



Leiðbeiningar

Þvagfærasýkingar hjá eldra fólki utan sjúkrahúsa

Embætti landlæknis
Sóttvarnalæknir

Höfundar

Anna Margrét Halldórsdóttir

Már Egilsson

Ólafur Helgi Samúelsson

Þakkir

Erna Milunka Kojic

Kristján Orri Helgason

Efnisyfirlit

Skilgreiningar.....	2
Einkennalaus sýklamiga hjá eldra fólki.....	3
Þvagrannsóknir til greiningar	4
Sérstakar áskoranir	6
Meðferð	7
Endurteknar þvagfærasýkingar	9
Heimildir	10

Skilgreiningar

Þvagfærasýking er skilgreind sem sýking hvar sem er í þvagfærakerfinu, allt frá þvagrás að nýrum. Algengust er blöðrubólga með einkennum eins og sviða, tíðum þvaglátum, verkjum yfir blöðrustað og nýjum eða versnandi þvagleka. Nýrnasýking (*pyelonephritis*) er sjaldgæfari en alvarlegri sýking þar sem einkenni geta verið hiti, hrollur, bakverkur og almenn einkenni eins og ógleði og uppköst. Nýrnasýkingu fylgja ekki alltaf einkenni frá þvagblöðru. Einnig eru til sýkingar tengdar notkun þvagleggja.

Þvagfærasýkingar eru tiltölulega algengar meðal eldra fólks. Árlegt algengi þvagfærasýkinga meðal kvenna 65 ára og eldri er um 10% og enn hærra hjá konum yfir 85 ára aldri.(1) Þvagfærasýkingar eru einnig meðal algengustu orsaka sjúkrahúsinnlagna vegna sýkinga hjá eldra fólki og algeng ástæða ávísana á sýklalyf.(2)

Hækkandi aldur í sjálfu sér virðist ekki áhættuþáttur fyrir að þvagfærasýking verði alvarleg heldur almennt heilsufar viðkomandi.(3) Því er reynt er að skilja á milli þvagfærasýkinga með **minni og aukna hættu á fylgikvillum/alvarlegum sýkingum** (tafla 1).(4) Hér skipta meginmáli kyn viðkomandi ásamt fjölvanda og notkun þvagleggis. Íbúar hjúkrunarheimila hafa langflestir langvinna sjúkdóma og oft umtalsverða færniskerðingu. Einnig eru inniliggjandi þvagleggir nokkuð algengir meðal þeirra. Hjá þessum einstaklingum eru auknar líkur á sýkingum af völdum ónæmra sýkla og verri svörun við sýklalyfjameðferð.

Tafla 1. Skilgreiningar á þvagfærasýkingum meðal eldra fólks (>65 ára).(5)

Skilgreiningar á þvagfærasýkingum meðal eldra fólks	
Þvagfærasýkingar með minni hættu á fylgikvillum	Konur: Frískar konur >65 ára <ul style="list-style-type: none">Búa heima, sjálfbjarga, ekki erfiðleikar við blöðrutæmingu.
Þvagfærasýkingar með aukna hættu á fylgikvillum/alvarlegum sýkingum	Karlar: Allir karlar >65 ára Konur >65 ára með: <ul style="list-style-type: none">Endurteknar þvagfærasýkingar.Vandamál við blöðrutæmingu og/eða sjúkdóma í þvagfærum.Inniliggjandi þvaglegg.Fjölvanda/hreyfiskerðingu.Ónæmisbælingu.

Endurteknar þvagfærasýkingar eru skilgreindar sem ≥ 3 sýkingar á síðustu 12 mánuðum eða 2 sýkingar á síðustu 6 mánuðum.(6) Endurteknar þvagfærasýkingar eru áskorun bæði vegna óþæginda fyrir viðkomandi einstakling en einnig vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum og hættu á tilkomu sýklalyfjaónæmis vegna endurtekinna sýklalyfjameðferða.

Áhættuþættir fyrir endurteknum þvagfærasýkingum hjá eldri konum eru meðal annarra fyrri sýkingar, tíðahvörf, kynmök, sykursýki, þvagleki, þvagteppa og sjúkdómar í þvagblöðru.(6, 7)

Þvagfærasýkingar hjá **körlum** eru sjaldgæfari og tengjast oft sjúkdómum í þvagvegum, til dæmis stækkun á blöðruhálskirtli.(8)

Helstu **sýklar** sem tengjast þvagfærasýkingum í samfélaginu eru *Escherichia coli* (75%–95%), aðrar gerðir *Enterobacterales* (t.d. *Proteus mirabilis* og *Klebsiella pneumoniae*), *Enterococcus* og *Staphylococcus saprophyticus*.(2, 9) Því er sérstaklega mikilvægt að hafa í huga næmismynstur íslenskra *E. coli* stofna við val á sýklalyfi. [Sýkla- og veirufraeðideild](#) Landspítala og [sóttvarnalæknir](#) birta árlega samantekt um næmismynstur stofna héraendis á sínum vefsíðum.

Einkennalaus sýklamiga hjá eldra fólki

Einkennalaus sýklamiga er algeng meðal eldra fólks, sérstaklega hjá fólki sem býr á hjúkrunarheimilum og sem hefur margþætta langvinna sjúkdóma og færniskerðingu.(10) Tafla 2 sýnir algengi sýklamigu hjá ólíkum hópum.

Tafla 2. Algengi einkennalausrar sýklamigu hjá völdum hópum.(11)

Þýði	Algengi (%)
Eldri einstaklingar í samfélaginu (≥ 70 ára)	
Konur	11–16
Karlar	4–19
Eldri einstaklingar sem dvelja á stofnun (≥ 70 ára)	
Konur	25–50
Karlar	15–50
Einstaklingar með þvaglegg	
Tímabundið	3–5
Inniliggjandi	100

Einkennalaus sýklamiga telst til staðar þegar:

- Sýklaræktun miðbunubvags er jákvæð; vöxtur ≥ 1 sýklagerða er >100.000 CFU/ml (CFU: *colony forming units*; fjöldi bakteríuþyrpinga í ræktun)
- Einstaklingur hefur **ekki** dæmigerð einkenni þvagfærasýkingar (t.d. óþægindi við þvaglát, tíða þvaglátapörf, seyðing/verk yfir blöðrustað, þvagleka).

Formlegar skilgreiningar einkennalausrar sýklamigu hjá konum miða við a.m.k. tvær jákvæðar þvagræktanir.

Einkennalaus sýklamiga er algengari hjá konum en körlum. Aðrir **áhættuþættir** fyrir einkennalausri sýklamigu eru t.d. hár aldur, dvöl á stofnun, inniliggjandi þvagleggur, hormónatengdar breytingar á slímhúðum, ónæmisbæling, færniskerðing vegna taugasjúkdóma, hreyfiskerðing og sykursýki.(12–14)

Einkennalaus sýklamigu hjá öldruðum ætti ekki að meðhöndla með sýklalyfjum hvort sem einstaklingurinn telst frískur eða hrumur eða hefur inniliggjandi þvaglegg. Rannsóknir sýna að meðferð dregur ekki úr veikindum eða líkum á endursýkingu.(15–17) Undantekning frá þessu væri ráðgert inngríp á þvagvegum þar sem vænta mætti blæðinga í slímhúð, eða fyrstu 6 mánuði eftir nýra-ígræðslu.

Þvagrannsóknir til greiningar

Greining einfaldrar blöðrubólgu hjá hraustum eldri einstaklingi fylgir í meginatriðum sama greiningarferli og hjá hraustum yngri fullorðnum. Aðalatriði greiningar er saga núverandi einkenna og hvort þau einkenni bendi til þvagfærasýkingar.(18)

Mikilvægt er að allir fagaðilar temji sér vönduð og athugul vinnubrögð þegar um er að ræða **almenn eða óljós einkenni** í hópi fjölvleikra aldraðra. Hafa ber í huga að ýmsir sjúkdómar og sýkingar aðrar en þvagfærasýkingar geta orsakað almenn einkenni svo sem slappleika og hita.

Einkenni blöðrubólgu geta verið; óþægindi við þvaglát, tíð þvaglátapörf, seyðingur/verkur yfir blöðrustað, þvagleki og sýnileg blóðmiga. Athuga skal að slæm lykt og litarbreytingar á þvagi teljast ekki ein og sér vera einkenni þvagfærasýkingar.

- Oft er mælt með meðferð samdægurs ef einkenni eru **veruleg** og þvagstix staðfestir grun um blöðrubólgu af völdum sýkingar.
- Ef um **væg og nýtilkomin** einkenni er að ræða má bíða með sýklalyf og ráðleggja verkjalyf sem einkennameðferð ásamt aukinni vökvainntöku. Endurmeta skal stöðuna eftir einn sólarhring.

Þvagstrimilspróf

Þvagstrimilspróf eða þvagstix er rannsókn sem byggir á litvísunum og er notuð til að gefa til kynna tilvist og áætla gróflega magn fyrir ýmsa þætti í þvagi svo sem; sykur (glúkósa), prótein, nítrít, hvít blóðkorn, rauð blóðkorn, ásamt sýrustigi (pH).

- **Hvít blóðkorn** í þvagi: Prófið mælir esterasa en ensímið finnst einungis í hvítum blóðkornum. Litvísir strimilsins endurspeglar stigsmun á þéttni hvítra blóðkorna í þvagi og fær stig frá 0–4 eftir styrkleika lits eftir staðlaðan tíma.
- **Nítrít** í þvagi koma fram á litvísi sem 0/+ (til staðar eða ekki). Jákvætt próf bendir til sýkla í þvagi sem breyta nítrötum í nítrít. Einungis Gram-neikvæðar bakteríur eins og *E. coli* og *Klebsiella* hafa þennan eiginleika.

Oft er talað um jákvætt stix í daglegu tali milli fagaðila þegar hvít blóðkorn (*pyuria*) eða nítrít mælast í þvagi en **rauð blóðkorn** í þvagi geta einnig bent til þvagfærasýkingar. Æskilegra er að taka fram nákvæmlega hvaða efni/frumur greinast í þvagi. Forspárgildi jákvæðs prófs er mest þegar allar þessar þrjár mælingar á þvagstrimilsprófi eru jákvæðar. Neikvætt forspárgildi þvagstrimilsprófs er hátt í öllum sjúklingahópum.(19, 20)

Vegna hás algengis sýklamigu hjá íbúum hjúkrunarheimila og einstaklingum með þvaglegg er **jákvætt forspárgildi** jákvæðs þvagstrimilsprófs mun lægra en hjá frískum einstaklingum (tafla 2). Því skyldi forðast að treysta um of á jákvætt þvagstrimilspróf hjá þessum hópi. Klínískar leiðbeiningar á Englandi og Skotlandi hafa mælt gegn þvagstrimilsprófum hjá einstaklingum >65 ára og önnur lönd hvetja til varkárni við túlkun rannsóknarinnar í þessum hópi.(21) Einnig hafa þvagstrimilspróf takmarkað gildi hjá einstaklingum með þvaglegg.

Þvagræktun

Ef ákveðið er að meðhöndla með sýklalyfjum á grundvelli einkenna er yfirleitt ekki beðið eftir niðurstöðum þvagræktunar og næmisprófa heldur er sýklalyfjameðferð hafin strax.(21)

- Þvagræktun er **ekki nauðsynleg** við blöðrubólgu hjá hraustum einstaklingum án áhættuþátta nema við endurteknar sýkingar.
- Þvagræktun ásamt greiningu á sýklalyfjanæmi **skyldi gera** þegar um er að ræða undirliggjandi áhættuþætti eða alvarlegar/endurteknar sýkingar.(22)
- Grunur um **nýrnasýkingu**: Þvag er hægt að senda á rannsóknastofur í sýklafræði með sérstakri merkingu á rannsóknarbeiðni: “*Þvag almenn ræktun obs pyelonephritis*” og þá fer sýni í forgang og fleiri sýklalyfjanæmispróf eru framkvæmd.
- Blóðmiga krefst iðulega frekari rannsókna en þó getur þurft að taka tillit til undirliggjandi ástands, meðferðarmarkmiða og horfa viðkomandi einstaklings við ákvarðanir um hvort framkvæma skuli íþyngjandi rannsóknir.(23–25)

Sérstakar áskoranir

Erfiðleikar við sýnatöku

Eldri einstaklingar með vitræna skerðingu eða kvilla í þvagvegum geta átt erfitt með að skila þvagsýni úr miðbunu og geta þurft aðstoð við sýnatöku. Í vissum tilfellum getur verið viðeigandi að tappa af þvagi með þvaglegg.(26) Almennt er ekki hægt að mæla með ræktun á þvagi úr bleyjum vegna hættu á mengun.(27)

Einstaklingar með vitræna skerðingu

Erfitt getur reynst að meta af öryggi einkenni eða einkennaleysi með tilliti til þvagvega hjá eldri einstaklingi með heilabilun eða aðra **vitræna skerðingu**. Þar af leiðandi getur verið erfitt að fá fram sögu um þau einkenni sem æskilegt er að hafa til grundvallar greiningu og meðhöndlun þvagfærasýkinga. **Einstaklingsbundið mat** er lykilatriði og gera þarf ráð fyrir þeirri staðreynd að stór hópur fjölveikra aldraðra er með einkennalaus sýklamigu.(28, 29)

- Rannsóknir hafa ekki staðfest að sýklalyf hafi áhrif á **ósértæk einkenni** eins og óráð og minnkaða matarlyst í þessum hópi.
- Hins vegar er mælt með sýklalyfjum þegar sýklamigu fylgir **hiti og önnur einkenni** alvarlegrar sýkingar.(11)

Einstaklingar með þvaglegg

Þvagfærasýking hjá einstaklingum með þvaglegg (*catheter associated UTI, CAUTI*) er skilgreind sem einkenni sýkingar (svo sem hiti, hrollur, slappleiki, verkur, blóð í þvagi) sem ekki skýrist af öðrum orsökum ásamt vexti í þvagi **>100.000 CFU/mL**. Erfitt er að greina þvagvegasýkingar hjá einstaklingum með langtíma þvaglegg þar sem algengi sýklamigu er talið nær 100% (tafla 2) og staðbundin einkenni frá þvagvegum eru oft lítil eða erfið í túlkun.(4, 10, 11)

Samtök smitsjúkdómalækna í Bandaríkjunum (IDSA) mæla með eftirfarandi greiningarskilmerkjum við greiningu þvagvegasýkinga í einstaklingum með þvaglegg:(11)

- Hjá sjúklingum með **inniliggjandi** þvaglegg ræktast oft fjölbreytilegar tegundir sýkla úr þvagi og sumar í litlu magni. Sýklar sem eru til staðar í litlu magni (lág CFU talning) endurspeglar líklega þá sýklaflóru sem klæðir þvaglegginn (*biofilm*) en ekki sýkingu. Hér á greiningarskilmerkið **>100.000 CFU/mL** við til að staðfesta sýklamigu í tengslum við þvagfærasýkingu.
- Hins vegar getur lægri CFU talning (≥ 100 en < 100.000 CFU/mL) í þvagsýnum úr **skammtíma** ("in and out") eða úr **nýjum** þvaglegg bent til að þvagfærasýking sé til staðar. Klínísk þýðing þessara lægri viðmiða hefur þó ekki verið rannsökuð til hlítar.

Helst skyldi skipta um þvaglegg séu einkenni þvagfærasýkingar til staðar og taka þvagsýni með nýjum skammtíma (*intermittent*) þvaglegg.

Meðferð

Bráð meðferð

Eingöngu er mælt með sýklalyfjameðferð án niðurstöðu þvagræktunar þegar greinileg einkenni eru til staðar. Í öðrum tilfellum er ráðlagt að bíða eftir niðurstöðu þvagræktunar. Íhuga ætti verkjalyf ef einkenni gefa tilefni til.(30) Óþarfa meðhöndlun með sýklalyfjum getur rutt „hagstæðum“ bakteríum (eðlilegri flóru) úr vegi og aukið líkur á sýkingum af völdum sýklalyfjaónæmra sýkla.

Leiðbeiningar um sýklalyfjaval er að finna í töflu 3.(31) Á Íslandi er mælt með trimetoprim, pivmecillinam eða nitrofurantoin við **blöðrubólgu** en algeng meðferðarlengd hjá öldruðum er um 5–7 dagar. Við grun um **nýrnasýkingu** þarf að meta ástand sjúklings, velja meðferð með tilliti til ástands og hafa samráð við smitsjúkdómalækni.

Tafla 3. Meðhöndlun þvagrærasýkinga með sýklalyfjum.

Þýði	Sýklalyf
Blöðrubólga	
Konur	Nitrofurantoin 50 mg x3 í 5 sólarhringa* Mecillinam 200 mg x3 í 5 sólarhringa Trimetoprim 160 mg x2 í 3 sólarhringa
Karlar	Nitrofurantoin 50 mg x3 í 7 sólarhringa* Mecillinam 200 mg x3 í 7 sólarhringa Trimetoprim 160 mg x2 í 7 sólarhringa
Nýrnasýking**	
Væg	Ceftríaxone 2 g x1 í æð (stakur skammtur) eða Gentamicin 3–5 mg/kg í æð (stakur skammtur) Síðan Trimetoprim/sulfa töflur 400/80 mg 2 töflur x2 í 7 daga
Alvarleg	Ceftríaxone 2 g x1 í æð í tvo daga (svo endurmat) eða Gentamicin 3–5 mg/kg x1 í æð í tvo daga (svo endurmat)

* Ekki mælt með ef nýrnabilun er til staðar.

** Ath. samráð við smitsjúkdómalækni og endurmeta lyfjaval eftir niðurstöðum næmisprófa.

Ekki hafa verið birtar margar rannsóknir um æskilega **meðferðarlengd** við þvagrærasýkingar hjá eldri einstaklingum. Algengt er að við blöðrubólgu sé mælt með fimm daga meðferð hjá eldri konum en sjö daga meðferð hjá körlum. Þó getur þurft lengri meðferð hjá eldri einstaklingum með undirliggjandi áhættuþætti. Við nýrnasýkingu er mælt með 10–14 daga meðferð.

Ráðið hefur verið frá meðferð með **nitrofurantoin** hjá eldra fólki ef nýrnastarfsemi þeirra er skert vegna hættu á bandvefsmyndun í lungum. Samkvæmt leiðbeiningum samtaka amerískra öldrunarlækna (AGS) frá 2016 er þó talið óhætt að nota lyfið hjá eldra fólki með varðveitta nýrnastarfsemi og kreatínin útskilnað >30 ml/min.(32)

Aðeins skyldi nota **cíprófloxacín** við þvagfærasýkingum í undantekningartilfellum en alvarlegar aukaverkanir tengjast notkun þess ásamt auknum líkum á ónæmismyndun.(33–35) Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) hefur flokkað cíprófloxacín sem sérstaklega mikilvægt sýklalyf (*critically important antibiotic*) sem einungis skyldi nota í sérvöldum tilvikum.

Hjá einstaklingum með **inniliggjandi þvaglegg** skal hafa í huga að þvagræktanir eru nær alltaf jákvæðar (einkennalaus sýklamiga, tafla 2) og þvagstrimilspróf hafa takmarkað notagildi. Þvagfærasýking hjá einstaklingum með þvaglegg (*catheter associated UTI, CAUTI*) er skilgreind sem einkenni sýkingar (svo sem hiti, hrollur, slappleiki, verkur, blóð í þvagi) sem ekki skýrist af öðrum orsökum ásamt vexti í þvagi >100.000 CFU/mL (sjá kaflann Einstaklingar með þvaglegg). Aðeins skal meðhöndla með sýklalyfjum þegar klínísk einkenni og merki þvagfærasýkingar eru til staðar og eftir að sýktur þvagleggur hefur verið fjarlægður. Eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður er hægt að hefja meðferð með eftirfarandi sýklalyfjum: Ceftríaxone 2 g x1 í æð í einn dag EDA Gentamicin 3–5 mg/kg x1 í æð í tvo daga. Frekari sýklalyfjameðferð er svo ákveðin út frá niðurstöðum þvagræktunar og næmisprófa ásamt klínískum einkennum. Ef enn er þörf á inniliggjandi þvaglegg má setja inn nýjan þvaglegg eftir að sýklalyfjameðferð hefur verið hafin.

Stundum koma fram ábendingar vegna **illa lyktandi þvags** og **óvenjulegs litar** á þvagi (blár eða fjólublár litur) í þvagpoka hjá einstaklingi með þvaglegg en þetta getur valdið áhyggjum og óþægindum fyrir einstaklinginn sjálfan, aðstandendur og umönnunaraðila. Slæm lykt getur jafnvel valdið ógleði og minnkandi matarlyst ásamt annarri lífsgæðaskerðingu. Blár litur og slæm lykt tengjast oft sýklum á borð við *Pseudomonas* og *Proteus*. Við þessar aðstæður er mikilvægt að endurskoða þörf á þvaglegg og skoða aðra valkosti en inniliggjandi legg. Til greina kemur að skola þvagblöðruna. Sýklalyf geta verið viðeigandi en mikilvægt er að hafa niðurstöður næmisprófa í huga við val sýklalyfja. (36)

Ræktist **fjölónæmir sýklar** er æskilegt að hafa samráð við smitsjúkdómalækni varðandi sýklalyfjaval.

Endurteknar þvagfærasýkingar

Við endurteknar þvagfærasýkingar skyldi meta hvort undirliggjandi sjúkdómar sem þarfnast meðhöndlunar séu til staðar svo sem sýkingar af völdum sýkla sem ekki ræktast með hefðbundinni bakteríuræktun (t.d. klamydía), rýrnun slímhúða eftir tíðahvörf eða leggangabólgur (t.d. sveppasýkingar). Endurteknar blöðrubólgur geta einnig tengst fistlum, blöðrusigi eða leggangasigi.

Fyrirbyggjandi meðhöndlun önnur en sýklalyf

Rannsóknir hafa hvorki staðfest né útilokað að fyrirbyggjandi meðferð með **trönuþerjum** hafi áhrif á tíðni þvagfærasýkinga.(37) Sama gildir um gagnsemi *Lactobacillus* **góðgerla** (*probiotics*) í fyrirbyggjandi skyni.(38–40) Þörf er á fleiri og öflugri klínískum rannsóknum á þessu sviði.(41)

Staðbundin estrógen meðferð eftir tíðahvörf

Hrönnun slímhúða í leggöngum og í kringum þvagrás eftir tíðahvörf er ein af ástæðum þess að meðhækkandi aldri eykst hættu á þvagfærasýkingum hjá konum. Staðbundin meðferð með estrógenum bætir starfsemi slímhúða við þvagrás, þ.e. dregur úr þurrki og eflir slímhúðarvarnir. Safngreining rannsókna á fyrirbyggjandi áhrifum staðbundinnar estrógenmeðferðar á þvagfærasýkingar benti til gagnsemi slíkrar meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf.(42) Í nýlegum leiðbeiningum bandarískra og evrópskra samtaka þvagfærasjúkna er mælt með staðbundinni estrógenmeðferð hjá konum eftir tíðahvörf sem glíma við endurteknar þvagfærasýkingar.(43) Ekki hefur verið sýnt fram á að estrógentöflur til inntöku um munn dragi úr tíðni þvagfærasýkinga en vísbendingar eru um gagn af staðbundinni meðferð hjá konum sem taka estrógentöflur.

Fyrirbyggjandi meðhöndlun með sýklalyfjum

Ekki er mælt með sýklalyfjameðferð til að fyrirbyggja endurteknar þvagfærasýkingar nema í undantekningartilfellum.(44) Ein helsta ástæða þess er að með tímanum má gera ráð fyrir að sýklalyfjaónæmir stofnar nái fótfestu með tilheyrandi hættu á útbreiðslu sýklalyfjaónæmis.(45) Með auknu ónæmi verður æ erfiðara að meðhöndla sýkingar - nota þarf breiðvirkari og dýrari sýklalyf og getur reynst nauðsynlegt að gefa sýklalyf í æð. Einnig getur langtímameðferð raskað sýklaflóru og aukið líkur á sýkingum af völdum *Clostridium difficile*.

Yfirlitsgrein um áhrif **methenaminhippurats** (Haiprex) til að fyrirbyggja endurteknar þvagfærasýkingar benti til nokkurrar gagnsemi hjá sjúklingum sem hvorki höfðu sjúkdóma í þvagvegum né blöðrulömun.(46, 47) Mögulega getur methenamin komið í veg fyrir endurteknar þvagfærasýkingar hjá þessum hópi.(48, 49) Ráðlagður skammtur er 1 g tafla tvisvar sinnum á dag. Ekki hefur verið sýnt fram á gagnsemi methenamíns sem fyrirbyggjandi meðferð hjá fólki með langtíma inniliggjandi þvaglegg.

Heimildir

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):509-15.
2. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
3. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Edwards FD, Weaver AL. Urinary tract infection in women over the age of 65: is age alone a marker of complication? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(3):266-71.
4. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:64-70.
5. Urinvejsinfektioner hos ældre. Rationel farmakoterapi nr. 10, 2016. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/rationel-farmakoterapi-10-2016/urinvejsinfektioner-hos-aeldre>.
6. Albert X, Huertas I, Pereiro, II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(3):CD001209.
7. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(8):844-54.
8. Wagenlehner FM, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):97-101.
9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-84.
10. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28 Suppl 1:S42-8.
11. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1611-5.
12. Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH, Jr., Moore KH, Ulett GC. Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;346(1):1-10.
13. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(8):430-41.
14. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):616-48.
15. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, Boscia J, Levison M, Pitsakis P, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med*. 1994;120(10):827-33.
16. Nicolle LE. Urinary infections in the elderly: symptomatic or asymptomatic? *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(3-4):265-8.

17. Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med.* 1987;83(1):27-33.
18. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(3):523-38.
19. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2004;4:4.
20. Winkens R, Nelissen-Arets H, Stobberingh E. Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. *Fam Pract.* 2003;20(4):410-2.
21. Public Health England. Guidance. Urinary tract infection: diagnostic tools for primary care. Published 21 November 2007. Last updated 19 October 2020.
<https://www.gov.uk/government/publications/urinary-tract-infection-diagnosis>
22. Beveridge LA, Davey PG, Phillips G, McMurdo ME. Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clin Interv Aging.* 2011;6:173-80.
23. Medina-Bombardo D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2011;12:111.
24. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287(20):2701-10.
25. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010;11:78.
26. 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. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-63.
27. Belmin J, Hervias Y, Avellano E, Oudart O, Durand I. Reliability of sampling urine from disposable diapers in elderly incontinent women. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(11):1182-6.
28. Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):133-9.
29. Ninan S, Walton C, Barlow G. Investigation of suspected urinary tract infection in older people. *BMJ.* 2014;349:g4070.
30. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h6544.
31. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD007182.
32. Hoang P, Salbu RL. Updated Nitrofurantoin Recommendations in the Elderly: A Closer Look at the Evidence. *Consult Pharm.* 2016;31(7):381-4.
33. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2015;15:545.
34. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. European Medicines Agency. 11 March 2019. EMA/175398/2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf.

35. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(11):1055-63.
36. de Menezes Neves PDM, Coelho Ferreira BM, Mohrbacher S, Renato Chocair P, Cuvello-Neto AL. Purple urine bag syndrome: a colourful complication of urinary tract infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1215.
37. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD001321.
38. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD008772.
39. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother*. 2009;21(3):243-52.
40. Roth RS, Liden M, Huttner A. The urobiome in men and women: a clinical review. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(10):1242-8.
41. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(9):733-40.
42. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):689-90.
43. 2022 EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>.
44. Langford BJ, Brown KA, Diong C, Marchand-Austin A, Adomako K, Saedi A, et al. The Benefits and Harms of Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e782-e91.
45. Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Lanzafame P, Caciagli P, et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1655-61.
46. Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S, et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ*. 2022;376:e068229.
47. Harding C, Chadwick T, Homer T, Lecouturier J, Mossop H, Carnell S, et al. Methenamine hippurate compared with antibiotic prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections in women: the ALTAR non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(23):1-172.
48. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD003265.
49. Botros C, Lozo S, Iyer S, Warren A, Goldberg R, Tomezsko J, et al. Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(3):571-80.