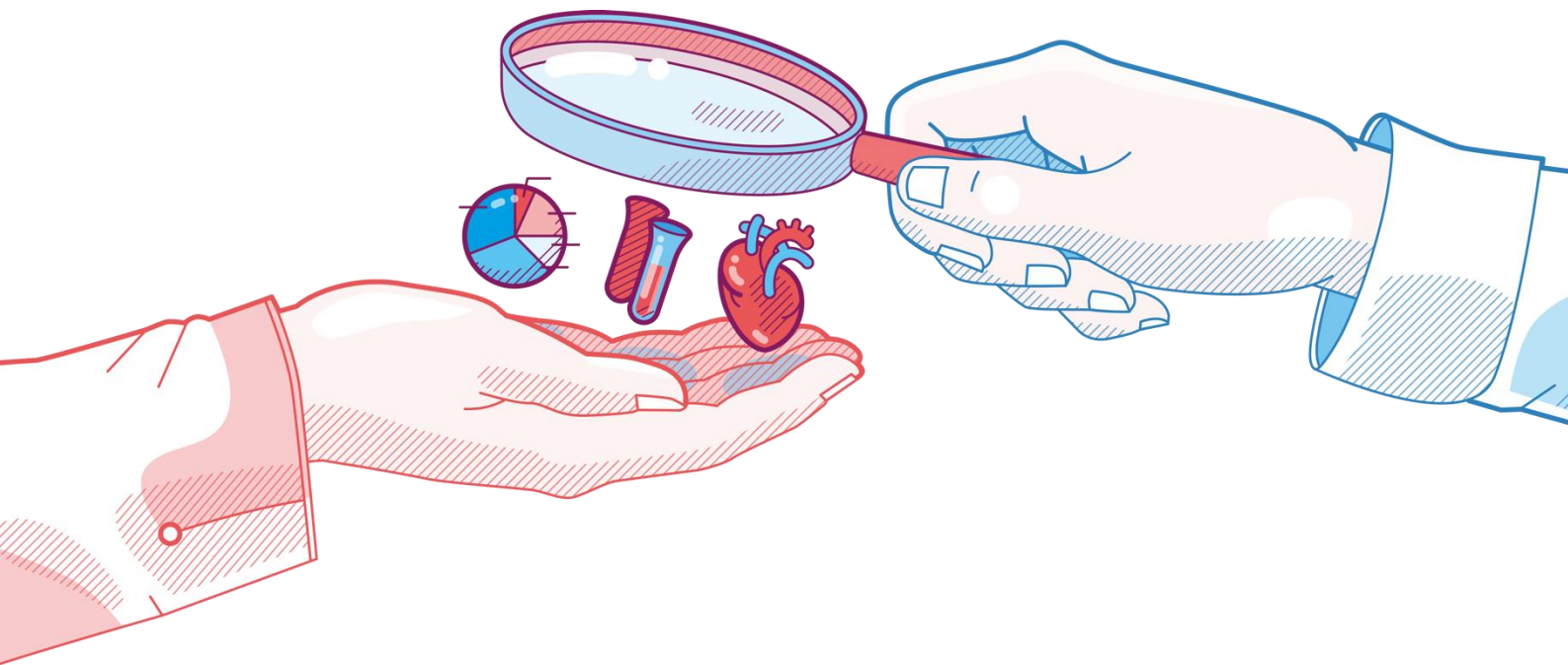


EVIDENZBERICHT

**Impfung und Immunprophylaxe zur Behandlung
und Vorbeugung rezidivierender
Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft**



Autorinnen

Dr. Marion Danner

Dr. Anne Rummer

DARUM Marion Danner & Anne Rummer GbR, Köln

Reviewerin

Dr. Andrea Lichterfeld-Kottner

Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Impfung und Immunprophylaxe zur Behandlung und Vorbeugung rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2024

Herausgeber



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: <https://www.md-bund.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Hintergrund.....	7
1.1 Erkrankung	7
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Rationale für die IGeL	9
1.4 Beschreibung der IGeL.....	9
1.5 Kosten	10
2 Methoden	11
2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens.....	11
2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien	12
2.3 Recherche	14
2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien.....	14
2.5 Datenextraktion und -synthese	16
2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien.....	17
2.7 Erstellung des Fazits.....	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Ergebnisse der Recherchen.....	18
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	21
3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen.....	21
3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	25
3.2.3 Auswahl eines Leitreviews	27
3.2.4 Relevante Primärstudie.....	28
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	32
3.3.1 Leitreview Aziminia et al. 2018	32
3.3.2 Zusätzlich eingeschlossene Primärstudie Nestler et al. 2023	35
4 Zusammenfassung.....	42
4.1 Evidenz zum Nutzen.....	42
4.2 Evidenz zum Schaden.....	43

5	Empfehlungen aktueller Leitlinien	44
6	Diskussion	47
7	Fazit	51
8	Literaturverzeichnis.....	52
Anhang 1:	Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	55
Anhang 2:	Recherchestrategien.....	56
Anhang 3:	Auswahlprozess Leitreview.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	19
Abbildung 2:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien.....	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kostenübersicht der IGeL – ärztliche Leistung	10
Tabelle 2:	Einschlusskriterien für den Selektionsprozess	13
Tabelle 3:	Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten	22
Tabelle 4:	Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen.....	25
Tabelle 5:	AMSTAR 2-Bewertung der potenziellen Leitreviews.....	26
Tabelle 6:	Charakteristika der relevanten Einzelstudie	29
Tabelle 7:	Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RCT mittels RoB 2-Tool	32
Tabelle 8:	Ergebnisübersicht Intervention vs. Kontrollintervention (Leitreview Azimonia et al. 2018: 10 Studien, Einzelstudie: 1)	37
Tabelle 9:	Übersicht der Nutznachweise - Nutzen.....	42
Tabelle 10:	Übersicht der Nutznachweise - Schaden.....	43
Tabelle 11:	Aktuelle Leitlinienempfehlungen	45
Tabelle 12:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL: Uro-Vaxom® (über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten und für Frauen).....	51
Tabelle 13:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL: StroVac®	51

Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
E	Einschlusskriterium
EAU	European Association of Urology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRSI	nicht-randomisierte kontrollierte Interventionsstudie
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratios
PICO	Patienten, Intervention, Kontrolle, Outcome
RCT	randomisiert kontrollierten Studien
RoB	Risk of Bias
RR	Relative Risiken
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SR	Systematische Übersichtsarbeit
USPSTF	U. S. Preventive Services Task Force

1 Hintergrund

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „*Impfung und Immunprophylaxe zur Behandlung und Vorbeugung rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft*“.

Die vorliegende Bewertung fokussiert auf unkomplizierte rezidivierende Harnwegsinfektionen bei nicht schwangeren Frauen sowie bei Männern und Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen. Nach der deutschen S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen“ [1] handelt es sich um eine unkomplizierte Harnwegsinfektion, wenn im Harntrakt keine relevanten, funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen. Sie gilt als rezidivierend, wenn mehr als zwei symptomatische Harnwegsinfektionen innerhalb von sechs Monaten oder mehr als drei symptomatische Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten aufgetreten sind [1].

1.1 Erkrankung

Eine unkomplizierte Harnwegsinfektion wird in der Regel durch Bakterien ausgelöst, die durch die Harnröhre in die Harnblase oder weiter gelangen und sich dort vermehren. Bei einer Harnwegsinfektion kann die Harnröhre selbst entzündet sein (Urethritis), aber auch die Harnblase (Zystitis) oder der Harnleiter bis hin zu den Nieren (Nierenbeckenentzündung, Pyelonephritis).

Die Diagnose einer unkomplizierten Harnwegsinfektion kann mittels klinischer Symptome oder einer Untersuchung des Harns gestellt werden. Klinische Symptome sind unter anderem ein Stechen oder Brennen beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen oder Schwierigkeiten, den Harn zu halten. Außerdem kann der Urin trübe sein, auffällig riechen oder es kann Blut darin enthalten sein [1]. Bei einer stärkeren oder komplizierten Harnwegsinfektion können die Schmerzen in den Unterleib und Rücken ausstrahlen und manche Patientinnen und Patienten fühlen sich insgesamt unwohl und krank. Die Untersuchung des Harns erfolgt meist mittels eines Teststreifens, der in den Urin gehalten wird. So können die Ärztin oder der Arzt feststellen, ob eine Entzündung vorliegt. Eine weitergehende Labordiagnostik (Urinkultur) ist bei eindeutigen Symptomen in der Regel nicht erforderlich, kann aber bei schwereren Erkrankungen besonders mit dem Ziel der Erregerfeststellung oder Antibiotika-Resistenztestung im Vorfeld einer Antibiotika-Behandlung sinnvoll sein [1, 2].

Eine unkomplizierte Harnwegsinfektion kann bei etwa 30 bis 50 von 100 Frauen ohne Behandlung innerhalb von einer Woche abheilen, ohne weitere Komplikationen zu verursachen [1, 3, 4]. Antibiotika kommen insbesondere bei länger andauernden, schwereren oder komplizierten Infektionen zum Einsatz.

Die Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika stellt eine zunehmende Herausforderung in der Behandlung von Harnwegsinfektionen dar [2, 5]. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie (Empfehlung mit Empfehlungsgrad A basierend auf Evidenzlevel Ia) soll die Diagnose einer Harnwegsinfektion und die Indikation zu einer Antibiotikatherapie kritisch gestellt werden, um unnötige Therapien und Resistenzentwicklungen zu vermeiden [1]. Die überarbeiteten Empfehlungen der S3-Leitlinie aus 2024

zur antibiotischen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen richten sich insbesondere gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone, aufgrund zunehmender Fluorchinolon-Resistenzen) und betonen Möglichkeiten der nicht-antimikrobiellen Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen. In der Rezidivprophylaxe hebt die aktuelle Leitlinie vor dem Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention den Stellenwert nicht antibiotischer Maßnahmen hervor, insbesondere die Immunstimulation mittels Immuntherapeutika [1]. Als alternative Möglichkeiten der Behandlung und Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nennt die aktuelle S3-Leitlinie Verhaltensinterventionen, wie zum Beispiel Steigerung der Flüssigkeitszufuhr, Bewegung, Verringerung/Veränderung des Geschlechtsverkehrs, Veränderung der Gewohnheiten beim Harnlassen (kein Einhalten) und bei der Intim-Hygiene. Außerdem können östrogenhaltige Cremes für den vaginalen Bereich (bei postmenopausalen Frauen), Cranberry-Produkte, D-Mannose oder eine Immunstimulation versucht werden.

Die Immunstimulation in Form von Immunprophylaxe, bzw. Impfung mit dem in Deutschland derzeit verfügbaren Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® als orale Immunstimulans und der Impfstoff StroVac® als Injektion sind Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Uro-Vaxom® wird in internationalen Studien wie auch im regulären Sprachgebrauch in der Regel als „Impfung“ bezeichnet und in Arztpraxen auch als solche angeboten. Dennoch werden wir hier den aus deutscher arzneimittelrechtlicher Sicht korrekten Begriff „Immuntherapeutikum“ zur Immunprophylaxe verwenden.

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von Harnwegsinfektionen wird weltweit bei Frauen auf 11 % geschätzt. Das heißt, 11 % der Frauen weltweit sind mindestens einmal pro Jahr von einer Harnwegsinfektion betroffen [6]. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 9 % bei Frauen und etwa 2 % bei Männern: 9 von 100 Frauen und 2 von 100 Männern bekommen (mindestens) einmal im Jahr eine solche Entzündung [7, 8]. Ungefähr 30 % bis 54 % dieser Frauen bekommen innerhalb eines Jahres eine weitere Harnwegsinfektion [6, 8, 9].

Frauen bekommen öfter Harnwegsinfektionen als Männer, da ihre Harnröhre kürzer ist. Bakterien gelangen so leichter bis in die Blase. In Zeiten hormoneller und körperlicher Veränderungen besteht für Frauen eine besonders große Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen [1]. Wegen des sinkenden Östrogenspiegels und der Veränderung der Schleimhaut im Genitalbereich bekommen Frauen in den Wechseljahren häufiger Harnwegsinfektionen [7]. Auch während einer Schwangerschaft ist das Risiko für Harnwegsinfektionen erhöht [1]. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Harnwegsinfektionen können häufiger Geschlechtsverkehr oder die Nutzung von Diaphragmen sein oder ein bestimmtes Verhalten beim Wasserlassen, bei dem man gewohnheitsmäßig den Harn länger als notwendig einbehält. Auch eine familiäre Vorgeschichte kann das Risiko für wiederkehrende Harnwegs-Entzündungen erhöhen.

Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen sind Escherichia coli Bakterien. Weniger häufig werden Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae und Proteus mirabilis nachgewiesen [8, 10]. Andere Erreger sind selten.

1.3 Rationale für die IGeL

Harnwegsinfektionen können sehr unangenehm und schmerzhaft sein und den Alltag erheblich einschränken. Gerade für Personen, die häufiger daran erkranken und das sind insbesondere Frauen, wäre eine gut funktionierende Prophylaxe sehr hilfreich. Die derzeitige von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlte Standardtherapie besteht in einer antibiotischen Behandlung. Entsprechend den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie sollen Ärztinnen und Ärzte nicht geriatrischen Patientinnen ohne sonstige Begleiterkrankungen zur Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfektionen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention die orale Immunstimulation mit Uro-Vaxom® (OM-89 oral) über drei Monate anbieten. Als Impfung (parenterale Immunstimulation) steht StroVac® (Injektion) zur Verfügung, die von der Leitlinie jedoch nicht explizit empfohlen wird. Die orale Immunstimulation mittels Uro-Vaxom® und die Impfung StroVac® sind IGeL und müssen als solche von Patientinnen und Patienten selbst bezahlt werden.

Die Impfung StroVac® war noch nicht Gegenstand von Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Aufnahme als Kassenleistung. Bisher liegt keine Empfehlung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut vor.

1.4 Beschreibung der IGeL

Uro-Vaxom® (OM 89) wird zur Behandlung rezidivierender und chronischer Harnwegsinfektionen angeboten, wie z. B. Harnröhren-, Harnblasen- oder Nierenbeckenentzündungen. Uro-Vaxom® soll die zelluläre und flüssigkeitsbezogene Immunität stimulieren, wodurch es zu einer verstärkten lokalen Immunantwort im Bereich der Harnwege kommen soll.

Es handelt sich um ein Immuntherapeutikum in der Darreichungsform von Kapseln (orale Immunstimulation), die insbesondere gegen Escherichia coli Bakterien-Stämme gerichtet ist. Uro-Vaxom® enthält immunaktive Fraktionen ausgewählter Escherichia-coli-Stämme, die nach Aufnahme durch die Dünndarmschleimhaut in Kontakt mit den immunkompetenten Zellen des Darms treten. Dadurch wird ein Reiz gesetzt, der auf das Immunsystem wirkt. Durch den Reiz soll es zu einer verstärkten lokalen Immunantwort im Bereich der Harnwege kommen.

Es erfolgt zunächst eine Grundimmunisierung, bei der täglich eine Kapsel über einen Zeitraum von drei Monaten einzunehmen ist. Eventuell noch auftretende akute Infektionsschübe rezidivierender Fälle sollten wie üblich mit Antibiotika oder alternativen Therapien behandelt werden.

Drei Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung kann eine Auffrischung erfolgen. Dafür wird täglich eine Kapsel über jeweils 10 Tage während drei aufeinanderfolgender Monate eingenommen (Intervallboosterung).

StroVac® ist ein Impfstoff und wird zur Vorbeugung und Behandlung rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft angeboten. StroVac® wird als Spritze in den Muskel injiziert (parenterale Immunstimulation). Die Impfung enthält Erreger von verschiedenen Bakterienstämmen in inaktiver (abgetöteter) Form, einschließlich verschiedener Stämme von Escherichia coli. Die Behandlung soll im Serum Reaktionen gegen die in StroVac® enthaltenen Keime induzieren.

Es erfolgt zunächst eine Grundimmunisierung mit drei Injektionen à 0,5 ml Impfsuspension im Abstand von jeweils ein bis zwei Wochen. Mit der Grundimmunisierung soll ein Schutz von circa einem Jahr erreicht werden.

Etwa ein Jahr nach der Grundimmunisierung kann eine Auffrischung erfolgen. Dafür steht Booster-StroVac® zur Verfügung und es wird eine Injektion à 0,5 ml Impfsuspension verabreicht.

1.5 Kosten

Die Bepreisung von Uro-Vaxom® und StroVac® erfolgte basierend auf den aktuellen Informationen der Roten Liste ([Rote Liste \(rote-liste.de\)](https://www.rote-liste.de), Stand: Mai 2024). Eine Behandlung mit Uro-Vaxom über 3 Monate (1 Hartkapsel pro Tag) kostet 115,31 Euro (Packung mit 90 Hartkapseln, PZN-Nr. 03389702). Die Auffrischung kostet bei Einnahme von 10 Hartkapseln pro Monat über 3 Monate 50,29 Euro (Packung mit 30 Hartkapseln, PZN-Nr. 03389694).

Eine Basis-Behandlung/Impfung mit drei StroVac-Injektionen im Abstand von 1 bis 2 Wochen kostet 108,96 Euro (3 Durchstechflaschen Trockensubstanz und 3 Ampullen mit je 0,5 ml Basis-Suspension, PZN-Nr. 04116202). Die einmalige Booster-Impfung nach etwa einem Jahr kostet 42,80 Euro (PZN-Nr. 00100747).

Die ärztlichen Leistungen können nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 376 (orale Impfung) bzw. 375 (Injektions-Impfung) abgerechnet werden ([Online GOÄ-Ziffern 2024 \(Gebührenordnung für Ärzte\) \(abrechnungstelle.com\)](https://www.abrechnungstelle.com)). In Tabelle 1 ist jeweils der 1-fache Satz in Euro dargestellt. In der Regel wird in der Arztpraxis für die ärztlichen Leistungen der 2,3fache Satz abgerechnet. Enthalten ist in dieser Gebühr auch die Eintragung der Impfung in den Impfausweis und die Beobachtung der Patientin bzw. des Patienten am Tag des Impfens. Je nach Einzelfall können durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt weitere Beratungen oder körperliche Untersuchungen abgerechnet werden (siehe Tabelle 1).

Die Gesamtkosten der Behandlung betragen jeweils etwa 170 bis 200 Euro, die die Patientin/der Patient derzeit in voller Höhe selbst trägt.

Tabelle 1: Kostenübersicht der IGeL – ärztliche Leistung

Bezeichnung der GOÄ-Ziffer	GOÄ-Ziffer	Betrag 1facher Satz (€) ^a
Schutzimpfung (intramuskulär, subkutan) – gegebenenfalls einschließlich Eintragung in den Impfpass	375	4,66
Schutzimpfung (oral) – einschließlich beratendem Gespräch	376 (schließt Ziff. 1 aus)	4,66
Beratung – auch mittels Fernsprecher	1	4,66
Symptombezogene Untersuchung	5	4,66
Vollständige körperliche Untersuchung mindestens eines der folgenden Organsysteme: alle Augenabschnitte, der gesamte HNO-Bereich, das stomatognathe System, die Nieren und ableitenden Harnwege (bei Männern auch gegebenenfalls einschließlich der männlichen Geschlechtsorgane)	6 (schließt Ziffer 5 aus)	5,83

oder Untersuchung zur Erhebung eines vollständigen Gefäßstatus – gegebenenfalls einschließlich Dokumentation –		
Vollständige körperliche Untersuchung mindestens eines der folgenden Organsysteme: das gesamte Hautorgan, die Stütz- und Bewegungsorgane, alle Brustorgane, alle Bauchorgane, der gesamte weibliche Genitaltrakt (gegebenenfalls einschließlich Nieren und ableitende Harnwege) – gegebenenfalls einschließlich Dokumentation	7 (schließt Ziffern 5 und 6 aus)	9,33
a: Der sogenannte GOÄ-Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen dem 1,0 und 2,3fachen des einfachen Satzes liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen und Patienten nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden (Referenz: https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/honorar/goae/goae-ratgeber/1-anwendungsbereich/individuelle-gesundheitsleistungen-rechnung-nach-goae).		

2 Methoden

2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens

Die Evidenzrecherche und -bewertung im IGeL-Monitor erfolgt in einem gestuften Vorgehen:

In der ersten Stufe wird nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) oder Health Technology Assessments (HTA) gesucht. Sollte eine geeignete systematische Übersichtsarbeit oder ein geeigneter HTA-Bericht identifiziert werden, der die Fragestellung bereits behandelt hat, wird diese Publikation als Leitreview herangezogen. Dieser Leitreview bildet die Basis des Evidenzberichtes. Sollten mehrere geeignete systematische Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichte gefunden werden, wird unter Berücksichtigung von festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 2.4) der am besten geeignete Bericht als Leitreview ausgewählt. Sollte ein Leitreview nicht die gesamte interessierende Fragestellung abdecken, können auch mehrere Leitreviews ausgewählt werden, die dann jeweils für die einzelnen Teilaspekte der Fragestellung herangezogen werden.

In der zweiten Stufe wird nach weiteren Primärstudien zur interessierenden Fragestellung gesucht. Grundsätzlich erfolgt eine solche Recherche, um Primärstudien zu identifizieren, die nach der Recherche des Leitreviews veröffentlicht wurden. Darüber hinaus erfolgt eine ergänzende Recherche nach Primärstudien, wenn durch ein oder mehrere Leitreviews nicht die gesamte interessierende Fragestellung beantwortet werden kann.

Falls im ersten Schritt keine als Leitreview geeignete Publikation identifiziert wurde, erfolgt die Bewertung auf Basis von Primärstudien, sofern geeignete Primärstudien identifiziert werden können.

Schließlich wird der gesamte zu einer Fragestellung identifizierte Evidenzkörper in Bezug auf die festgelegten Endpunkte zu Nutzen und Schaden betrachtet und wie in Abschnitt 2.7 beschrieben, ein endpunktübergreifendes Fazit gefällt.

Ergänzend wird eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse dargestellt werden, um die IGeL-Bewertung in den fachärztlichen Kontext zu setzen. Die Empfehlungen der Leitlinien fließen nicht mit in die Bewertung ein.

2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt und sind in Tabelle 2 zusammenfassend aufgeführt.

E1: Population

Für die Bewertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und Studien recherchiert, die erwachsene Personen mit chronischer oder rezidivierender Harnwegsinfektion eingeschlossen haben. Chronisch oder rezidivierend wurde definiert als ≥ 2 symptomatische Infektions-Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten.

Ausgeschlossen waren schwangere Frauen und Personen mit Komorbiditäten, die Harnwegsinfektionen oder Blasenentzündungen begünstigen.

Intervention

Als Intervention galt die Behandlung mit Uro-Vaxom[®] als orales Immuntherapeutikum zur Grundimmunisierung und gegebenenfalls als Auffrischung 3 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung, außerdem die Behandlung mit StroVac[®] als Injektionssuspension als Spritze injiziert zur Grundimmunisierung und gegebenenfalls als Auffrischung (Booster-StroVac) circa 1 Jahr nach der Grundimmunisierung. Diese beiden Präparate sind derzeit in Deutschland zur Behandlung/Prophylaxe rezidivierender/chronischer Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft zugelassen.

Kontrollintervention

Als Kontrollintervention galt keine Behandlung, keine Prophylaxe (auch: Stehen auf der Warteliste) bzw. Standardversorgung, Scheinbehandlung oder eine Behandlung mit Antibiotika.

Endpunkte

Für die vorliegende Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

Verringerung von Blasen-/Harnwegsinfektionen; Anteil/Rate von Personen ohne Harnwegsinfektionen; Verringerung von Behandlungen mit Antibiotika; Vermeidung von Resistenzentwicklung; gesundheitsbezogene Lebensqualität; Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse.

Setting

Da IGeL in der vertragsärztlichen Versorgung angeboten werden, wurden Publikationen eingeschlossen, die in der ambulanten Versorgung durchgeführt wurden oder auf diese übertragbar waren.

Studiendesign

Um den Nutzen einer medizinischen Maßnahme zu bewerten, liefern methodisch adäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die vorliegende Fragestellung sind RCT

grundsätzlich möglich. Daher wurden für die vorliegende Bewertung systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von RCT sowie RCT als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen.

Suchzeitraum

Die Recherche für SR/HTA erfolgte ohne zeitliche Einschränkung. Die ergänzende Recherche nach RCTs wurde auf den Publikationszeitraum ab dem 01.01.2018 begrenzt.

Sprache

Deutsch und Englisch

Publikationstyp

Vollpublikation, Vollpublikation verfügbar; keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation.

Qualität systematischer Übersichtsarbeiten:

Es wurden systematische Übersichten eingeschlossen, die eine moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2 aufweisen.

Es wurden RCT eingeschlossen, die Ergebnisse zu Endpunkten berichten, die auf mindestens 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmenden basieren. Werden weniger Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt, erscheint das Verzerrungspotential als zu groß, sodass die Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlusskriterien	Erläuterung
E1: Population	erwachsene Personen mit chronischer/rezidivierender Harnwegsinfektion (≥ 2 symptomatische Infektions-Episoden innerhalb von 6 Monaten oder ≥ 3 symptomatische Episoden innerhalb von 12 Monaten) Ausschluss: Schwangere und Personen mit Komorbiditäten, die Harnwegsinfektionen/Blasenentzündungen begünstigen
E2: Intervention	Uro-Vaxom® <ul style="list-style-type: none"> ▪ orales Immuntherapeutikum zur Grundimmunisierung ▪ Auffrischung: 3 Monate nach abgeschlossener Grundimmunisierung StroVac® <ul style="list-style-type: none"> ▪ Injektionssuspension als Spritze injiziert zur Grundimmunisierung ▪ Auffrischung (Booster-StroVac) circa 1 Jahr nach der Grundimmunisierung
E3: Kontroll-Intervention	keine Behandlung, keine Prophylaxe (Warteliste, Standardversorgung, Scheinbehandlung), Antibiotikabehandlung
E4: Endpunkte	Verringerung von Blasen-/Harnwegsinfektionen; Anteil/Rate Personen ohne Harnwegsinfektionen; Verringerung von Behandlungen mit Antibiotika; Vermeidung von Resistenzentwicklung; gesundheitsbezogene Lebensqualität; Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse
E5: Setting	ambulante Versorgung
E6: Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien ▪ randomisierte kontrollierte Studien

E7: Suchzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichten: ohne Einschränkung ▪ RCT: ab 01.01.2018
E8: Sprache	Deutsch oder Englisch
E9: Publikationstyp	Vollpublikation, keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E10: Qualitätsbewertung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichten: moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2 ▪ RCT: Auswertungen für mindestens einen Endpunkt beruht auf 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer

2.3 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments erfolgte am 05.03.2024.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 02.05.2024

Folgende Informationsquellen wurden für die Recherche genutzt:

Für systematischen Übersichtsarbeiten

Medline via Pubmed und Epistemonikos

Für Primärstudien

Medline via Pubmed

Die Rechercheprotokolle sind in Anhang 2 dargestellt.

2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte im Titel-/Abstract-Screening durch zwei Personen unabhängig voneinander. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Das Volltextscreening erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat geprüft. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten Evidenzsynthesen einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) unterzogen [11]. Die Qualitätsbewertung erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat geprüft. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. AMSTAR 2 ist ein Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionsstudien, die auf Basis von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (RCT) und/oder nicht-randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (NRSI) erstellt wurden. Das Tool besteht aus 16 Fragen, die in einer Checkliste abgefragt werden. Dabei sind für alle Fragen die Antwortoptionen ja/nein möglich, für einige Fragen darüber hinaus „teilweise ja“ („partial yes“). Die Bewertungsfragen zur Qualität und Ausmaß von Meta-Analysen oder deren Interpretation enthalten

zusätzlich die Antwortoption „keine Meta-Analysen durchgeführt“ („no meta-analysis conducted“). In diesen Fällen ist eine Beantwortung der Frage für die entsprechende systematische Übersichtsarbeit nicht sinnvoll möglich und fällt daher aus der Bewertung heraus.

Durch die AMSTAR 2-Bewertung können die Qualität der systematischen Übersicht und das Vertrauen in die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit abgeleitet werden. Das Vertrauen kann dabei entweder als „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „kritisch niedrig“ eingestuft werden [11].

Shea et al. 2017 [11] schlagen die AMSTAR 2-Fragen 2, 4, 7, 9, 11, 13 und 15 als sogenannte kritische Fragen vor. Bei Beantwortung einer dieser Fragen mit nein wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „niedrig“ herabgestuft. Bei Beantwortung von zwei oder mehr dieser Fragen mit nein wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „kritisch niedrig“ herabgestuft.

Der Bewertungsalgorithmus für die Fragen 4, 9, 11 und 13 ist für die vorliegende Bewertung, wie von Shea et al. 2017 vorgeschlagen, unmittelbar anwendbar. Hingegen ist für die Fragen 2, 7 und 15 eine Konkretisierung wie folgt erforderlich. Die Frage 2 „Studienprotokoll lag vor Studienbeginn vor; keine nicht erläuterten Abweichungen vom Studienprotokoll?“ wurde auch ohne Vorliegen eines Studienprotokolls mit „teilweise ja“ bewertet, wenn die Autorinnen und Autoren der systematischen Übersichtsarbeit umfassend und detailliert die eigenen Methoden, die Ergebnisse und den Umgang mit diesen beschreiben (einschließlich beispielsweise Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen).

Die Frage 7 „Wurden ausgeschlossene Studien benannt, mit Ausschlussgründen versehen?“ wurde mit ja beantwortet, wenn die Autoren der Übersichtsarbeit Ausschlussgründe benennen und/oder angeben, wie viele Studien aus welchen Gründen ausgeschlossen wurden. Eine Auflistung der Studienreferenzen nach Ausschlussgrund hingegen war nicht erforderlich.

Die Frage 15 „Wurde Publikationsbias (small study bias) untersucht und dessen mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse?“ wurde mit ja bewertet, wenn die Autoren die Untersuchung von Publikationsbias in ihren Methoden als Ziel formulieren. Wenn jedoch entweder nicht ausreichend Studien in den Meta-Analysen berücksichtigt wurden, um Publikationsbias statistisch zu untersuchen, und/oder die Übersicht auf gut durchgeführten systematischen Recherchen basierte, wurde dieses Kriterium auch ohne statistische Auswertung des Publikationsbias als erfüllt angesehen.

Zur Festlegung des Leitreviews wurden folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Übereinstimmung der Fragestellung
- Umfang des Studienpools
- Methodische Qualität (AMSTAR 2-Bewertung)
- Aktualität

Der ausführliche Auswahlprozess ist in Anhang 3 dargestellt.

Um die Aussagesicherheit der randomisierten kontrollierten Studie einschätzen zu können, wurde das Verzerrungspotential endpunktspezifisch bewertet. Dazu wurde das Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2-Tool) verwendet, das für jeden Endpunkt von Interesse eine Einschätzung zum Verzerrungsrisiko in fünf verschiedenen Domänen (Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten)

sowie eine Gesamteinschätzung zum Verzerrungsrisiko des jeweiligen Endpunkts vorsieht. Als Bewertungsoptionen stehen der begutachtenden Person im RoB 2-Tool die Einschätzungen niedriges Verzerrungspotential, Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials sowie hohes Verzerrungspotential zur Verfügung [12, 13].

2.5 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person in standardisierte Tabellen. Die Ergebnisse des Leitreviews und der einzelnen Studien wurden nach Vergleich gruppiert und je Endpunkt und Zeitpunkt tabellarisch beschrieben. Lagen Bewertungen zur Qualität der Evidenz zu Ergebnissen des Leitreviews vor, die mittels der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) erstellt wurden, wurden diese mit aufgeführt [14]. Die möglichen Abstufungen lauten: hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig.

Es war vorgesehen, sofern möglich, für jeden Vergleich, Endpunkt und Zeitpunkt (sofern sinnvoll) eine Meta-Analyse durchzuführen, um die Ergebnisse der im Leitreview eingeschlossenen und neu identifizierten Einzelstudien quantitativ zusammenzufassen. Hierbei sollte der Methodik des Leitreviews gefolgt werden. Für stetige Zielgrößen sollten die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 % - Konfidenzintervall angegeben werden. Werte < 0 stellen dabei einen Vorteil der Impfung/Immunprophylaxe gegenüber der Kontrollintervention dar. Für dichotome Werte sollten Quotenverhältnisse (engl. Odds Ratios, OR) oder Relative Risiken (RR) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 % - Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben werden. Bei Schadensendpunkten stellen Werte < 1 einen Vorteil der Therapie gegenüber der Kontrollintervention dar, bei Nutzenendpunkten hingegen Werte > 1 . Die Ergebnisse sind statistisch signifikant, wenn sowohl die obere als auch die untere Grenze des 95 %-KI jenseits der 0 bzw. 1 liegen.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [15]: Bei stetigen Zielgrößen wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn die obere Grenze des 95 %-KI für die SMD vollständig unterhalb $- 0,2$ lag. Bei Responderanalysen mit adäquatem Responsekriterium, wie z. B. der Ansprechrates, wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Bei anderen binären Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung der klinischen Relevanz.

Bei der Bewertung der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wurde der Vorgehensweise des Leitreviews gefolgt. Die statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde dann als auffällig angesehen, wenn der p-Wert des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (P_{Het}) kleiner als 0,20 oder der Wert für I^2 größer als 40 % war. Die I^2 -Statistik nach Higgins und Thompson [16] gibt das Verhältnis der Varianz zwischen den Studien zur gesamten Varianz innerhalb der Meta-Analyse an und hat einen Wertebereich von 0 % bis 100 %, wobei 0 % keine auffällige Heterogenität bedeutet, aber ab 40 % mindestens von moderater Heterogenität ausgegangen werden muss.

Auf Basis der Effektrichtung, statistischen Signifikanz sowie Relevanz der Ergebnisse wurden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst (für die Therapie gegenüber dem jeweiligen Vergleich):

- Vorteil: statistisch signifikanter positiver Effekt, Relevanz gegeben

- Nachteil: statistisch signifikanter negativer Effekt, Relevanz gegeben
- weder Vorteil noch Nachteil: statistisch signifikanter Effekt, Relevanz unklar/kein statistisch signifikanter Effekt.

2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien

Um die Bewertung in den Kontext der medizinischen Empfehlungen relevanter Leitlinien zu bringen, wurde eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt. Dafür wurde auf den folgenden Webseiten recherchiert: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)/U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

Dargestellt werden alle identifizierten Leitlinien, die den folgenden Kriterien entsprechen:

- stammen aus Deutschland oder aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) und sind damit auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar
- nicht älter als 5 Jahre
- Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
- evidenzbasierte Leitlinie

Für deutsche Leitlinien wurden diese Kriterien nicht angewendet. Hier sind alle identifizierten Empfehlungen der Fachgesellschaften, unabhängig vom Alter und der Evidenz, dargestellt. Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche fließen nicht in die Bewertung der IGeL ein.

Die Recherche nach Leitlinien erfolgte am 06.05.2024.

2.7 Erstellung des Fazits

Zur Erstellung des Fazits wurden alle Ergebnisse zu Nutzen und Schaden zusammengefasst und es erfolgte eine Bilanzierung. Dabei kann diese Bewertung zu einem der folgenden Ergebnisse gelangen:

- „positiv“: Es gibt Belege für einen Nutzen und keine Hinweise auf einen möglichen Schaden.
- „tendenziell positiv“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Nutzen und keine Hinweise auf einen Schaden oder Belege für einen Nutzen und Hinweise auf einen Schaden. In beiden Fällen überwiegt der Nutzen den Schaden.
- „unklar“: es gibt jeweils keine Hinweise auf Nutzen und Schaden, es gibt Hinweise auf einen Nutzen und einen Schaden, es gibt Belege für einen Nutzen und einen Schaden
- „tendenziell negativ“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Schaden und keine Hinweise auf einen Nutzen oder Belege für einen Schaden aber nur Hinweise auf einen Nutzen. In beiden Fällen überwiegt der Schaden den Nutzen.
- „negativ“: Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen aber Belege für einen Schaden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

In den Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 42 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess zwei relevante systematische Übersichtsarbeiten verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 81 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess eine Studie verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

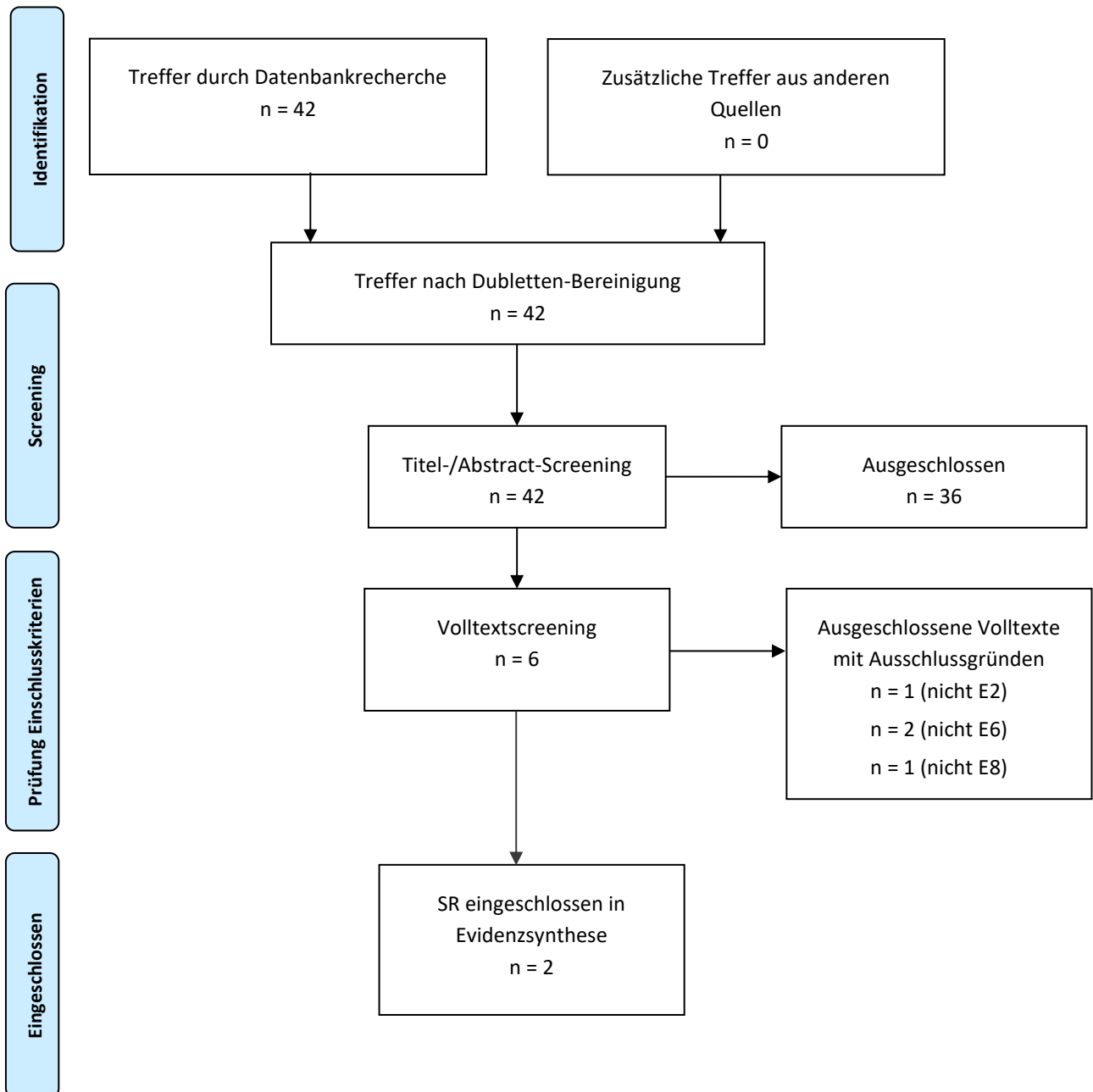
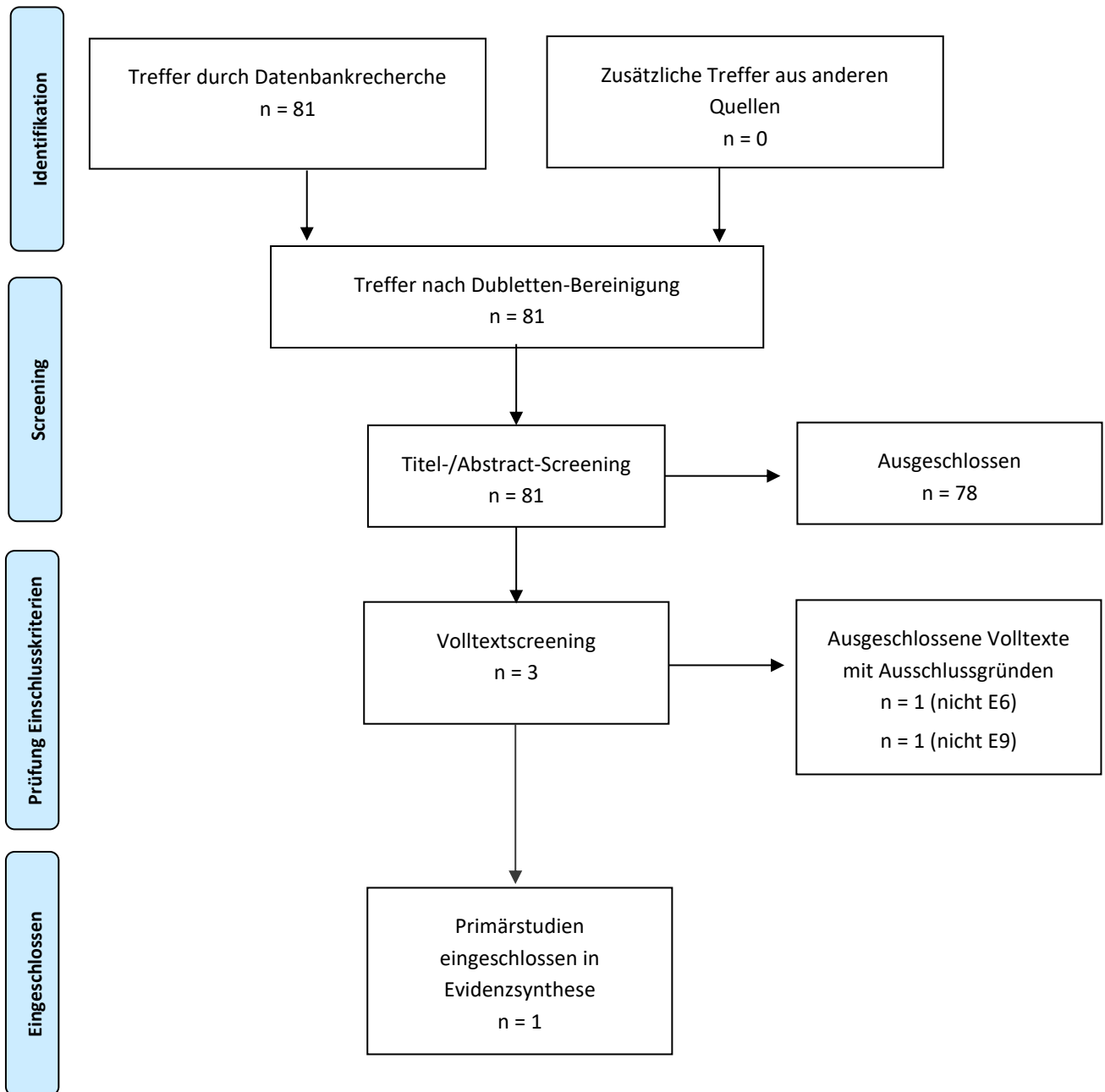


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden zwei relevante Evidenzsynthesen identifiziert, die potenziell als Grundlage für die vorliegende Bewertung in Frage kommen. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 10 Primärstudien. Eine detaillierte Auflistung des jeweiligen Studienpools erfolgt in Tabelle 4.

Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Systematische Übersichtsarbeit	PICO/Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. BJU Int 2019; 123(5): 753-768. https://dx.doi.org/10.1111/bju.14606 [17]</p>	<p>Population: Erwachsene (mindestens 18 Jahre alt), männlich oder weiblich, mit einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen, wie von den Studienautoren definiert</p> <p>Intervention: Impfstoffe auf Basis von Uropathogenen</p> <p>Kontroll-Intervention: Placebo</p> <p>Endpunkte: primär: Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen zum Ende der Studie sekundär: Dysurie (erschwerter oder schmerzhafter Blasenentleerung),</p>	<p>Eingeschlossenes Studiendesign: RCTs</p> <p>Studien, die folgende Zielgruppen einschlossen, wurden nicht berücksichtigt: Personen mit Dauerkatheter, Schwangere, Stillende, komplizierte neurogene Blasenfunktionsstörung, schwere Herzerkrankungen, Nieren- oder Leberinsuffizienz, immunsupprimierte Patienten und Patienten mit unkontrolliertem Diabetes Mellitus</p>	<p>Quellen: The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE), PubMed, Cochrane Library, WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, Handsuche in urologischen Fachzeitschriften und Protokollen der wichtigsten Urologiekongresse</p> <p>Suchzeitraum: bis 01/2018</p> <p>Keine Einschränkungen Recherche</p>	<p>Cochrane-Instrument zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (The Cochrane Risk of Bias Tool, ROB), GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) zur Bewertung der Ergebnisqualität</p> <p>Alle Bewertungen der Studienqualität durch 2 unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion</p> <p>Bewertete GRADE Kriterien: ROB, Inkonsistenz, Übertragbarkeit, Präzision der Schätzer, Publikationsbias</p>	<p>Meta-Analyse</p> <p>Bewertung der Ergebnisqualität pro Endpunkt mit GRADE</p> <p>Conclusion:</p> <p>While there is evidence for the efficacy of vaccines in patients with recurrent UTIs, significant heterogeneity amongst these studies renders interpretation and recommendation for routine clinical use difficult at present. Further randomized trials using consistent definitions and endpoints are needed to study the long-term efficacy and safety of vaccines for infection prevention</p>

Systematische Übersichtsarbeit	PICO/Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>unerwünschte Ereignisse</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Impfstoffen oder Immunstimulanzien bei der Verringerung der Rückfallquote von Harnwegsinfektionen</p>		<p>Suchstrategie: MeSH-Terms, Textwort-Suche</p> <p>Studien-Selektion: Titel-/Abstract-Screening durch 2 unabhängige Reviewer, Volltext-Screening durch 2 unabhängige Reviewer</p>		<p>in patients with recurrent UTIs.</p>
<p>Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol 2013; 190(6): 1981-1989. https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142 [18]</p>	<p>Population: Erwachsene mit einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen, mindestens 3 Harnwegsinfektionen im Jahr vor Studienbeginn oder nach der Definition der Studienautoren</p> <p>Intervention: nicht-antibiotische Prophylaxe</p> <p>Kontroll-Intervention: Placebo</p>	<p>Eingeschlossenes Studiendesign: RCTs</p> <p>Folgende Studien wurden nicht berücksichtigt:</p> <p>Cross-Over-Studien, Studien, in denen andere Behandlungen/ Vergleiche im Vordergrund standen wie zum Beispiel die Behandlung einer Harnwegs-Infektion, die antibiotische</p>	<p>Quellen: The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica database (EMBASE), PubMed, Cochrane Library; Referenzlisten relevanter Cochrane-Reviews</p> <p>Suchzeitraum: 1984 bis 04/2013</p> <p>Einschränkungen Recherche:</p>	<p>Bewertungsmethode bzw. -instrument: Jadad-Score</p> <p>Bewertung durch 2 unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion</p>	<p>Meta-Analyse</p> <p>Conclusion: The evidence of the effectiveness of the oral immunostimulant OM-89 is promising. Although sometimes statistically significant, pooled findings for the other interventions should be considered tentative until corroborated by more research. Large head-to-head trials should be performed to optimally inform</p>

Systematische Übersichtsarbeit	PICO/Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>Endpunkte: primär: Anteil von Patienten mit mindestens 1 symptomatischen Harnwegsinfektion</p> <p>sekundär: Anzahl symptomatischer Harnwegsinfektionen während der Studienlaufzeit</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der nichtantibiotischen Prophylaxe bei Erwachsenen mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen</p>	<p>Prophylaxe vor einer Operation oder die Prävention von Krankenhaus-Infektionen.</p>	<p>englischsprachige Publikationen</p> <p>Suchstrategie: MeSH-Terms, Textwort-Suche</p> <p>Studien-Selektion: Titel-/Abstract-Screening nicht beschrieben, Volltext-Screening durch 2 unabhängige Reviewer</p>		<p>clinical decision making.</p>

Tabelle 4: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie/Publication	Aziminia 2018	Beerepoot 2013 ^a
Bauer 2005 [19]	x	x
Frey 1986 [20]	x	
Hopkins 2007 [21]	x	x
Huttner 2017 [22]	x	
Magasi 1994 [23]	x	x
Schulmann 1993 [24]	x	x
Tammen 1990 [25]	x	x
Uehling 2003 [26]	x	x
Uehling 1997 [27]	x	x
Wagenlehner 2015 [28]	x	

Die in Tabelle 4 zu Beerepoot et al. 2013 aufgeführten Studien beziehen sich auf den Vergleich „Immunaktive Prophylaxe versus Placebo“. Daneben hat Beerepoot et al. 2013 weitere Studien zu vorliegend nicht relevanten Vergleichen eingeschlossen (Prophylaxe mit Lactobacillus, Östrogen, Cranberries und „gemischte“).

Alle in Beerepoot et al. 2013 zum hier interessierenden Vergleich eingeschlossene Studien sind auch in Aziminia et al. 2018 eingeschlossen. Darüber hinaus enthält die aktuellere systematische Übersicht Aziminia et al. 2018 weitere drei Studien, die nach Veröffentlichung von Beerepoot et al. 2013 erschienen sind.

3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Für die relevanten Evidenzsynthesen, die nach Vergleich der Fragestellungen und des Studienpools dazu geeignet waren, das Leitreview für diesen Bericht darzustellen, wird die Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Instrument in Tabelle 5 dargestellt. Die kritischen Fragen, die entscheidende Bereiche in Bezug auf die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit abbilden, sind in der Tabelle hervorgehoben (Shea 2017).

Tabelle 5: AMSTAR 2-Bewertung der potenziellen Leitreviews

Item		Rating	Study	
			Aziminia 2019 [17]	Beerepoot 2013 [18]
1	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes No	Yes	Yes
2	Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes Partial Yes No	Partial Yes	Partial yes
3	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes No	Yes	Yes
4	Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Partial Yes No	Yes	Partial Yes
5	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes No	Yes	Yes
6	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes No	Yes	Yes
7	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Partial Yes No	Yes	Yes
8	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Partial Yes No	Yes	Yes
9	Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes Partial Yes No	Yes	Partial Yes
10	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes No	Yes	No
11	If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes No No meta-analysis conducted	Yes	Yes
12	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential	Yes	Yes	Yes

Item		Rating	Study	
			Aziminia 2019 [17]	Beerepoot 2013 [18]
	impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No No meta-analysis conducted		
13	Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes No	Yes	Yes
14	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes No	Yes	No
15	If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes No No meta-analysis conducted	Yes	Yes
16	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes No	Yes	No

Beide Evidenzsynthesen wurden zusammenfassend mit „moderat“ bewertet. Unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungs-Fragen zeigt Aziminia et al. 2018 innerhalb der Bewertungsstufe „moderat“ eine etwas bessere Qualität, da weniger nicht-kritische Items mit „no“ zu bewerten waren.

3.2.3 Auswahl eines Leitreviews

Das systematische Review Beerepoot et al. 2013 untersucht in einem umfassenden Ansatz nicht-antibiotische Therapien zur Prophylaxe wiederkehrender Harnwegsinfektionen. Für den Vergleich „Immunaktive Prophylaxe versus Placebo“ sind sieben Studien eingeschlossen. Sämtliche in Beerepoot et al. 2013 eingeschlossenen Studien sind auch im Studienpool von Aziminia et al. 2018 enthalten. Aziminia et al. 2018 untersucht konkret „Impfungen zur Prophylaxe wiederkehrender Harnwegsinfektionen“. Unter den von Aziminia et al. 2018 verwendeten Begriff „Impfung“ fallen auch die in diesem Bericht als „Immuntherapeutikum“ bezeichneten Behandlungen. Aziminia et al. 2018 hat zu dieser Fragestellung 10 Studien eingeschlossen. Darunter sind zwei RCT, die nach Publikation von Beerepoot et al. 2013 erschienen sind.

Beide systematischen Übersichten untersuchen neben anderen Impfstoffen auch das vorliegend im Fokus stehende Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® (orales Immuntherapeutikum). Außerdem berücksichtigen beide Arbeiten den Impfstoff UroVac®. UroVac® ist der Vorläufer des vorliegenden, ebenfalls untersuchten Impfstoffs StroVac®. Mit der Umstellung von UroVac® auf StroVac® hat der Hersteller die Applikationsform von vaginaler Impfung bei UroVac® zu intramuskulärer Injektion bei StroVac® geändert. Es ist unklar, inwiefern die Darreichungsform die Effektivität der Impfung

beeinflusst, da zu StroVac® in keiner der beiden Übersichten eine Studie eingeschlossen werden konnte.

Neben der größeren Aktualität und Spezifität bezüglich der Fragestellung schneidet Aziminia et al. 2018 auch in der Bewertung der methodischen Qualität nach AMSTAR 2 etwas besser ab als Beerepoot et al. 2013.

Aufgrund des Studienpools und der Aktualität sowie der guten Qualitätsbewertung gemäß AMSTAR2 eignet sich für diese Bewertung daher die Publikation Aziminia et al. 2018 als Leitreview.

3.2.4 Relevante Primärstudie

Da die Recherche des Leitreviews Aziminia et al. 2018 im Januar 2018 stattfand, wurde eine ergänzende Recherche nach aktuellen RCTs durchgeführt.

Ergänzend zu den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde folgende Studie aus der Recherche nach Primärstudien, ab dem Suchzeitraumende des Leitreviews, in die Bewertung eingeschlossen:

- Nestler 2023, Prospective multicentre randomized double-blind placebo-controlled parallel group study on the efficacy and tolerability of StroVac® in patients with recurrent symptomatic uncomplicated bacterial urinary tract infections [6]

Die Charakteristika von Nestler et al. 2023 sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Charakteristika der relevanten Einzelstudie

Studie	Fragestellung	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten (Intervention/ Kontrolle)	Wesentliche Ein-/ Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
Nestler et al. 2023 [6]	Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung mit StroVac® im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen	2-armige RCT (Gruppe 1: StroVac®; Gruppe 2: Placebo), Deutschland 01/2012 – 03/2015 13,5 Monate	376 (188 / 188)	Einschlusskriterien: männliche/weibliche Personen; 18-80 Jahre; mindestens fünf symptomatische unkomplizierte Harnwegsinfektionen in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschuss (positive Urinkultur $\geq 10^4$ CFU/ml, mindestens zwei klinische Symptome Ausschlusskriterien: komplizierte Harnwegsinfektionen, Symptome der unteren Harnwege aus anderen Gründen als Harnwegsinfektionen,	StroVac® in drei einzelnen intramuskulären Injektionen alle zwei Wochen \pm 7 Tage; Zusammensetzung siehe die Angaben der Fachinformation Stand 2022 [29]. gleichzeitige Therapie mit antineoplastischen Mitteln / Uro-Vaxom / Installationstherapie erlaubt, gleichzeitige Therapie mit Antibiotika nur im Falle einer notwendigen Behandlung erlaubt	Placebo: Inhaltsstoffe des Verums mit Ausnahme von Bakterien, Phenol und Thiomersal	Anzahl der bakteriellen Harnwegsinfektionen über 13,5 Monate nach der Randomisierung (Intention-to-treat-Analyse) unerwünschte Ereignisse	Prophylaxe Publikation der Ergebnisse acht Jahre nach Studiendurchführung Conclusion: StroVac reduced the number of clinically relevant UTIs like in former studies but did not show statistically significant better results than the chosen placebo. Most likely, that was due to a, since confirmed, prophylactic effect of the chosen placebo itself. Therefore, placebo-controlled

Studie	Fragestellung	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten (Intervention/Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
				neurogene Blasenfunktionsstörungen, Blasen- oder Nierensteine, Restharn, Schwangerschaft, akute systemische Infektionskrankheiten, ein bösartiges Tumorleiden in den letzten fünf Jahren oder eine Strahlentherapie des Abdomens (ohne zeitliche Begrenzung) oder eines anderen Körperteils in den letzten fünf Jahren, eine Störung der Immunabwehr aufgrund von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus mit instabiler Stoffwechsellage, Leber- oder Niereninsuffizienz oder Komplikationen durch gegenwärtig verwendete Medikamente;				and double-blinded studies using a different ineffective placebo preparation are needed to determine the importance of StroVac in prophylaxis of rUTI.

Studie	Fragestellung	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten (Intervention/Kontrolle)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
				Therapie mit StroVac zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studieneinschluss, eine Therapie mit antineoplastischen Mitteln fünf Jahre vor Studieneinschluss, Therapie mit Uro-Vaxom drei Jahre/Instillationstherapie 18 Monate/kontinuierliche antibiotische Behandlung (> 30 Tage) oder postkoitale antibiotische Behandlung sechs Monate vor Studieneinschluss				

3.2.5 Bewertung der relevanten Primärstudie

Die in der ergänzenden Recherche identifizierte relevante Primärstudie wurde einer Qualitätsbewertung mit dem Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2-Tool) unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial wurde insgesamt mit „niedrig“ bewertet.

Tabelle 7: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RCT mittels RoB 2-Tool

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomisierungsprozess	Abweichung von beabsichtigter Intervention	Fehlende Outcome-Werte	Endpunkterhebung	Selektives Berichten	
Bewertung						
Primärer Endpunkt						
Anzahl der bakteriellen Harnwegsinfektionen nach 13,5 Monaten	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>
weitere relevante Endpunkte						
unerwünschte Ereignisse	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>	<i>niedrig</i>

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Die Ergebnisse aus dem Leitreview Azimonia et al. 2018 und der ergänzenden Primärstudie Nestler et al. 2023 sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

3.3.1 Leitreview Azimonia et al. 2018

Das Leitreview fasst 10 Studien mit insgesamt 1.780 Patientinnen und Patienten. Die älteste Publikation ist aus dem Jahr 1986 [20], die Jüngste aus 2017 [28]. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten variierte zwischen 54 in der kleinsten [26] und 453 in der größten Studie [19]. Vier Studien haben weniger als 100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen [20, 21, 26, 27]. Drei Studien haben nur Frauen eingeschlossen [19, 21, 22]. Die übrigen Studien scheinen mangels geschlechtsspezifischer Ein- oder Ausschlusskriterien sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen zu haben, es gibt jedoch keine entsprechenden Subgruppenanalysen [17]. Insgesamt fehlen Daten zu 243 Patientinnen und Patienten (13,65 %, eigene Berechnung). Die Nachbeobachtungsdauer der Studien beträgt zwischen drei Monaten [25, 28] und einem Jahr [19].

Das Leitreview berichtet Daten zu drei verschiedenen Impfungen/Immuntherapeutika, von denen nur Uro-Vaxom® (OM89) derzeit in Deutschland zugelassen, verfügbar und für die vorliegende Untersuchung relevant ist. Über Uro-Vaxom® als orale Impfung/Immunprophylaxe berichten sechs

Studien [19, 20, 23, 24, 25, 28]. Darunter ist eine Studie von 2015 mit 451 eingeschlossenen und 263 ausgewerteten Patientinnen und Patienten, die Uro-Vaxom® in Form von OM89S untersucht [28], das nicht mehr produziert wird [17]. OM89S richtet sich gegen die gleichen Escherichia coli Bakterienstämme wie OM89 und wird ebenfalls oral verabreicht, wird jedoch in einem anderen Produktionsverfahren (lytisches Verfahren) hergestellt, vom dem unklar ist, ob es die Effektivität des Wirkstoffs beeinflusst. UroVac® als vaginale Impfung, die in Deutschland in dieser Darreichung nicht mehr verfügbar ist, untersuchen drei der eingeschlossenen Studien [21, 26, 27]. Über den außerdem untersuchten Impfstoff ExPECC4V berichtet eine Studie von 2017 mit 194 eingeschlossenen und 169 ausgewerteten Patientinnen und Patienten [22]. Dieser Impfstoff ist ebenfalls nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Zum Nachfolge-Impfstoff von UroVac®, dem intramuskulär injizierten StroVac®, der Prüfintervention des vorliegenden Berichts ist, schließt der Leitreview keine Studie ein.

Der Leitreview führt für folgende Endpunkte und Vergleiche Meta-Analysen über unterschiedliche Nachbeobachtungszeitpunkte durch:

Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen:

- alle drei Impfstoffe versus Placebo zum Ende der Nachbeobachtung
- Uro-Vaxom® versus Placebo nach 3 bzw. 6 Monaten
- UroVac® versus Placebo nach 20 Wochen

Symptome einer Harnwegsinfektion (Dysurie):

- Uro-Vaxom® nach 6 Monaten

Unerwünschte Ereignisse:

- ExPEC47 und Uro-Vaxom® (Nachbeobachtungszeitraum nicht spezifiziert)
- Uro-Vaxom® nach 6 Monaten

Im Folgenden werden nur Ergebnisse zum Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® berichtet, da nur dieses Prüfintervention des vorliegenden Berichts ist. Da die beiden anderen Impfstoffe (ExPEC47, UroVac®) nicht oder nicht mehr in Deutschland verfügbar sind, scheinen die Ergebnisse aus den Meta-Analysen über alle Impfstoffe hinweg wenig geeignet, Nutznachweise für die vorliegend interessierenden Impfstoffe zu generieren oder zu unterstützen. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden jedoch neben den Ergebnissen für Uro-Vaxom® auch die gemischten Auswertungen von Uro-Vaxom® (4 Studien) und ExPEC47 (1 Studie) berichtet, da für diese gemischten Meta-Analysen detailliertere Daten zu Patientenzahlen, Heterogenität etc. sowie Forest Plots dargestellt werden, die eine bessere Einschätzung des Nebenwirkungsprofils ermöglichen.

Verzerrungsrisiko und Ergebnisqualität

Das Verzerrungsrisiko der Einzelstudien wurde durch zwei Autorinnen und Autoren der Übersicht Aziminia et al. 2018 unabhängig voneinander mit dem Cochrane Risk of Bias-Tool bewertet. Außerdem erfolgte eine endpunktspezifische und eine übergreifende Einschätzung der Ergebnisqualität mittels GRADE. Wegen unklarer Patientenrekrutierung und Randomisierung in acht der 10 eingeschlossenen Studien sehen die Autorinnen und Autoren der systematischen Übersicht ein mögliches Risiko von

Selektionsverzerrungen. Die Verblindung der Studienteilnehmenden und des Studienpersonals beschreiben sie als zufriedenstellend und die Verblindung der Ergebnisbewertung mit einer Ausnahme als akzeptabel. Bei der Ergebnismessung und -berichterstattung sehen Aziminia et al. 2018 wegen unvollständiger Berichterstattung der Ergebnisdaten in zwei der 10 Studien ein hohes Verzerrungsrisiko. Studienübergreifend wurde die Ergebnisqualität nach GRADE für alle Endpunkte mit „niedrig“ bewertet.

Endpunkt: Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen

Für den Vergleich Uro-Vaxom® versus Placebo fasst die systematische Übersicht Aziminia et al. 2018 für den Erhebungszeitraum drei bzw. sechs Monate nach Grundimmunisierung vier bzw. sechs Studien meta-analytisch in einem Fixed Effects-Modell zusammen. In den Meta-Analysen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile der Impfung/Immunprophylaxe mit Uro-Vaxom® im Vergleich zu Placebo zu beiden berichteten Zeitpunkten:

- nach drei Monaten: vier Studien mit 591 ausgewerteten Patientinnen und Patienten, RR: 0,67 (95 %-KI: [0,57; 0,78]), $p < 0,001$).
- nach sechs Monaten: sechs Studien mit 1.148 ausgewerteten Patientinnen und Patienten, RR: 0,78 (95 %-KI: [0,69; 0,88]), $p < 0,001$).

Für beide Meta-Analysen wird eine große statistische Heterogenität berichtet: nach 3 Monaten lag der I^2 -Wert bei 91 % und nach 6 Monaten bei 86 %.

Nach Aziminia et al. 2018 scheint die inhaltliche Heterogenität insbesondere aus den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien sowie deren verschiedenen Erkrankungs- und Endpunktdefinitionen zu resultieren. Zusammen mit der geringen Ergebnisqualität halten die Studienautorinnen und -autoren von Aziminia et al. 2018 diese Ergebnisse für eingeschränkt aussagekräftig.

Ungeachtet der großen Heterogenität der Studien haben Aziminia et al. 2018 in ihren Metaanalysen das Fixed Effects-Modell angewendet. Das kann zu einer Überschätzung der Genauigkeit des Ergebnisses führen, denn das im Fixed Effects-Modell gewonnene Konfidenzintervall kann zu eng und letztendlich bedeutungslos sein, weil es einen Interventionseffekt darstellen kann, der in keiner Population tatsächlich existiert [12]. Daher wurden ergänzend eigene Nachberechnungen mittels Random Effects-Modell durchgeführt, welche in Kapitel 6 Diskussion dargestellt und erläutert werden.

Endpunkt: Dysurie (erschwerzte oder schmerzhafte Blasenentleerung)

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil der Intervention zeigt Aziminia et al. 2018 für den Endpunkt Dysurie nach sechs Monaten für den Vergleich Uro-Vaxom® (orale Impfung/Immunprophylaxe) vs. Placebo aus fünf Studien, 770 ausgewertete Patientinnen und Patienten, RR: 0,41 (95 %-KI: [0,27; 0,61]), $p < 0,001$).

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

Keinen statistisch relevanten Unterschied zeigt Aziminia et al. 2018 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, weder im Vergleich Uro-Vaxom® (orale Impfung/Immunprophylaxe) vs. Placebo (vier Studien, RR: 1,00 (95 %-KI: [0,91, 1,10])) noch im Vergleich Uro-Vaxom® und ExPEC47 vs. Placebo (fünf Studien mit 1.378 Patientinnen und Patienten, RR: 1,03 (95 %-KI: [0,95, 1,13]), $p = 0,48$).

Fazit Aziminia et al. 2018

In ihrem Fazit sehen Aziminia et al. 2018 Evidenz für die Wirksamkeit des Impfstoffs Uro-Vaxom® bei Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Uro-Vaxom® hinsichtlich der Endpunkte „Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen“ und „Dysurie“ beziehen sich auf einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten nach der Grundimmunisierung. Wegen erheblicher Heterogenität und niedriger Ergebnisqualität der für Uro-Vaxom® eingeschlossenen Studien schränken Aziminia et al. 2018 die Aussagekraft der berichteten Ergebnisse ein. Inhaltliche Heterogenität resultiert in den Studien beispielsweise aus den unterschiedlichen Definitionen der Erkrankung zum Einschluss von Patientinnen und Patienten, aus unterschiedlichen Einschluss-Kriterien hinsichtlich des Geschlechts, Begleiterkrankungen oder Behandlungen, oder aus unterschiedlichen Endpunktdefinitionen (unterschiedliche Definitionen eines Rezidivs oder unerwünschter Wirkungen).

3.3.2 Zusätzlich eingeschlossene Primärstudie Nestler et al. 2023

Der zusätzlich eingeschlossene RCT Nestler et al. 2023 [6] berichtet Ergebnisse einer Studie aus den Jahren 2012 bis 2015 zum Impfstoff StroVac® (Injektion). StroVac® gilt als „Nachfolger“ der Vaginal-Impfung UroVac®. Die Intervention besteht aus drei intramuskulären Injektionen mit StroVac® in Abstand von 1 - 2 Wochen. In dem zweiarmigen RCT wurden von 412 geeigneten Patientinnen und Patienten in Verum- und Placebo-Gruppe jeweils n = 188 eingeschlossen, insgesamt n = 376. In der Interventions-Gruppe war neben 187 Frauen auch ein Mann eingeschlossen, in der Placebo-(Kontroll-)gruppe nur Frauen. In beiden Gruppen gab es Studienabbrecher; 21 in der StroVac®- und 18 in der Placebogruppe. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip (Intention To Treat-Prinzip). Die Patientinnen und der Patient wurden 13,5 Monate ab Randomisierung nachbeobachtet. Berichtet werden die Ergebnisse zur Grundimmunisierung; die im Therapieschema von StroVac® vorgesehene Auffrischungsimpfung ist im Rahmen der Studie nicht berichtet.

Verzerrungsrisiko

Das Verzerrungsrisiko wurde für den vorliegenden Bericht mit dem RoB 2-Tool erhoben und insgesamt als „niedrig“ bewertet. Die Studie wurde von Strathmann GmbH & Co. KG gefördert, der Herstellerfirma von StroVac®. Vier von sechs Autorinnen und Autoren geben als Interessenskonflikte an, dass sie für die Dermapharm AG, deren Tochtergesellschaft Strathmann GmbH & Co. KG oder andere tätig sind. Ein Mitautor gibt an, für andere Pharmaunternehmen tätig zu sein. Ein weiterer Mitautor gibt an, keine Interessenskonflikte zu haben. Die Autorinnen und Autoren erläutern nicht, warum sie die Ergebnisse der Studie erst etwa acht Jahre nach dem Ende der Studienlaufzeit publiziert haben.

Endpunkt: Anzahl der bakteriellen Harnwegsinfektionen

Nestler et al. 2023 berichtet als primären Endpunkt die Anzahl der bakteriellen Harnwegsinfektionen über 13,5 Monate nach der 1. Injektion. Diese Zahl lag in der Interventionsgruppe in den 13,5 Monaten nach der 1. Injektion bei durchschnittlich 1,2, in der Kontroll- bzw. Placebo-Gruppe bei 1,3 Harnwegsinfektionen. In dem Jahr vor der Intervention lag die Anzahl an Harnwegsinfektionen in der Interventionsgruppe bei 5,5 und in der Placebo-Gruppe bei 5,4. Der Unterschied zwischen den Gruppen im Nachbeobachtungszeitraum war nicht statistisch signifikant ($p = 0,63$).

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse berichtet Nestler et al. 2023 ausschließlich absolute und relative Häufigkeiten, jedoch keine p-Werte. Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte

Ereignisse traten unter der Intervention im Behandlungszeitraum häufiger auf als unter Placebo. Eine Nachberechnung der Gruppenunterschiede durch die Autorinnen dieses Berichts bestätigte die unterschiedlichen Anteile an unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen, die signifikant waren ($p \leq 0,001$) (vgl. Tabelle 8). Für den Nachbeobachtungszeitraum (4 Monate bis 13,5 Monate nach 1. Injektion) konnten wegen mangelnder Angaben in der Publikation keine weiteren Auswertungen erfolgen. Die Autorinnen und Autoren der Studie Nestler et al. 2023 berichten, dass in diesem Zeitraum zum einen eher mehr (schwere) unerwünschte Ereignisse in der Placebo-Gruppe auftraten und zudem ein eher geringer Anteil dieser Ereignisse tatsächlich auf die Behandlungen zurückzuführen sei (vgl. Tabelle 8).

Fazit Nestler et al. 2023

StroVac® hat im Vergleich zum Placebo keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Anzahl an Harnwegsinfektionen gezeigt. Das begründen Nestler et al. 2023 mit einer antibakteriellen Wirkung des Placebos, die laut Nestler et al. 2023 weiter untersucht werden soll. Hingegen scheint es ein erhöhtes Schadensrisiko durch die Behandlung mit StroVac® im Behandlungszeitraum zu geben.

Zusammenfassung Azimonia et al. 2018 und Nestler et al. 2023

Azimonia et al. 2018 berichtet einen signifikanten Vorteil für Uro-Vaxom® (orales Immuntherapeutikum) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen.

Nestler et al. 2023 berichtet keinen signifikanten Unterschied für den Vergleich StroVac® (Injektion) versus Placebo hinsichtlich der Anzahl von Harnwegsinfektionen über den gesamten Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum. Hingegen scheint die Anzahl unerwünschter oder schwerer unerwünschter Ereignisse im Behandlungszeitraum nach einer StroVac®-Behandlung größer zu sein als nach Placebo.

Für diesen Bericht war – sofern sinnvoll – eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für jeden Vergleich, Endpunkt und Zeitpunkt vorgesehen (Abschnitt 2.5). Gegen eine Zusammenfassung sprach jedoch, dass mit der ergänzend eingeschlossenen Primärstudie Nestler et al. 2023 der einzige RCT zum aktuell verfügbaren Impfstoff StroVac® vorliegt. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu UroVac® (Azimonia et al. 2018) und StroVac® (Nestler et al. 2023) erschien nicht sinnvoll.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse aus dem Leitreview Azimonia et al. 2018 und der zusätzlich eingeschlossenen Primärstudie Nestler et al. 2023 zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisübersicht Intervention vs. Kontrollintervention (Leitreview Azimonia et al. 2018: 10 Studien, Einzelstudie: 1)

Endpunkt	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Leitreview (Azimonia et al. 2018) Auswertung der Ergebnisse zum Immuntherapeutikum Uro-Vaxom®	Unsere Zusammenfassung	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Einzelstudie (Nestler et al. 2023) Auswertung der Ergebnisse zum Impfstoff StroVac®	Unsere Zusammenfassung
Endpunkt 1: Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen	nach 3 Monaten Uro-Vaxom® vs. Placebo 4 Studien n = 591	RR: 0,67 (95 %-KI: [0,57; 0,78])* p < 0,001 Heterogenität: I ² : 92 % Ergebnisqualität: niedrig <i>Absolutes Risiko: mit Placebo: 636 pro 1000 Risiko-Differenz mit Impfung/Immunprophylaxe: 210 weniger pro 1000 (Spanne: 274 – 140 weniger)</i>	stat. sign. Vorteil Relevanz eingeschränkt wegen großer Heterogenität und niedriger Ergebnisqualität	n. a.	Endpunkt nicht berichtet	n. a.
	nach 6 Monaten Uro-Vaxom® vs. Placebo 6 Studien n = 1148	RR: 0,78 (95 %-KI: [0,69; 0,88])* p < 0,001 Heterogenität: I ² : 86 % Ergebnisqualität: niedrig <i>Absolutes Risiko: mit Placebo: 540 pro 1000 Risiko-Differenz mit Impfung/Immunprophylaxe: 119 weniger pro 1000 (Spanne: 167 – 65 weniger)</i>	stat. sign. Vorteil Relevanz eingeschränkt wegen großer Heterogenität und niedriger Ergebnisqualität	n. a.	Endpunkt nicht berichtet	n. a.

Endpunkt	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Leitreview (Aziminia et al. 2018) Auswertung der Ergebnisse zum Immuntherapeutikum Uro-Vaxom®	Unsere Zusammenfassung	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Einzelstudie (Nestler et al. 2023) Auswertung der Ergebnisse zum Impfstoff StroVac®	Unsere Zusammenfassung
Endpunkt 2: Anzahl der Harnwegsinfektionen	n. a.	Endpunkt nicht berichtet	n. a.	nach 13,5 Monaten (Unterschied 12 Monate vor bis 13,5 Monate nach 1. Injektion) StroVac® vs. Placebo Einzelstudie n = 376	StroVac®: -4,3 (5,5 - 1,2) Placebo: -4,1 (5,4 - 1,3) p = 0,63 Verzerrungspotenzial: niedrig	keine Signifikanz; keine Relevanz
Endpunkt 3: Dysurie	nach 6 Monaten Uro-Vaxom® vs. Placebo 5 Studien n = 770	RR: 0,41 (95 %-KI: [0,27; 0,61]) p < 0,001 Heterogenität: I ² : 0 % Ergebnisqualität: niedrig <i>Absolutes Risiko: mit Placebo: 192 pro 1000 Risiko-Differenz mit Impfung/Immunprophylaxe: 113 weniger pro 1000 (Spanne: 140 – 75 weniger)</i>	stat. sign. Vorteil Relevanz eingeschränkt wegen niedriger Ergebnisqualität	n. a.	Endpunkt nicht berichtet	n. a.

Endpunkt	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Leitreview (Aziminia et al. 2018) Auswertung der Ergebnisse zum Immuntherapeutikum Uro-Vaxom®	Unsere Zusammenfassung	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Einzelstudie (Nestler et al. 2023) Auswertung der Ergebnisse zum Impfstoff StroVac®	Unsere Zusammenfassung
Endpunkt 4: (schwere) unerwünschte Ereignisse (UE/SUE)	nach 6 Monaten Uro-Vaxom® vs. Placebo 4 Studien n: nicht berichtet	UE (relatives Risiko): RR: 1.00 (95 %-KI: [0.91, 1.10]) Heterogenität: nicht berichtet p-Wert nicht berichtet Ergebnisqualität: niedrig Berichtete UE der Interventionsgruppe: Kopfschmerzen, gastro-intestinale Nebenwirkungen, Schwindel, Juckreiz, Magen-Darm-Nebenwirkungen, allergische Reaktionen und subkutane Knötchen	keine Signifikanz Es ist kein Schaden abzuleiten.	Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 43 ± 7 nach der 1. Injektion) StroVac® vs. Placebo Einzelstudie n = 376	UE (Anteil Patienten mit UE) ^a : StroVac®: 115/188 (61,2 %) Placebo: 83/188 (44,1 %) <i>p</i> = 0,001 (<i>p</i> - Wert selbst berechnet) SUE (Anteil Patienten mit SUE): StroVac® 55/188 (29,3 %) Placebo: 17/188 (9 %) <i>p</i> < 0,0001 (<i>p</i> - Wert selbst berechnet) Am häufigsten berichtete UE: Schmerzen an der Impfstelle (StroVac®: 37,2 %; Placebo: 5,3 %) grippeähnliche Symptome (StroVac®: 11,7; Placebo: 4,8) Am häufigsten berichtete SUE: Schmerzen an der Impfstelle, Pyrexie und grippeähnliche Symptome Gemäß Nestler et al. 2023 gehen etwa 63 % der von Patienten berichteten UE in der StroVac®-Gruppe und 17 % in der Placebo-Gruppe auf die Behandlungen zurück.	stat. sign. Nachteil Es ist ein Schadensrisiko abzuleiten

Endpunkt	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Leitreview (Aziminia et al. 2018) Auswertung der Ergebnisse zum Immuntherapeutikum Uro-Vaxom®		Unsere Zusammenfassung	Zeitpunkt Vergleich Anzahl Studien Personen (n)	Einzelstudie (Nestler et al. 2023) Auswertung der Ergebnisse zum Impfstoff StroVac®	Unsere Zusammenfassung
	Insgesamt (3 Monate bis 1 Jahr) / Uro-Vaxom / ExPEC47 vs. Placebo)	5 Studien n = 1378	RR: 1.03 (95 %-KI: [0.95, 1.13]) Heterogenität: I ² : 4 % p = 0,48 Ergebnisqualität: niedrig Absolutes Risiko: mit Placebo: 469 pro 1000 Risiko-Differenz mit Impfung/Immunprophylaxe: 14 mehr pro 1000 (Spanne: von 23 weniger – 61 mehr) Berichtete Nebenwirkungen der Interventionsgruppe: Kopfschmerzen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Schwindel, Juckreiz, Magen-Darm-Nebenwirkungen, allergische Reaktionen und subkutane Knötchen	Nachbeobachtung sphase (Monat 4 ± 14 Tage bis Monat 13,5 ± 14 Tage nach 1. Injektion) StroVac® vs Placebo Einzelstudie n unklar		UE: 471 insgesamt StroVac®: 227 UEs in 81 Patienten Placebo: n = 244 UEs in 84 Patienten Die meisten UE waren mild bis moderat, SUE waren häufiger in der Placebo-Gruppe. Am häufigsten war die Nasopharyngitis (Entzündung der Nasen-/Rachenschleimhaut): 4,8 bzw. 4,3 % aller UEs in der StroVac® bzw. Placebo-Gruppe. Nur wenige der berichteten UE (< 3 %) gehen gemäß Nestler et al. 2023 auf die Behandlungen zurück.	Aufgrund unzureichend berichteter Daten ist keine Interpretation der Zahlen möglich.

RR: relatives Risiko; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; n. a.: nicht angegeben

- a: Die Studie Nestler et al. 2023 berichtet, dass ITT-Analysen zur Auswertung der Effektivität des Impfstoffs durchgeführt wurden. Für die Auswertung der (schweren) unerwünschten Ereignisse berichtet die Studie, dass die „safety evaluable population“ zu Grunde gelegt wurde. Da die für die UE und SUE im Behandlungszeitraum angegebenen Prozentzahlen in etwa den Anteilen der UE an der Anzahl Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm entsprach, wurde für die UE der p-Wert selbst nachgerechnet und wird hier berichtet. Für die berichteten UE/SUE im Nachbeobachtungszeitraum bleibt hingegen basierend auf den Angaben in der Publikation unklar, auf welche Anzahl auswertbarer Patientinnen und Patienten sich diese beziehen.
- * Da das Leitreview trotz großer Heterogenität mit dem Fixed Effects-Modell gerechnet hat, wurden eigene Berechnungen im Random Effects-Modell durchgeführt, die in Kapitel 6 Diskussion dargestellt und diskutiert werden.

4 Zusammenfassung

Der Leitreview Aziminia et al. 2018 zeigt für das orale Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten nach der Grundimmunisierung Vorteile hinsichtlich der Endpunkte Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen und Dysurie (erschwerte oder schmerzhafte Blasenentleerung). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind statistisch signifikant. Es ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse primär auf gesunde und nicht schwangere Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen übertragbar sind, da Männer in die Studien nur in einigen wenigen Fällen und zu sehr geringen Anteilen eingeschlossen waren. Zu beachten ist, dass auf der Basis des Leitreviews eine Aussage für den Nachbeobachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten möglich ist. Zwischen den für Uro-Vaxom® zusammengefassten Studien besteht große inhaltliche Heterogenität, beispielsweise hinsichtlich des Einschlusses von Patientinnen und Patienten in die Studien (unterschiedliche Definition der Erkrankung und unterschiedliche Einschluss-Kriterien) oder hinsichtlich der Endpunktdefinitionen (unterschiedliche Definitionen eines Rezidivs oder unerwünschter Wirkungen). Zusammen mit der über die Endpunkte hinweg niedrigen Ergebnisqualität nach GRADE sind die für Uro-Vaxom® berichteten Ergebnisse daher eingeschränkt aussagekräftig. Basierend auf der vorliegenden Evidenz ist für Uro-Vaxom® kein Schaden abzuleiten.

Weitere Ergebnisse wurden aus dem Leitreview Aziminia et al. 2018 nicht abgeleitet, da die anderen dort ausgewerteten Impfstoffe nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sind.

Auf Basis der zusätzlich eingeschlossenen Primärstudie Nestler et al. 2018 ist für die Impfung (Injektion) mit StroVac® als Grundimmunisierung kein Vorteil, jedoch ein Nachteil abzuleiten.

4.1 Evidenz zum Nutzen

Das orale Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® zeigt in dem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu sechs Monaten nach der Grundimmunisierung für Frauen einen Vorteil in Hinblick auf die Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen und Dysurie (erschwerte oder schmerzhafte Blasenentleerung). Bei dem als Injektion zu verabreichenden Impfstoff StroVac® gab es keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Anzahl von Harnwegsinfektionen.

Tabelle 9: Übersicht der Nutzennachweise - Nutzen

EP 1 Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen (Uro-Vaxom®)	EP 2 Anzahl der Harnwegsinfektionen (StroVac®)	EP 3 Dysurie (Uro-Vaxom®)
↑	↔	↑

↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

In der Gesamtschau aller Endpunkte und unter Berücksichtigung der genannten methodischen Abwägungen sehen wir Hinweise auf einen Nutzen für die Immunprophylaxe mit Uro-Vaxom®, wobei die Aussagekraft der Ergebnisse wegen der niedrigen Ergebnisqualität und der großen Heterogenität mit Vorsicht zu interpretieren ist.

Bei der Impfung mit StroVac® ist mangels statistisch signifikanter Gruppenunterschiede zwischen dem Impfstoff und Placebo kein Vorteil abzuleiten.

4.2 Evidenz zum Schaden

Tabelle 10: Übersicht der Nutzennachweise - Schaden

EP 4 unerwünschte Ereignisse (Uro-Vaxom und ExPEC47)	EP 4 unerwünschte Ereignisse (StroVac®)
↔	↓

↔ : weder Vorteil noch Nachteil

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

In der Gesamtschau aller Endpunkte und unter Berücksichtigung der genannten methodischen Abwägungen sehen wir Hinweise auf ein erhöhtes Schadensrisiko für den Impfstoff StroVac®.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Mit der systematischen Leitlinienrecherche wurden vier aktuelle Leitlinien identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 11 dargestellt.

Die deutsche S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen aus dem Jahr 2024 berücksichtigt die global zunehmenden antimikrobiellen Resistenzen und hebt den Stellenwert nicht antibiotischer Maßnahmen in der Rezidivprophylaxe hervor. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die Leitlinie der Gruppe nicht-geriatrischer Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum OM-89 (Uro-Vaxom®) [1] (Empfehlungsgrad: B; Evidenzlevel: 1a). Dieser Empfehlung liegen die auch im vorliegenden Bericht eingeschlossenen systematischen Übersichten Aziminia et al. 2018 [17] (vorliegend Leitreview) und Beerepoot et al. 2013 [18] zugrunde. Darüber hinaus wurden als weitere systematische Übersichten Prattley et al. 2020 [30] (vorliegend ausgeschlossen mit E6) und Taha-Neto et al. 2016 [31] (vorliegend ausgeschlossen mit E8) herangezogen. Die Empfehlung beschränkt sich auf die Therapie mit Uro-Vaxom®. Die Impfung mit StroVac® empfiehlt die Leitlinie dagegen nicht und verweist zur Begründung auf die Ergebnisse aus Nestler et al. 2023 [6] (vorliegend als ergänzende Primärstudie eingeschlossen), die keine statistisch signifikante Reduktion rezidivierender Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo zeigt.

Die Europäische Leitlinie „EAU Guidelines on Urological Infections“ von 2024 [32] empfiehlt in allen Altersgruppen eine Immunprophylaxe zur Verringerung wiederkehrender Harnwegsinfektionen und nennt sowohl Uro-Vaxom® also auch StroVac®, sodass sich die Empfehlung auf beide bezieht. Dieser Empfehlung liegen die systematischen Übersichten Aziminia et al. 2018 [17] (vorliegend Leitreview), Beerepoot et al. 2013 [18] (vorliegend eingeschlossen) und Prattley et al. 2020 [30] (vorliegend ausgeschlossen mit E6) zugrunde. Bezüglich StroVac® zitiert die Leitlinie die Ergebnisse aus Nestler et al. 2021 [33]. Die Leitlinienautorinnen und -autoren verweisen auf die methodischen Schwächen des non-RCT Nestler et al. 2021, dessen Ergebnisse von der aktuelleren RCT Nestler et al. 2023 [6] überholt sind und anders als in Nestler et al. 2021 keine statistisch signifikante Reduktion rezidivierender Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo zeigt. Diese Leitlinie hebt das „antimikrobielle Verantwortungsbewusstsein“ („Antimicrobial Stewardship“) hervor und empfiehlt vor dem Einsatz von Antibiotika die Beratung zur Vermeidung von Risikofaktoren und dann die Therapie mit nicht-antimikrobiellen Maßnahmen.

Die US-amerikanische Leitlinie „Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline“ [34] aus dem Jahr 2022 hebt unter dem Stichwort „Antimikrobielles Verantwortungsbewusstsein“ („Antimicrobial Stewardship“) vor dem Hintergrund der wachsenden Problematik von Antibiotika-Resistenzen als nicht-antibiotische vorbeugende Therapien Cranberry-Produkte und Probiotika hervor und empfiehlt das Angebot von Cranberry-Produkten. Impfungen werden erwähnt, wegen fehlender Evidenz aber nicht empfohlen.

Die schottische Leitlinie Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women [35] schließlich nennt Prophylaxe neben Antibiotika östrogenhaltige Cremes, D-Mannose, Cranberry-Produkte, weitere pflanzliche Produkte, Probiotika und Akkupunktur. Impfungen werden nicht erwähnt.

Tabelle 11: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen 2024 [1]	Deutschland	Empfehlung 12.3 <i>Bei häufig rezidivierender Zystitis sollte nicht-geriatrischen Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention das Immunprophylaktikum OM-89 oral über 3 Monate angeboten werden.</i> <i>Empfehlungsgrad: B</i> <i>Evidenzlevel: 1a</i>	Zugrundeliegende Evidenz: Azimonia 2018 [17], Beerepoot 2013 [18], Prattley 2020 [30], Taha-Neto 2016 [31] Begründung in der Leitlinie: „Mehrere systematische Reviews inklusive Metaanalysen belegen, dass die orale Immuntherapie mit OM-89 (6 mg lyophilisierte bakterielle Lysate von 18 E. coli Stämmen) eine wirksame und sichere Methode zur Vorbeugung von rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Placebo bei kurzfristiger Nachbeobachtung (< 6 Monate) darstellt.“ Keine Empfehlung für die Impfung mit StroVac®; Verweis auf Nestler 2023 [6] (vorliegend eingeschlossen).
European Association of Urology (EAU) Guidelines on Urological Infections 2024 [32]	International/Europa	Empfehlung <i>Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.</i> <i>Empfehlungsgrad: strong</i> <i>Evidenzlevel: 1a</i>	Zugrundeliegende Evidenz: Azimonia 2018 [17] (vorliegend Leitreview) Beerepoot 2013 [18] (vorliegend eingeschlossen) Prattley 2020 [30] (vorliegend ausgeschlossen mit E6) Begründung in der Leitlinie: “Several meta-analyses and systematic reviews based on nine RCTs showed that oral immunotherapy with OM-89 is an effective and safe method for the prevention of rUTIs compared to placebo at short-term follow up (< 6 months)” Bezüglich StroVac Verweis auf Nestler 2021 [33]
Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline (2022) [34]	USA	keine Empfehlung	Zugrundeliegende Evidenz: Wagenlehner 2015 [28] (enthalten im vorliegend als Leitreview genutzten Azimonia 2018. Azimonia 2018 weist darauf hin, dass Wagenlehner mit OM-89S einen Impfstoff untersucht, der die gleichen E. coli-Stämme wie Uro-Vaxom (OM-89) beinhaltet, aber nach einem anderen Verfahren hergestellt wurde. Es sei unklar, ob dieses Herstellungsverfahren

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
			<p>Auswirkungen auf die Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs habe. Gleichzeitig merkt Aziminia an, dass OM-89S nicht mehr hergestellt wird.)</p> <p>Begründung in der Leitlinie: „Ten trials were identified evaluating various other prophylactic agents, including [...] immunoactive therapy, for prevention of recurrent UTI. However, the Panel cannot recommend these agents as it was not possible to draw reliable conclusions regarding their effectiveness due to the small number of trials for each treatment, imprecise estimates, and methodological shortcomings in the trials.“</p>
<p>Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women [35]</p>	<p>UK (Schottland)</p>	<p>-</p>	<p>Keine Erwähnung von Impfungen</p>

6 Diskussion

Der vorliegende Bericht untersucht, welchen Nutzen und Schaden Impfungen, bzw. eine Immunprophylaxe zur Behandlung und Vorbeugung rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft haben. Als in Deutschland verfügbare Impfung/Immuntherapeutikum wurden das orale Immuntherapeutikum Uro-Vaxom[®] und der als Spritze intramuskulär zu injizierende Impfstoff Strovac[®] bewertet. Dabei haben sich für die Immunprophylaxe mit Uro-Vaxom[®] im Vergleich zu Placebo Hinweise auf einen Nutzen gezeigt und kein Schaden. Die Impfung mit StroVac[®] hat im Vergleich zum Placebo keinen Nutzen gezeigt und ging mit einem erhöhten Schadensrisiko einher.

Unter Uro-Vaxom[®] war die Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6 Monaten nach Grundimmunisierung statistisch signifikant geringer; dasselbe gilt für Dysurie (erschwerete oder schmerzhafte Blasenentleerung). Die Ergebnisse beruhen auf der als Leitreview eingeschlossenen systematischen Übersicht Aziminia et al. 2018 [17]. Diese hatte für die Endpunkte sechs, beziehungsweise fünf RCTs ausgewertet. Aziminia et al. 2018 weisen auf die eingeschränkte Aussagekraft dieser Ergebnisse hin, da die eingeschlossenen Studien eine große inhaltliche Heterogenität aufwiesen: Sie haben unterschiedliche Definitionen für Harnwegsinfektionen benutzt, unterschiedliche Endpunkte oder unterschiedlich definierte Endpunkte untersucht und unterschiedliche Einschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer verwendet. Außerdem weist Aziminia et al. 2018 auch auf die teilweise große Heterogenität der Ergebnisse und die auf Endpunkt-Ebene durchgängig geringe Ergebnisqualität hin. Obwohl nicht für alle in Aziminia et al. 2018 eingeschlossenen Studien angegeben, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse (nur) für Frauen gelten, da diese den Großteil der Studienpopulationen ausmachen.

Die Ergebnis-Heterogenität hinsichtlich des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen unter Uro-Vaxom[®] ist auch auf die in den Meta-Analysen zusammengefassten unterschiedlichen Impfstoffe zurückzuführen. So wurde der RCT Wagenlehner et al. 2015 für den Endpunkt Rate des Wiederauftretens von Harnwegsinfektionen herangezogen, obwohl mit dem Impfstoff OM89S und nicht Uro-Vaxom[®]- (OM89) behandelt wurde. Inzwischen wird OM89S nicht mehr hergestellt [17]. Dies führt zu einer Unterschätzung des Effekts, da die in Wagenlehner et al. 2015 berichteten Effekte zugunsten der Placebo-Gruppe ausfallen. Eine eigene Meta-Analyse von den Autorinnen dieses Berichts zum Endpunkt Wiederauftreten von Harnwegsinfektionen nach sechs Monaten ohne die Daten aus Wagenlehner et al. 2015 zeigt ein relatives Risiko von 0,66 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,58 bis 0,75 (Fixed Effects-Modell entsprechend der Berechnungen von Aziminia et al. 2018; Ergebnis mit den Daten von Wagenlehner et al. 2015: RR von 0,78 (95 %-KI ([0,69; 0,88])).

Angesichts der von Aziminia et al. 2018 berichteten großen Heterogenität mit einem I²-Wert von über 85 % in beiden Meta-Analysen zum Endpunkt Wiederauftreten von Harnwegsinfektionen stellt sich die Frage, warum Fixed Effects- den Random Effekts-Modellen vorgezogen wurden. Aziminia et al. 2018 geben hierfür keine Gründe an. In einer eigenen Metaanalyse der 6-Monats-Ergebnisse durch die Autorinnen dieses Berichts lag das relative Risiko in einem Random Effects-Modell bei 0,690 (im Vergleich zu 0,780 im Fixed Effects-Modell) mit einem 95 % KI von 0,478 bis 0,996 (im Vergleich zu 0,693 bis 0,878). Die p-Werte lagen bei < 0,001 (Fixed Effects) und 0,047 (Random Effects, eigene Berechnung). Bei Durchführung eines Random Effects-Modells wären folglich die Effektschätzer nur noch sehr knapp statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung jedoch einer Herausnahme der Effekte

von Wagenlehner et al. 2015 bewegt sich der Schätzer auch bei einem Random Effects-Modell wieder in einem statistisch klar signifikanten Bereich; hier läge das relative Risiko bei 0,602 mit einem Konfidenzintervall von 0,447 bis 0,810 und einem p-Wert von 0,001. Des Weiteren ist kritisch anzumerken, dass Aziminia et al. 2018 die Daten aus Magasi et al. 1994 unvollständig in die Meta-Analysen zum Endpunkt Wiederauftreten von Harnwegsinfektionen einfließen lässt, da nur die Ereignisraten der Monate 3 bis 6 aufgenommen wurden. Bei Aufnahme der Gesamt-Ereignisraten aus den Monaten 0-6 nach der 1. Behandlung läge in einem Random Effects-Modell das relative Risiko bei 0,545 mit einem Konfidenzintervall von 0,386 bis 0,768 und einem p-Wert von ebenfalls 0,001. In allen Nachberechnungen innerhalb von Random-Effects Modellen blieb die Heterogenität bei mindestens etwa 70 %. Die Sensitivitäts-Analysen zeigen, dass die Ergebnisse aus Aziminia et al. 2018 trotz verschiedener Herausforderungen auf einen Effekt zugunsten des von Uro-Vaxom[®] hinweisen. Entsprechend der Methodik dieses Berichts wird das relative Risiko bereits bei Vorliegen statistischer Signifikanz als klinisch relevant betrachtet (Abschnitt 2.5).

Anhand der Studienergebnisse sind in der Gruppe, die mit Uro-Vaxom[®] geimpft wurde, nicht mehr unerwünschte Ereignisse aufgetreten als in der Gruppe, die eine Scheinimpfung erhalten hat. Es können jedoch bei der Einnahme von Uro-Vaxom[®] Nebenwirkungen auftreten, die in den Fachinformationen beschrieben sind. Es kann häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) zu leichten Störungen des Magen-Darm-Traktes sowie gelegentlich zu begrenzten allergischen Hautveränderungen und leichtem Fieber zu Behandlungsbeginn kommen.

Für die Impfung mit Strovac[®] zeigt sich kein Unterschied gegenüber einer Injektion mit einem Placebo-Impfstoff hinsichtlich der Anzahl von Harnwegsinfektionen. Hingegen zeigen sich mehr (schwere) unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse beruhen auf dem RCT Nestler et al. 2023, das ergänzend zum Leitreview herangezogen wurde. Strovac[®] ist der Nachfolger des im Leitreview Aziminia et al. 2018 untersuchten Impfstoffs UroVac[®]. Wegen der unterschiedlichen Darreichungsformen von UroVac (vaginale Impfung) und Strovac (Injektion als Spritze) und da UroVac[®] derzeit nicht in Deutschland eingesetzt wird, schien weder die Auswertung der Daten zu UroVac[®] noch eine gemeinsame Auswertung der Daten zu den beiden Impfungen sinnvoll. Die Ergebnisse zu Strovac[®] aus dem RCT Nestler et al. 2023 mit einem geringen Verzerrungsrisiko und ausreichend Power können jedoch als grundsätzlich belastbar angesehen werden. Eine vergleichende Analyse der Ergebnisse zu UroVac[®] (aus Aziminia et al. 2018) und Strovac[®] (aus Nestler et al. 2023) zeigt gegenläufige Ergebnisse: während Aziminia et al. 2018 für den Endpunkt Wiederauftreten eines Harnwegsinfekts nach 20 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil für UroVac[®] berichtet, kann Nestler et al. 2023 nach 13, 5 Monaten keinen solchen Vorteil für Strovac[®] (Injektion) ableiten. Eine Erklärung für den fehlenden Effekt des Impfstoffs Strovac[®] in Nestler et al. 2023 könnte in der von Nestler vermuteten antibakteriellen Wirkung des Placebos liegen. In dem Fall wurde der Effekt der Impfung von Strovac[®] (Injektion) in der Studie möglicherweise unterschätzt. Weitere Studien wären notwendig, um die Effektivität der Strovac[®]-Impfung und möglicherweise auch des in der Studie genutzten Placebos weiter zu untersuchen. Unklar ist in diesem Zusammenhang auch, warum die Ergebnisse zu Strovac[®] in Nestler et al. 2023 erst knapp 8 Jahre nach Beendigung der Studie publiziert wurden. Weitere Studien zu diesem Impfstoff konnten zum Zeitpunkt der vorliegenden Recherche nicht identifiziert werden, auch keine laufenden.

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts decken sich mit denen aus der aktuellen S3-Leitlinie [1]. Bei wiederkehrenden Harnwegsinfektionen sollten Ärztinnen und Ärzte Frauen ohne sonstige Begleiterkrankung vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention als Immunoprophylaxe

Uro-Vaxom® anbieten. Die Begrenzung der Empfehlung auf Frauen beruht darauf, dass keine nach Geschlecht getrennten Studienergebnisse vorliegen und in den meisten Studien entweder ausschließlich oder ganz überwiegend Frauen eingeschlossen waren [1]. Für StroVac® bezieht sich die Leitlinie auf Nestler et al. 2023 und das Fehlen eines Nutznachweises.

Weitere in der aktuellen S3-Leitlinie genannte Alternativen zur Behandlung und Prophylaxe wiederkehrender Harnwegsinfektionen, die vorliegend ebenfalls nicht untersucht wurden, sind die Einnahme von pflanzlichen Mitteln wie zum Beispiel Cranberries [37], die topische Östrogenisierung für postmenopausale Frauen, D-Mannose, chemische Langzeitprävention und Akupunktur [1].

Den untersuchten Impfstoffen kommt als Alternative zu einer langfristigen antibiotischen Rezidiv-Therapie eine besondere Bedeutung zu [2, 5].

Mit Uro-Vaxom® steht derzeit eine Alternative zu Antibiotika zur Verfügung, die in mehreren Studien signifikante Effekte über einen Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten gezeigt hat. Zu berücksichtigen ist, dass die Aussagekraft der Studien, die diesem Ergebnis zugrunde lagen, eingeschränkt war.

Wichtig wäre die Durchführung hochwertiger, hinsichtlich der Einschlusskriterien und Endpunktdefinitionen stringenter RCT, die einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr untersuchen. Denn sowohl die Definition rezidivierender Harnwegsinfektionen selbst als auch die Impfbehandlung inklusive Auffrischungs-Behandlung beziehen sich auf einen Zeitraum von einem Jahr. Eine vergleichende Untersuchung der alleinigen Grundimmunisierung mit Uro-Vaxom® (3 Monate) und der Basis-Immunprophylaxe plus Auffrischungs-Immunprophylaxe wäre ebenfalls sinnvoll, da bislang noch keine Ergebnisse zur Auffrischungsbehandlung bei Uro-Vaxom® vorliegen.

Limitationen

Der vorliegende Bericht stützt sich auf das Leitreview Aziminia et al. 2018. Um aktuelle Studien zur Forschungsfrage zu identifizieren, wurde eine ergänzende Recherche nach Primärstudien durchgeführt und auf diesem Weg der RCT Nestler et al. 2023 identifiziert. Nach Ablauf des Suchzeitraums und Recherchedatums des vorliegenden Berichts wurde eine weitere aktuelle systematische Übersicht identifiziert (Mak et al. 2024 [38]), die auf Einschluss geprüft wurde. Die Übersicht entsprach jedoch nicht den Einschlusskriterien dieses Berichts, da auch nicht-randomisierte Studien eingeschlossen wurden. Es wurden in Mak et al. 2024 keine RCT zu Uro-Vaxom® oder StroVac® eingeschlossen, die über die im vorliegenden Bericht identifizierten Studien hinausgingen. Damit ist die Aktualität der vorliegenden Arbeit sichergestellt. Allerdings wurden nur deutsch- und englischsprachige Studien berücksichtigt.

Die Ergebnisse zu dem oralen Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® weisen eine niedrige Ergebnisqualität auf. Außerdem schätzt das Leitreview Aziminia et al. 2018 die Aussagekraft der Ergebnisse wegen der inhaltlichen und statistischen Heterogenität als kritisch ein. Die den Ergebnissen zugrundeliegenden RCT stammen aus den Jahren 1986 bis 2017. Mit einem neuen, gut gemachten RCT könnte diesen Einschränkungen entgegengewirkt werden.

Die Ergebnisse aus dem einzigen RCT zu dem intramuskulär zu injizierenden Impfstoff StroVac® hinterlässt einige Unklarheiten. Insbesondere bleibt offen, ob die Nicht-Signifikanz des Effekts wie von Nestler et al. 2023 angedeutet auf der anti-mikrobiellen Wirkung des Placebos beruht, denn

Intervention und Placebo-Gruppe zeigten eine Verbesserung der untersuchten Endpunkte. In derselben Weise sind die Ergebnisse zum Schaden von StroVac® und dem Placebo zum Teil unklar. Weitere Studien zu diesem Impfstoff sind daher wünschenswert.

Schlussfolgerung

Für das als IGeL in Deutschland angebotene orale Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® sehen wir trotz der in dem Leitreview Azimonia et al. 2018 dargestellten und vorliegend nachvollziehbaren eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse einen Vorteil über den Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6 Monaten. Diese Einschätzung stützt sich auf die Ergebnisse von Azimonia et al. 2018 unter besonderer Betrachtung nur derjenigen Studien, die das aktuell verfügbare Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® untersucht haben. Adäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien mit hoher Aussagekraft sind erforderlich, um den beobachteten Effekt zu bestätigen oder zu verwerfen. Für den ebenfalls als IGeL angebotenen und intramuskulär zu injizierenden Impfstoff StroVac® zeigt der einzige eingeschlossene RCT bei niedrigem Verzerrungsrisiko keinen Nutzen, jedoch einen möglichen Schaden.

7 Fazit

Tabelle 12: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL: **Uro-Vaxom®** (über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten und für Frauen)

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen Dysurie ↑ Rate Wiederauftreten Harnwegsinfektionen ↑	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	tendenziell positiv	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Tabelle 13: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL: **StroVac®**

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden (Schwere) unerwünschte Ereignisse ↓	tendenziell negativ	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „*Impfung und Immunprophylaxe zur Behandlung und Vorbeugung rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft*“:

- in Hinblick auf das Immuntherapeutikum **Uro-Vaxom®** über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten für nicht-schwangere Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen als „**tendenziell positiv**“;
- in Hinblick auf **StroVac®** mangels statistisch signifikanter Nutzen-Effekte bei gleichzeitigem Vorliegen eines Schadensrisikos für nicht-schwangere Frauen ohne sonstige Begleiterkrankungen als „**tendenziell negativ**“.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Gesellschaft für Urologie. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI). 2024. AWMF Registernummer: 043-044, Langversion 3.0.
- [2] Kaußner, Y., Röver, C., Heinz, J., Hummers, E., Debray, T.P.A., et al. Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2022; 28 (12): 1558-1566
- [3] Carey, M.R., Vaughn, V.M., Mann, J., Townsend, W., Chopra, V., et al. Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*, 2020; 35 (6): 1821-1829
- [4] Ong Lopez, A.M.C., Tan, C.J.L., Yabon, A.S., 2nd, Masbang, A.N. Symptomatic treatment (using NSAIDS) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*, 2021; 21 (1): 619
- [5] Köves, B., Cai, T., Veeratterapillay, R., Pickard, R., Seisen, T., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017; 72 (6): 865-868
- [6] Nestler, S., Peschel, C., Horstmann, A.H., Vahlensieck, W., Fabry, W., et al. Prospective multicentre randomized double-blind placebo-controlled parallel group study on the efficacy and tolerability of StroVac® in patients with recurrent symptomatic uncomplicated bacterial urinary tract infections. *Int Urol Nephrol*, 2023; 55 (1): 9-16
- [7] Robert Koch-Institut. Gesundheitliche Lage der Frauen in Deutschland, Kapitel 7 Sexuelle und reproduktive Gesundheit. 2020. Berlin: RKI; Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.
- [8] Schmiemann, G., Hoffmann, F., Hamprecht, A., Jobski, K. Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015-2019: an analysis of health insurance data. *BMC Prim Care*, 2022; 23 (1): 204
- [9] Vazquez-Montes, M., Fanshawe, T.R., Stoesser, N., Walker, A.S., Butler, C., et al. Epidemiology and microbiology of recurrent UTI in women in the community in Oxfordshire, UK. *JAC Antimicrob Resist*, 2024; 6 (1): dlad156
- [10] Klingeberg, A., Noll, I., Willrich, N., Feig, M., Emrich, D., et al. Antibiotic-Resistant E. coli in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int*, 2018; 115 (29-30): 494-500
- [11] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 2017; 358: j4008
- [12] Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2023. Version 6.4, letzter Aufruf: 03.11.2023. www.training.cochrane.org/handbook
- [13] Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., Elbers, R.G., Blencowe, N.S., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019; 366: l4898
- [14] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, 2008; 336 (7650): 924-926

- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2023. Köln: IQWiG; Version 7.0; Letzter Aufruf: 26.07.2024. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf
- [16] Higgins, J.P., Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 2002; 21 (11): 1539-1558
- [17] Azimonia, N., Hadjipavlou, M., Philippou, Y., Pandian, S.S., Malde, S., et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*, 2019; 123 (5): 753-768
- [18] Beerepoot, M.A., Geerlings, S.E., van Haarst, E.P., van Charante, N.M., ter Riet, G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*, 2013; 190 (6): 1981-1989
- [19] Bauer, H.W., Alloussi, S., Egger, G., Blümlein, H.M., Cozma, G., et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*, 2005; 47 (4): 542-548
- [20] Frey, C., Obolensky, W., Wyss, H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int*, 1986; 41 (6): 444-446
- [21] Hopkins, W.J., Elkahwaji, J., Beierle, L.M., Levenson, G.E., Uehling, D.T. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*, 2007; 177 (4): 1349-1353
- [22] Huttner, A., Hatz, C., van den Dobbelen, G., Abbanat, D., Hornacek, A., et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis*, 2017; 17 (5): 528-537
- [23] Magasi, P., Pánovics, J., Illés, A., Nagy, M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol*, 1994; 26 (2): 137-140
- [24] Schulman, C.C., Corbusier, A., Michiels, H., Taenzer, H.J. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol*, 1993; 150 (3): 917-921
- [25] Tammen, H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol*, 1990; 65 (1): 6-9
- [26] Uehling, D.T., Hopkins, W.J., Elkahwaji, J.E., Schmidt, D.M., Levenson, G.E. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol*, 2003; 170 (3): 867-869
- [27] Uehling, D.T., Hopkins, W.J., Balish, E., Xing, Y., Heisey, D.M. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol*, 1997; 157 (6): 2049-2052
- [28] Wagenlehner, F.M., Ballarini, S., Pilatz, A., Weidner, W., Lehr, L., et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of *Escherichia coli*-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int*, 2015; 95 (2): 167-176
- [29] Strathmann GmbH & Co. KG. Fachinformation StroVac. 2021. Frankfurt/Main: Rote Liste® Service GmbH; Letzter Aufruf: 01.07.2024. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021332/strovac-r-english>
- [30] Prattley, S., Geraghty, R., Moore, M., Somani, B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2020; 6 (3): 593-604

- [31] Taha Neto, K.A., Nogueira Castilho, L., Reis, L.O. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp*, 2016; 40 (4): 203-208
- [32] Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S.E., et al. EAU guidelines on Urological Infections. 2024. Arnheim: EAU; Letzter Aufruf: 10.06.2024. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>
- [33] Nestler, S., Grüne, B., Schilchegger, L., Suna, A., Perez, A., et al. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol*, 2021; 53 (11): 2267-2272
- [34] American Urological Association. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. 2022. Linthicum (MD): AUA; Letzter Aufruf: 10.06.2024. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/recurrent-uti>
- [35] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. 2020. Edinburgh: SIGN; National clinical guideline 160.
- [36] EurimPharm. Fachinformation Uro-Vaxom 6 mg. 2007. Saaldorf-Surheim: EurimPharm Arzneimittel GmbH; Letzter Aufruf: 19.09.2024. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2611260-spcde-20071101.pdf>
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blasenentzündung Helfen pflanzliche Mittel bei wiederkehrender Blasenentzündung? 2022. Köln: IQWiG; IQWiG-Berichte – Nr. 1300
- [38] Mak, Q., Greig, J., Dasgupta, P., Malde, S., Raison, N. Bacterial Vaccines for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2024; doi: 10.1016/j.euf.2024.04.002;

Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Systematische Übersichten

nicht E2

Curtis Nickel, J., Foley, S., Yang, B., Casanovas, M., Caballero, R., et al. Reducing Recurrent Urinary Tract Infections in Women with MV140 Impacts Personal Burden of Disease: Secondary Analyses of a Randomized Placebo-controlled Efficacy Study. *Eur Urol Open Sci*, 2024; 63: 96-103.

nicht E6

Prattley, S., Geraghty, R., Moore, M., Somani, B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2020; 6 (3): 593-604.

Wawrysiuk, S., Naber, K., Rechberger, T., Miotla, P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2019; 300 (4): 821-828.

nicht E8

Taha Neto, K.A., Nogueira Castilho, L., Reis, L.O. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp*, 2016; 40 (4): 203-208.

RCTs

nicht E6

Nestler, S., Grüne, B., Schilchegger, L., Suna, A., Perez, A., et al. Efficacy of vaccination with StroVac for recurrent urinary tract infections in women: a comparative single-centre study. *Int Urol Nephrol*, 2021; 53 (11): 2267-2272.

nicht E9

Nestler, S., Peschel, C., Horstmann, A.H., Vahlensieck, W., Fabry, W., et al. Correction to: Prospective multicentre randomized double-blind placebo-controlled parallel group study on the efficacy and tolerability of StroVac® in patients with recurrent symptomatic uncomplicated bacterial urinary tract infections. *Int Urol Nephrol*, 2023; 55 (5): 1159 .

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche: Systematische Übersichten

Recherche in PubMed

Datum	05.03.24
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potenziell relevanter Treffer	25

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	urinary tract infection[mh]	51,413
2	urinary tract infection[tiab] OR urinary tract infections[tiab]	52,224
3	cystitis[mh]	10,739
4	cystitis[tiab] OR cystitides[tiab]	13,830
5	uti[tw]	13,172
6	bacteriuria*[tiab]	6,823
7	bacterial infections[mh] OR bacterial infection[tiab] OR bacterial infections[tiab]	1,005,985
8	urinary bladder[mh] OR bladder[tiab] OR bladders[tiab]	200,514
9	#7 AND #8	3,712
10	bladder infection[tw] OR bladder infections[tw]	382
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10	93,793
12	StroVac	7
13	Uro-Vaxom OR Urovaxom	31
14	OM-89	86
15	vaccines[mh]	284,836
16	vaccine[tiab] OR vaccines[tiab] OR vaccination[tiab] OR vaccinations[tiab]	414,239
17	immunotherapy[mh]	342,066
18	immunotherap*[tiab]	154,309
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	750,933
20	#11 AND #19	1,841
21	#20 AND systematic[sb]	26
22	(#30) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	25

Recherche in Cochrane

Datum	05.03.24
Datenbank(en)	CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3 of 12, March 2024
Anzahl potenziell relevanter Treffer	11

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	3290
2	(urinary tract infection OR urinary tract infections):ti,ab	7381
3	MeSH descriptor: [Cystitis] explode all trees	614
4	(cystitis OR cystitides):ti,ab	1435
5	uti	2519
6	bacteriuria*:ti,ab	1038
7	MeSH descriptor: [Bacterial Infections] explode all trees	23043
8	(bacterial infection OR bacterial infections):ti,ab	8932
9	#7 OR #8	29931
10	MeSH descriptor: [Urinary Bladder] explode all trees	1198
11	(bladder OR bladders):ti,ab	15888
12	#10 OR #11	16116
13	#9 AND #12	187
14	bladder infection OR bladder infections	2760
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #13 OR #14	11301
16	StroVac	4
17	Uro-Vaxom OR Urovaxom	18
18	OM-89	15
19	MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees	17360
20	(vaccine OR vaccines OR vaccination OR vaccinations):ti,ab	30271
21	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12047
22	immunotherap*:ti,ab	11691
23	[38-#22]	44989
24	#15 AND #23 in Cochrane Reviews	14

Recherche in Epistemonikos

Datum	05.03.24
Datenbank(en)	https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search
Anzahl potenziell relevanter Treffer	6

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(urinary tract infection OR cystitis OR uti OR bacteriuria OR (bacterial infection AND bladder) OR bladder infection) OR abstract:(urinary tract infection OR cystitis OR uti OR bacteriuria OR (bacterial infection AND bladder) OR bladder infection)) AND (title:(StroVac OR Uro-Vaxom OR Urovaxom OR OM-89 OR vaccine OR vaccination OR immunotherapy) OR abstract:(StroVac OR Uro-Vaxom OR Urovaxom OR OM-89 OR vaccine OR vaccination OR immunotherapy)) / systematic review / no pmc	11

Recherche: RCTs**PubMed RCT Recherche Therapie und Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen bakterieller Herkunft – 02.05.24**

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 115

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	urinary tract infection[mh]	51,635
2	urinary tract infection[tiab] OR urinary tract infections[tiab]	52,736
3	cystitis[mh]	10,774
4	cystitis[tiab] OR cystitides[tiab]	13,923
5	uti[tw]	13,365
6	bacteriuria*[tiab]	6,864
7	bacterial infections[mh] OR bacterial infection[tiab] OR bacterial infections[tiab]	1,009,752
8	urinary bladder[mh] OR bladder[tiab] OR bladders[tiab]	201,861
9	#7 AND #8	3,728
10	bladder infection[tw] OR bladder infections[tw]	383
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10	94,439
12	StroVac	8
13	Uro-Vaxom OR Urovaxom	32
14	OM-89	87
15	vaccines[mh]	286,963
16	vaccine[tiab] OR vaccines[tiab] OR vaccination[tiab] OR vaccinations[tiab]	418,793
17	immunotherapy[mh]	344,619
18	immunotherap*[tiab]	157,777
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	759,176
20	#11 AND #19	1,861
21	randomized controlled trial[pt]	613,283
22	controlled clinical trial[pt]	703,894
23	clinical trials as topic[mesh:noexp]	202,201
24	random*[tiab]	1,515,638
25	placebo[tiab]	254,912
26	trial[ti]	307,755
27	study[ti]	1,835,931
28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	3,592,376
29	#20 AND #28	259
30	((#29) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2018"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	81

Suchschritt 28: Medline klinische Studien Suchfilter sensitivity- and precision-maximizing

(basierend auf: Cochrane RCT filters. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. [Chapter 4: Searching for and selecting studies](#). In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated October 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook [Ovid, PubMed] und PubMed)

Anhang 3: Auswahlprozess Leitreview

Im Rahmen der systematischen Recherche wurden 6 systematische Übersichten im Volltext gesichtet. 4 der 6 systematische Übersichten erfüllten nicht alle Kriterien für eine systematische Übersichtsarbeit. Es wurde beispielsweise nicht die vorliegend interessierenden Interventionen untersucht, es wurden auch non-RCT eingeschlossen oder die Publikation lag nicht in deutscher oder englischer Sprache vor.

Die nach Ablauf des Recherchezeitraums publizierte und neu identifizierte systematische Übersicht Mak 2024 [38] erfüllt ebenfalls nicht alle Kriterien für eine systematische Übersichtsarbeit, da sie nicht-randomisierte Studien einschließt. Unabhängig davon sind darin keine für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien identifiziert, die nicht über die anderen als potenzielle Leitreviews eingeschlossene systematischen Übersichten Aziminia 2018 [17] und Beerepoot 2013 [18] abgedeckt waren. Daher wird Mak 2024 [38] bei der Auswahl eines Leitreviews ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

Beide als potenzielle Leitreviews begutachteten systematische Übersichten untersuchen neben anderen Impfstoffen auch das vorliegend im Fokus stehende Immuntherapeutikum Uro-Vaxom® (orale Impfung); dagegen untersucht keine der beiden den Impfstoff StroVac®.

Aziminia 2018 schließt alle in Beerepoot 2013 zum hier interessierenden Vergleich eingeschlossenen Studien ein. Darüber hinaus enthält die aktuellere systematische Übersicht Aziminia 2018 weitere 3 Studien, die nach Veröffentlichung von Beerepoot 2013 erschienen sind.

Aufgrund des Studienpools eignet sich für die Bewertung daher die aktuellere und umfassendere Publikation Aziminia 2018.

Neben der größeren Aktualität und Spezifität bezüglich der Fragestellung schneidet Aziminia 2018 außerdem in der Bewertung der methodischen Qualität nach AMSTAR 2 etwas besser ab als Beerepoot 2013.

Aus diesen Gründen wurde Aziminia 2018 als alleiniger Leitreview ausgewählt.