline ohne Betalaktamase-Inhibitor bei der Therapie der akuten Pyelonephritis nicht.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ berücksichtigt Amoxicillin in seinen Empfehlungen nicht.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank stuft Amoxicillin als umstrittenes Therapieprinzip bei der Indikation Pyelonephritis (leichtere, jedoch ein Drittel aller E-coli-Stämme resistent) ein.</p> <p><i>Amoxicillin wird aufgrund der übereinstimmenden Empfehlungen als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff in der Indikation akute unkomplizierte Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Sulfonamide und Trimethoprim, inkl. Derivate</b>		
Cotrimoxazol	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Entsprechend der S3-Leitlinie HWI wird empfohlen, Cotrimoxazol nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis einzusetzen, da die Erregerresistenz sowohl von <i>Escherichia coli</i> als auch dem gesamten Spektrum gegen Cotrimoxazol - und damit auch</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>gegen Trimethoprim - in Deutschland bereits hoch ist. Es ist jedoch möglich, Cotrimoxazol als orale Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie in Erwägung zu ziehen, wenn die Erreger als Cotrimoxazol-empfindlich getestet wurden. Trimethoprim wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht.</p> <p>Laut EU-Leitlinie ist bei bestehender Überempfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen oder bekannter Resistenz Cotrimoxazol eine Alternative, wenn die Erregersensibilität bekannt ist. Wenn Cotrimoxazol empirisch eingesetzt wird, sollte initial eine intravenöse Gabe eines langwirksamen parenteralen Antibiotikums (z.B. Ceftriaxon) gegeben werden.</p> <p>Gemäß dem WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der Harnwegsinfektionen“ sollten Cotrimoxazol und Trimethoprim nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ erwähnt Trimethoprim ebenfalls nicht als Therapieoption bei der Behandlung akuten unkomplizierten Pyelonephritis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht Cotrimoxazol als Mittel der Reserve bei akuter Pyelonephritis.</p> <p><i>Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) wird als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff ausschließlich bei bekannter Erregerempfindlichkeit zur Folgetherapie der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
Trimethoprim	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Entsprechend der S3-Leitlinie HWI wird empfohlen, Cotrimoxazol nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis einzusetzen, da die Erregerresistenz sowohl von <i>Escherichia coli</i> als auch dem gesamten Spektrum gegen Cotrimoxazol – und damit auch gegen Trimethoprim – in Deutschland bereits hoch ist. Es ist jedoch möglich, Cotrimoxazol als orale Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie in Erwägung zu ziehen, wenn die Erreger als Cotrimoxazol-empfindlich getestet wurden. Trimethoprim wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht.</p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<p>Die EU-Leitlinie nennt Trimethoprim nicht als Behandlungsoption bei Pyelonephritis.</p> <p>Gemäß dem WirkstoffAktuell „Rationale Therapie der Harnwegsinfektionen" sollten Cotrimoxazol und Trimethoprim nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden.</p> <p>Das Buch Arzneiverordnungen der AkdÄ erwähnt Trimethoprim ebenfalls nicht als Therapieoption bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht Trimethoprim als Mittel der Wahl bei akuten unkomplizierten HWI, bei der Indikation Pyelonephritis wird der Wirkstoff nicht aufgeführt.</p> <p><i>Trimethoprim wird als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff ausschließlich bei bekannter Erregerempfindlichkeit zur Folgetherapie der Behandlung der akuten unkomplizierten Pyelonephritis eingestuft.</i></p>
<b>Tetracycline</b>		
Doxycyclin	Nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff	<p>Doxycyclin ist zur Behandlung von HWI zugelassen, aber nur bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie HWI sind Tetracycline nicht enthalten.</p> <p>Laut EU-Leitlinie sind Fluorchinolone und Cephalosporine die einzigen Antibiotika, die für die orale empirische Therapie der Pyelonephritis empfohlen werden können.</p> <p>Im WirkstoffAktuell „Rationale Antibiotikatherapie bei HWI sind keine Empfehlungen zu Tetracyclinen enthalten.</p> <p>Das Buch Arzneimittelverordnungen der AkdÄ erwähnt keine Tetracycline in den Empfehlungen zur Behandlung der HWI.</p> <p>Die atd-Arzneimitteldatenbank benennt Doxycyclin als bevorzugtes Tetrazyklin-Antibiotikum. Auf die Indikation HWI wird nicht eingegangen.</p> <p><i>Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung von Doxycyclin in den Empfehlungen wird Doxycyclin als nachrangiger oder nicht empfohlener Wirkstoff bei nachgewiesener</i></p>

Wirkstoff	Einstufung im Medikationskatalog	Rationale für die Bewertung
		<i>Erregerempfindlichkeit in der Indikation akute unkomplizierte Pyelonephritis eingestuft.</i>

# GESAMTÜBERSICHT AKUTE UNKOMPLIZIERTE PYELONEPHRITIS

## STANDARDWIRKSTOFFE

---

- › Ciprofloxacin
  - › Levofloxacin
  - › Cefpodoxim (bei Frauen)
- 

## NACHRANGIG ZU VERORDNENDE WIRKSTOFFE

---

- › Amoxicillin
  - › Amoxicillin + Clavulansäure
  - › Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/  
Trimethoprim)
  - › Doxycyclin
  - › Fosfomycin
  - › Norfloxacin
  - › Ofloxacin
  - › Sultamicillin
  - › Trimethoprim
  - › weitere Cephalosporine
-

## 6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen: Akute unkomplizierte Zystitis</i>	15
<i>Abbildung 2: Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen: Akute unkomplizierte Pyelonephritis</i>	16

## 7 TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Einteilung der Wirkstoffe in den Indikationen: Akute unkomplizierte Zystitis und akute unkomplizierte Pyelonephritis</i>	6
<i>Tabelle 2: Empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen</i>	22
<i>Tabelle 3: Empfohlene empirische Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause ohne sonstige Begleiterkrankungen</i>	23
<i>Tabelle 4: Einteilung der Wirkstoffe in der Indikation: Akute unkomplizierte Zystitis</i>	47
<i>Tabelle 5: Einteilung der Wirkstoffe in der Indikation: Akute unkomplizierte Pyelonephritis</i>	69

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (Hrsg.) (2024)**. S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - Aktualisierung 2024 (S3), Langversion 3.0. Gültig bis 08.04.2029. [Online] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>. Letzter Zugriff: 04.06.2025.
2. **European Association of Urology (2025)**. Guidelines on Urological Infections. Update 2025. [Online] <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Letzter Zugriff: 04.06.2025.
3. **APOGEPHA Arzneimittel GmbH (2022)**. Fachinformation Nifurantin<sup>®</sup> 100 mg Tabletten, Stand Mai 2022. [Online] <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023777/nifurantin-r-100-mg-tabletten>. Letzter Zugriff: 06.06.2025.
4. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009)**. *Arzneiverordnungen. 22. Auflage*. Berlin : MMI-Verlag.
5. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017)**. WirkstoffAktuell Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. [Online] [https://www.kbv.de/documents/infothek/publikationen/wirkstoffaktuell/Antibiotika\\_Harnwege.pdf](https://www.kbv.de/documents/infothek/publikationen/wirkstoffaktuell/Antibiotika_Harnwege.pdf). Letzter Zugriff: 22.09.2025.
6. **Zambon (2021)**. Fachinformation Monuril 3000 mg Granulat, Stand September 2021. [Online] [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Monuril-3000-mg-Granulat\\_113265/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Monuril-3000-mg-Granulat_113265/fachinformation). Letzter Zugriff: 05.06.2025.
7. **A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin (2025)**. atd arznei-telegramm<sup>®</sup> Arzneimitteldatenbank. [Online] <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
8. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband (2026)**. Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 6 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2026. Maßnahmen zur Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven nach § 84 Absatz 2 Nummer 8 SGB V. [Online] <https://www.kbv.de/documents/infothek/rechtsquellen/weitere-vertraege/praxen/verordnungen/rahmenvorgaben-arzneimittel.pdf>. Letzter Zugriff: 13.10.2025.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2025a)**. Anlage I Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). [Online] <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/17/>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2025b)**. Anlage III Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. [Online] <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
11. **Mann, NK, Methes T, Sönnichsen A, Pieper, D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA (2023)**. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0 - Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste. [Online] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/229048/Potenziell-inadaequate-Medikation-fuer-aeltere-Menschen-PRISCUS-2-0>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
12. **S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann (2010)**. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. [Online] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/77776/Potenziell-inadaequate-Medikation-fuer-aeltere-Menschen>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
13. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012)**. Rote-Hand-Brief: TAVANIC<sup>®</sup> (Levofloxacin) Filmtabletten und Infusionslösung. [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120903.pdf>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.

14. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018)**. Rote-Hand-Brief: Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen. [Online] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20181026.pdf>. Letzter Zugriff: 05.06.2026.
15. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009)**. Rote-Hand-Brief: Norfloxacin-haltige Arzneimittel: Streichung der Indikation "akute und chronische komplizierte Pyelonephritis". [Online] <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2009/20090308.pdf>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
16. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019)**. Rote-Hand-Brief: Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen. [Online] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190408.pdf>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
17. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2020)**. Rote-Hand-Brief: Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation /-insuffizienz. [Online] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2020/20201029.pdf>. Letzter Zugriff: 05.06.2025.
18. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2023)**. Rote-Hand-Brief: Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonhaltige Antibiotika - Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen. [Online] [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230607-Fluorchinolone.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230607-Fluorchinolone.pdf). Letzter Zugriff: 05.06.2025.