



# Niederenergetischer Ultraschall und katheterassoziierte Harnwegs- infektionen

Systematische Übersichtsarbeit

Mai 2016

Dieses Assessment wurde von Experten des Hauptverbands produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

### Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

### AutorInnen

Autorin	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH	
Reviewer(in)	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD	Dr. Gottfried Endel

### Kontakt

Autorin: [irmgard.schiller-fruehwirth@hvb.sozvers.at](mailto:irmgard.schiller-fruehwirth@hvb.sozvers.at)

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
 1031 Wien, Kundmanngasse 21  
 Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
[ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)



# Inhalt

<b>Inhalt .....</b>	<b>ii</b>
<b>Sonstige Verzeichnisse .....</b>	<b>iv</b>
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Einleitung .....	6
1.2 Methodik .....	7
1.3 Ergebnisse .....	8
1.4 Diskussion.....	9
1.5 Empfehlung.....	9
<b>2 Scoping Prozess .....</b>	<b>10</b>
2.1 PICO Frage.....	10
2.2 Einschlusskriterien .....	10
<b>3 Methodik .....</b>	<b>11</b>
3.1 Forschungsfragen .....	11
3.2 Quellen.....	12
3.3 Systematische Literatursuche.....	12
3.4 Flow chart of study selection .....	13
<b>4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention .....</b>	<b>14</b>
4.1 Übersicht über die Art der Erkrankung.....	14
4.2 Auswirkungen der Erkrankung auf Individuum und Gesellschaft .....	15
4.3 Derzeitiges Management der Erkrankung.....	15
4.4 Zielpopulation.....	16
<b>Beschreibung und technische Merkmale der Intervention.....</b>	<b>17</b>
4.5 Details der Intervention und der Alternativen .....	17
4.6 Administration, Investments, Personal und notwendige Mittel zur Nutzung der Intervention und der Alternativen.....	17
4.7 Regulierung & Erstattungsstatus .....	18

<b>5</b>	<b>Klinische Wirksamkeit .....</b>	<b>19</b>
	5.1 Inkludierte Studien.....	19
	5.2 Ergebnisse .....	19
<b>6</b>	<b>Sicherheit.....</b>	<b>22</b>
	6.1 Inkludierte Studien.....	22
	6.2 Ergebnisse .....	22
<b>7</b>	<b>Qualität der Evidenz.....</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>25</b>
<b>9</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>27</b>
	<b>Appendix.....</b>	<b>33</b>
	9.1 Synergistische Effekte von Ultraschall und Antibiotika.....	33
	9.2 Effekte von Ultraschall auf Biofilm .....	39
	9.3 Evidence tables of studies included for clinical effectiveness and safety .....	40
	9.4 Risk of bias tables .....	42
	9.5 Liste der laufenden randomisierten kontrollierten Studien .....	43
	9.6 Literatursuchstrategie .....	44

## Sonstige Verzeichnisse

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram) .....	13
--	----

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien .....	10
Tabelle 2: Evidence profile: efficacy and safety of low-energetic ultrasound in patients with indwelling urinary catheter .....	24
Tabelle 3: Synergistic effects of ultrasound and antibiotics .....	33
Tabelle 4: Synergistic effects of ultrasound and antibiotics on bacterial biofilms .....	36
Tabelle 5: Effects of ultrasound on biofilms (implants, urinary catheter) without antibiotics .....	39
Tabelle 6: Low frequency ultrasound: Results from controlled trials .....	40
Tabelle 7: Risk of bias – study level (randomised studies) .....	42
Tabelle 8: Risk of bias – outcome specific (non – randomised studies) .....	42
Tabelle 9: Liste der laufenden randomisierten kontrollierten Studien .....	43

## Abkürzungsverzeichnis

ASB	Asymptomatic bacteriuria
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CA-ASB	Catheter associated asymptomatic bacteriuria
CAUTI	Catheter associated urinary tract infection
CCT	Controlled clinical trial
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Communauté Européenne - Die CE-Kennzeichnung ist kein Prüf „Siegel“, sondern ein Verwaltungszeichen, das die Freiverkehrsfähigkeit entsprechend gekennzeichnete Industrieprodukte im Europäischen Binnenmarkt zum Ausdruck bringt
CFU	Colony forming unit = koloniebildende Einheit, Quantifizierung von Mikroorganismen, wenn die Lebendzellzahl von Mikroorganismen in einem Material auf kulturellem Weg bestimmt wird
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
EPS	Extrazelluläre polymere Substanzen
FDA	US Food and Drug Administration
Hz	Hertz
NI	Nosokomiale Infektion
RCT	Randomized controlled trial
SAW	Surface acoustic waves
W	Watt

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

### Indikation und therapeutisches Ziel

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten von durch Katheter erworbenen Infektionen und katheterassoziierte Harnwegsinfektionen stellen einen Großteil der nosokomialen Infektionen dar. Der Harnkatheter ist die primäre Quelle dieser Infektionen aufgrund der Kolonisation von Bakterien auf der Katheteroberfläche und der Bildung eines Biofilms. Biofilm bildet sich aus strukturierten, spezialisierten Kolonien von zusammenhängenden Mikroorganismen in einer Schleimschicht aus komplexen extrazellulären polymeren Substanzen (EPS). Eine einheitliche Biofilmstruktur existiert jedoch nicht. Die Entwicklung von Biofilmen hat eine große Relevanz aufgrund einer hohen Resistenzentwicklung gegen Antibiotika [1, 2].

Auch wenn Bakterien per se auf ein Antibiotikum empfindlich sind, ist das Ansprechen der Spezies in Biofilmen um das 500 bis 5000 fache gegenüber der planktonischen Spezies herabgesetzt [3]. Der Mechanismus dieser Resistenz ist nicht bekannt, gängige Hypothesen gehen von einer verminderten Durchgängigkeit von Antibiotika aufgrund einer Interaktion mit der extrazellulären Polysaccharid-Matrix bzw. von einem raschen Austausch von Resistenzinformationen aus [4].

Ziel ist die Prävention von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bzw. Reduktion der nosokomialen Infektionen und der damit einhergehenden Morbidität und Mortalität. Derzeit ist die einzig effektive Therapie von Biofilminfektionen die Entfernung der Implantate bzw. Katheter.

### Beschreibung der Technologie

Unter Ultraschall werden mechanische Schwingungen mit Frequenzen jenseits des menschlichen Hörbereichs von 20 kHz verstanden. Bei therapeutischen Anwendungen werden Frequenzen im Bereich 20 kHz bis zu einigen 100 kHz (niedrigfrequenter Ultraschall) sowie 800 kHz bis 4 MHz (hochfrequenter Ultraschall) verwendet. Die Energieangabe am Ultraschall-Gerät bezieht sich auf die durchschnittlich über die ganze Schallkopffläche "räumlich" abgegebene Energie und wird in Watt pro cm<sup>2</sup> angegeben.

In biologischen Weichteilen breitet sich Ultraschall in Form von Longitudinalwellen aus, die Ultraschallwellen versetzen die Teilchen in Bewegung und die aufgenommene Bewegungsenergie kann in Form von Wärme abgegeben werden, sodass eine Wärmebehandlung ermöglicht wird [5]. Zur Beschreibung der zu erwartenden Wärmewirkung wird der Thermische Index (TI) und zur Beschreibung der mechanischen Wirkung der Mechanische Index (MI) verwendet.

Zu den mechanischen Effekten von Ultraschall zählt die sogenannte Kavitation, verantwortlich dafür sind periodische Über- und Unterdruckphasen der Longitudinalwellen. Der Kavitationseffekt ist abhängig von der Energie (Amplitude) und (weniger) der Frequenz der Schallwellen sowie von der Beschallungsdauer. Die Intensität von Ultraschallwellen verhält sich direkt proportional zu ihrer Amplitude.

In Flüssigkeiten können in der Unterdruckphase der Schallwellen kurzlebige mikroskopisch kleine Dampf- oder Gasbläschen und somit Kavitation auftreten. Man unterscheidet zwischen transienter und stabiler Kavitation. Durch transiente Kavitation können Zellmembrane geöffnet bzw. beschädigt, Zellen und Gewebsstrukturen zerstört werden.

Sonophorese bezeichnet die Erhöhung der transdermalen oder zellulären Aufnahme von Substanzen (z. B. Medikamente) unter dem Einfluss von Ultraschallwellen. Hierbei findet Ultraschall unterschiedlicher Frequenzen, vorwiegend im niederfrequenten Bereich, mit Intensitäten von 0,1 W/cm<sup>2</sup> bis 0,5 W/cm<sup>2</sup>, aber auch im hochfrequenten Bereich (1 MHz bis 16 MHz) mit Intensitäten von 0,2 W/cm<sup>2</sup> bis 3 W/cm<sup>2</sup> Anwendung [6].

Die mechanische Wechselbeanspruchung kann biologische Effekte, wie Durchblutungssteigerung oder Verbesserung der Wundheilung, bewirken. Die biologischen Wirkungen von Ultraschall hängen von den Schallparametern, dem beschallten Gewebe und dessen Temperatur ab. Die Schallerzeugung erfolgt durch piezoelektrische Wandler typischerweise im Frequenzbereich 1 MHz bis 3 MHz.

#### Niederenergetischer Ultraschall und Antibiotika

In vitro Studien zeigen Effekte von nichtinvasiven physikalischen Methoden, wie Magnetfelder, elektrische Felder und niederenergetischer Ultraschall in Kombination mit Antibiotika auf die Bakterienadhäsion, das Bakterienwachstum und sogar bakterizide Wirkung [7-10]. Eine Reihe von experimentellen Studien von niederenergetischem Ultraschall in Kombination mit Antibiotika wurde publiziert. Der Effekt, dass niederfrequenter Ultraschall die Wirksamkeit von Antibiotika gegen Bakterien im Biofilm erhöht, ist als sogenannter bioakustischer Effekt bekannt [11] [12].

Synergistische Effekte von niederenergetischem Ultraschall in Kombination mit Antibiotika werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt [13]. Alle Studien sind entweder in vitro Studien oder Studien im Tiermodell. In Tabelle 5 werden Studien zum Effekt des Ultraschalls ohne Antibiotikagaben dargestellt.

Diese experimentellen Studien weisen große Unterschiede hinsichtlich der angewendeten Ultraschallparameter (Frequenzen, Intensitäten, kontinuierliche oder gepulste Schallwellen) auf, da auch die Anforderungen an Ultraschall zur Unterstützung eines bakteriziden Effekts abhängig sind sowohl vom Antibiotikum und dessen bakteriziden Wirkmechanismen als auch vom vorliegenden Bakterientypus [13].

## 1.2 Methodik

Die Beantwortung der Forschungsfragen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit basierte auf einer systematischen Literatursuche in folgenden Datenbanken:

- PubMed
- the Cochrane Library
- CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Zusätzlich wurde noch eine Handsuche durchgeführt. Die Studienauswahl und Datenextraktion erfolgte durch die Autorin.



Die Daten der für die Entscheidung herangezogenen Endpunkte wurden aus den einzelnen Studien zusammengefasst und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet. Zusätzlich wurde das Bias-Risiko für jeden entscheidungsrelevanten Endpunkt nach einer Checkliste bewertet.

#### Klinische Wirksamkeit

Zur Bewertung der Wirksamkeit von niederenergetischem Ultraschall bei Harnkathetern wurden die folgenden entscheidenden Endpunkte für eine Empfehlung herangezogen

- Prävention/Reduktion von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen
- Prävention/Reduktion von katheterassoziierten Schmerzen und Beschwerden
- Lebensqualität

#### Sicherheit

Zur Bewertung der Sicherheit von niederenergetischem Ultraschall bei Harnkathetern wurden die folgenden entscheidenden Endpunkte für eine Empfehlung herangezogen

- Unerwünschte Ereignisse

### 1.3 Ergebnisse

#### Verfügbare Evidenz

Es konnten drei kontrollierte Studien identifiziert werden, die eine niederenergetische Ultraschall Behandlung von Harnkathetern mit einer Scheinbehandlung oder keiner Intervention verglichen, alle sind nur als Abstrakt veröffentlicht. Insgesamt wurden 89 PatientInnen inkludiert, das Durchschnittsalter wurde in zwei Studien mit 66,7 und 75 Jahren bzw. 60,7 und 76,7 Jahren angegeben. In einer Studie wurden nur Männer nach einer radikalen Prostatektomie eingeschlossen, in die andere Frauen und Männer mit einer Indikation für einen Blasenkatheter [14] [15]. Eine Studie [16] hat weder Geschlecht noch Alter angegeben. In zwei Studien war der Beobachtungszeitraum zwischen 8 und 9 Tagen [14, 16], in einer Studie 8 Wochen [15].

#### Klinische Wirksamkeit

Eine Studie [16] berichtet einen statistisch signifikant geringeren Schmerzmittelverbrauch in der Behandlungsgruppe mit Ultraschall als Hinweis für ein geringeres Schmerzniveau während der Studiendauer von 9 Tagen. Eine Studie erhob anhand einer 10 teiligen Schmerzskala katheterassoziierte Beschwerden mit einer Zunahme von 1.3 Punkten in der Kontrollgruppe und einer Abnahme von 1.6 Punkten in der Interventionsgruppe nach 8 Wochen [15]. Zur Beantwortung der Prävention/Reduktion von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen (CAUTI) konnte eine Studie herangezogen werden, wobei in beiden Armen nach 8 Wochen kein symptomatischer Harnwegsinfekt aufgetreten ist [15]. Zur Beantwortung der Lebensqualität konnte keine Studie herangezogen werden.

#### Sicherheit

Eine Studie [16] berichtet keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Gruppen. Es werden keine Details angegeben welche unerwünschten Ereignisse erhoben wurden.

## Laufende Studien

Eine Studie NCT02412891<sup>1</sup> ist seit April 2015 in der Datenbank des U.S. National Institutes of Health <sup>2</sup> angemeldet. Die finale Datensammlung des primären Endpunkts ist für August 2017 geplant. Details finden sich in Tabelle 9.

## Kostenerstattung

Das Gerät UroShield wird im niedergelassenen Bereich derzeit nicht refundiert.

## 1.4 Diskussion

Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen (CAUTI) sind von katheterassoziierten asymptomatischen Bakteriurien (CA-ABS) zu unterscheiden, wobei auch in der Literatur häufig keine Trennung zwischen einer nicht behandlungsbedürftigen asymptomatischen Bakteriurie und einer behandlungsbedürftigen symptomatischen Infektion getroffen wird [17]. Eine bakteriologische Harnuntersuchung dauerkatheterisierter Patienten sollte nur bei klinischer Symptomatik erfolgen [18]. Weder Screening nach einer asymptomatischen Bakteriurie noch eine Therapie einer solchen wird bei dauerkatheterisierten PatientInnen empfohlen, da eine asymptomatische Bakteriurie keine nachteiligen Folgen hat [19] [20].

Eine der inkludierten Studien berichtet den wichtigen Endpunkt der Prävention oder Reduktion von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen (CAUTI), wobei in beiden Gruppen nach 8 Wochen kein symptomatischer Harnwegsinfekt aufgetreten ist. Die Reduktion von Bakteriurie und Biofilm auf der Katheteroberfläche durch niederenergetischen Ultraschall wurden nicht als patientenrelevanter Endpunkt gewertet, da keine Daten vorliegen, die eine Reduktion von behandlungspflichtigen Harnwegsinfektionen durch Reduktion von Bakteriurie und Biofilm belegen.

Bei der Mehrheit von transurethral katheterisierten PatientInnen ist nach 30 Tagen nahezu regelhaft eine asymptomatische Bakteriurie nachzuweisen, allerdings entwickeln 90 % der PatientInnen mit einer asymptomatischen Bakteriurie keine symptomatische Infektion [21] [22].

Sowohl die Daten zur Beeinflussung katheterassoziiertes Beschwerden als auch zur Sicherheit sind von sehr niedriger Evidenz, jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher.

## 1.5 Empfehlung

Die gegenwärtige Studienlage lässt keine Rückschlüsse zu, ob niederenergetischer Ultraschall bei PatientInnen mit Harnkatheter wirksamer und sicherer oder gleich sicher ist als die Vergleichsintervention Schein-Ultraschall oder „keine Intervention“. Bei Vorliegen neuer Studien sollte eine nochmalige Bewertung erfolgen.

---

<sup>1</sup> Evaluation of "UroShield" Device Impact Upon Side Effects and Complications of Urinary Catheter Usage

<sup>2</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02412891>

## 2 Scoping Prozess

### 2.1 PICO Frage

Ist niederenergetischer Ultraschall im Vergleich zu keiner Intervention, Schein-Ultraschall oder Präventionsmaßnahmen bei PatientInnen mit Harnkathetern effektiver und sicher hinsichtlich der Prävention bzw. Reduktion von Harnwegsinfektionen, Prävention bzw. Reduktion von katheterassoziierten Schmerzen und der Lebensqualität?

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst

Tabelle 1: Einschlusskriterien

<b>Population</b>	Adult patients with indwelling urinary catheter
<b>Intervention</b>	Low-frequency and low-energetic ultrasound (UroShield™)
<b>Control</b>	No treatment, Sham ultrasound, Sham UroShield, prevention measures
<b>Outcomes</b>	
Efficacy	Prevention/reduction of catheterassociated infection Prevention/reduction of pain or discomfort due to urinary catheter Quality of life
Safety	Adverse events
<b>Study design</b>	
Efficacy	Randomised controlled trials, controlled clinical trials
Safety	Randomised controlled trials, controlled clinical trials Prospective case-series [with more than 10 patients, length of follow-up more than 3 months ] Registries with more than 100 patients

### 3 Methodik

#### 3.1 Forschungsfragen

<b>Beschreibung der Intervention</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Research question</b>
B0001	Was sind die Intervention und ihre Alternativen?
B0002	Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?
B0005	In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?
B0008	Welche speziellen Voraussetzungen sind für die Anwendung der Intervention und deren Alternativen zu beachten?
A0020	Für welche Anwendung hat die Intervention die Marktzulassung oder ein CE Zeichen
A0021	Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

<b>Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Research question</b>
A0002	Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?
A0003	Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?
A0005	Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?
A0006	Wie äußert sich die Krankheitslast für die Gesellschaft?
A0024	Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?
A0025	Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?
A0007	Welche ist die Zielpopulation der Intervention?

<b>Clinical Effectiveness</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Research question</b>
D0001	Welcher Nutzen auf die generelle Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0002	Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0005	Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?
D0006	Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?
D0011	Welchen Effekt hat die Intervention auf die körperlichen Funktionen des PatientInnen?
D0016	Wie beeinflusst die Anwendung der Intervention die Aktivitäten des täglichen Lebens?
D0012	Welchen Effekt hat die Intervention auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität?
D0017	Wie zufrieden waren PatientInnen mit der Intervention

Safety	
Element ID	Research question
C0008	Wie sicher ist die Intervention im Vergleich zu ihren Alternativen?
C0002	Stehen die Risiken im Zusammenhang mit Dosis und Dauer über die Zeit in verschiedenen Settings?
C0004	Wie verändern sich die Risiken im Zusammenhang mit Dosis und Dauer über die Zeit in verschiedenen Settings?
C0005	Gibt es besonders gefährdete PatientInnengruppen für Schäden durch die Intervention?

## 3.2 Quellen

### Beschreibung der Technologie

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche: siehe Kapitel 3.3
- Website des Herstellers<sup>1</sup> und einer Vertriebsgesellschaft<sup>2</sup>

### Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche: siehe Kapitel 3.3
- Handsuche nach Leitlinien (AWMF, European Association of Urology, Infectious Diseases Society of America, European Society for Microbiology and Infectious Diseases, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut, Centers for Disease Control and Prevention, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC), Agency for Healthcare Research and Quality)

## 3.3 Systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 2. und 3.5.2016 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- PubMed
- The Cochrane Library
- CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Die systematische Literatursuche in PubMed wurde auf Studien publiziert in Deutsch oder Englisch eingeschränkt. Insgesamt wurden 19 Zitate eingeschlossen. Die spezifische Suchstrategie findet sich im Appendix.

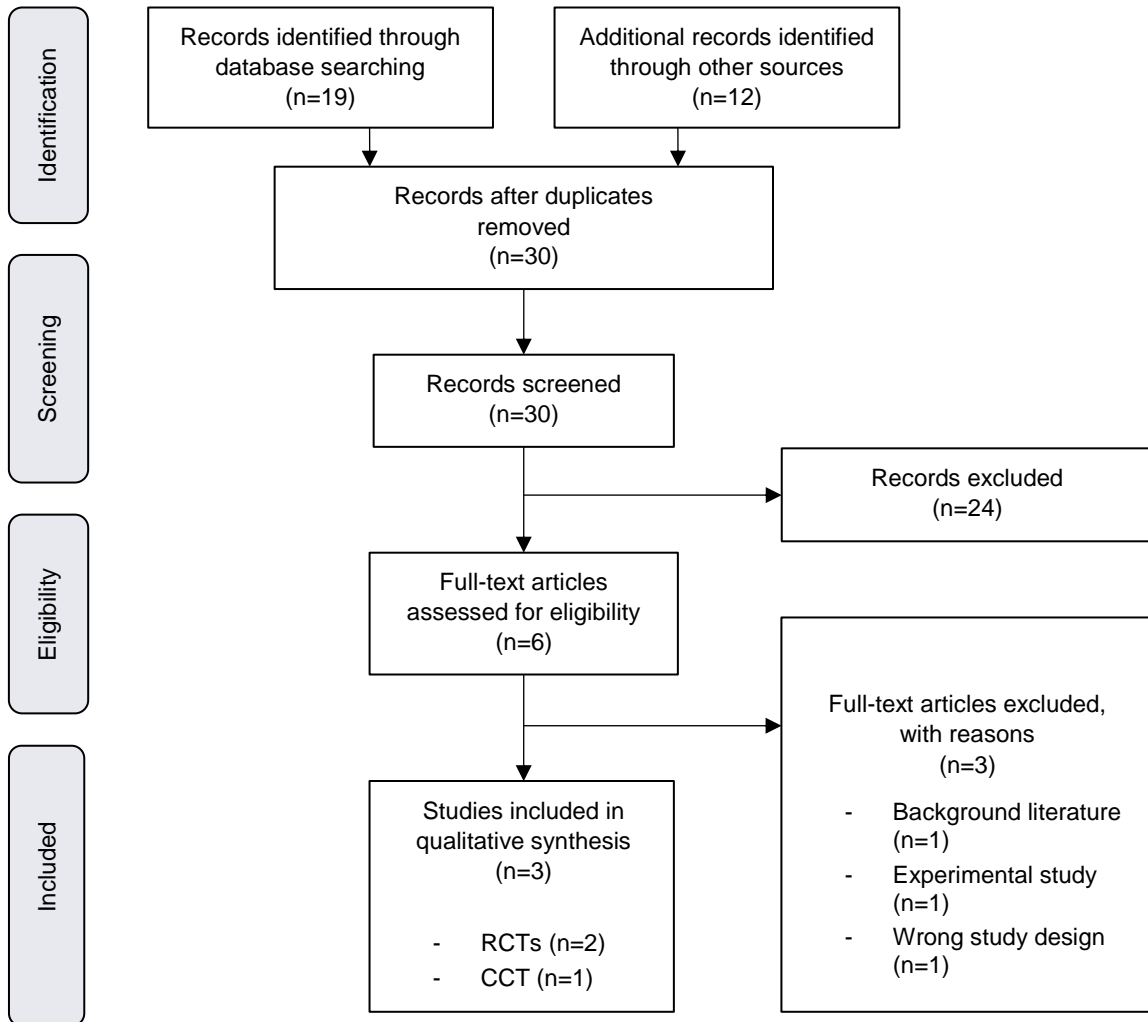
Durch Handsuche wurden zusätzlich 12 Treffer, nach Deduplikation insgesamt 30 Treffer eingeschlossen.

<sup>1</sup> <http://nanovibronix.co.uk/>

<sup>2</sup> <http://havel-healthcare.com/>

### 3.4 Flow chart of study selection

Abbildung 1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram)



## 4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

### 4.1 Übersicht über die Art der Erkrankung

#### A0002 Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?

Harnwegsinfektionen zählen mit einem Anteil von 30 bis 40% zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und sind in bis zu 90% mit einem Katheter [23], in 10% mit einem urologisch-endoskopischen Eingriff ursächlich assoziiert [24]. Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen (CAUTI) stellen bis zu 30% der nosokomialen Infektionen in Österreichischen Krankenhäusern dar und liegen damit deutlich höher als der EU Schnitt mit 19% [25]. Der Mittelwert für Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion-Episoden/1.000 Harnkatheter-Tage liegt bei 8.4 in Österreichischen Krankenhäusern gegenüber 4.4 in der EU [26].

#### A0003 Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?

Die Beantwortung erfolgte anhand der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut [27]. Ein Harnkatheter gilt als Risikofaktor für eine Harnwegsinfektion [20] und stellt die primäre Quelle dieser Infektionen aufgrund der Kolonisation von Bakterien auf der Katheteroberfläche und der Bildung eines Biofilms dar. Den Harntrakt erreichen die Erreger dabei entweder extraluminal, entlang der sogenannten mucopurulenten Membran zwischen dem Katheter und der Harnröhrenwand oder intraluminal aszendierend bei unsachgemäßer Diskonnektion des geschlossenen Harndrainagesystems [28] [29]. Als Risikofaktoren für die Entstehung von CAUTI sind beschrieben [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]:

- Dauer der Katheterisierung
- eingeschränkte Immunität
- fortgeschrittenes Lebensalter (> 50 Jahre)
- weibliches Geschlecht
- Diskonnektion des geschlossenen Harndrainagesystems
- Missachtung von Hygieneregeln bei der Katheterisierung und Katheterpflege
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz

In Abhängigkeit von Faktoren, wie der Dauer der Katheterisierung, der Harnzusammensetzung, der Diurese und des Kathetermaterials bildet sich entlang der Katheteroberfläche insbesondere im Innenlumen ein Biofilm, der zu einer Erregerpersistenz führen kann. [38] [39] [40]. Die Entwicklung von Biofilmen hat eine große Relevanz aufgrund einer hohen Resistenzentwicklung gegen Antibiotika [1, 2]. Auch wenn Bakterien per se auf ein Antibiotikum empfindlich sind, ist das Ansprechen der Spezies in Biofilmen um das 500 bis 5000 fache gegenüber der planktonischen Spezies herabgesetzt [3]. Der Mechanismus dieser Resistenz ist nicht bekannt, gängige Hypothesen gehen von einer verminderten Durchgängigkeit von Antibiotika aufgrund einer Interaktion mit der extrazellulären Polysaccharid-Matrix bzw. von einem raschen Austausch von Resistenzinformationen aus [4].

## 4.2 Auswirkungen der Erkrankung auf Individuum und Gesellschaft

### A0005 Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?

Symptome bei katheterassoziierten Harnwegsinfektionen sind teilweise nicht vorhanden bzw. nicht leicht festzustellen. Über 90% der CAUTI verlaufen asymptomatisch [41], wobei in der Literatur häufig keine Trennung zwischen einer nicht behandlungsbedürftigen asymptomatischen Bakteriurie und einer behandlungsbedürftigen symptomatischen Infektion getroffen wird [42]. Kriterien für die Therapiebedürftigkeit eines Befundes, wie zum Beispiel die Keimzahlen in Urinkulturen, können nicht uneingeschränkt auf katheterisierte PatientInnen übertragen werden [43]. Typische Symptome einer Infektion wie Harndrang, Pollakisurie, Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen fehlen.

Eine bakteriologische Harnuntersuchung dauerkatheterisierter PatientInnen erfolgt bei klinischer Symptomatik. Weder ein Screening noch eine Therapie einer asymptomatischen Bakteriurie dauerkatheterisierter PatientInnen wird empfohlen, da eine asymptomatische Bakteriurie keine nachteiligen Folgen hat [19] [20].

### A0006 Wie äußert sich die Krankheitslast für die Gesellschaft?

Die tägliche Inzidenz einer neu erworbenen Bakteriurie bei transurethral katheterisierten PatientInnen liegt zwischen 3 und 10%, so dass nach 30 Tagen bei der Mehrheit eine Bakteriurie nachzuweisen ist [21]. Die asymptomatische Bakteriurie (ASB) und Pyurie wird folgendermaßen definiert [44]:

- ASB: 2 positive Harnkulturen im Abstand von mehr als 24 Stunden mit  $10^5$  pathogenen Erregern pro ml und Nachweis desselben Bakterienstammes
- Pyurie: mindestens 10 Leukozyten pro  $\text{mm}^3$  unzentrifugierten Urins

Der Dauerkatheter ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren einer Urethritis mit der Möglichkeit des Entstehens einer Prostatitis, Epididymitis und Harnröhrenstriktur, sowie einer Zystitis, Pyelonephritis, Bakteriämie und Urosepsis. Letztere ist auch heute noch mit einer hohen Letalität vergesellschaftet [45].

Etwa 17 % aller Fälle von nosokomialen Bakteriämien sind Folge von Katheterassoziierten Infektionen der Harnwege. Klinisch relevante Bakteriämien im Sinne einer Urosepsis sind mit einer Mortalität von 10 % verbunden [22]. Insgesamt verlängern CAUTI die Dauer der stationären Behandlung und erhöhen die Morbidität und Mortalität sowie die Behandlungskosten [46] [47].

In den USA schätzt man die zusätzlichen Kosten für eine Episode einer CAUTI auf 600 Dollar und für eine Episode einer katheterassoziierten Bakteriämie auf 2.800 Dollar [48]. Entsprechende Daten zu den aufgeführten zusätzlichen Kosten liegen für Österreich nicht vor.

## 4.3 Derzeitiges Management der Erkrankung

### A0024 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?



Bei der klinischen Bewertung von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen ist zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie (CA-ASB) und einer symptomatischen Harnwegsinfektion (CAUTI) zu unterscheiden [42] [49]. Die Unterscheidung der in diesem Kontext nahezu regelhaften asymptomatischen Bakteriurie von einer symptomatischen, behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektion bereitet im klinischen Alltag immer noch Schwierigkeiten [50]. Darauf weisen zahlreiche Studien hin, die einen exzessiven Einsatz von Antibiotika „zur Therapie von Harnwegsinfektionen“ darstellen, obwohl in der Mehrzahl der Fälle definitiv keine Harnwegsinfektion vorlag [51] [52] [53].

Es existiert eine Vielzahl von Leitlinien mit unterschiedlichen Kriterien für die Diagnose einer symptomatischen CAUTI, obwohl sie auf den gleichen Pool von Evidenz zurückgreifen. [42] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60]. Die Definition der CDC [61] [62] zur Diagnose einer symptomatischen CAUTI inkludiert:

- Symptome plus eine positive Harnkultur mit  $\geq 10^5$  CFU/ml oder
- Symptome plus eine positive Harnkultur zwischen  $\geq 10^3$  und  $\leq 10^5$  CFU/ml und das Vorliegen einer positiven Harnanalyse, definiert als positiver Harnteststreifen, Pyurie oder Mikroorganismen in einer Gram Färbung

Wenn eine Bakteriurie zwischen  $\geq 10^3$  und  $\leq 10^5$  CFU/ml vorliegt, ist zusätzlich eine positive Harnanalyse erforderlich um die Diagnose einer CAUTI stellen zu können. Die Urinanalyse Kriterien wurden inkludiert um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass eine tatsächliche Infektion auch bei niedrigeren Bakteriurie – Werten vorliegt.

**A0025** Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Während die symptomatische Infektion grundsätzlich einer Behandlung bedarf, gilt dies für die asymptomatische Bakteriurie (ASB) nicht, da die Behandlung keinen klinischen Benefit bringt [63]. So entwickeln 90 % der PatientInnen mit einer asymptomatischen Bakteriurie keine symptomatische Infektion und bei weniger als 5 % kommt es zu einer Bakteriämie [22]. Die antibiotische Behandlung asymptomatischer Bakteriurien bei liegendem Katheter bedarf deshalb einer strengen Indikationsstellung und sollte nur in begründeten Ausnahmefällen vorgenommen werden [64].

Entsprechend den Loeb Kriterien für die Indikation zu einer antimikrobiellen Therapie bei Bewohnern in Langzeitpflege Einrichtungen wegen CAUTI wird empfohlen, dass zumindest 1 der folgenden Kriterien vor Antibiotikagabe zutrifft [65]:

- Fieber
- Neu aufgetretener Klopf/Flankenschmerz in der Nierenregion
- Neu aufgetretenes Delirium oder Rigor

#### 4.4 Zielpopulation

**A0007** Welche ist die Zielpopulation der Intervention?

PatientInnen mit liegendem Dauerkatheter

## Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

### 4.5 Details der Intervention und der Alternativen

#### B0001 Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

UroShield™ ist ein niederenergetischer, akkubetriebener Schallwellengenerator für die bis zu 30-tägige Anwendung am extrakorporalen Abschnitt von Blasendauerkathetern aus siliziertem Latex, Silikon oder Latex<sup>1</sup>. Laut Benutzerhandbuch<sup>2</sup> ist die Frequenz 90 kHz ± 30Hz bei einer Intensität von 0.4 W/cm<sup>2</sup>.

UroShield kann auf jedem Blasen katheter, unabhängig von Material oder Beschichtung, verwendet werden. UroShield besteht aus zwei Komponenten: dem Einweg UroShield Clip-On-Aktuator, welcher am extrakorporalen Teil des Katheters befestigt wird, und einer tragbaren Treibereinheit, die den Clip-On-Aktuator aktiviert.

Alternativen sind geeignete Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von CAUTI [27]. Zu den wirksamsten Präventionsmaßnahmen gehören in diesem Zusammenhang die Vermeidung unnötiger Katheterisierungen, die tägliche Überprüfung der Indikation und in den Fällen wo ein Katheter unvermeidbar ist, die Beschränkung der Liegedauer auf ein Minimum [29] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72]. Als besonders wirksam bezüglich der Prävention hat sich die strikte Umsetzung verschiedener Interventionsbündel erwiesen [31] [73] [74] [75] [76] [77].

#### B0002 Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

Als Indikation von UroShield™ wird die Prävention von Biofilm auf Harnkathetern angegeben. Als der zu erwartende Nutzen werden die Verminderung von katheterassoziierten Schmerzen und Beschwerden sowie eine erhöhte Wirksamkeit von Antibiotika angegeben<sup>3</sup>. UroShield hat keine zugelassene Indikation im engeren Sinn, da die CE Kennzeichnung ein Verwaltungszeichen ist, das die Freiverkehrsfähigkeit entsprechend gekennzeichnete Industrieerzeugnisse im Europäischen Binnenmarkt zum Ausdruck bringt, eine FDA Zulassung ist bisher nicht erfolgt und ist ausständig.

Es ist davon auszugehen, dass bis zu 70 % aller CAUTI durch geeignete Präventionsmaßnahmen verhindert werden könnten [78] [29] [79].

### 4.6 Administration, Investments, Personal und notwendige Mittel zur Nutzung der Intervention und der Alternativen

#### B0005 In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?

Die Intervention kann im Krankenhaus, Pflegeeinrichtungen oder zu Hause angewendet werden.

<sup>1</sup> <http://havel-healthcare.com/uroshield/> aufgesucht am 13.5.2016

<sup>2</sup> [http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/03/UroShield\\_Benutzhandbuch.pdf](http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/03/UroShield_Benutzhandbuch.pdf) aufgesucht am 13.5.2016

<sup>3</sup> <http://havel-healthcare.com/uroshield/#tab-id-2> aufgesucht am 13.5.2016

**B0008** Welche speziellen Voraussetzungen sind für die Anwendung der Intervention und deren Alternativen zu beachten?

Für die Anwendung der Intervention gibt es keine speziellen Voraussetzungen. Für die Umsetzung von Präventionsmaßnahmen im Krankenhaussetting bedarf es organisatorischer und strategischer Voraussetzungen.

#### 4.7 Regulierung & Erstattungsstatus

**A0020** Wie ist der Status der Zulassung der Intervention?

UroShield hat seit September 2007 eine CE Kennzeichnung, eine FDA Zulassung wurde beantragt<sup>1</sup>.

**A0021** Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

UroShield wird im niedergelassenen Bereich nicht erstattet.

---

<sup>1</sup> [http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877\\_10k.htm](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877_10k.htm) aufgesucht am 13.5.2016

## 5 Klinische Wirksamkeit

Zur Bewertung der Wirksamkeit von niederenergetischem Ultraschall bei PatientInnen mit Harnkatheter wurden die folgenden relevanten Endpunkte für eine Empfehlung herangezogen:

- Prävention/Reduktion von katheterassozierten Harnwegsinfektionen (CAUTI)
- Prävention/Reduktion von katheterassozierten Schmerzen und Beschwerden
- Lebensqualität

Die Prävention/Reduktion von Biofilm auf der Katheteroberfläche wurde nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen und daher nicht als Endpunkt definiert.

Die Prävention/Reduktion von Bakteriurie wurde ebenfalls nicht als patientenrelevanter Endpunkt definiert, da eine asymptomatische Bakteriurie dauerkatheterisierter PatientInnen häufig ist, keine nachteiligen Folgen hat und keiner Therapie bedarf [19] [20].

Sowohl die Prävention/Reduktion von Biofilm auf der Katheteroberfläche als auch von Bakteriurie sind intermediäre Endpunkte, deren klinische Relevanz unklar ist.

### 5.1 Inkludierte Studien

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden randomisiert kontrollierte (RCT) und kontrollierte klinische Studien (CCT) akzeptiert, zwei randomisiert kontrollierte Studien und eine CCT konnten identifiziert werden [16] [14] [15]. Beide RCTs liegen nur als Abstrakt vor und sind auf der Website der Firma NanoVibronix publiziert, die kontrollierte Studie liegt ebenfalls nur als Abstrakt vor und ist auf der Website der Firma Havel publiziert. Aufgrund eingeschränkter Informationen ist die Beurteilung des Bias Risiko der Studien mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Insgesamt wurden 89 PatientInnen inkludiert, das Durchschnittsalter wurde in zwei Studien mit 66,7 und 75 Jahren bzw. 60,7 und 76,7 Jahren angegeben. In einer Studie wurden nur Männer nach einer radikalen Prostatektomie eingeschlossen, in die andere Frauen und Männer mit einer Indikation für einen Blasenkatheter [14] [15]. Die andere Studie [16] hat weder Geschlecht noch Alter angegeben. In zwei Studien war der Beobachtungszeitraum zwischen 8 und 9 Tagen [14, 16], in einer Studie 8 Wochen [15].

### 5.2 Ergebnisse

#### 5.2.1 Mortalität

**D0001** Welcher Nutzen auf die generelle Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Keine der beiden Studien hat Mortalität als Endpunkt.

**D0002** Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Keine der beiden Studien hat Mortalität als Endpunkt.

### 5.2.2 Morbidität

**D0005** Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?

Die Forschungsfrage wird anhand des Endpunkts „Prävention/Reduktion von katheterassozierten Schmerzen und Beschwerden“ beantwortet.

Eine Studie [16] berichtet einen statistisch signifikant geringeren Schmerzmittelverbrauch in der Behandlungsgruppe mit Ultraschall als Hinweis für ein geringeres Schmerzniveau während der Studiendauer von 9 Tagen. Eine Studie [15] erhob anhand einer 10 teiligen Schmerzskala katheterassozierte Beschwerden mit einer Zunahme von 1.3 Punkten in der Kontrollgruppe und einer Abnahme von 1.6 Punkten in der Interventionsgruppe.

**D0006** Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?

Die Forschungsfrage wird anhand des Endpunkts „Prävention/Reduktion von katheterassozierten Harnwegsinfektionen (CAUTI)“ beantwortet. In einer Studie [15] ist weder in der Interventionsgruppe mit Ultraschall noch in der Kontrollgruppe ohne Ultraschall ein symptomatischer behandlungsbedürftiger Harnwegsinfekt aufgetreten.

Eine Studie [14] untersuchte die Bakteriurie bei einer einmaligen postoperativen Antibiotikagabe in Kombination mit Ultraschall im Vergleich zu einem erweitertem Antibiotikaregime bis zum Ende der Studie nach 8,3 Tagen. Die Bakteriurie betrug in der Interventionsgruppe 5% gegenüber der Kontrollgruppe von 20%.

Die andere Studie [16] berichtet, dass in der Interventionsgruppe mit Ultraschall in keinem der 11 Katheter ein Biofilm auf der Katheteroberfläche mittels Elektronenmikroskop nachgewiesen werden konnte, während sich in der Kontrollgruppe auf 7 von 11 Kathetern ein Biofilm gebildet hat.

### 5.2.3 Funktion

**D0011** Welchen Effekt hat die Intervention auf die körperlichen Funktionen der PatientInnen?

Die Forschungsfrage kann nicht beantwortet werden, da keine der beiden Studien diesen Endpunkt untersucht hat.

**D0016** Wie beeinflusst die Anwendung der Intervention die Aktivitäten des täglichen Lebens?

Die Forschungsfrage kann nicht beantwortet werden, da keine der beiden Studien diesen Endpunkt untersucht hat.

#### 5.2.4 Lebensqualität/Patientenzufriedenheit

**D0012** Welchen Effekt hat die Intervention auf die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität?

**D0017** Wie zufrieden waren PatientInnen mit der Intervention

Die Forschungsfragen können nicht beantwortet werden, da keine der beiden Studien diese Endpunkte untersucht hat.

## 6 Sicherheit

Zur Bewertung der Sicherheit von niederenergetischem Ultraschall bei PatientInnen mit Harnkatheter wurde folgender Endpunkt für eine Empfehlung herangezogen:

- Unerwünschte Ereignisse

### 6.1 Inkludierte Studien

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCT), prospektive Fallserien oder Registerdaten akzeptiert. Es konnte eine randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden [16].

In dieser Studie wurden 22 PatientInnen eingeschlossen, das Alter und Geschlecht wurde nicht angegeben. Alle hatten eine urologische Operation und alle bis auf einen Patienten/eine Patientin eine Operation aufgrund eines Karzinoms.

### 6.2 Ergebnisse

#### 6.2.1 Patientensicherheit

**C0008** Wie sicher ist die Intervention im Vergleich zu ihren Alternativen?

Die Forschungsfrage wird anhand des Endpunkts "Unerwünschte Ereignisse" beantwortet. Eine Studie [16] berichtet keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Gruppen. Es werden keine Details angegeben welche unerwünschten Ereignisse erhoben wurden.

**C0002** Stehen die Risiken im Zusammenhang mit Dosis und Dauer über die Zeit in verschiedenen Settings?

**C0004** Wie verändern sich die Risiken im Zusammenhang mit Dosis und Dauer über die Zeit in verschiedenen Settings?

**C0005** Gibt es besonders gefährdete Patientengruppen für Schäden durch die Intervention?

Die Forschungsfragen können nicht beantwortet werden, da keine Studie diese Endpunkte untersucht hat.

## 7 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema für jeden Endpunkt. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist den Empfehlungen der GRADE Working Group [80] zu entnehmen. Die Anwendung des GRADE Schemas für die vorliegende Fragestellung sind im Evidenzprofil in der Tabelle 2 dargestellt.

GRADE hat folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- **hoch:** Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- **mittel:** Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- **niedrig:** Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- **sehr niedrig:** Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die vorliegende Evidenz der randomisiert kontrollierten Studie ist als sehr niedrig zu bewerten. Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der niedrigenergetischen Ultraschalls bei PatientInnen mit Harnkatheter im Vergleich zu keiner Behandlung oder Scheinbehandlung als sehr niedrig einzuschätzen, jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher.

Die gegenwärtige Studienlage lässt keine Rückschlüsse zu, ob niederenergetischer Ultraschall bei PatientInnen mit Harnkatheter wirksamer und sicherer oder gleich sicher ist als die Vergleichsintervention Schein-Ultraschall oder „keine Intervention“.



Tabelle 2: Evidence profile: efficacy and safety of low-energetic ultrasound in patients with indwelling urinary catheter

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
<b>Efficacy</b>							
<b>Prevention/reduction of catheter-associated infection</b>							
1/27	CCT	No symptomatic urinary tract infection in neither group	No serious limitations	NA (only one trial)	Direct	Imprecise data (-1) <sup>1</sup>	Very low
<b>Prevention/reduction of pain or discomfort due to urinary catheter</b>							
1/22	RCT	statistically significant less consumption of analgesics during the study period,	Serious limitations(-1) <sup>2</sup>	NA (only one trial)	Indirect <sup>3</sup>	Imprecise data (-1) <sup>4,5</sup>	Very low
1/27	CCT	reduction of 1.6 points in numeric pain scale	No serious limitations	NA (only one trial)	Direct	Imprecise data (-1) <sup>1</sup>	Very low
<b>Quality of life</b>							
No study available							
<b>Safety</b>							
<b>Adverse events</b>							
1/22	RCT	No significant difference in reported adverse events	No limitations	NA (only one trial)	Indirect <sup>2</sup>	Imprecise data (-1) <sup>3,4</sup>	Very low

---

<sup>1</sup> Small sample size

<sup>2</sup> Unclear blinding – patients may be aware of the received ultrasound

<sup>3</sup> Lack of long-term follow-up data

<sup>4</sup> Small sample size

<sup>5</sup> Unclear reporting of results

## 8 Diskussion

Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen sind Ursache von signifikanter Morbidität, da sie häufig mit Hospitalkeimen und einer hohen Tendenz zu Antibiotikaresistenzen assoziiert sind.

Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen (CAUTI) sind allerdings von katheterassoziierten asymptomatischen Bakteriurien (CA-ABS) zu unterscheiden, wobei auch in der Literatur häufig keine Trennung zwischen einer nicht behandlungsbedürftigen asymptomatischen Bakteriurie und einer behandlungsbedürftigen symptomatischen Infektion getroffen wird [17]. Die daraus resultierenden antimikrobiellen Behandlungen von asymptomatischer Bakteriurie führen zu zusätzlichem, jedoch vermeidbarem Antibiotikaverbrauch in Krankenhäusern [81].

Screening und Behandlung von asymptomatischer Bakteriurie wird nur bei Schwangeren und PatientInnen vor einem invasiven urologischen Eingriff empfohlen, bei allen anderen PatientInnen gibt es überzeugende Beweise, dass weder Screening noch Behandlung zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führt [19] [18].

Einen besonderen Stellenwert hat die Prävention von CAUTI [42]. Zu den wirksamsten Präventionsmaßnahmen gehören in diesem Zusammenhang die Vermeidung unnötiger Katheterisierungen, die tägliche Überprüfung der Indikation und in den Fällen wo ein Katheter unvermeidbar ist, die Beschränkung der Liegedauer auf ein Minimum. Diese präventiven Maßnahmen zielen auf eine Reduktion von katheterassoziierten Harnwegsinfektionsraten [22, 82]. Diese Reduktion stellt auch in Studien einen klinisch relevanten Endpunkt dar.

In einer Studie [15] ist es nach 8 Wochen weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe zum Auftreten einer symptomatischen Harnwegsinfektion gekommen. In einer der klinischen Studie [14] als auch in einer Studie mit katheterisierten Tieren [83] wird der Endpunkt „Bakteriurie“ herangezogen, in der zweiten klinischen Studie [16] der Endpunkt „Biofilm“. Als Indikation des niederenergetischen Ultraschalls bei Harnkathetern (UroShield™) wird die Prävention von Biofilm angegeben. Beide intermediären Endpunkte sind allerdings von unklarer klinischer Relevanz, da keine Daten vorliegen, ob eine verringerte Biofilmbildung oder verringerte Bakteriurierate zu einer Reduktion oder Prävention von klinisch relevanten Harnwegsinfekten führt.

Als der zu erwartende Nutzen von niederenergetischem Ultraschall (UroShield™) werden die Verminderung von katheterassoziierten Schmerzen und Beschwerden sowie eine erhöhte Wirksamkeit von Antibiotika angegeben. In einer der 2 randomisierten Studien [16] wird ein statistisch signifikant geringerer Schmerzmittelverbrauch als Hinweis für ein geringeres Schmerzniveau berichtet, allerdings bleibt unklar, ob katheterassoziierte Schmerzen als Endpunkt a priori definiert wurde. In einem CCT wird in der Interventionsgruppe anhand einer numerischen Schmerzskala eine Abnahme von katheterassoziierten Beschwerden berichtet, allerdings bleibt unklar, ob die Abnahme von 1.6 Punkten klinisch relevant ist.

Eine erhöhte Wirksamkeit von Antibiotika durch niederenergetischen Ultraschall wurde in zahlreichen in-vitro Studien und in wenigen Tierstudien gezeigt, dabei handelt es sich ausschließlich um experimentelle Daten und es bestehen innerhalb der Studien große

Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Ultraschallparameter. Darüber hinaus sind die Anforderungen an den Ultraschall zur Unterstützung eines bakteriziden Effekts abhängig vom verwendeten Antibiotikum und dem vorliegenden Bakterientypus [13]. Eine generell erhöhte Wirksamkeit von Antibiotika durch niederenergetischen Ultraschall ist aus der wissenschaftlichen Literatur nicht abzuleiten. In der randomisierten Studie [14] wurde eine postoperativ verabreichte Einzeldosis eines Antibiotikums und niederenergetischer Ultraschall mit einer antibiotischen Therapie ohne niederenergetischem Ultraschall verglichen. Es sollte getestet werden, ob niederenergetischer Ultraschall besser als eine antibiotische Therapie Bakteriurie verhindern kann. Unklar bleibt die Indikation zur postoperativen Antibiotikagabe in dieser Studie, da eine asymptomatische Bakteriurie keine klinische Relevanz hat. Weder eine prophylaktische noch eine therapeutische Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie wird bei katheterisierten PatientInnen empfohlen [19] [20].

Alle inkludierten Studien liegen nur als Abstrakt vor, eine methodische Beurteilung ist aufgrund fehlender Informationen nur eingeschränkt möglich, die Studien wurden nicht in einem (Peer-Review) Journal publiziert.

Eine Studie NCT00446732<sup>1</sup>, gelistet in der Datenbank des U.S. National Institutes of Health, die im März 2007 begonnen wurde und 200 PatientInnen einschließen sollte, wurde niemals publiziert, seit März 2009 wurde keine Aktualisierung mehr durchgeführt. Eine Anfrage an den Sponsor NanoVibronix vom 09.05.2016, ob die Studie vorzeitig beendet wurde, wurde nicht beantwortet.

---

<sup>1</sup> The Use of the UroShield Device in Patients With Indwelling Urinary Catheters (CAUTI)

## 9 Referenzen

- [1] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* (New York, NY). 1999;284(5418):1318-22.
- [2] Costerton JW, Stewart PS. Battling biofilms. *Scientific American*. 2001;285(1):74-81.
- [3] Khoury AE, Lam K, Ellis B, Costerton JW. Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *ASAIO journal* (American Society for Artificial Internal Organs : 1992). 1992;38(3):M174-8.
- [4] Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO journal* (American Society for Artificial Internal Organs : 1992). 2000;46(6):S47-52.
- [5] Ultraschallanwendung am Menschen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission: Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommission, Postfach 12 06 29, D-53048 Bonn; April 2012 [cited 3.5.2016]. Available from: [http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/2012/Ultraschall.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2012/Ultraschall.pdf?__blob=publicationFile).
- [6] Polat BE, Hart D, Langer R, Blankschtein D. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2011;152(3):330-48.
- [7] McLeod BR, Fortun S, Costerton JW, Stewart PS. Enhanced bacterial biofilm control using electromagnetic fields in combination with antibiotics. *Methods in enzymology*. 1999;310:656-70.
- [8] Costerton JW, Ellis B, Lam K, Johnson F, Khoury AE. Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(12):2803-9.
- [9] Shirliff ME, Bargmeyer A, Camper AK. Assessment of the ability of the bioelectric effect to eliminate mixed-species biofilms. *Applied and environmental microbiology*. 2005;71(10):6379-82.
- [10] Pitt WG, McBride MO, Lunceford JK, Roper RJ, Sagers RD. Ultrasonic enhancement of antibiotic action on gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(11):2577-82.
- [11] Rediske AM, Hymas WC, Wilkinson R, Pitt WG. Ultrasonic enhancement of antibiotic action on several species of bacteria. *The Journal of general and applied microbiology*. 1998;44(4):283-8.
- [12] Rediske AM, Roeder BL, Nelson JL, Robison RL, Schaalje GB, Robison RA, et al. Pulsed ultrasound enhances the killing of *Escherichia coli* biofilms by aminoglycoside antibiotics in vivo. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(3):771-2.
- [13] Yu H, Chen S, Cao P. Synergistic bactericidal effects and mechanisms of low intensity ultrasound and antibiotics against bacteria: a review. *Ultrasonics sonochemistry*. 2012;19(3):377-82.
- [14] Zillich S, Weber C, Ikinge U. Replacement of antibiotic therapy by UroShield device in subjects with urinary catheter following radical prostatectomy 2007 [cited 2.5.2016]. Available from: <http://nanovibronix.co.uk/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=84&FID=574>.
- [15] Nagy K, Köves B, Jäckel M, Tenke P. The effectiveness of acoustic energy induced by UroShield device in the prevention of bacteriuria and the reduction of patient's complaints related to long-term indwelling urinary catheters. 26th Annual Congress of the European Association of Urology 2011 [cited 3.5.2016]. Available from: [http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/02/UroShield\\_Budapest\\_Nagy\\_EAU1.pdf](http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/02/UroShield_Budapest_Nagy_EAU1.pdf).
- [16] Zillich S, Weber C, Ikinge U. Biofilm Prevention by Surface Acoustic Waves: a new approach to urinary tract infections 2005 [cited 2.5.2016]. Available from: <http://nanovibronix.co.uk/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=84&FID=574>.
- [17] Trautner BW, Bhimani RD, Amspoker AB, Hysong SJ, Garza A, Kelly PA, et al. Development and validation of an algorithm to recalibrate mental models and reduce

- diagnostic errors associated with catheter-associated bacteriuria. *BMC medical informatics and decision making*. 2013;13:48.
- [18] Trautner BW, Grigoryan L. Approach to a positive urine culture in a patient without urinary symptoms. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):15-31.
- [19] Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2008;149(1):W20-4.
- [20] S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen. *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten* Erstellungsdatum: 2010 Nächste Überprüfung geplant: 2015 [cited 9.5.2016]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044I\\_S3\\_Harnwegsinfektionen\\_2010-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2010-abgelaufen.pdf).
- [21] Warren J. Urinary tract infections. Wenzel RP (ed) *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Williams and Wilkins, Baltimore (1997). p. 821-40.
- [22] Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31(4):319-26.
- [23] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. *American journal of infection control*. 1997;25(6):477-87.
- [24] Martius J, Brühl P, Dettenkofer M, Hartenauer U, Niklas S, Piechota H-J. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen. *Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 1999(42):806-9.
- [25] Diab-Elschahawi M. Nosokomiale Infektionen und Resistenzen: BMG Österreich 2012 [cited 9.5.2016]. Available from: [http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/4/0/9/CH1338/CMS1355146400234/121127\\_aa\\_ni\\_resistenzen.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/4/0/9/CH1338/CMS1355146400234/121127_aa_ni_resistenzen.pdf).
- [26] Nosokomiale Infektionen in Österreich 2013 Eine Zusammenstellung nationaler Daten: Bundesministerium für Gesundheit (BMG); [cited 9.5.2016]. Available from: [http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/7/3/2/CH1075/CMS1406033283490/ni\\_bericht2013\\_20150602.pdf](http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/7/3/2/CH1075/CMS1406033283490/ni_bericht2013_20150602.pdf).
- [27] Prävention und Kontrolle Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 2015(58):641-50 Online publiziert: 1. April 2015 [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/CAUTI\\_.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/CAUTI_.pdf?__blob=publicationFile).
- [28] Shuman EK, Chenoweth CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2010;38(8 Suppl):S373-9.
- [29] Rebmann T, Greene LR. Preventing catheter-associated urinary tract infections: An executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc, Elimination Guide. *American journal of infection control*. 2010;38(8):644-6.
- [30] Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2012;26(1):13-27.
- [31] Meddings J, Rogers MA, Krein SL, Fakhri MG, Olmsted RN, Saint S. Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review. *BMJ quality & safety*. 2014;23(4):277-89.
- [32] van der Kooij TI, de Boer AS, Mannien J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive care medicine*. 2007;33(2):271-8.
- [33] Leone M, Albanese J, Garnier F, Sapin C, Barrau K, Bimar MC, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2003;29(7):1077-80.
- [34] Tissot E, Limat S, Cornette C, Capellier G. Risk factors for catheter-associated bacteriuria in a medical intensive care unit. *European journal of clinical microbiology & infectious*

- diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2001;20(4):260-2.
- [35] Hazelett SE, Tsai M, Gareri M, Allen K. The association between indwelling urinary catheter use in the elderly and urinary tract infection in acute care. *BMC geriatrics*. 2006;6:15.
- [36] Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, Baker PD, Boyko EJ, Lipsky BA. Risk factors for nosocomial urinary tract-related bacteremia: a case-control study. *American journal of infection control*. 2006;34(7):401-7.
- [37] Burke JP, Larsen RA, Stevens LE. Nosocomial bacteriuria: estimating the potential for prevention by closed sterile urinary drainage. *Infection control : IC*. 1986;7(2 Suppl):96-9.
- [38] Jacobsen SM, Shirtliff ME. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence*. 2011;2(5):460-5.
- [39] Hook AL, Chang CY, Yang J, Luckett J, Cockayne A, Atkinson S, et al. Combinatorial discovery of polymers resistant to bacterial attachment. *Nature biotechnology*. 2012;30(9):868-75.
- [40] Niveditha S, Pramodhini S, Umadevi S, Kumar S, Stephen S. The Isolation and the Biofilm Formation of Uropathogens in the Patients with Catheter Associated Urinary Tract Infections (UTIs). *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2012;6(9):1478-82.
- [41] Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Archives of internal medicine*. 2000;160(5):678-82.
- [42] Trautner BW. Management of catheter-associated urinary tract infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(1):76-82.
- [43] Daschner, Dettenkofer, Frank, Scherrer. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. 3. Auflage ed: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006 ISBN-10 3-540-23746-1.
- [44] Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. *European urology*. 2001;40(5):576-88.
- [45] Sheehan G, Harding G. *Urinary tract infections* Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds) *Principles of Critical Care*. McGraw-Hill, New York; (1998). p. 913–21.
- [46] Holroyd-Leduc JM, Sen S, Bertenthal D, Sands LP, Palmer RM, Kresevic DM, et al. The relationship of indwelling urinary catheters to death, length of hospital stay, functional decline, and nursing home admission in hospitalized older medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(2):227-33.
- [47] Chant C, Smith OM, Marshall JC, Friedrich JO. Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care medicine*. 2011;39(5):1167-73.
- [48] Chenoweth C, Saint S. Preventing catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 2013;29(1):19-32.
- [49] Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen am Institut für Hygiene und Umweltmedizin (2011) Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Robert Koch-Institut, Berlin.
- [50] Simon A, Piechota H, Exner M, Martius J. Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen – neue KRINKO-Empfehlung zur Prävention. *Bundesgesundheitsbl* 2015(58):515-8 Online publiziert: 5. Mai 2015  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Cauti\\_Editorial\\_.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Cauti_Editorial_.pdf?__blob=publicationFile).
- [51] Trautner BW, Petersen NJ, Hysong SJ, Horwitz D, Kelly PA, Naik AD. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria: identifying provider barriers to evidence-based care. *American journal of infection control*. 2014;42(6):653-8.
- [52] Blakiston M, Zaman S. Nosocomial bacteriuria in elderly inpatients may be leading to considerable antibiotic overuse: an audit of current management practice in a secondary level care hospital in New Zealand. *Infection and drug resistance*. 2014;7:301-8.
- [53] Cope M, Cevallos ME, Cadle RM, Darouiche RO, Musher DM, Trautner BW. Inappropriate treatment of catheter-associated asymptomatic bacteriuria in a tertiary care hospital.



- Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;48(9):1182-8.
- [54] Greene L, Marx J, Oriola S. Guide to the Elimination of Catheter-Associated Urinary Tract Infections (CAUTIs). An APIC Guide [serial on the Internet]. 2008 [cited 10.5.2016]. Available from: [http://www.apic.org/Resource\\_/EliminationGuideForm/c0790db8-2aca-4179-a7ae-676c27592de2/File/APIC-CAUTI-Guide.pdf](http://www.apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/c0790db8-2aca-4179-a7ae-676c27592de2/File/APIC-CAUTI-Guide.pdf).
- [55] Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008;29 Suppl 1:S41-50.
- [56] Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *American journal of infection control*. 2008;36(7):504-35.
- [57] Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31 Suppl 1:S68-78.
- [58] Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, Arias KM, Burstin H, Calfee DP, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008;29 Suppl 1:S12-21.
- [59] Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones SR, et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *The Journal of hospital infection*. 2007;65 Suppl 1:S1-64.
- [60] Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):625-63.
- [61] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32.
- [62] Horan T, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. 2009 [cited 10.5.2016]. Available from: [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf).
- [63] Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs & aging*. 2005;22(8):627-39.
- [64] Conway LJ, Larson EL. Guidelines to prevent catheter-associated urinary tract infection: 1980 to 2010. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2012;41(3):271-83.
- [65] Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infection control and hospital epidemiology*. 2001;22(2):120-4.
- [66] Clarke K, Tong D, Pan Y, Easley KA, Norrick B, Ko C, et al. Reduction in catheter-associated urinary tract infections by bundling interventions. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 2013;25(1):43-9.
- [67] Fakhri MG, Watson SR, Greene MT, Kennedy EH, Olmsted RN, Krein SL, et al. Reducing inappropriate urinary catheter use: a statewide effort. *Archives of internal medicine*. 2012;172(3):255-60.
- [68] Fink R, Gilmartin H, Richard A, Capezuti E, Boltz M, Wald H. Indwelling urinary catheter management and catheter-associated urinary tract infection prevention practices in Nurses Improving Care for Healthsystem Elders hospitals. *American journal of infection control*. 2012;40(8):715-20.
- [69] Bernard MS, Hunter KF, Moore KN. A review of strategies to decrease the duration of indwelling urethral catheters and potentially reduce the incidence of catheter-associated urinary tract infections. *Urologic nursing*. 2012;32(1):29-37.
- [70] Huang WC, Wann SR, Lin SL, Kunin CM, Kung MH, Lin CH, et al. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units can be reduced by prompting physicians to

- remove unnecessary catheters. *Infection control and hospital epidemiology*. 2004;25(11):974-8.
- [71] Jaggi N, Sissodia P. Multimodal supervision programme to reduce catheter associated urinary tract infections and its analysis to enable focus on labour and cost effective infection control measures in a tertiary care hospital in India. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2012;6(8):1372-6.
- [72] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). *Infektionsprävention in Heimen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. (2005);48(9):1061-80.
- [73] Andreessen L, Wilde MH, Herendeen P. Preventing catheter-associated urinary tract infections in acute care: the bundle approach. *Journal of nursing care quality*. 2012;27(3):209-17.
- [74] Jansen IA, Hopmans TE, Wille JC, van den Broek PJ, van der Kooi TI, van Benthem BH. Appropriate use of indwelling urethra catheters in hospitalized patients: results of a multicentre prevalence study. *BMC urology*. 2012;12:25.
- [75] Krein SL, Kowalski CP, Harrod M, Forman J, Saint S. Barriers to reducing urinary catheter use: a qualitative assessment of a statewide initiative. *JAMA internal medicine*. 2013;173(10):881-6.
- [76] Rosenthal VD, Ramachandran B, Duenas L, Alvarez-Moreno C, Navoa-Ng JA, Armas-Ruiz A, et al. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Part I: Effectiveness of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in pediatric intensive care units of 6 developing countries. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012;33(7):696-703.
- [77] Tambyah PA, Oon J. Catheter-associated urinary tract infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(4):365-70.
- [78] Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American journal of epidemiology*. 1985;121(2):182-205.
- [79] Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infection control and hospital epidemiology*. 2011;32(2):101-14.
- [80] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
- [81] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(5):e103-20.
- [82] Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):105-19.
- [83] Hazan Z, Zumeris J, Jacob H, Raskin H, Kratysh G, Vishnia M, et al. Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(12):4144-52.
- [84] Ayan I, Aslan G, Comelekoglu U, Yilmaz N, Colak M. [The effect of low-intensity pulsed sound waves delivered by the Exogen device on *Staphylococcus aureus* morphology and genetics]. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2008;42(4):272-7.
- [85] Liu B, Wang DJ, Liu BM, Wang X, He LL, Wang J, et al. The influence of ultrasound on the fluoroquinolones antibacterial activity. *Ultrasonics sonochemistry*. 2011;18(5):1052-6.
- [86] Williams RG, Pitt WG. In vitro response of *Escherichia coli* to antibiotics and ultrasound at various insonation intensities. *Journal of biomaterials applications*. 1997;12(1):20-30.
- [87] Rapoport N, Smirnov AI, Timoshin A, Pratt AM, Pitt WG. Factors affecting the permeability of *Pseudomonas aeruginosa* cell walls toward lipophilic compounds: effects of ultrasound and cell age. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1997;344(1):114-24.
- [88] Rapoport N, Smirnov AI, Pitt WG, Timoshin AA. Bioreduction of Tempone and spin-labeled gentamicin by gram-negative bacteria: kinetics and effect of ultrasound. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1999;362(2):233-41.



- [89] Runyan CM, Carmen JC, Beckstead BL, Nelson JL, Robison RA, Pitt WG. Low-frequency ultrasound increases outer membrane permeability of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of general and applied microbiology*. 2006;52(5):295-301.
- [90] Rediske AM, Rapoport N, Pitt WG. Reducing bacterial resistance to antibiotics with ultrasound. *Letters in applied microbiology*. 1999;28(1):81-4.
- [91] Ensing GT, Hendriks JG, Jongsma JE, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The influence of ultrasound on the release of gentamicin from antibiotic-loaded acrylic beads and bone cements. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2005;75(1):1-5.
- [92] Qian Z, Sagers RD, Pitt WG. The effect of ultrasonic frequency upon enhanced killing of *P. aeruginosa* biofilms. *Annals of biomedical engineering*. 1997;25(1):69-76.
- [93] Qian Z, Sagers RD, Pitt WG. The role of insonation intensity in acoustically enhanced antibiotic treatment of bacterial biofilms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 1997 (9):239-45.
- [94] Qian Z, Sagers RD, Pitt WG. Investigation of the mechanism of the bioacoustic effect. *Journal of biomedical materials research*. 1999;44(2):198-205.
- [95] Peterson RV, Pitt WG. The effect of frequency and power density on the ultrasonically-enhanced killing of biofilm-sequestered *Escherichia coli*. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 2000;17(4):219-27.
- [96] Johnson LL, Peterson RV, Pitt WG. Treatment of bacterial biofilms on polymeric biomaterials using antibiotics and ultrasound. *Journal of biomaterials science Polymer edition*. 1998;9(11):1177-85.
- [97] Carmen JC, Nelson JL, Beckstead BL, Runyan CM, Robison RA, Schaalje GB, et al. Ultrasonic-enhanced gentamicin transport through colony biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2004;10(4):193-9.
- [98] Carmen JC, Roeder BL, Nelson JL, Beckstead BL, Runyan CM, Schaalje GB, et al. Ultrasonically enhanced vancomycin activity against *Staphylococcus epidermidis* biofilms in vivo. *Journal of biomaterials applications*. 2004;18(4):237-45.
- [99] Bandara HM, Harb A, Kolacny D, Jr., Martins P, Smyth HD. Sound waves effectively assist tobramycin in elimination of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in vitro. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(6):1644-54.
- [100] Kopel M, Degtyar E, Banin E. Surface acoustic waves increase the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antibiotic treatment. *Biofouling*. 2011;27(7):701-10.
- [101] Ensing GT, Roeder BL, Nelson JL, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, et al. Effect of pulsed ultrasound in combination with gentamicin on bacterial viability in biofilms on bone cements in vivo. *Journal of applied microbiology*. 2005;99(3):443-8.
- [102] Madron MS, McClure SR, Griffith RW, Wang C. Absence of bactericidal effect of focused shock waves on an in-vitro biofilm model of an implant. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 2012;76(2):129-35.
- [103] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment 2009 [cited 20.1.2016]. Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht\\_06\\_\(2.Auflage\).pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht_06_(2.Auflage).pdf).
- [104] EUnetHTA Joint Action 2 WP. Levels of evidence: Internal validity (of randomized controlled trials). 2013 [cited 20.1.2016]. Available from: [https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal\\_Validity.pdf](https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf).

## Appendix

### 9.1 Synergistische Effekte von Ultraschall und Antibiotika

Tabelle 3: Synergistic effects of ultrasound and antibiotics

Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
Pitt et al. 1994 [10] Experimental study	67	0.3	12 µg/ml gentamicin	Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli	10 <sup>5</sup> CFU/ml greater in killing Pseudomonas aeruginosa in 24 h culture than 12 µg/ml gentamicin does alone
					10 <sup>7</sup> CFU/ml greater in killing Escherichia coli, ultrasound alone did not kill bacteria
Rediske et al. 1998 [11] Experimental study	70	3	Aminoglycosides antibiotics (gentamicin, streptomycin, kanamycin), tetracycline antibiotics (tetracycline), and penicillin antibiotics (ampicillin)	Gram-negative organisms (Enterobacter aerogenes, Serratia marcescens, Salmonella derby) and Gram-positive organisms (Streptococcus mitis and Staphylococcus epidermidis)	Combination of antibiotics and ultrasound decreases viable counts by 2–4 orders of magnitude or more, and the ultrasound alone did not kill bacteria
Ayan et al. 2008 [84] Experimental study	1500	0,03 - 0,161	Penicillin (penicillin, oxacillin), glycopeptides (teicoplanin, vancomycin), macrolides (erythromycin), lincomycin (clindamycin), fluoroquinolones (levofloxacin, ciprofloxacin)	Staphylococcus aureus	Combination of antibiotics and ultrasonic decreases viable counts by 3.66 log <sub>10</sub> CFU/ml to 5 log <sub>10</sub> CFU/ml
	pulsed sound waves delivered by the Exogen device				
Liu et al. 2011 [85] Experimental study	40	1	Fluoroquinolones (levofloxacin, ciprofloxacin)	Escherichia coli	Combination of fluoroquinolones and ultrasound enhanced inhibitory ratio on E. coli by 20%



Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
Williams et al. 1997 [86] Experimental study	70	0.01 - 4.5	Gentamicin	Escherichia coli	Synergistic killing was observed to be a function of ultrasonic intensity. Greatest killing (approximately 5 log reduction in viable population) was realized at full intensity (4.5 W/cm <sup>2</sup> ), and decreased with reductions in power density. At lowest intensity (0,01W/cm <sup>2</sup> ), no significant acoustic enhanced killing was noted
Rapoport et al. 1997 [87] Rapoport et al. 1999 [88] Experimental studies	80	0.8 - 2.4	Gentamicin	Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli	Resistance of gram-negative bacteria to the action of hydrophobic antibiotics was caused by a low permeability of the outer cell membranes. This resistance may be reduced by the simultaneous application of antibiotic and ultrasound. Observed synergistic effect between hydrophilic antibiotics and low frequency ultrasound in killing gram-negative bacteria did not result from the enhanced antibiotic penetration through bacterial cell walls
Runyan et al. 2006 [89] Experimental study	70	0.5 - 4.7 (up to 215 sec)	Nitrocefin	Pseudomonas aeruginosa	Ultrasound increases the permeability of cell membranes of P. aeruginosa towards either large hydrophobic compounds or large hydrophilic compounds, indicating that sonoporation created holes in the bacterial cell membrane large enough for the rapid passage of a great deal of antibiotics instead of altering the characteristics of bacterial cell membrane
Rediske et al. 1999b [90] Experimental study	70	2.2	Erythromycin (administered systemically)	Pseudomonas aeruginosa	Ultrasound induces uptake of antibiotic by perturbing or stressing the membrane



Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
Ayan et al. 2008 [84] Experimental study	1500	0,03 - 0,161	Penicillin, glycopeptides, macrolides, fluoroquinolones	Staphylococcus aureus	1.5 MHz and 0.03 – 0.161 W/cm <sup>2</sup> ultrasound had no effect on the antibiotic susceptibility of bacteria and did not cause any genetic difference. Partial destruction or disintegration of the cell walls was detected in some bacteria
	pulsed sound waves delivered by the Exogen device				
Ensing et al. 2005 [91] Experimental study	46.5	0.167	Gentamicin-loaded acrylic beads gentamicin-loaded acrylic bone cement	-	Pulsed ultrasound significantly enhanced gentamicin release from gentamicin-loaded beads, whereas gentamicin release from the gentamicin-loaded bone cements was not significantly enhanced
	1:3 duty cycle				

Tabelle 4: Synergistic effects of ultrasound and antibiotics on bacterial biofilms

Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
Rediske et al. 1999a [11] Disease model, animal	28.5	0.1 0.3	Gentamicin	Escherichia coli biofilms grown on polyethylene disks	Exposure to ultrasound only (no gentamicin) caused no significant difference in bacterial viability. Significant reduction due to 0.3W/cm <sup>2</sup> ultrasound No significant reduction due to 0.1W/cm <sup>2</sup> ultrasound. Tissue damage to the skin at the 0.3W/cm <sup>2</sup> treatment level.
	continuous ultrasound				
Rediske et al. 2000 [12] Disease model, animal	28.5	0.3 (1:3 duty cycle) 0.6 (1:6 duty cycle)	Gentamicin	Escherichia coli biofilms grown on polyethylene disks	Ultrasound enhances the action of gentamicin in killing E. coli when the pulse (or continuous) intensity is at least 0.3W/cm <sup>2</sup>  Bacteria respond to the maximum or peak ultrasound intensity and not to the average intensity or the total amount of energy delivered
	pulse of 100 cycles with a 1:3 or 1:6 duty cycle wherein the temporal average intensity was 0.1 W/cm <sup>2</sup>				
Qian et al. 1997 [92] [93] Experimental study	70, 500, 2.25 MHz, 10 MHz	0.01	12 µ/ml gentamicin sulfate	Pseudomonas aeruginosa on a polyethylene substrate	Significantly greater fraction of the bacteria was killed by gentamicin when they were subjected to ultrasound. However, ultrasound by itself did not have any deleterious effect on the biofilm viability. In addition, lower-frequency insonation is significantly more effective than higher frequency in reducing bacterial viability within the biofilm.
Qian et al. 1999 [94] Experimental study	44 – 10MHz	0.001, 0.01	Gentamicin	Biofilms of Pseudomonas aeruginosa	bacteria treated with ultrasound at low power density and of frequency 44 kHz–10 MHz did not produce a large amount

Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
					of free radicals, indicating that transient cavitation was not necessary because low energy and noninvasive stable cavitation was sufficient enough to stimulate the antibiotics to kill bacterial biofilms
Peterson et al. 2000 [95] Experimental study	70 and 500	0.002 to 0.2	Gentamicin	E. coli biofilms	Low-intensity ultrasound significantly enhanced killing of biofilm E. coli by gentamicin
Johnson et al. 1998 [96] Experimental study	70 500	0.1 (sonication only) 0.02	Gentamicin	Biofilms of Escherichia coli on polyethylene plugs	Ultrasonic exposure alone does not significantly decrease the bacterial viability at either frequency. The antibiotic alone significantly decreases viability, but only by about 80%. The combination of 70 kHz  Ultrasound with the antibiotic significantly reduced viability beyond that due to antibiotic alone, resulting in about 97% killing.  Combination of 500 kHz ultrasound and antibiotic produced only a slight, but not significant reduction below the killing caused by antibiotic alone.
Carmen et al. 2004a [97] Disease model, animal	70	1.9; 2.9 (E.coli) 1.5; 2.5 (P.aeruginosa)	50 µ/ml gentamicin	Biofilms of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa	Higher insonation intensity increased the amount of transport. Thus there appears to be a dose-response relationship between the intensity of ultrasound and the amount of trans-biofilm transport.  Ultrasonication significantly increased transport of gentamicin across biofilms that normally blocked or slowed



Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Antibiotics	Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>			
					gentamicin transport when not exposed to ultrasound. This enhanced transport may be partially responsible for the increased killing of biofilm bacteria exposed to combinations of antibiotic and ultrasound
Carmen et al. 2004b [98] Disease model, animal	28.48	0.5	Vancomycin	Staphylococcus epidermidis biofilms on polyethylene disks	The S. epidermidis biofilms responded favorably to combinations of ultrasound and vancomycin, but longer treatment times are required for this Gram-positive organism than was observed previously for a Gram-negative species
Bandara et al. 2014 [99] Experimental study	0.4, 0.48, 0.52, 0.53, 0.6	n.r.	Tobramycin	Pseudomonas aeruginosa biofilm	Biofilms treated with tobramycin and vibrated simultaneously (450, 530, 610, and 650 Hz), or vibrated (450 and 650 Hz) then treated with tobramycin subsequently, or vibrated (610Hz, 650Hz) after 3 h of tobramycin treatment showed significantly lower metabolism compared to P. aeruginosa biofilm treated with tobramycin alone
Kopel et al. 2011 [100] Experimental study	100	0.4	Gentamicin	E. coli, P. aeruginosa, Staphylococcus epidermidis biofilm inside a catheter (10 cm Foley catheter)	SAW were able to eradicate biofilm-residing bacteria by >85% when applied simultaneously with an antibiotic in three clinically relevant species
Ensing et al. 2005 [101] Disease model, animal	28.5	Mean 0.167 Max 0.5	Bone cement disks loaded with gentamicin unloaded bone cement disks in combination with systemically administered gentamicin	Bone cement samples with E. coli biofilm	Application of ultrasound, combined with gentamicin, reduced the biofilm varying between 58 to 69% compared to the negative control
	1:3 duty cycle pulsed ultrasound				

## 9.2 Effekte von Ultraschall auf Biofilm

Tabelle 5: Effects of ultrasound on biofilms (implants, urinary catheter) without antibiotics

Author, Year, Reference, Study type	Ultrasound		Bacteria	Effects
	Frequency kHz	Energy W/cm <sup>2</sup>		
Hazan et al. 2006 [83] Experimental study	100 to 300	0.2	Escherichia coli, Candida albicans, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis biofilms developing on several types of surfaces, including Foley catheters	Bacterial bioburden on catheter surfaces revealed marked reductions in the biofilm loads formed on surfaces of SAW-treated catheters relative to controls
Hazan et al. 2006 [83] Disease model, animal	100 to 300	0.2	Planktonic bacteria in rabbits with Foley catheters	The average number of days to development of urinary tract infection, defined as bacteriuria of >10 <sup>5</sup> CFU/ml, was 7.3 +/- 1.3 days for the SAW-treated animals versus 1.5 +/- 0.6 days in the nontreated controls  Elastic waves transmitted directly to extracorporeal portions of implanted medical devices must be powered continuously throughout the duration of device implantation to prevent attachment of planktonic bacteria
Madron et al. 2012 [102] Experimental study	20	9 (E.coli); 30 (S.epidermidis)	Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli biofilms grown on an orthopedic implant in vitro	No bactericidal effects were seen on monocultured biofilms on cortical bone screws treated with shock waves



### 9.3 Evidence tables of studies included for clinical effectiveness and safety

Tabelle 6: Low frequency ultrasound: Results from controlled trials<sup>a</sup>

Author, year	Zillich S, Weber Ch, Ikinger U, 2005-2006 <sup>b</sup> (Heidelberg 1 trial) [16]	Zillich S, Weber Ch, Ikinger U, 2007 <sup>c</sup> (Heidelberg 2 trial) [14]	Nagy K, Köves B, Jäckel M, Tenke P, 2011 <sup>d</sup> [15]
Title	Biofilm Prevention by Surface Acoustic Waves: a new approach to urinary tract infections	Replacement of antibiotic therapy by UroShield device in subjects with urinary catheter following radical prostatectomy	The effectiveness of acoustic energy induced by UroShield device in the prevention of bacteriuria and the reduction of patient's complaints related to long-term indwelling urinary catheters
Country	Heidelberg, Germany	Heidelberg, Germany	Budapest, Hungary
Study ID	n.r.	n.r.	n.r.
Sponsor	NanoVibronix	NanoVibronix	NanoVibronix
Intervention/Product	Low frequency ultrasound/UroShield	Post-operative single dose of Ceftriaxon 2g + Active UroShield	UroShield device for 8 weeks
Comparator	sham ultrasound	Post-operative dose of Ceftriaxon 2g on Day 1-3 + trimetoprim 2x200mg per day until the end of the study	urinary catheters without UroShield devices
Study design	Randomized, sham controlled double blinded safety trial	Prospective, two arms randomized study	Controlled clinical trial
Number of pts	22	40	27

<sup>a</sup> Available as abstracts from NanoVibronix Website <http://nanovibronix.co.uk/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=84&FID=574> and from Havel Health care Website [http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/02/UroShield\\_Budapest\\_Nagy\\_EAU1.pdf](http://havel-healthcare.com/wp-content/uploads/2016/02/UroShield_Budapest_Nagy_EAU1.pdf).

<sup>b</sup> 25th World Congress of Endourology and SWL, Cancun, Mexico, October 2007 (information provided by [http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877\\_10k.htm](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877_10k.htm))

<sup>c</sup> Gesellschaft für Urologie, Heilbronn, Germany, May 2008 (information provided by [http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877\\_10k.htm](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1326706/000114420415019323/v405877_10k.htm))

<sup>d</sup> 26th Annual Congress of the European Association of Urology 2011

<b>Inclusion criteria</b>	post-urological surgery other inclusion criteria not mentioned	subjects following radical prostatectomy other inclusion criteria not mentioned	Subjects with indication for urinary catheter other inclusion criteria not mentioned
<b>Age of patients (yrs), Mean</b>	n.r.	Intervention group: 66.7 Control group: 60.7	Intervention group: 75 (49-82) Control group: 76,7 (56-89)
<b>Sex</b>	n.r.	Male	6 female, 21 male
<b>Follow-up</b>	approx. 9 days for both groups	Intervention group: average 8.4 days Control group: average 8.3 days	8 weeks
<b>Loss to follow-up, n (%)</b>	0	0	0
<b>Outcomes</b>			
<b>Efficacy (Low frequency ultrasound vs sham ultrasound)</b>			
Prevention/reduction of catheter-associated infection	n.r. (Biofilm analysis in Scanning Electron Microscope (SEM): no biofilm formation in the group of patients treated with UroShield, compared to the sham-group in which 7 catheters had biofilm)	n.r. (Intervention group: 1 case of bacteriuria at the end of the study (bacteriuria rate = 5%); Control group: 4 cases of bacteriuria at the end of the study (bacteriuria rate = 20%))	Symptomatic urinary tract infection was detected in neither group
Prevention/reduction of pain or discomfort due to urinary catheter	Treatment group had statistically significant less consumption of analgesics during the study period, indicating a reduction in pain levels during the study. No other information provided.	n.a.	The catheter-related complaints decreased by 1.6 in the UroShield group, while they increased by 1.3 in the control group (Pain Scale 0-10)
Quality of life	n.r.	n.r.	n.r.
<b>Safety (Low frequency ultrasound vs sham ultrasound)</b>			
Adverse events	No significant difference in reported adverse events between the two groups. No other information provided.	n.r.	n.r.
N.r.=not reported, yrs = years, n.a. = not applicable;			

## 9.4 Risk of bias tables

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch die Autorin. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [103] zu finden und in den Leitlinien der EUnetHTA [104].

Tabelle 7: Risk of bias – study level (randomised studies)

Low energy ultrasound versus no ultrasound							
Trial	Adequate generation of randomisation sequence	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias – study level
			Patient	Treating Physician			
Heidelberg Studie 1 [16]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	High
Heidelberg Studie 2 [14]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	High

Tabelle 8: Risk of bias – outcome specific (non – randomised studies)

Low energy ultrasound versus no ultrasound									
Results on pain or discomfort due to urinary catheter									
Study reference	Bias due to confounding	Bias selection of participants into the study	Bias in measurement of interventions	Bias due to departures from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported results	Overall Bias	Comments
Nagy K [15]	Low	Unclear	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Abstract only

Low energy ultrasound versus no ultrasound									
Results on prevention/reduction of catheterassociated infection									
Study reference	Bias due to confounding	Bias selection of participants into the study	Bias in measurement of interventions	Bias due to departures from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported results	Overall Bias	Comments
Nagy K [15]	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Abstract only

## 9.5 Liste der laufenden randomisierten kontrollierten Studien

Tabelle 9: Liste der laufenden randomisierten kontrollierten Studien

Identifier/ Trial name	Patient population	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Primary completion date	Sponsor
NCT00446732 The Use of the UroShield Device in Patients With Indwelling Urinary Catheters (CAUTI)	Patients requiring or having catheterization for more than 24 hours	UroSshield	No Intervention	Not stated	April 2009 (Last verified: March 2009)	Nanovibronix
NCT02074306	Patients with mechanical ventilation	UROSHIELD®	SHAM UROSHIELD®	Time to convert the sputum culture from negative to positive	August 2016	Shaare Zedek Medical Center
NCT02412891	Patients who need to insert a catheter urine as part of their treatment and rehabilitation at the orthopedic ward	UroShield device	Sham UroShield device	Side effects and complications of urinary catheter usage, measure is a composite of :complaints related to the uro-genital system, the results of blood and urine tests, monitoring fever, blood pressure and pulse	August 2017	HaEmek Medical Center, Israel
NCT00702286 Evaluation of Surface Acoustics Ultrasound Device for the Treatment of Patients With Percutaneous Nephrostomy Catheters (NV-US-04-001)	Patients requiring percutaneous nephrostome drainage for period for more then 4 weeks	Active UroShield System	Sham UroShield System	Reduction in pain and discomfort in patients with PCN catheters, improvement of catheter's patency	(Last verified: May 2008)	Assaf-Harofeh Medical Center Collaborator: Nanovibronix

## 9.6 Literatursuchstrategie

### Suchstrategie in PubMed

#21	Add	Search (((("Ultrasonic Waves"[Mesh]) OR "Vibration"[Mesh]) OR (( "Sound/adverse effects"[Mesh] OR "Sound/therapeutic use"[Mesh] OR "Sound/therapy"[Mesh] )))) AND (("Biofilms"[Mesh]) OR "Catheters, Indwelling"[Mesh])	14
#20	Add	Search ("Biofilms"[Mesh]) OR "Catheters, Indwelling"[Mesh]	36816
#19	Add	Search (("Ultrasonic Waves"[Mesh]) OR "Vibration"[Mesh]) OR (( "Sound/adverse effects"[Mesh] OR "Sound/therapeutic use"[Mesh] OR "Sound/therapy"[Mesh] ))	29557
#18	Add	Search "Catheters, Indwelling"[Mesh]	16691
#16	Add	Search "Biofilms"[Mesh]	20374
#14	Add	Search ( "Sound/adverse effects"[Mesh] OR "Sound/therapeutic use"[Mesh] OR "Sound/therapy"[Mesh] )	7176
#10	Add	Search "Vibration"[Mesh]	21862
#8	Add	Search "Ultrasonic Waves"[Mesh]	1509

### Suchstrategie in CRD (DARE-NHS EED-HTA)

Low energy ultrasound in indwelling urinary catheter		
1	MeSH DESCRIPTOR Catheter-Related Infections EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	94
2	MeSH DESCRIPTOR Catheters, Indwelling EXPLODE ALL TREES	140
3	MeSH DESCRIPTOR Intermittent Urethral Catheterization EXPLODE ALL TREES	3
4	MeSH DESCRIPTOR Urinary Catheterization EXPLODE ALL TREES	92
5	MeSH DESCRIPTOR Urinary Catheters EXPLODE ALL TREES	8
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	284
7	MeSH DESCRIPTOR Biofilms EXPLODE ALL TREES	2
8	#6 OR #7	286
9	MeSH DESCRIPTOR Ultrasonic Waves EXPLODE ALL TREES	44
10	MeSH DESCRIPTOR Ultrasonic Therapy EXPLODE ALL TREES	114
11	#9 OR #10	155
12	#8 AND #11	0

## Suchstrategie in Cochrane Library

Search Name:	Low energy ultrasound in indwelling urinary catheter	
Date Run:	03/05/16 12:17:22.680	
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Catheters, Indwelling] explode all trees	1020
#2	MeSH descriptor: [Ultrasonic Waves] explode all trees	146
#3	MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] explode all trees	824
#4	#2 or #3	954
#5	MeSH descriptor: [Urinary Catheters] explode all trees	37
#6	MeSH descriptor: [Urinary Catheterization] explode all trees	683
#7	#1 or #5 or #6	1566
#8	#4 and #7	0
#9	MeSH descriptor: [Biofilms] explode all trees	237
#10	#4 and #9	5