

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Erregerspektrum und Resistenzmuster bei symptomatischen Harnwegsinfektionen im  
Kindesalter

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marius Hegner  
aus Trier

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>1</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b> .....	<b>3</b>
2.1    HARNWEGSINFEKTION .....	3
2.1.1    Epidemiologie .....	3
2.1.2    Ätiologie und Erregerspektrum .....	3
2.1.3    Klassifikation .....	4
2.1.4    Klinik .....	5
2.1.5    Diagnostik .....	6
2.1.6    Risikofaktoren .....	6
2.1.7    Therapie .....	7
2.1.8    Antibakterielle Langzeitprophylaxe .....	7
2.2    ERREGERSPEKTRUM .....	8
2.2.1    Geschlechtsspezifische Erregerverteilung.....	9
2.2.2    Altersspezifisches Erregerspektrum .....	10
2.2.3    Erstinfektion und Rezidiv .....	11
2.2.4    Fieber.....	12
2.2.5    Leukozyturie.....	13
2.2.6    Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe.....	13
2.2.7    Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen .....	15
2.2.8    ESBL-bildende Erreger.....	18
2.3    ANTIBAKTERIELLE RESISTENZEN .....	19
2.3.1    Grundsätze antibakterieller Therapie.....	19
2.3.2    Wirkungsweise von antibakteriellen Substanzen.....	20
2.3.3    Resistenzarten und Mechanismen.....	21
2.3.4    Allgemeine Resistenzsituation von Escherichia coli .....	23
2.3.5    Geschlechtsspezifische Resistenzsituation .....	24
2.3.6    Altersspezifische Resistenzsituation.....	25
2.3.7    Erstinfektion und Rezidiv .....	26
2.3.8    Fieber.....	28
2.3.9    Leukozyturie.....	28

2.3.10	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe.....	28
2.3.11	Resistenzsituation bei Harntraktfehlbildungen.....	31
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>34</b>
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	34
3.1.1	Zusammenstellung.....	34
3.1.2	Datenerhebung.....	35
3.2	MIKROBIOLOGISCHE URINDIAGNOSTIK.....	35
3.2.1	Uringewinnung und Lagerung.....	35
3.2.2	Bestimmung der Leukozyten.....	36
3.2.3	Hemmstofftest.....	36
3.2.4	Kultur.....	36
3.2.5	Resistenztestung.....	37
3.3	STATISTIK.....	38
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>39</b>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	39
4.1.1	Geschlechtsverteilung.....	39
4.1.2	Altersverteilung.....	39
4.1.3	Erstinfektion und Rezidiv.....	40
4.1.4	Fieber.....	41
4.1.5	Leukozyturie.....	41
4.1.6	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe.....	42
4.1.7	Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper.....	43
4.1.8	Uringewinnung.....	45
4.2	ERREGERSPEKTRUM.....	46
4.2.1	Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum.....	46
4.2.2	Altersbezogenes Erregerspektrum.....	47
4.2.3	Erstinfektion und Rezidiv.....	48
4.2.4	Fieber.....	49
4.2.5	Leukozyturie.....	51
4.2.6	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe.....	51
4.2.7	Fremdkörper und Harntraktfehlbildungen.....	54
4.2.8	ESBL-bildende Erreger.....	56
4.3	RESISTENZSITUATION VON ESCHERICHIA COLI.....	58
4.3.1	Geschlechtsspezifische Resistenzrate.....	59
4.3.2	Erstinfektion und Rezidiv.....	61
4.3.3	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe.....	62
4.3.4	Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper.....	64
4.4	MUSTERKOLLEKTIV.....	68

4.4.1	Erregerspektrum .....	68
4.4.2	Resistenzverhalten .....	68
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
5.1	ERREGERSPEKTRUM .....	71
5.1.1	Geschlechtsspezifische Erregerverteilung .....	72
5.1.2	Erstinfektion und Rezidiv .....	73
5.1.3	Fieber .....	74
5.1.4	Leukozyturie .....	75
5.1.5	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe .....	75
5.1.6	Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper .....	76
5.1.7	ESBL-bildende Erreger .....	78
5.2	ANTIBAKTERIELLE RESISTENZEN .....	80
5.2.1	Allgemeine Resistenzsituation von Escherichia coli .....	80
5.2.2	Geschlechtsspezifische Resistenzsituation .....	83
5.2.3	Erstinfektion und Rezidiv .....	84
5.2.4	Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe .....	85
5.2.5	Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper .....	86
5.3	STÄRKEN UND LIMITATIONEN .....	87
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>98</b>
8.1	ERHEBUNGSBOGEN .....	98
8.2	TABELLE ERREGERSPEKTRUM .....	100
8.3	TABELLE RESISTENZEN .....	102

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
ABS	Antibiotic Stewardship
ATCC	American Type Culture Collection
CRP	C-reaktives Protein
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
DMSA	Dimercaptosuccinic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
<i>E. coli</i>	Escherichia coli
EAU	European Association of Urology
ESBL	Extended Spectrum $\beta$ -Lactamasen
HWI	Harnwegsinfektion
i.v.	intra venös
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
JGU	Johannes Gutenberg Universität
KI	Konfidenzintervall
MCU	Miktionszystourethrogramm
mg/l	Milligramm pro Liter
MHK	Mittlere Hemmkonzentration
ml	Milliliter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PBP2a	Penicillinbindeprotein 2a
PCT	Procalcitonin
PNI	perinatologische Intensivmedizin
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
spp.	Spezies
TMP/SMX	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)
TSN	The Surveillance Network
VUR	vesikourethraler Reflux
$\mu$ l	Mikroliter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angriffspunkte von Antibiotika (Quelle: Lüllmann, H. (2010). Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, Thieme [57]) .....	21
Abbildung 2: Altersgruppen aufgeteilt nach dem Geschlecht.....	40
Abbildung 3: Fehlbildungen der Harnwege bezogen auf das Geschlecht.....	43
Abbildung 4: Verteilung der Fehlbildungen der Harnwege nach Geschlecht .....	44
Abbildung 5: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum .....	47
Abbildung 6: Altersbezogene Verteilung der Erreger .....	48
Abbildung 7: Erregerspektrum bei Erstinfektion und Rezidiv .....	49
Abbildung 8: Erregerspektrum bezogen auf die Temperatur .....	50
Abbildung 9: Erregerspektrum bei Leukozyturie .....	51
Abbildung 10: Antibakterielle Therapie binnen der letzten vier Wochen .....	52
Abbildung 11: Erregerspektrum unter antibakterieller Langzeitprophylaxe .....	53
Abbildung 12: Erregerspektrum bei Fremdkörpern in den ableitenden Harnwegen .	54
Abbildung 13: Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen.....	55
Abbildung 14: Erregerspektrum bei Blasenfunktionsstörungen .....	56
Abbildung 15: ESBL-bildende Erreger .....	57
Abbildung 16: Resistenzraten aller Erreger.....	59
Abbildung 17: Geschlechtsspezifische Resistenzsituation.....	60
Abbildung 18: Resistenzrate bei Erstinfektion und Rezidiv .....	62
Abbildung 19: Resistenzrate bei antibakterieller Vorbehandlung und Langzeitprophylaxe .....	64
Abbildung 20: Resistenzrate bei Harnwegsfremdkörpern .....	65
Abbildung 21: Resistenzrate bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege.....	66
Abbildung 22: Resistenzrate bei Blasenfunktionsstörungen .....	67
Abbildung 23: Erregerspektrum innerhalb des Musterkollektivs .....	69
Abbildung 24: Resistenzverhalten innerhalb des Musterkollektivs.....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationsmöglichkeiten von Harnwegsinfektionen nach Beetz et al. 2007 [2] .....	4
Tabelle 2: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum der aktuellen Literatur.....	10
Tabelle 3: Übersicht der Resistenzlage von <i>E. coli</i> .....	33
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	35
Tabelle 5: Mikrobiologische Keimzahlen .....	37
Tabelle 6: Verteilung innerhalb des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin.....	39
Tabelle 7: Aufteilung der Fälle nach Altersgruppen .....	40
Tabelle 8: Verteilung zwischen Erstinfektion und Rezidiv .....	41
Tabelle 9: Temperatur zum Aufnahmezeitpunkt .....	41
Tabelle 10: Leukozyturie .....	41
Tabelle 11: antibakterielle Vorbehandlung .....	42
Tabelle 12: antibakterielle Langzeitprophylaxe .....	42
Tabelle 13: Substanzen zur Langzeitprophylaxe .....	42
Tabelle 14: Harntraktfehlbildungen .....	43
Tabelle 15: Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege.....	44
Tabelle 16: Art der Probengewinnung.....	45
Tabelle 17: Erregerspektrum.....	46
Tabelle 18: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum .....	47
Tabelle 19: Altersbezogene Verteilung der Erreger [%].....	48
Tabelle 20: Erregerspektrum bei Erstinfektion und Rezidiv .....	49
Tabelle 21: Erregerspektrum bezogen auf die Temperatur.....	50
Tabelle 22: Erregerspektrum bei Leukozyturie.....	51
Tabelle 23: Antibakterielle Therapie binnen der letzten vier Wochen .....	52
Tabelle 24: Erregerspektrum unter antibakterieller Langzeitprophylaxe .....	53
Tabelle 25: Erregerspektrum bei Fremdkörpern in den ableitenden Harnwegen.....	54
Tabelle 26: Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen.....	55
Tabelle 27: Erregerspektrum bei Blasenfunktionsstörungen.....	56
Tabelle 28: Resistenzen von <i>Escherichia coli</i> .....	59
Tabelle 29: Geschlechtsspezifische Resistenzsituation.....	60

Tabelle 30: Resistenzrate bei Erstinfektion und Rezidiv .....	61
Tabelle 31: Resistenzrate bei antibakterieller Vorbehandlung .....	63
Tabelle 32: Resistenzrate bei antibakterieller Langzeitprophylaxe .....	63
Tabelle 33: Resistenzrate bei Harnwegsfremdkörpern .....	65
Tabelle 34: Resistenzrate bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege .....	66
Tabelle 35: Resistenzrate bei Blasenfunktionsstörungen .....	67
Tabelle 36: Resistenzverhalten innerhalb des Musterkollektivs .....	69

# 1 Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Die kindliche Harnwegsinfektion (HWI) gehört zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten. Man geht davon aus, dass etwa 7 Prozent aller Mädchen und 2 Prozent aller Jungen innerhalb der ersten sechs Lebensjahre an mindestens einer symptomatischen HWI erkranken [1]. Eine Pyelonephritis kann durch Narbenbildung zur permanenten Schädigung des Nierenparenchyms führen [2]. Dieses Risiko steigt, wenn es zu rezidivierenden Ereignissen einer Pyelonephritis kommt oder die Therapie verzögert begonnen wird. Es sollte also das Ziel sein, eine zügige Diagnose zu stellen und möglichst frühzeitig eine kalkulierte antibakterielle Therapie zu beginnen, um bleibende Nierenschädigungen zu verhindern.

Bei der Einleitung dieser kalkulierten antibakteriellen Therapie sollten einige Faktoren Beachtung finden. Zum einen sollte sich die Wahl der Substanz am Alter der Patienten, am Schweregrad der Infektion sowie am Vorhandensein von verkomplizierenden Faktoren orientieren, zum anderen sollten bereits beim Beginn der kalkulierten Therapie das zu erwartende Erregerspektrum sowie die regionale Resistenzlage in die Therapieplanung mit einfließen. Besonders diese letzten beiden Informationen sind für den Kliniker nicht immer verfügbar. Die in vielen Regionen der Welt zunehmende Resistenzentwicklung stellt eine beunruhigende Entwicklung dar. Vor allem unter dem Aspekt der beschränkten Neuentwicklung antibakterieller Substanzen ist daher ein umsichtiger und geeigneter Umgang mit den bestehenden Substanzen zu fordern [3]. In einer Zeit zunehmender bakterieller Resistenzen stellt die Kenntnis der regionalen Resistenzsituation also einen entscheidenden Faktor für eine zielgerichtete und erfolgreiche kalkulierte Behandlung dar. Aktuelle Leitlinien fordern daher, dass der Kliniker die Wahl der antibakteriellen Substanz anhand der lokalen Resistenzsituation (sofern vorhanden) treffen sollte [4].

Die Zielsetzungen dieser Arbeit waren, die typische Erregerverteilung bei kindlicher HWI darzustellen und zu prüfen, ob diese typische Verteilung auch auf ein Zentrum mit nephrologischem Schwerpunkt zutrifft. Des Weiteren sollte eine Resistenzstatistik für das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz erstellt werden. Diese beiden Punkte sollen zum einen eine Hilfestellung bei der Wahl einer geeigneten Substanz zur kalkulierten antibakteriellen Therapie geben, zum anderen soll überprüft werden, ob aktuelle Therapieempfehlungen im Zeitalter zunehmender bakterieller Resistenzen nach wie vor ihre Gültigkeit besitzen und in

der klinischen Praxis weiter Anwendung finden können. Dabei legt diese Arbeit besonderen Wert darauf, das Erregerspektrum sowie die bakteriellen Resistenzen in Verbindung mit klinischen Faktoren zu betrachten. Dies bedeutet, dass klinische Faktoren identifiziert werden sollen, die zu einer Veränderung der zu erwartenden Resistenzen oder der Erregerverteilungen führen. Auch hier soll die Kenntnis klinischer Risikofaktoren dem Kliniker dabei helfen, frühzeitig eine Anpassung seiner antibakteriellen Therapie vorzunehmen beziehungsweise gleich zu Beginn seiner Therapie ein alternatives Therapiekonzept zu wählen.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Harnwegsinfektion**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Die HWI gehört zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten im Kindeshalter [5]. Etwa 3–5 Prozent aller Mädchen und 1 Prozent aller Jungen erkranken an einer symptomatischen HWI [6]. Am häufigsten wird diese in den ersten Lebensjahren beschrieben. Genaue Kenntnisse der altersspezifischen oder auch geschlechtsspezifischen Prävalenz können dem Kliniker als Hilfestellung dienen, Kinder zu identifizieren, die von einer erweiterten Urindiagnostik profitieren.

Während der ersten sechs Lebensmonate findet sich eine HWI häufiger bei Jungen als bei Mädchen; danach liegt das Geschlechtsverhältnis ungefähr bei 9:1 (Mädchen gegenüber Jungen) [2, 6, 7]. Die Umkehr der Geschlechtsverhältnisse kann durch zwei Ansätze erklärt werden. Zum einen ist die weibliche Harnröhre kürzer, was die Aszension von Mikroorganismen in die Harnblase erleichtert. Zum anderen liegt die Öffnung der weiblichen Urethra anatomisch in enger Beziehung zu Vagina und After, die eine starke bakterielle Kolonisation aufweisen [8]. Laut Freedman et al. durchleben etwa 7 Prozent aller Mädchen und 2 Prozent aller Jungen innerhalb der ersten sechs Lebensjahre mindestens eine symptomatische HWI [5]. Ungefähr ein Drittel der Kinder durchlaufen ein Rezidiv. Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ist in den ersten zwei bis drei Monaten nach der HWI am größten und sinkt, je länger das infektionsfreie Intervall andauert [9]. Die höchste Prävalenz bei Jungen wird in der Altersgruppe bis drei Monate beschrieben. Die Prävalenz einer HWI bei Mädchen zwischen 0–3 Monaten, 3–6 Monaten, 6–12 Monaten und >12 Monate wird mit 7,5 Prozent, 5,7 Prozent, 8,3 Prozent und 2,1 Prozent angegeben [10]. In einer großen Metaanalyse wurde die Gesamtprävalenz einer HWI bei Kindern mit Fieber im Alter zwischen 0 und 24 Monaten mit 7 Prozent angegeben (Mädchen 7,3 Prozent und Jungen 8,0 Prozent). In der Gruppe der älteren Kinder betrug die Gesamtprävalenz 7,8 Prozent [10].

#### **2.1.2 Ätiologie und Erregerspektrum**

Urin zählt grundsätzlich zu den sterilen Körperflüssigkeiten. Der distale Harnröhrenabschnitt besitzt eine physiologische bakterielle Flora, die unter normalen Umständen zu keiner HWI führt [11]. Zu dieser Flora gehören Staphylococcus

epidermidis, vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Korynebakterien, Propionibakterien, anaerobe Kokken, Bacteroides spp. und Mycoplasma spp. [11]. Kontaminationen des Urogenitaltraktes durch die Darmflora bleiben häufig asymptomatisch, da diese Bakterien zügig durch die Miktion aus der Harnröhre entfernt werden. Sie können allerdings auch zu einer HWI führen, wenn es sich um einen virulenten Erreger handelt oder das Kind immunsupprimiert ist [7]. Des Weiteren können Manipulationen im Bereich der Harnröhre die Kolonisation mit Mikroorganismen fördern [8].

Bei nahezu jeder HWI handelt es sich um eine aufsteigende Infektion. Hämatogene Infektionen – wie sie beispielsweise im Rahmen einer Endokarditis entstehen können – sind sehr selten. Die Bakterien stammen hauptsächlich aus dem Perineum und bei nicht beschnittenen Jungen aus dem Präputium [6].

Typische Erreger einer HWI finden sich vor allem im gramnegativen Bereich. Die prozentualen Angaben zu Erregerhäufigkeiten variieren in der Literatur; es lässt sich allerdings ein klarer Trend in der Häufigkeit der einzelnen bakteriellen Spezies erkennen. In Abschnitt 2.2 wird näher auf das Erregerspektrum und den Nutzen dieser Kenntnis eingegangen.

### 2.1.3 Klassifikation

Als HWI bezeichnet man im Allgemeinen eine durch bakterielle Erreger ausgelöste Infektion im Bereich der ableitenden Harnwege. Diese kann anhand ihrer Lokalisation, der vorherrschenden Klinik sowie der Anwesenheit von verkomplizierenden Faktoren weiter klassifiziert werden. Eine gebräuchliche Einteilung zeigt Tabelle 1.

Nach Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zystitis</li> <li>• Pyelonephritis</li> </ul>
Nach der Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatische Bakteriurie (nur isolierte Bakteriurie)</li> <li>• Asymptomatische Harnwegsinfektion (asymptomatische Bakteriurie und Leukozyturie)</li> <li>• Symptomatische Harnwegsinfektion (afebril/febril)</li> </ul>
Nach Komplikationsmöglichkeiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unkomplizierte Harnwegsinfektion: normaler Harntrakt, normale Blasenfunktion, normale Nierenfunktion, Immunkompetenz</li> <li>• Komplizierte Harnwegsinfektion</li> </ul>

**Tabelle 1: Klassifikationsmöglichkeiten von Harnwegsinfektionen nach Beetz et al. 2007 [2]**

Die Ausbreitung der Entzündung spielt für die Höhenlokalisation eine entscheidende Rolle. Bei einer Zystitis wird lediglich die Harnblase von Bakterien besiedelt. Bei einer Pyelonephritis hingegen steigen diese Erreger bis in das Nierenparenchym auf. Beide Krankheitsbilder, im Besonderen die Pyelonephritis, gehen in der Regel mit klinischen Symptomen einher, sodass man bei einem positiven mikrobiologischen Erregernachweis und dem Nachweis einer Leukozyturie von einer symptomatischen HWI sprechen kann. Eine asymptomatische HWI liegt vor, wenn die typischen klinischen Zeichen fehlen. Fehlt ebenfalls der Nachweis einer Leukozyturie spricht man von einer asymptomatischen Bakteriurie. Abhängig davon, ob verkomplizierende Faktoren vorliegen oder nicht, kann die HWI weiter in eine unkomplizierte oder komplizierte Infektion eingeteilt werden. Bei der unkomplizierten HWI liegt ein normaler Urogenitaltrakt ohne strukturelle oder funktionelle Anomalien vor. Komplizierende Faktoren sind beispielsweise ein vesikoureteraler Reflux (VUR), Harnabflussstörungen, Harnwegskonkremente, Blasenfunktionsstörungen oder Fremdkörper [2]. In der Gruppe der Säuglinge trifft die in Tabelle 1 beschriebene Klassifikation nicht voll zu und sollte erweitert werden. Säuglinge entwickeln sehr häufig eine Urosepsis, sodass eine HWI in dieser Altersklasse stets als kompliziert betrachtet werden sollte.

#### **2.1.4 Klinik**

Die klinische Symptomatik stellt neben der Leukozyturie und Bakteriurie eine der drei Hauptsäulen zur Diagnose einer HWI dar. Die Schwierigkeit besteht darin, dass sich die Symptome innerhalb der einzelnen Altersgruppe sehr unterschiedlich präsentieren. Neugeborene fallen häufig mit Trinkschwäche, Gewichtsverlust und Reizbarkeit auf [6]. Fieber fehlt in dieser Altersgruppe häufig. Bei Säuglingen hingegen stellt Fieber oft das einzige Symptom dar. Selten kommt es bei Säuglingen zu Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen. Die Gesamtprävalenz einer HWI bei Kindern mit unklarem Fieber wird in der Literatur mit 5 Prozent angegeben [12]. Ab dem Kleinkindalter können die Beschwerden besser lokalisiert werden. Die Kinder geben Brennen oder Schmerzen während der Miktion an. Eine Pollakisurie und ein erneutes Einnässen nach erlernter Blasenkontrolle sollten den Verdacht ebenfalls auf eine HWI lenken [2]. Pyelonephritische Schmerzen werden von Kleinkindern oft im Bauch angegeben; ab einem Alter von ungefähr vier Jahren gelingt die Beschreibung eines Flankenschmerzes [2]. Eine Pyelonephritis geht häufig mit Fieber  $\geq 38,5$  °C sowie beidseitig lokalisierten Flankenschmerzen einher [2]. Eine klinische

Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis kann mitunter sehr anspruchsvoll, teilweise aber auch nicht sicher möglich sein. Zur Höhenlokalisierung werden daher neben der Symptomatik auch weitere diagnostische Parameter einbezogen.

### **2.1.5 Diagnostik**

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung ist die mikrobiologische Untersuchung des Urins als Basisdiagnostik anzusehen. Diese sollte vor Einleitung einer kalkulierten Therapie erfolgen [4]. Entscheidend im Rahmen der Urindiagnostik ist die Art und Weise der Uringewinnung. Bei Kindern mit Blasenkontrolle kann diese als Mittelstrahlurin erfolgen [13]. Besteht keine ausreichende Kontrolle über die Miktion, sollte der Urin in Form einer Blasenpunktion oder als Katheterurin gewonnen werden [2, 4, 13]. Diese beiden Methoden werden in den aktuellen AAP (American Academy of Pediatrics) Guidelines als „Goldstandard“ angesehen [4]. Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) nennen die Blasenpunktion als die sensitivste Methode [13]. Die NICE-Guidelines (National Institute for Health and Care Excellence) beschreiben als Methode der Wahl den Clean Catch Urin [14]. Ein Beutelurin eignet sich aufgrund der hohen Kontaminationsrate nicht zur mikrobiologischen Diagnostik. Er sollte nur bei erstem Verdacht auf eine HWI genutzt werden und bei Auffälligkeiten eine anschließende Uringewinnung durch Blasenpunktion oder Katheterurin nach sich ziehen [2].

Als Hinweise für eine Pyelonephritis haben sich ein C-reaktives Protein (CRP)  $\geq 20\text{mg/l}$ , Fieber  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ , eine Leukozytose mit Linksverschiebung im Blutbild, das Vorhandensein von Leukozytenzylindern in der Mikroskopie, ein vergrößertes Nierenvolumen und ein erhöhtes Procalcitonin (PCT) etabliert [2]. Nach Angaben von Leroy et al. stellt das Procalcitonin den Messwert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität dar [15]. Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik kommen verschiedene Verfahren, wie beispielsweise die Sonografie, die Blasenfunktionsdiagnostik sowie die Refluxprüfung zum Einsatz.

### **2.1.6 Risikofaktoren**

Die AAP empfiehlt in ihren Leitlinien von 2011 nicht mehr die Urintestung aller Kinder mit unklarem Fieber. Vielmehr sollte der Kliniker aufgrund von Risikofaktoren eine Einschätzung treffen, ob das Vorliegen einer HWI wahrscheinlich oder eher unwahrscheinlich ist. Diese Risikofaktoren unterscheiden sich deutlich in Abhängigkeit vom Patientenalter [16]. Umstände, die ein Kind empfänglicher für die

Ausbildung oder das Wiederkehren einer HWI machen, beruhen auf mikrobiellen Virulenzfaktoren und patientenabhängigen Faktoren. Zu den patientenabhängigen Faktoren zählen anatomische Anomalien des Urogenitaltrakts, ein vesikoureteraler Reflux und eine Beeinträchtigung der zellulären Immunantwort gegenüber uropathogenen Bakterien [17].

### **2.1.7 Therapie**

Die Therapie einer bakteriellen Infektion der Harnwege verfolgt mehrere Ziele. Zum einen soll die akute Infektion kontrolliert werden, zum anderen sollen Komplikationen verhindert sowie die Wahrscheinlichkeit von Narben des Nierenparenchyms reduziert werden [4, 18]. Die Applikationsform soll von dem behandelnden Arzt nach praktischen Erwägungen festgelegt werden. Laut Strohmeier et al. ist die orale Therapie hierbei der parenteralen Therapie gleichzustellen [18]. Die Substanzgruppe soll anhand des zu erwartenden Erregerspektrums und der regionalen Resistenzverhältnisse ausgewählt werden [4]. Eine Anpassung dieser kann erfolgen, wenn die mikrobiologische Urinkultur und Resistenzbestimmung vorliegt. Die Dauer der Therapie wird in den aktuellen AAP Leitlinien mit sieben bis vierzehn Tagen angegeben [4]. Die NICE-Guidelines geben einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen vor [14].

### **2.1.8 Antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Trotz schlechter Studienlage sowie kontroverser Ergebnisse innerhalb der aktuellen Literatur, gilt eine antibakterielle Infektionsprophylaxe bei bestimmten Risikogruppen nach wie vor als zeitgemäß [19-23]. Ihr Hauptziel ist es, rezidivierende Pyelonephritiden und damit einhergehende Parenchymnarben zu verhindern [9]. Die Auswahl der Patienten sollte kritisch geprüft werden und eine Prophylaxe nur bei Patienten erfolgen, die einer Risikogruppe zugeordnet werden. Als Risikogruppen gelten Säuglinge und Kleinkinder mit einem höhergradigen VUR, rezidivierenden Pyelonephritiden oder höhergradigen Harntransportstörungen [9].

Die Empfehlung zu einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe bei Kindern mit dilatierendem VUR Grad III–V wird unter anderem durch eine prospektive, randomisierte Studie von Brandström et al. unterstützt [24]. In dieser Arbeit wurden innerhalb eines sechsjährigen Beobachtungszeitraumes 203 Kinder im Alter zwischen null und zwei Jahren mit VUR Grad III–V betrachtet. Ein Teil der Kinder erhielt eine antibakterielle Langzeitprophylaxe, ein anderer eine endoskopische Refluxkorrektur und ein dritter Teil wurde lediglich beobachtet. Ein Rezidiv stellte sich

bei 19 Prozent der Kinder, die eine antibakterielle Dauerprophylaxe erhielten, ein. Demgegenüber lag die Rate an Rezidiven nach endoskopischer Intervention bei 23 Prozent. Bei den Kindern, die lediglich unter Beobachtung standen, ereigneten sich in 57 Prozent der Fälle Rezidive. Eine neue Narbenbildung des Nierenparenchyms fand sich bei keinem aus der Gruppe mit antibakterieller Langzeitprophylaxe. Die meisten Parenchymnarben entstanden in der Gruppe der Kinder ohne Therapie. Ebenfalls zeigte sich hinsichtlich der Rezidive und Parenchymnarben eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts [24].

Nitrofurantoin und Trimethoprim (TMP) gelten heute als Mittel der ersten Wahl für die antibakterielle Prophylaxe einer HWI im Kindesalter. Sie werden üblicherweise einmal täglich verabreicht. Bei Unverträglichkeit oder einer HWI in den ersten Lebenswochen wird auf orale Cephalosporine in niedriger Dosierung zurückgegriffen (zum Beispiel Cefaclor) [2].

Treten unter adäquater antibakterieller Prophylaxe erneute Infektionen auf, so spricht man von Durchbruchinfektionen. Diese Durchbruchinfektionen werden in 25 Prozent der Fälle von resistenten Bakterien verursacht [25]. Montini et al. konnten in ihrer Arbeit herausstellen, dass unter antibakterieller Prophylaxe in vielen Fällen resistente Keime für ein Rezidiv verantwortlich waren. Bei Patienten, bei denen auf eine Dauerprophylaxe verzichtet wurde, wurde die HWI meist durch Erreger ausgelöst, die auf die herkömmlichen Antibiotika sensibel waren [26].

## **2.2 Erregerspektrum**

Viele Artikel und auch die aktuellen AAP-Guidelines betonen, wie wichtig es für den Kliniker ist, das regional zu erwartende Erregerspektrum und die Resistenzverhältnisse zu kennen. Diese Kenntnis kann von den behandelnden Klinikern – noch vor mikrobiologischem Erregernachweis – genutzt werden, um eine effektive kalkulierte antibakterielle Therapie zu initiieren. Die Notwendigkeit dieser effektiven zielgerichteten Behandlung wurde bereits mehrfach im Rahmen dieser Arbeit betont. In den folgenden Abschnitten werden klinische Faktoren benannt, die einen Einfluss auf das Erregerspektrum ausüben und dieses verändern.

In allen betrachteten Arbeiten war *Escherichia coli* (*E. coli*) der am häufigsten nachgewiesene Erreger einer HWI im Kindesalter. Die prozentualen Angaben reichen von 54 – 89,9 Prozent [1, 27-39]. Bei allen anderen Erregern schwanken die prozentualen Angaben innerhalb der aktuellen Literatur deutlich. So finden sich

Klebsiella spp. in 2,1–17,2 Prozent der Fälle als Auslöser [27-39], Proteus spp. in 4–15 Prozent der Fälle [27-33, 36-39], Enterococcus spp. in 2–22 Prozent der Fälle [27-39] und Pseudomonas spp. in 1,4–9 Prozent der Fälle [27-29, 31-33, 35, 36, 39].

### 2.2.1 Geschlechtsspezifische Erregerverteilung

Der folgende Abschnitt soll eine Übersicht der aktuellen Literatur liefern und aufzeigen, wie sich das Erregerspektrum zwischen beiden Geschlechtern unterscheidet.

Edlin et. al. konnten in ihrer Arbeit *E. coli* Isolate bei 50 Prozent der männlichen und 83 Prozent der weiblichen Patienten nachweisen. Alle anderen Erreger fanden sich hingegen häufiger bei den männlichen Patienten. So wurden 17 Prozent der HWI bei den männlichen Patienten durch Enterococcus spp. ausgelöst (5 Prozent bei den Mädchen), 11 Prozent durch Proteus spp. (4 Prozent bei den Mädchen), 10 Prozent durch Klebsiella spp. (4 Prozent bei den Mädchen), 7 Prozent durch Pseudomonas spp. (2 Prozent bei den Mädchen) und 5 Prozent durch Enterobacter spp. (1 Prozent bei den Mädchen). Diese Unterschiede waren alle signifikant ( $p < 0,001$ ) [1]. Ähnliche Ergebnisse liefert auch die Arbeit von Gaspari et. al., in der 55,9 Prozent der männlichen und 83,5 Prozent der weiblichen Patienten *E. coli* Infektionen aufwiesen. Alle anderen oben genannten Erreger fanden sich auch bei Gaspari et al. häufiger bei den männlichen Patienten [30].

Lutter et al. gaben das relative Risiko (RR) einer nicht-*E. coli* Infektion bei männlichen Patienten gegenüber weiblichen mit 2,5 an (95% KI 1,5–4,3;  $p < 0,001$ ). In ihrer Arbeit konnte bei 91 Prozent der Mädchen *E. coli* als Auslöser der HWI identifiziert werden, bei den Jungen nur in 76 Prozent der Fälle [35]. Auch in der Arbeit von Marcus et al. stellte das männliche Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für eine nicht-*E. coli* Infektion dar (OR 3,0; 95% KI 1,52–5,78) [36].

In der Arbeit von Anatoliotaki et al. war *E. coli* in 86 Prozent der Fälle der auslösende Erreger einer HWI bei Mädchen. Bei den männlichen Patienten betrug die Rate an *E. coli* Infektionen 69,5 Prozent (OR 2,69; 95% KI 1,46–4,97;  $p < 0,005$ ). Bei den männlichen Patienten konnten häufiger Klebsiellen (13,3 Prozent gegenüber 5,1 Prozent bei den Mädchen) und Proteus spp. (8,6 Prozent gegenüber 1,3 Prozent bei den Mädchen) gefunden werden. Auch diese Unterschiede waren signifikant [27].

Auch in der Studie von Prelog et al. war *E. coli* bei beiden Geschlechtern der am häufigsten isolierte Erreger. 74,2 Prozent aller HWI bei den Mädchen wurden durch

uropathogene *E. coli* verursacht, bei den Jungen war dies in 53,4 Prozent der Fälle der Fall ( $p < 0,001$ ). Mit Ausnahme von *Klebsiella* spp. kamen in dieser Arbeit alle anderen Erreger häufiger bei männlichen Patienten vor. Bei den Jungen waren *Enterococcus* spp. die zweitstärkste Gruppe (13,7 Prozent), gefolgt von *Proteus* spp. (8,4 Prozent) und *Pseudomonas* spp. (8 Prozent) [39].

Die höchste Rate an *E. coli* Infektionen bei Mädchen wurde von Swerkersson et al. beschrieben. 96 Prozent aller HWI wurden durch *E. coli* verursacht. Bei den männlichen Patienten betrug die Rate an *E. coli* Infektionen 89 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Als zweithäufigster Erreger – bei beiden Geschlechtern – waren *Klebsiella* spp. Auslöser der HWI. Es bleibt zu erwähnen, dass bei Swekersson et al. lediglich Kinder mit erster symptomatischer HWI und ohne Fehlbildungen der ableitenden Harnwege in die Studie aufgenommen wurden und es sich daher um ein stark selektiertes Patientenkollektiv handelte [40].

Tabelle 2 bietet eine kurze Übersicht hinsichtlich des geschlechtsspezifischen Erregerspektrums, wie es in der aktuellen Literatur angegeben wird.

	<i>E. coli</i>		<i>Proteus</i> spp.		<i>Klebsiella</i> spp.	
	♂ [%]	♀ [%]	♂ [%]	♀ [%]	♂ [%]	♀ [%]
Edlin et al.	50	83	11	4	10	4
Gaspari et al.	55,9	83,5	10,3	3,6	10,7	4,7
Anatoliotaki et al.	69,5	86	8,6	1,3	13,3	5,1
Prelog et al.	53,4	74,2	8,4	4,9	4,6	6,7

	<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Enterokokken</i> spp.		<i>Pseudomonas</i> spp.	
	♂ [%]	♀ [%]	♂ [%]	♀ [%]	♂ [%]	♀ [%]
Edlin et al.	5	1	17	5	7	2
Gaspari et al.	2,8	1	19,8	6,9	-	-
Anatoliotaki et al.	-	-	1	2,5	2,9	0,6
Prelog et al.	3,4	0,9	13,7	6,7	8	3,9

Tabelle 2: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum der aktuellen Literatur

### 2.2.2 Altersspezifisches Erregerspektrum

Prelog et al. teilten in ihrer Arbeit die Studienpopulation in zwei Gruppen auf. Die eine Gruppe umfasste Kinder die jünger als 25 Monate waren, die zweite Gruppe enthielt alle Kinder in einem Alter über 25 Monaten. In der Arbeit fiel auf, dass es bei Mädchen unter 25 Monaten häufiger zu *Klebsiella* Infektionen kam (13,6 Prozent) als bei Jungen im gleichen Alter (2,7 Prozent) ( $p < 0,001$ ). Bei den männlichen Patienten

unter 25 Monaten konnten hingegen häufiger Pseudomonas Infektionen (8 Prozent) als bei Mädchen (0,9 Prozent) gefunden werden ( $p=0,009$ ). Waren die männlichen Patienten älter als 25 Monate, fanden sich signifikant häufiger Infektionen mit Enterococcus spp., Proteus spp. und Staphylococcus spp. als bei den Mädchen. Bei den weiblichen Patienten dieser Altersgruppe fanden sich hingegen signifikant häufiger Infektionen mit *E. coli* (75,8 Prozent) als bei den männlichen Patienten (41,1 Prozent) ( $p<0,0001$ ) [39].

Edlin et al. beschrieben in Ihrer Arbeit Unterschiede im Erregerspektrum bezogen auf Alter und Geschlecht. *E. coli* Infektionen fanden sich in allen Altersgruppen häufiger bei den weiblichen als bei den männlichen Patienten ( $p<0,0001$ ). Die höchste Rate an *E. coli* Infektionen fiel bei Jungen in einem Alter unter zwei Jahren (59 Prozent) und bei Mädchen zwischen sechs und zwölf Jahren (88 Prozent) auf. Alle anderen Erreger fanden sich dagegen – in allen Altersgruppen – häufiger bei den männlichen Patienten. Enterobacter spp. wurden am häufigsten bei männlichen Patienten zwischen sechs und siebzehn Jahren (6 Prozent) isoliert, Enterococcus spp. am häufigsten bei männlichen Patienten zwischen zwei und zwölf Jahren (19 Prozent). Bei den männlichen Jugendlichen (dreizehn bis siebzehn Jahre) fanden sich häufig Klebsiella spp. (17 Prozent) und Pseudomonas spp. (14 Prozent) als Auslöser der HWI. Proteus spp. wurden am häufigsten bei den Jungen zwischen zwei und fünf Jahren als Auslöser der HWI gefunden (24 Prozent). Bei den Mädchen, die jünger als fünf Jahre waren machten Enterococcus spp. die zweithäufigsten Erreger aus (8 Prozent). Zwischen sechs und zwölf Jahren wurden neben *E. coli* Infektionen häufig Enterococcus spp. (4 Prozent) und Klebsiella spp. (4 Prozent) gefunden. Klebsiella spp. waren ebenfalls die zweithäufigsten Erreger bei den jugendlichen Mädchen (5 Prozent) [1].

### **2.2.3 Erstinfektion und Rezidiv**

Bei der Betrachtung des Erregerspektrums ist es wichtig, zu unterscheiden, ob es sich bei der Infektion um eine erste symptomatische HWI handelt oder um eine Rezidiv- oder Reinfektion. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass bei Rezidiv- oder Reinfektionen die Rate an nicht-*E. coli* Infektionen zunahm [28, 35, 39, 41, 42]. Besonders häufig fanden sich bei Rezidiv- oder Reinfektionen Pseudomonas spp. als auslösende Erreger [28, 41, 42].

Lutter et al. fand geringere Raten an *E. coli* Infektionen, wenn die Kinder bereits im Vorfeld eine HWI durchgemacht hatten. So waren bei Kindern, die in der Anamnese

bereits eine Episode einer HWI hatten, *E. coli* in 74 Prozent der Fälle der Auslöser der Infektion. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Kinder, die in ihrer Vorgeschichte bereits eine symptomatische HWI durchgemacht haben, ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für eine nicht-*E. coli* Infektion bei ihrer nächsten HWI haben (95 % KI 1,6-4,7,  $p < 0,001$ ) [35].

Prelog et al. beschrieben in ihrer Arbeit ebenfalls Unterschiede zwischen Kindern mit einer Erstinfektion und Kindern mit einer Rezidiv- oder Reinfektion. In dieser Studie wurden erhöhte Infektionsraten mit *Enterococcus* spp. und *Enterobacter* spp. bei Kindern mit Rezidiv gefunden. Bei einer Erstinfektion hingegen handelte es sich bei Mädchen häufiger um eine *E. coli* Infektion (87,9 Prozent gegenüber 75,1 Prozent bei Jungen) und bei Jungen häufiger um *Pseudomonas* spp. Infektionen (6,3 Prozent gegenüber 0 Prozent bei den Mädchen) [39].

Marcus et al. betrachteten die Rate an *Pseudomonas* spp. Infektionen bei Kindern mit ambulant erworbener HWI. *Pseudomonas* spp. waren in 8 Prozent ( $n=28$ ) der Fälle für die HWI verantwortlich. Von diesen 28 Kindern hatten 89,3 Prozent ( $n=25$ ) bereits im Vorfeld eine HWI durchgemacht. Bei den restlichen 323 Kindern, die zu der Gruppe der nicht - *Pseudomonas* Infektionen gerechnet wurden, war dies lediglich bei 15,8 Prozent ( $n=51$ ) der Fall ( $p < 0,001$ ; OR 44,4) [41]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Arbeit von Bitsori et al. aus dem Jahr 2012. Durchlebten die Kinder eine HWI mit *Pseudomonas* spp. fanden sich in 57,1 Prozent der Fälle vorherige Episoden einer HWI in der Anamnese. Innerhalb der Gruppe der *E. coli* Infektionen war dies nur bei 10 Prozent der Kinder der Fall ( $p < 0,001$ ) [28].

Laut Sakran et al. fanden sich häufiger *E. coli* Infektionen bei einer ersten symptomatischen HWI (80,5 Prozent gegenüber 74,5 Prozent). Kam es bei den Kindern zu einer erneuten HWI, so konnte signifikant häufiger *Pseudomonas* spp. als Auslöser der Infektion nachgewiesen werden (7,5 Prozent gegenüber 1,5 Prozent;  $p=0,002$ ) [42].

#### **2.2.4 Fieber**

Wir konnten drei Arbeiten identifizieren, die einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Körpertemperatur und dem Erregerspektrum beschrieben.

Marcus et al. publizierten 2005 eine Arbeit, die das Keimspektrum und die Resistenzlage bei Kindern mit ambulant erworbener HWI beschrieb. Diese Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass die bei Aufnahme gemessenen Temperaturen in der *E.*

*coli* Gruppe höher waren als in der nicht-*E. coli* Gruppe (38,9°C gegenüber 38,2 °C;  $p < 0,001$ ) [36]. Im Jahr 2008 veröffentlichten Marcus et al. eine weitere Arbeit, die sich näher mit *Pseudomonas* spp. assoziierter HWI beschäftigte. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit *Pseudomonas* spp. Infektion fanden sich niedrigere Temperaturen bei Klinikaufnahme als bei den Kindern, deren HWI durch einen anderen Erreger ausgelöst wurde (38,2 °C gegenüber 39,0 °C;  $p < 0,001$ ) [41].

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien wurden 2012 in einer Arbeit von Bitsori et al. bestätigt. In dieser Studie hatten 77,1 Prozent der Kinder mit einer *Pseudomonas* Infektion zum Aufnahmezeitpunkt Fieber. In der Gruppe der Kinder mit *E. coli* Infektionen waren dies 91,4 Prozent [28].

### **2.2.5 Leukozyturie**

Auch bezüglich des Einflusses einer Leukozyturie auf die Verteilung der Erreger gibt es der eigenen Kenntnis nach kaum Daten. Lediglich in der Arbeit von Marcus et al. wurde ein Zusammenhang zwischen dem Erregerspektrum und einer Leukozyturie beschrieben. So fand sich bei 81 Prozent der Patienten mit einer *E. coli* Infektion eine Leukozyturie. Waren andere Erreger der Auslöser der HWI, so fand sich nur in 58,6 Prozent der Fälle eine Leukozyturie ( $p = 0,0094$ ) [36].

### **2.2.6 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Im folgenden Abschnitt werden Arbeiten vorgestellt, die den Einfluss einer antibakteriellen Behandlung auf das Erregerspektrum untersucht haben. Die regelmäßige Einnahme von Antibiotika führt nicht nur zur Ausbildung resistenter Bakterien, sondern verändert auch das Erregerspektrum in Richtung einer Zunahme von nicht-*E. coli* Infektionen [28, 35, 36, 41, 43, 44].

Marcus et al. untersuchten die Auswirkungen einer antibakteriellen Therapie beziehungsweise antibakteriellen Langzeitprophylaxe auf das Erregerspektrum. Insgesamt erhielten 31 von 175 Patienten antibakterielle Substanzen im Vorfeld zur Klinikaufnahme, hiervon 23 in Form einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe wegen einer vorausgegangenen HWI. Bei diesen 31 Kindern handelte es sich in 67,7 Prozent der Fälle ( $n = 21$ ) um nicht-*E. coli* Infektionen und nur in 32,3 Prozent der Fälle ( $n = 10$ ) um *E. coli* Infektionen. Eine nicht-*E. coli* Infektion wurde also dreimal häufiger bei Kindern bei vorausgegangener antibakterieller Therapie beobachtet. In der *E. coli* Gruppe erhielten 6,7 Prozent der Kinder eine antibakterielle Langzeitprophylaxe. In der nicht-*E. coli* Gruppe waren es 22,9 Prozent der Kinder.

Eine nicht-*E. coli* Infektion fand sich bei allen Kindern, bei denen die Prophylaxe mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum durchgeführt wurde und bei 40 Prozent der Kinder, die zur antibakteriellen Langzeitprophylaxe Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) erhielten ( $p=0,0128$ ). In der multivariaten Analyse kam die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass eine antibakterielle Therapie innerhalb der letzten Monate einen unabhängigen Risikofaktor für eine nicht-*E. coli* Infektion darstellt (OR 4,1; 95% KI 1,77 – 9,37) [36].

In einer weiteren Arbeit von Marcus et al. aus dem Jahre 2008 konnte gezeigt werden, dass eine antibakterielle Behandlung vor Klinikaufnahme die Rate einer HWI durch *Pseudomonas* spp. erhöht. In dieser Studie erhielten 64 von 351 Kindern im Vorfeld zur Klinikaufnahme antibakterielle Substanzen. Innerhalb dieser Gruppe konnte eine HWI durch *Pseudomonas* spp. in 38,7 Prozent der Fälle gefunden werden. Innerhalb der *Pseudomonas* spp. Gruppe erhielten 85,7 Prozent der Kinder vor Klinikaufnahme Antibiotika, innerhalb der nicht - *Pseudomonas* Gruppe nur 11,8 Prozent der Kinder ( $p<0,001$ ; OR 45). Lag eine Infektion mit *Pseudomonas* spp. vor erhielten die Kinder in 60,7 Prozent der Fälle eine antibakterielle Langzeitprophylaxe. Bei Infektionen durch einen anderen Erreger war dies nur bei 7,4 Prozent der Fall (OR 19,3;  $p<0,001$ ). Auch hier stellte sich nach multivariater Analyse eine antibakterielle Therapie innerhalb der letzten Monate als unabhängiger Risikofaktor für eine Infektion mit *Pseudomonas* spp. heraus [41]. Auch in der 2012 publizierten Arbeit von Bitsori et al. wurde eine antibakterielle Vorbehandlung als ein Hauptrisikofaktor für eine Infektion mit *Pseudomonas* spp. angegeben (OR 20,84; 95% KI 4,49-96,94;  $p<0,0001$ ). Bei 80 Prozent der Kinder mit einer *Pseudomonas* spp. Infektion fand vor Klinikaufnahme eine antibakterielle Behandlung statt, in der *E. coli* Kontrollgruppe war dies nur bei 8 Prozent der Kinder der Fall [28].

Die Arbeit von Lutter et al. kam zu dem Ergebnis, dass Kinder unter antibakterieller Langzeitprophylaxe ungefähr viermal häufiger nicht-*E. coli* Infektionen erleiden als Kinder ohne antibakterielle Langzeitprophylaxe (RR 4,2; 95% KI 2,4-7,2;  $p<0,001$ ). Bei diesen Kindern wurden 58 Prozent der Infektionen durch *E. coli*, 15 Prozent durch *Enterococcus* spp. und *Klebsiella* spp., 8 Prozent durch *Pseudomonas* spp. und 4 Prozent durch *Citrobacter* spp. ausgelöst [35].

Laut Welling et al. betrug die Anzahl einer *E. coli* assoziierten HWI 75,3 Prozent, wenn keine antibakterielle Langzeitprophylaxe durchgeführt wurde. Erfolgte eine Langzeitprophylaxe mit TMP/SMX, betrug die Rate einer *E. coli* Infektion 70,8

Prozent. Nach einer Langzeitprophylaxe mit Nitrofurantoin machte eine *E. coli* Infektion 54,1 Prozent der Fälle aus. Auch fanden sich hier besonders häufig *Pseudomonas* spp. als auslösende Erreger [44].

Cheng et al. verglich das Keimspektrum bei Kindern mit einer Durchbruchinfektion mit dem Keimspektrum, welches man vor Einleitung der antibakteriellen Prophylaxe erheben konnte. Innerhalb der Gruppe der Durchbruchinfektionen fanden sich wesentlich häufiger nicht-*E. coli* Infektionen. Dieser Umstand wurde von Cheng et al. in zwei verschiedenen Krankenhäusern beobachtet. Das relative Risiko für eine nicht-*E. coli* Infektion wurde mit 3,0 (95% KI 2,1-4,3,  $p < 0,0001$ ) und 2,3 (95% KI 1,4-3,8,  $p < 0,003$ ) angegeben. Erfolgte die antibakterielle Langzeitprophylaxe mit TMP/SMX fanden sich gehäuft nicht-*E. coli* Infektionen, dies war ebenfalls der Fall wenn zur Prophylaxe Cephalosporine der Gruppe eins oder Gruppe eingesetzt wurden. Knapp ein Viertel (25 - 27 Prozent) der isolierten Erreger waren ESBL-positiv, wenn eine Prophylaxe mit Cephalosporinen durchgeführt wurde. Erfolgte die antibakterielle Langzeitprophylaxe mit anderen Substanzen – beispielsweise TMP/SMX – wurden niedrigere Raten an ESBL-bildenden Erregern gefunden [43].

### **2.2.7 Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen**

Wir konnten einige Arbeiten identifizieren, die sich mit der Fragestellung befassen, ob Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege einen Einfluss auf das zu erwartende Erregerspektrum haben.

Lutter et al. zeigten in ihrer Arbeit ein erhöhtes Risiko von nicht-*E. coli* Infektionen bei Kindern mit VUR. Das relative Risiko betrug 2,2 (95% KI 1,3-3,8;  $p = 0,004$ ). Insgesamt waren 87 Prozent aller Infektionen innerhalb des Beobachtungszeitraums durch *E. coli* verursacht. Lag bei den Kindern ein VUR ( $n = 83$ ) vor, betrug die Rate an *E. coli* Infektionen noch 78 Prozent ( $p = 0,004$ ). Bei einem großen Anteil der Kinder handelte es sich um die Erstdiagnose eines VUR ( $n = 65$ ). Bei diesen Kindern fanden sich häufig Infektionen, die durch *E. coli* ausgelöst wurden (89 Prozent) [35].

In der Arbeit von Ladhani et al. wurden Kinder mit physiologischen Verhältnissen der ableitenden Harnwege mit Kindern verglichen, die sich aufgrund von Fehlbildungen in diesem Bereich bei pädiatrischen Nephrologen in Behandlung befanden. In beiden Gruppen wurde die Mehrheit der Infektionen durch *E. coli* ausgelöst. Allerdings konnte *E. coli* häufiger in der Gruppe der Kinder mit physiologischen Harnwegen gefunden werden (63 Prozent gegenüber 40,3 Prozent;  $p < 0,001$ ), selbiges traf auch

auf *Proteus* spp. zu (5,8 Prozent gegenüber 3,7 Prozent;  $p < 0,001$ ). Lagen bei den Kindern Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege vor, wurden die Infektionen häufiger durch *Klebsiella* spp. (7,6 Prozent gegenüber 3,3 Prozent), *Enterobacter* spp. (3,8 Prozent gegenüber 1,2 Prozent), *Pseudomonas* spp. (10,8 Prozent gegenüber 2,1 Prozent) und *Staphylococcus* spp. (2,9 Prozent gegenüber 0,9 Prozent) ausgelöst. Alle oben genannten Unterschiede wurden von den Autoren als signifikant beschrieben ( $p < 0,05$ ) [45].

Prelog et al. beschrieben Unterschiede im Keimspektrum bei Kindern mit und ohne VUR. In der Gruppe der Kinder ohne einen VUR wurden 76,4 Prozent der HWI durch *E. coli* ausgelöst. Bei den Kindern mit einem VUR betrug die Rate an *E. coli* Infektionen 68,3 Prozent. Lag ein VUR vor, fanden sich häufiger Infektionen mit *Pseudomonas* spp. (5,7 Prozent gegenüber 3 Prozent), *Enterobacter* spp. (4,1 Prozent gegenüber 1,5 Prozent), *Klebsiella* spp. (6,5 Prozent gegenüber 4,1 Prozent) und *Serratia* spp. (1,6 Prozent gegenüber 0 Prozent). Die Arbeitsgruppe differenzierte weiterhin zwischen Kindern mit niedrigem Refluxgrad (Grad I - II) und höhergradigem Reflux (Grad III - IV). Handelte es sich bei dem Reflux um einen VUR Grad I – II wurden 76,1 Prozent der Infektionen durch *E. coli* ausgelöst. Bei einem VUR Grad III – IV waren es 58,6 Prozent. Alle anderen nachgewiesenen Erreger fanden sich häufiger bei Kindern mit einem höhergradigen VUR [39]. Eine Unterscheidung zwischen einem niedrig- und höhergradigem VUR fand sich ebenfalls in der Arbeit von Swerkersson et al.. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sich nicht-*E. coli* Infektionen häufiger bei Kindern mit einem VUR Grad III – IV fanden (29 Prozent der Infektionen) ( $p < 0,001$ ) [40].

Im Jahr 2005 veröffentlichten Marcus et al. eine Arbeit, in der ebenfalls der Einfluss von Fehlbildungen der ableitenden Harnwege auf das Erregerspektrum beschrieben wurde. In der *E. coli* Gruppe lagen bei 44,8 Prozent der Kinder Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege vor, bei den Kindern mit nicht-*E. coli* Infektionen in 65,7 Prozent der Fälle ( $p = 0,0085$ ). In der Gruppe der nicht-*E. coli* Infektionen fanden sich häufiger Auffälligkeiten in der Nierensonografie und in der MCU. Insgesamt fanden sich Harntraktfehlbildungen 1,5-mal häufiger bei Kindern mit nicht-*E. coli* Infektionen [36]. In der 2008 publizierte Arbeit von Marcus et al., die sich mit *Pseudomonas* spp. assoziierten HWI beschäftigte, konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden. Bei allen Kindern mit einer durch *Pseudomonas* spp. ausgelösten HWI fanden sich Harntraktfehlbildungen, in der Gruppe der nicht-

*Pseudomonas* spp. Infektionen nur in 43 Prozent der Fälle ( $p < 0,001$ ). Auch hier wurden in der *Pseudomonas* spp. Gruppe häufiger pathologische Befunde in der Nierensonografie und in der MCU nachgewiesen. Harntraktfehlbildungen fanden sich somit 2,5-mal häufiger bei Kindern mit *Pseudomonas* spp. assoziierter HWI [41]. In einer dritten Arbeit beschrieben Marcus et al. im Jahre 2012 den Einfluss klinischer Faktoren auf eine Infektion mit *Enterococcus* spp.. Bei den Kindern mit *Enterococcus* Infektionen fanden sich in 70 Prozent der Fälle Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege, bei den Kindern mit Infektionen durch andere gramnegative Erreger in 43,7 Prozent der Fälle ( $p = 0,03$ ). Auch hier fanden sich bei den Kindern mit *Enterococcus* Infektionen mehr pathologische Befunde in der Nierensonografie und in der MCU. Diese Beobachtungen waren allerdings nicht signifikant [46]. Insgesamt kamen die drei Arbeiten von Marcus et al. zu dem Ergebnis, dass Harntraktfehlbildungen das Auftreten von nicht-*E. coli* Infektionen begünstigen [36, 41, 46].

Bitsori et al. fanden in ihrer Arbeit häufiger einen VUR bei Kindern mit *Pseudomonas* spp. assoziierter HWI im Vergleich zu Kindern mit *E. coli* Infektion (15 gegenüber 4;  $p < 0,001$ ). Nach multivariater Analyse stellte ein VUR allerdings keinen signifikanten Risikofaktor dar. In der Gruppe der Kinder mit *Pseudomonas* Infektion fand sich ebenfalls häufiger ein pathologischer DMSA-Scan. Dies war bei 57,1 Prozent der Kinder mit *Pseudomonas* Infektion der Fall gegenüber 23,38 Prozent der Kindern mit *E. coli* Infektion ( $p = 0,0003$ ) [28].

Welling et al. beschrieben in ihrer Arbeit verschiedene pathologische Zustände der ableitenden Harnwege. Insgesamt kam die Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass sich bei Harntraktfehlbildungen gehäuft nicht-*E. coli* Infektionen finden. *E. coli* war in 76,9 Prozent der Fälle der auslösende Erreger, wenn keine Fehlbildungen beobachtet wurden. Lagen Fehlbildungen vor, so betrug die Rate an *E. coli* Infektionen 59 Prozent. Dennoch stellte *E. coli* auch innerhalb dieser Gruppe den häufigsten Erreger dar. *Proteus* spp. konnten häufig bei Kindern mit physiologischen Verhältnissen der ableitenden Harnwege nachgewiesen werden. Bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege wurden hingegen häufiger *Pseudomonas* spp. isoliert (15,5 Prozent gegenüber 2,1 Prozent bei physiologischen Harnwegen). Vor allem bei Kindern mit Abflussstörungen, Meningomyelozele oder nach Operation an den ableitenden Harnwegen war ein gehäuftes Auftreten von *Pseudomonas* spp. zu beobachten [44].

### 2.2.8 ESBL-bildende Erreger

Extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL) sind Enzyme, die plasmidvermittelt die Wirkung vieler  $\beta$ -Lactam Antibiotika verhindern [47]. Die Zunahme an ESBL-bildenden Erregern stellt einen bedenklichen Wandel im Erregerspektrum bei kindlicher HWI dar. In folgendem Abschnitt sollen Angaben zu Prävalenz von ESBL-positiven HWI gemacht werden, des Weiteren sollen Risikofaktoren benannt werden, die zur Ausbildung dieser Erreger führen.

In der aktuellen Literatur finden sich verschiedene Angaben über die Inzidenz einer HWI mit ESBL-positiven Erregern. In der Arbeit von Anatoliotaki et al. waren 1,5 Prozent der *E. coli* Stämme ESBL-positiv [27]. Laut Velez Echeverri et al. betrug die Rate an ESBL-positiven *E. coli* 6,3 Prozent [48]. Diese beiden Beobachtungen deckten sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Dayan et al., welche die jährliche Inzidenz einer Infektion mit ESBL-positiven Erregern mit 1,2 – 5,8 Prozent angaben [49]. Auch Topaloglu et al. gaben die Raten an Infektionen mit ESBL-positiven Erregern mit 3,8 Prozent an. Die Autoren fanden ebenfalls eine leicht ansteigende Tendenz in der Rate an ESBL-positiven Infektionen [47]. Eine ähnliche Zunahme der Inzidenz fanden auch die Arbeiten von Qi et al. sowie Giardino et al. [50, 51].

In der Arbeit von Topaloglu et al. wurden verschiedene Risikofaktoren für die Infektion mit ESBL produzierenden Erregern bei kindlicher HWI gefunden. Nach bivariater Analyse stellten sich Harntraktfehlbildungen ( $p < 0,001$ ), eine vorausgegangene HWI innerhalb der letzten drei Monate ( $p < 0,001$ ), die Verwendung von antibakteriellen Substanzen innerhalb der letzten drei Monate ( $p < 0,001$ ) sowie ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate ( $p < 0,001$ ) als solche Risikofaktoren heraus. Die logistische Regression von Topaloglu et al. zeigte Harntraktfehlbildungen (OR 4,8; 95% KI 2 – 11,5;  $p < 0,001$ ), Sepsis und systemische Krankheitsbilder (OR 16,8; 95% KI 5,1 – 55,8;  $p < 0,001$ ) sowie vorausgegangene Krankenhausaufenthalte wegen nephrologischer Probleme (OR 3,2; 95% KI 1,5 – 6,7;  $p = 0,002$ ) als unabhängige Risikofaktoren für eine ESBL-positiv HWI [47].

Birgy et al. führten in Ihrer Arbeit Stuhlproben bei Kindern im Alter zwischen 6 und 24 Monaten durch. Über diese Stuhlproben versuchten die Autoren den Anteil an Kindern zu ermitteln, die Träger von ESBL-positiven Enterobakterien waren. Bei 4,6 Prozent der Kinder fanden sich ESBL-positiv Enterobakterien in der Stuhlkultur.

Diese fanden sich häufiger, wenn die Kinder älter als ein Jahr waren oder es im Vorfeld zur Einnahme von Aminopenicillinen oder Cephalosporinen der dritten Gruppe gekommen war. Nach logischer Regression stellte sich eine vorausgegangene Einnahme von oralen Cephalosporinen Gruppe drei als unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung ESBL-positiver Enterobakterien heraus (OR 3,52; 95% KI 1,06 – 11,66;  $p=0,04$ ) [52].

Laut Cheng et al. fanden sich mehr ESBL-produzierende Erreger, wenn die Patienten eine antibakterielle Langzeitprophylaxe mit einem Cephalosporin (Cephalexin oder Cefaclor) erhielten, im Vergleich zu einer Prophylaxe mit TMP/SMX (RR 9,8; 95% KI 1,3 – 73,3;  $p<0,005$ ) [43].

Sakran et al. konnten in ihrer Arbeit eine antibakterielle Langzeitprophylaxe mit Cephalosporinen als Risikofaktor für eine Infektion mit ESBL-bildenden Erregern nachweisen. Weitere von den Autoren gefundene Risikofaktoren waren: Vorerkrankungen der Patienten, vorausgegangene Krankenhausaufenthalte, eine vorausgegangene HWI sowie die Einnahme von antibakteriellen Substanzen innerhalb der letzten drei Monate [42].

Dayan et al. nannten nach multivariater Analyse eine antibakterielle Langzeitprophylaxe als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von ESBL-positiven Erregern (OR 12,5; 95% KI 2,7 – 58;  $p<0,001$ ). Weitere unabhängige Risikofaktoren waren ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt (OR 4,8; 95% KI 1,1 – 21;  $p=0,04$ ) sowie eine Infektion mit *Klebsiella* spp. (OR 4,7; 95% KI 1,3 – 17;  $p=0,02$ ) [49]. Auch in der Arbeit von Topaloglu et al. fand sich ein höherer Anteil von *Klebsiella* spp. unter den ESBL-positiven Erregern [47].

## **2.3 Antibakterielle Resistenzen**

Der folgende Abschnitt soll sich genauer mit der aktuellen Resistenzsituation befassen. Hierbei soll sowohl die allgemeine Resistenzsituation beschrieben werden, als auch klinische Faktoren berücksichtigt werden, die in der aktuellen Literatur mit einem erhöhten Resistenzverhalten der Erreger assoziiert sind. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Resistenzsituation von *E. coli* gelegt.

### **2.3.1 Grundsätze antibakterieller Therapie**

Der Umgang mit antibakteriellen Substanzen stellt eine besondere Herausforderung für den Kliniker dar. Zur Vermeidung der Entwicklung neuer Resistenzen müssen

einige Aspekte beachtet werden. Aktuell ist in vielen Regionen eine zunehmende Resistenzentwicklung zu verzeichnen. Die limitierte Neuentwicklung von antibakteriellen Substanzen macht daher einen sorgfältigen und umsichtigen Umgang mit Antibiotika notwendig [3]. Ein hoher Einsatz von Antibiotika fördert die Entstehung von Stämmen mit erworbener Resistenz. Besonders problematisch sind solche Stämme, die Mehrfachresistenzen aufweisen, sogenannte Problemkeime. Ihre Behandlung stellt sich häufig als sehr schwierig dar und erfordert den Einsatz einiger weniger Reservemittel. Um die Entstehung resistenter sowie multiresistenter Erreger zu verhindern, fordert die Europäische Union den Einsatz von Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen. In Deutschland wurde diesen Forderungen durch eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes im Juli 2011 nachgekommen [3]. Die wichtigsten Maßnahmen zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung sind: Der gezielte Einsatz von antibakteriellen Substanzen, die Gabe des Wirkstoffes in ausreichend hoher Dosierung sowie die Gabe über einen ausreichend langen Zeitraum [3].

### **2.3.2 Wirkungsweise von antibakteriellen Substanzen**

Antibiotika sind in der Lage, Mikroorganismen abzuschwächen oder gar abzutöten. Diesen Effekt erzielen diese Substanzen bereits in Konzentrationen, die für den menschlichen Organismus ohne toxische Folgen bleiben. Eine solche Selektivität wird dadurch erzielt, dass die Strukturen der Bakterien angegriffen werden, die in dieser Form nicht oder nur in stark abgewandelter Form im menschlichen Organismus vorkommen. Der Schädigungsmechanismus von antibakteriellen Substanzen kann in fünf Hauptmechanismen eingeteilt werden:

Der erste Mechanismus ist die **Schädigung der Zellwandsynthese**. Diesen machen sich  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame) und Glykopeptide (Vancomycin und Teicoplanin) zu Nutze.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika inhibieren Enzyme (Transpeptidasen), die für den Aufbau der Mureinschicht der bakteriellen Zellwand benötigt werden. Glykopeptide binden an ein endständiges D-Alanin und verhindern so die stabile Quervernetzung der Bausteine der bakteriellen Zellwand [53-56]. Den zweiten Mechanismus stellt die **Hemmung der Proteinbiosynthese** dar. Antibiotika können entweder an die bakterielle 50S- (Makrolide, Chloramphenicol, Clindamycin, Linezolid) oder 30S-Untereinheit (Aminoglykoside, Tetrazykline) der Ribosomen binden. Hierdurch wird die Produktion wichtiger Bausteine und Bestandteile der Bakterienzelle verhindert [53-56]. Neben

der Hemmung der Proteinbiosynthese kann es in einem weiteren Schritt zur **Hemmung der Synthese von Nukleinsäuren** kommen. Gyrasehemmer führen in den Bakterien zu Doppelstrangbrüchen bei der Replikation der DNA. Diese führen dann zum Untergang des Bakteriums. Eine Interaktion auf Ebene der RNA findet durch Rifampicin statt [53-56]. Antibiotika können die Bakterien ebenfalls durch das **Blockieren von Stoffwechselfvorgängen innerhalb des Bakteriums** schädigen. Sulfonamide und Folsäure-Analoga (TMP/SMX) führen zu Störungen innerhalb der bakteriellen Folsäure-Synthese. Ohne Folsäure kommt es zu einem Produktionsstopp der für die DNA-Replikation benötigten Baustein und dadurch zu einem Stillstand der bakteriellen Zellteilung [53-56]. Der letzte Wirkmechanismus ist die **Zerstörung der bakteriellen Zellmembran**. Substanzen wie beispielsweise Daptomycin und Polymyxine führen zur Bildung von Löchern in der bakteriellen Zellmembran. Dies führt zum Zusammenbruch des elektrochemischen Gradienten des Bakteriums und schließlich zu dessen Tod [54].

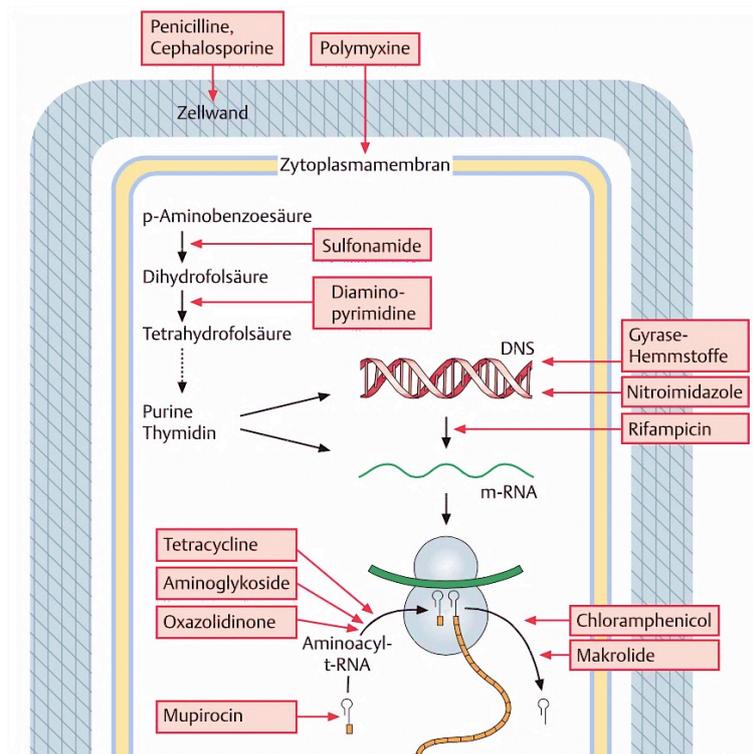


Abbildung 1: Angriffspunkte von Antibiotika (Quelle: Lüllmann, H. (2010). Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, Thieme [57])

### 2.3.3 Resistenzarten und Mechanismen

Bakterien können über diverse Wege Resistenzen gegen antibakterielle Wirkstoffe entwickeln. Eine solche Resistenz muss nicht immer erworben sein. Man spricht

daher auch von natürlicher und erworbener Resistenz. Synonym können die Begriffe primäre und sekundäre Resistenz verwendet werden.

Bei den natürlichen Resistenzen sind Bakterien von vornherein gegen eine bestimmte Gruppe von Antibiotika unempfindlich. Dies kann daran liegen, dass den Bakterien Strukturen fehlen, die von den Antibiotika als Angriffspunkt genutzt werden. Antibiotika, die ihre Wirkung über Interaktionen mit der Zellwandsynthese vermitteln, können somit nicht gegen zellwandlose Mikroorganismen wirken. Ein weiterer Grund für natürliche oder primäre Resistenzen sind Barrieren, wie beispielsweise die Zellwand gramnegativer Erreger. Diese verhindern oder erschweren ein Eindringen der antibakteriellen Substanzen. Zusätzlich verfügen einige Bakterien über Effluxpumpen, die ein aufgenommenes Antibiotikum sofort wieder aus dem Inneren heraustransportieren können [58].

Sekundäre Resistenzen werden von den Bakterien über Austausch von genetischer Information oder durch Punktmutationen vermittelt. Dieser interzelluläre Austausch geschieht durch Mechanismen, die unter dem Begriff Parasexualität zusammengefasst werden. Hierzu zählen die Konjugation, Transformation und Transduktion. Die Konjugation beschreibt den Austausch bakterieller DNA über Plasmide. Man spricht hierbei auch von plasmidvermittelter Resistenz. Die Konjugation findet beispielsweise dann statt, wenn die Information für inaktivierende Enzyme wie  $\beta$ -Lactamasen übertragen wird. Sie ist kein speziesspezifischer Vorgang, so dass die Resistenz auch auf andere Bakterienarten übertragen werden kann. Bei der Transduktion wird die genetische Information mit Hilfe von Bakteriophagen weitergegeben. Dieser Vorgang findet sich typischerweise bei Penicillinasebildenden Stämmen von *Staphylococcus aureus*. Bakteriophagen sind hingegen speziesspezifisch was auch die so vermittelten Resistenzen an eine bestimmte Bakterienart bindet [58, 59].

Die Mechanismen der Resistenzentstehung unterscheiden sich nicht zwischen primärer und sekundärer Resistenz. Prinzipiell lassen sich drei Mechanismen benennen: Die enzymatische Inaktivierung durch Hydrolyse oder Modifikation, die Veränderung der Zielstruktur und die Verringerung der Antibiotikakonzentration durch Permeabilitätsmechanismen [56, 59, 60].

Die **enzymatische Inaktivierung des Wirkstoffes** stellt den am häufigsten genutzten Mechanismus dar [56]. Diese geschieht mittels Hydrolyse, Acetyltransfer,

Phosphotransfer oder Adenyltransfer. Zur Hydrolyse von antibakteriellen Substanzen werden  $\beta$ -Lactamasen benötigt, die den Betalactamring der Antibiotika spalten können. Eine solche Inaktivierung findet man bei Penicillinen, Cephalosporinen und anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Neben der Hydrolyse ihres Gerüsts können Antibiotika auch durch die Übertragung von chemischen Gruppen in ihrer Wirkung gehemmt werden. Acetyl-, Phosphat- und Adenylreste werden durch ihre entsprechenden Transferasen an die Antibiotika angeknüpft und verändern dadurch deren chemischen Eigenschaften. Diesen Mechanismus findet man häufig bei der Inaktivierung von Aminoglykosiden [54, 56, 59, 60]. Zur **Veränderung von Zielstrukturen** können Genprodukte gebildet werden, die eine niedrigere Affinität zu der antibakteriellen Substanz aufweisen. Beispielsweise kann ein Bakterium durch eine Genmutation seine ribosomale 30S-Untereinheit oder seine Gyrase-A-Untereinheit modifizieren und so den Antibiotika ihren Angriffspunkt nehmen. Eine weitere Möglichkeit ist der Erwerb von neuen Genen, die für Zielmoleküle mit einer erniedrigten Affinität zu den antibakteriellen Substanzen kodieren. Diese neuen resistenten Zielmoleküle übernehmen die Funktion der ehemals empfindlichen Strukturen. Als Beispiel für diesen Mechanismus soll das Penicillinbindeprotein 2a (PBP2a) genannt werden, welches für die Methicillinresistenz von Staphylokokken verantwortlich ist [54, 56, 59, 60]. Letzten Endes steht den Bakterien als dritter Resistenzmechanismus die **Reduktion der Wirkstoffkonzentration** zur Verfügung. Diese Reduktion kann entweder durch einen verminderten Einstrom der Antibiotika oder durch einen sofortigen aktiven Auswärtstransport bewerkstelligt werden. Der reduzierte Einstrom der Antibiotika kann über veränderte Porine innerhalb der bakteriellen Zellwand erreicht werden. Ein Beispiel hierfür ist die Resistenz von *Pseudomonas* spp. gegenüber Carbapenemen. Der gesteigerte Auswärtstransport wird durch Membranpumpen, sogenannte Effluxpumpen, bewältigt. Diese transportieren das Antibiotikum nach Aufnahme wieder aktiv nach außen. Häufig findet sich eine Kombination beider Permeabilitätsmechanismen [54, 56, 59, 60].

#### **2.3.4 Allgemeine Resistenzsituation von *Escherichia coli***

In der aktuellen Literatur finden sich sehr viele Arbeiten, die sich mit der regionalen Resistenzsituation von Erregern einer kindlichen HWI beschäftigen. In den folgenden Abschnitten soll auf die Resistenzsituation von *E. coli* eingegangen werden.

In allen betrachteten Arbeiten fanden sich die höchsten Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Ampicillin. Die gefundenen Zahlen schwankten zwischen 25 [31] und 69

Prozent [37] Ampicillin-resistenter *E. coli* [1, 27, 29, 31, 32, 35-37, 45, 48, 61, 62]. Ebenfalls hohe Resistenzraten wurden bei einer Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam sowie TMP/SMX beobachtet. Die Ergebnisse bezüglich der *E. coli* Resistenz gegenüber Ampicillin/Sulbactam waren sehr heterogen. In etwas mehr als der Hälfte der betrachteten Arbeiten wurde eine Resistenzrate von unter 10 Prozent bei einer Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam angegeben [1, 28, 29, 31, 36, 45]. Andere Autoren fanden allerdings Resistenzraten von über 40 Prozent bis hin zu 61 Prozent [32, 37, 48, 62]. Wir fanden nur eine Arbeit, die eine Resistenzrate im einstelligen Bereich gegenüber TMP/SMX beschrieb (8 Prozent) [31]. Bei allen anderen Arbeiten lag die Resistenz von *E. coli* gegenüber TMP/SMX meist deutlich oberhalb von 20 Prozent, in zwei Arbeiten wurden sogar Resistenzraten von 42 [37] sowie 42,6 [48] Prozent beschrieben. In allen Arbeiten zeigte *E. coli* meist ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ceftazidim, Ciprofloxacin, Gentamicin und Nitrofurantoin. Die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim lagen zwischen 0 und 3,8 Prozent [1, 31, 35, 36, 48, 62], gegenüber Ciprofloxacin zwischen 0 und 7 Prozent [1, 31, 36, 37, 45, 48], gegenüber Gentamicin zwischen 0 und 9 Prozent [1, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 45, 62] und gegenüber Nitrofurantoin zwischen 0 und 18 Prozent [1, 27, 29, 32, 35-37, 45, 48, 61, 62].

Tabelle 3 am Ende des Kapitels gibt eine Übersicht über die Resistenzsituation von *E. coli*, wie sie in der aktuellen Literatur beschrieben wird.

### **2.3.5 Geschlechtsspezifische Resistenzsituation**

Edlin et al. untersuchten im Jahre 2013 ein Patientenkollektiv, bestehend aus 25.418 Patienten, bezüglich ihres Erregerspektrums und Resistenzverhaltens. Die Arbeitsgruppe beschrieb nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede in den gefundenen Resistenzraten. So konnten in dieser Arbeit bei den männlichen Patienten höhere Resistenzraten gegenüber TMP/SMX (31 Prozent im Vergleich zu 23 Prozent bei den Mädchen) und Ciprofloxacin (10 Prozent im Vergleich zu 4 Prozent bei den Mädchen) gefunden werden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen relevanten Einfluss auf die Resistenzrate von *E. coli* ausübt. Auch bei allen anderen betrachteten Erregern hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die erhobenen Resistenzraten [1].

Gaspari et al. untersuchten an einem großen Patientenkollektiv den Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Erregerspektrum sowie die Resistenzrate von *E. coli*. Die gefundenen Resistenzraten wiesen zwischen Jungen und Mädchen nur

marginale Unterschiede auf. Bei den männlichen Patienten wurden geringfügig höhere Resistenzraten bei allen getesteten Antibiotika beschrieben als bei den weiblichen Patienten. So waren beispielsweise 52,1 Prozent der *E. coli* Stämme bei Jungen resistent gegenüber einer Behandlung mit Ampicillin. Bei Mädchen war dies in 45,1 Prozent der Fall [30].

In der Arbeit von Swerkersson et al. wurde ein Zusammenhang zwischen Trimethoprim-resistenten *E. coli* und dem Alter sowie dem Geschlecht der Kinder aufgezeigt. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass die *E. coli* Resistenz gegen Trimethoprim lediglich bei Mädchen mit dem Alter zunahm. Dieser Effekt wurde innerhalb des Erfassungszeitraumes zwischen 1995 und 2003 im Verlauf der Jahre immer deutlicher [40].

### **2.3.6 Altersspezifische Resistenzsituation**

Gaspari et al. gaben in ihrer Arbeit sowohl das Erregerspektrum als auch die Resistenzrate von *E. coli* getrennt für Alter und Geschlecht an. Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Ampicillin lag bei Mädchen – mit Ausnahme der Altersgruppe der 13 bis 17-jährigen – stets über 40 Prozent. Bei den männlichen Patienten lag die Resistenzrate gegenüber Ampicillin ebenso sehr hoch. Bei Jungen fanden sich ebenfalls nur in der Altersgruppe zwischen 13 und 17 Jahren niedrigere Resistenzraten. Die höchsten Resistenzraten gegenüber Ampicillin wurden sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen in einem Alter zwischen 1 und 24 Monaten beobachtet (65,8 Prozent und 51,4 Prozent). Gegenüber TMP/SMX fanden sich ebenfalls bei beiden Geschlechtern viele resistente *E. coli* innerhalb der Altersgruppen von 1 bis 24 Monaten und 2 bis 12 Jahren. Innerhalb dieses Zeitraums betrug die Rate an TMP/SMX-resistenten *E. coli* stets über 20 Prozent. Resistenzraten unterhalb der 20 Prozent-Marke fanden sich sowohl bei Neugeborenen als auch bei Jugendlichen. Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Nitrofurantoin war innerhalb aller Altersgruppen sehr niedrig (<1 Prozent). Die einzige Ausnahme bildeten die männlichen Patienten ab einem Alter von zwei Jahren. Insgesamt fanden die Autoren bei vielen der getesteten Substanzen die niedrigsten Resistenzraten in der Altersgruppe der Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) [30].

Die Arbeit von Prelog et al. konnte keinen altersspezifischen Unterschied im Resistenzverhalten der Bakterien feststellen. Zwar fanden sich etwas höhere Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Ampicillin, Trimethoprim und TMP/SMX bei

Kindern, die älter als 25 Monate waren, allerdings waren diese Beobachtungen nicht signifikant [39].

Allen et al. fanden in ihrer Arbeit die höchste Resistenzrate von *E. coli* gegenüber TMP/SMX, wenn die Kinder zwischen zwei und sechs Jahre alt waren. Nach logistischer Regression fanden sich bei den Kindern, die jünger als zwei Jahre waren, seltener TMP/SMX-resistente *E. coli* (OR 0,3; 95% KI 0,2 – 0,8) als bei den zwei bis sechs-Jährigen. Bei Kindern, die älter als sechs Jahre alt waren, fanden sich ebenfalls weniger *E. coli* die gegenüber TMP/SMX resistent waren (OR 0,5; 95% KI 0,2 – 1,0) [63].

In der Arbeit von Swerkersson et al. wurden ebenfalls Unterschiede in der Resistenzrate von *E. coli* gegenüber TMP/SMX gefunden. Waren die Kinder älter als neun Monate, fanden sich mehr TMP/SMX-resistente *E. coli* als bei Kindern, die jünger als neun Monate waren (19 Prozent im Vergleich zu 11 Prozent;  $p < 0,001$ ). Nach logistischer Regression stellte sich bei den weiblichen Patienten das Alter zum Diagnosezeitpunkt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Resistenzrate von *E. coli* gegenüber TMP/SMX heraus ( $p < 0,05$ ) [40].

### **2.3.7 Erstinfektion und Rezidiv**

Je nachdem, ob es sich bei der Infektion um eine Erstinfektion oder ein Rezidiv handelt, kann es zu großen Unterschieden im Resistenzverhalten von *E. coli* kommen.

In der Arbeit von Sakran et al. wurde die Antibiotikaresistenz in einer Gruppe von Kindern mit erster symptomatischer HWI mit einer Gruppe von Kindern mit Rezidiv verglichen. Für alle getesteten Substanzen fanden sich höhere Resistenzraten in der Gruppe der Kinder, die bereits im Vorfeld eine HWI durchgemacht hatten. In beiden Gruppen fanden sich hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und TMP/SMX. Die Resistenzrate gegenüber Ampicillin lag sowohl bei Erstinfektion als auch bei einem Rezidiv bei ungefähr 65 Prozent. Im Falle eines Rezidivs war die Resistenzrate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure mit 42,6 Prozent höher als bei einer Erstinfektion (38,4 Prozent). Gleiches wurde für Resistenzen gegenüber TMP/SMX beobachtet. Hier betrug die Resistenzrate bei einem Rezidiv 33,7 Prozent und bei einer Erstinfektion 25,4 Prozent. Signifikant waren die gefundenen Unterschiede jedoch nur für Cefuroxim und Cefazolin. Die Erreger waren häufiger resistent gegenüber einer Behandlung mit Cefuroxim, wenn

es sich bei der Infektion um ein Rezidiv handelte (17,2 Prozent im Vergleich zu 5,7 Prozent bei Erstinfektion;  $p=0,002$ ). Bei einem Rezidiv waren 48,4 Prozent aller Erreger resistent gegenüber einer Therapie mit Cefazolin (im Vergleich zu 37,4 Prozent bei Erstinfektion;  $p=0,048$ ) [42].

Kwan et al. nannten in ihrer Arbeit mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung resistenter Bakterien. Die Autoren fanden signifikant häufiger resistente Erreger, wenn sich die Kinder bereits im Vorfeld wegen einer HWI in ärztlicher Behandlung befunden hatten. Bei allen fünf getesteten Antibiotika wurden höhere Resistenzraten beobachtet. Im Falle eines Rezidivs waren 70 Prozent der Erreger resistent gegenüber TMP/SMX. Bei einer Erstinfektion betrug die Resistenzrate lediglich 31 Prozent. Ähnliche Ergebnisse fand die Arbeitsgruppe auch für Ampicillin, Cefazolin, Gentamicin und Nitrofurantoin [34].

Ähnlich wie die Arbeitsgruppe von Kwan beschrieben auch Lutter et al. eine durchgemachte HWI in der Anamnese als Risikofaktor für die Ausbildung von resistenten Bakterien. Die Autoren beschrieben die Resistenzsituation von Kindern mit einer HWI in der Anamnese, von Kindern mit Harntraktfehlbildungen sowie von Kindern, die eine antibakterielle Therapie erhielten. Die gefundenen Zahlen bezogen sich allerdings auf das komplette Erregerspektrum und nicht nur auf *E. coli*. Bei den Kindern mit vorausgegangener HWI fanden sich signifikante Unterschiede im Resistenzverhalten gegenüber Ampicillin, Cefazolin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim und TMP/SMX. So waren im Falle eines Rezidivs 80 Prozent aller Erreger resistent gegenüber einer Behandlung mit Ampicillin. Im Vergleich dazu betrug die Ampicillin-Resistenz im gesamten Kollektiv nur 48 Prozent ( $p<0,001$ ). 13 Prozent, 9 Prozent und 21 Prozent der Erreger waren resistent gegenüber einer Therapie mit Cefotaxim, Ceftazidim und Cefuroxim, wenn in der Anamnese bereits eine HWI vorlag (im Vergleich zu 4 Prozent, 3 Prozent und 6 Prozent bei allen anderen Patienten;  $p<0,001$ ). Auch gegenüber TMP/SMX fanden sich Resistenzraten von 28 Prozent im Falle eines Rezidivs (im Vergleich zu 17 Prozent bei allen anderen Patienten;  $p<0,05$ ) [35].

Die Arbeitsgruppe von Prelog et al. fand bei Kindern mit Rezidiv höhere *E. coli*-Resistenzen gegenüber Ampicillin, Trimethoprim, TMP/SMX und Cephalosporinen. Bei einem Rezidiv waren 52,9 Prozent aller *E. coli* resistent gegenüber einer Behandlung mit Trimethoprim oder TMP/SMX. Im Falle einer Erstinfektion sprachen nur 17,8 Prozent der *E. coli* nicht auf eine Behandlung mit den beiden genannten

Substanzen an ( $p < 0,01$ ). Auch gegenüber Ampicillin lag die Resistenzrate mit 70,6 Prozent bei einem Rezidiv deutlich höher als bei einer Erstinfektion (46,5 Prozent). Die oben genannten Substanzen sollten daher – laut Empfehlung der Autoren – bei Kindern mit vorausgegangener HWI nicht zur kalkulierten antibakteriellen Therapie eingesetzt werden [39].

Younis et al. fanden im Falle eines Rezidivs hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin (71,7 Prozent), Cefalexin (39,3 Prozent), Gentamicin (28,9 Prozent) und TMP/SMX (64,1 Prozent). Nitrofurantoin, Ciprofloxacin und Cephalosporine aus Gruppe drei wiesen innerhalb der Kinder mit Rezidiv hohe Ansprechraten auf. Die Rezidivraten für diese Substanzen lagen bei 5,5 Prozent, 3,4 Prozent und 7,5 Prozent. Younis et al. betrachteten nicht nur das Resistenzverhalten von *E. coli*, sondern beschrieben die Resistenzen für das komplette Erregerspektrum [64].

### **2.3.8 Fieber**

Der eigenen Kenntnis nach existieren in der aktuellen Literatur keine Arbeiten, die eine Beschreibung der Resistenzsituation bei Patienten mit oder ohne Fieber vornahmen. Einige Arbeiten konnten Veränderungen des Erregerspektrums bei Fieber darstellen [28, 36, 41]. Ob die Temperatur jedoch einen Einfluss auf die Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber einer antibakteriellen Therapie hatte, wurde in diesen Arbeiten nicht untersucht.

### **2.3.9 Leukozyturie**

Bei der Recherche der aktuellen Literatur fanden sich keine Arbeiten, die veränderte Resistenzraten von *E. coli* bei asymptomatischen bzw. isolierten Bakteriurien im Gegensatz zu definitionsgemäßen HWI zeigten. Eine Arbeit stellte Unterschiede im Erregerspektrum bei einer Leukozyturie fest [36]. Der Einfluss auf das Resistenzverhalten wurde allerdings auch in dieser Arbeit nicht untersucht.

### **2.3.10 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Es wird häufig darauf hingewiesen, dass die regionalen Verschreibungsgewohnheiten einen Einfluss auf die Ausbildung resistenter Bakterien haben. Im folgenden Abschnitt sollen Arbeiten vorgestellt werden, die das Resistenzverhalten von *E. coli* bei Kindern beschreiben, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antibakterielle Therapie erhielten.

Lutter et al. untersuchten den Einfluss einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe auf die Resistenzrate von Erregern einer kindlicher HWI. Signifikant waren die

beobachteten Unterschiede für die Cephalosporine der ersten, zweiten und dritten Gruppe, für Nitrofurantoin und TMP/SMX. Alle eben genannten Substanzen wiesen eine niedrigere Ansprechrate auf, wenn bei den Kindern eine antibakterielle Langzeitprophylaxe durchgeführt wurde. Beispielsweise waren nur 60 Prozent der Erreger empfindlich gegenüber einer Therapie mit TMP/SMX, wenn eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erfolgte (im Vergleich zu 83 Prozent im gesamten Kollektiv;  $p < 0,01$ ). Waren innerhalb des gesamten Patientenkollektivs 52 Prozent der Erreger empfindlich gegenüber einer Behandlung mit Ampicillin, so betrug die Rate nur noch 33 Prozent, wenn die Kinder eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erhielten [35].

Cheng et al. lieferten eine sehr differenzierte Darstellung über die Resistenzrate von Erregern einer kindlichen HWI unter antibakterieller Langzeitprophylaxe. Die Studie erfolgte in zwei großen Kliniken in Taiwan. Für beide Krankenhäuser wurden die Ergebnisse gesondert angegeben. Erfolgte eine antibakterielle Langzeitprophylaxe mit TMP/SMX, konnte eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanz im Falle einer Durchbruchinfektion festgestellt werden. Betrug die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber TMP/SMX vor Initiierung der Langzeitprophylaxe noch 53 und 45 Prozent, so lag sie im Falle einer Durchbruchinfektion nur noch bei 3 und 8 Prozent ( $p < 0,001$ ). Waren vor Beginn einer TMP/SMX-Prophylaxe noch 96 Prozent der Erreger sensibel gegenüber einer Therapie mit Ciprofloxacin, so waren dies im Falle einer Durchbruchinfektion nur noch 86 Prozent der Erreger ( $p < 0,001$ ). Wurden zur antibakteriellen Langzeitprophylaxe Cephalosporine genutzt, so hatte dies Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Cephalosporinen aller Gruppen, Gentamicin, Amikacin und Ciprofloxacin. Im Falle einer Durchbruchinfektion fanden sich niedrigere Ansprechraten der Erreger gegenüber allen getesteten Cephalosporinen unabhängig davon, mit welchem Cephalosporin die Prophylaxe erfolgte ( $p < 0,001$ ). Die Wirksamkeit von TMP/SMX veränderte sich im Falle einer Durchbruchinfektion nicht, wenn die antibakterielle Langzeitprophylaxe mit Cephalosporinen durchgeführt wurde. 22 Patienten im Kollektiv von Cheng et al. erhielten zur Prophylaxe einer erneuten HWI eine sequentielle Monotherapie bestehend aus TMP/SMX oder Cephalosporinen. Innerhalb dieser Gruppe wurden niedrige Ansprechraten der Erreger gegenüber Ampicillin (0 Prozent sensible Erreger im Falle einer Durchbruchinfektion;  $p < 0,05$ ), allen Gruppen von Cephalosporinen ( $p < 0,001$ ), Gentamicin ( $p < 0,01$ ), Amikacin und Ciprofloxacin ( $p < 0,001$ ) beobachtet. Die Autoren

kamen zu dem Ergebnis, dass eine TMP/SMX-Prophylaxe in ihrer Region nach wie vor zu empfehlen ist [43].

Die Arbeitsgruppe von Kwan et al. formulierte Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Resistenzrate der Erreger einer HWI einhergehen. Einen solchen Risikofaktor stellte die Verwendung von antibakteriellen Substanzen innerhalb der letzten drei Monate vor Klinikaufnahme dar. Die Autoren fanden signifikant höhere Resistenzraten gegenüber Ampicillin, TMP/SMX, Cefazolin und Nitrofurantoin, wenn es innerhalb des oben genannten Zeitraumes zu einer Einnahme von Antibiotika gekommen war. Es wurde weiterhin differenziert, ob es sich bei der Antibiotika-Einnahme um eine antibakterielle Langzeitprophylaxe oder um eine antibakterielle Behandlung im Rahmen anderer Infektionen handelte. Bei beiden betrachteten Risikofaktoren wurden erhöhte Resistenzraten der Erreger gefunden. Allerdings waren diesen Beobachtungen innerhalb der Gruppe der Langzeitprophylaxe nicht signifikant [34].

Allen et al. publizierten eine Arbeit, die sich mit Risikofaktoren erhöhter bakterieller Resistenzen befasste. Die Arbeitsgruppe versuchte unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Resistenzen von *E. coli* gegenüber TMP/SMX zu ermitteln. Nach multivariater Analyse stellte sich eine antibakterielle Behandlung über vier Wochen innerhalb der letzten sechs Monate als der größte unabhängige Risikofaktor für eine TMP/SMX-Resistenz von *E. coli* heraus (OR 23,4; 95% KI 12 – 47,6;  $p < 0,001$ ) [63].

Paschke et al. untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss einer vorausgegangen antibakteriellen Therapie auf die Resistenzraten von *E. coli*. Nach einer multivariaten Analyse kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Einnahme von Amoxicillin innerhalb der letzten 30 Tage die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Ampicillin (OR 3,6; 95% KI 1,6 – 8,2;  $p < 0,01$ ) und Amoxicillin/Clavulansäure (OR 3,9; 95% KI 1,8 – 8,7;  $p < 0,01$ ) erhöhte. Fand die Einnahme von Amoxicillin 30 – 60 Tage vor Auftreten der HWI statt, fanden sich ebenfalls signifikant höhere Raten an Infektionen mit Ampicillin-resistenten *E. coli* (OR 2,8; 95% KI 1 – 7,5;  $p < 0,05$ ). In der univariaten Analyse ging eine vorausgegangene Behandlung mit Amoxicillin ebenfalls mit einer erhöhten Rate an *E. coli* Infektionen einher, die gegenüber Cephalosporinen der ersten Gruppe resistent waren (OR 2,9; 95% KI 1 – 8,3;  $p < 0,05$ ). Laut Aussage der Autoren hatte eine vorausgegangene antibakterielle Therapie mit Amoxicillin keinen Einfluss auf die Resistenz von *E. coli* gegenüber TMP/SMX oder Cephalosporinen der dritten Gruppe [65].

### 2.3.11 Resistenzsituation bei Harntraktfehlbildungen

In der Arbeit von Kwan et al. wurde das Vorliegen von Harntraktfehlbildungen als möglicher Risikofaktor für die Ausbildung von resistenten Bakterien angesehen. Lag bei den untersuchten Kindern eine Fehlbildung im Bereich der ableitenden Harnwege vor, so fanden sich signifikant häufiger Resistenzen gegenüber TMP/SMX, Cefazolin, Gentamicin und Nitrofurantoin ( $p < 0,05$ ) [34].

Bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen fanden sich in der Arbeit von Ladhani et al. signifikant höhere Resistenzraten von *E. coli* gegenüber allen getesteten Antibiotika ( $p < 0,001$ ). *E. coli* zeigte in 59,2 Prozent der Fälle eine Resistenz gegenüber Ampicillin. 50,4 Prozent der *E. coli* waren resistent gegenüber einer Behandlung mit Trimethoprim. Gegenüber Nitrofurantoin betrug die Resistenzrate 16,7 Prozent. Weitere getestete Substanzen waren Cefadroxil (4 Prozent resistente *E. coli*), Cefuroxim (10 Prozent resistente *E. coli*), Amoxicillin/Clavulansäure (10,6 Prozent resistente *E. coli*), Ciprofloxacin (5,9 Prozent resistente *E. coli*) und Gentamicin (1,6 Prozent resistente *E. coli*). Zum besseren Vergleich der oben genannten Zahlen zeigt Tabelle 3 die Resistenzraten, die von den Autoren in der allgemeinen Bevölkerung erhoben wurden. Handelte es sich bei dem Erreger der HWI um einen anderen Erreger als *E. coli*, konnten in der Gruppe der Kinder mit Harntraktfehlbildungen ebenfalls in vielen Fällen höhere Resistenzraten als in der Allgemeinbevölkerung gefunden werden. Allerdings kam es nur bei *E. coli* zu höheren Resistenzraten gegenüber allen getesteten Antibiotika [45].

Der Einfluss eines neu diagnostizierten VUR auf das Resistenzverhalten der Bakterien wurde in der Arbeit von Lutter et al. beschrieben. Handelte es sich um die Erstdiagnose eines VUR, so war die Resistenzsituation der Bakterien im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht verändert. Bei allen getesteten Substanzen konnten nur marginale Unterschiede gefunden werden. Manche Antibiotika wiesen bei den Kindern mit VUR sogar ein besseres Ansprechen auf. In Abschnitt 2.3.10 wurden bereits weitere Ergebnisse der Arbeit von Lutter et al. vorgestellt. Diese Ergebnisse befassten sich mit einer Gruppe von Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antibakterielle Langzeitprophylaxe aufgrund von Harntraktfehlbildungen erhielten. Innerhalb dieser Gruppe fanden sich höhere Resistenzraten für viele der getesteten Substanzen, so dass auch hier ein Einfluss der Harntraktfehlbildungen auf das Resistenzverhalten gefunden werden konnte. Da die Arbeitsgruppe keine multivariate Analyse durchführte, blieb die Frage offen, ob die höheren

Resistenzraten durch die Harntraktfehlbildungen oder durch die prophylaktische Gabe von Antibiotika bewirkt wurden [35].

Allen et al. stellten nach multivariater Analyse das Vorliegen von Harntraktfehlbildungen als unabhängigen Risikofaktor dar. Kinder mit Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege hatten ungefähr doppelt so häufig Infektionen mit TMP/SMX-resistenten *E. coli*, wie Kinder ohne Harntraktfehlbildungen (OR 2,4; 95% KI 1,2 – 4,5) [63]. Auch bei Prelog et al. wurden höhere Resistenzen gegenüber TMP/SMX gefunden, wenn bei den Kindern Harntraktfehlbildungen vorlagen. 37,8 Prozent der *E. coli* waren resistent gegenüber einer Behandlung mit TMP/SMX, wenn ein VUR vorlag. Lagen physiologische Verhältnisse der ableitenden Harnwege vor, betrug die Rate an TMP/SMX-resistenten *E. coli* 25,8 Prozent ( $p < 0,05$ ) [39].

Arbeiten	AMP	AMS	TZB	CFC	CXM	CTX	CAZ	CIP	GEN	SMX	TMP	F
Allen et al. (Kanada) [63]	45	-	-	-	-	<1	-	-	2,9	31,4	-	1,8
Anatoliotiaki et al. (Greece) [27]	56,4	15,5	-	22,5	3,1	-	-	-	4,9	27,3	-	2,6
Borsari et al. (Schweiz) [61]	39	9	-	-	-	-	-	-	-	21	-	4
Caracciolo et al. (Italien) [29]	52	10	-	-	-	<1	-	-	<1	15	-	<1
Edlin et al. (USA) [1]	45	5	1	-	2	-	<1	5	4	24	-	<1
Ghiro et al. (Italien) [31]	25	3	-	-	-	-	<1	<1	1,5	8	-	-
Gokce et al. (Türkei) [32]	62	43	-	-	19	-	-	-	0	33	-	15
Haller et al. (Deutschland) [33]	50	-	-	3	2	-	2	2	-	36	-	0
Ladhani et al. (GBR) [45]	51,1	3,6	-	-	0,9	-	-	0,6	0,1	-	27,6	5,9
Lutter et al. (USA) [35]	48	-	-	-	6	4	3	-	2	17	-	7
Marcus et al. (Israel) [36]	62	8	26	-	1	0	0	3	9	38	-	3
Pape et al. (Deutschland) [37]	69	61	-	3	3	-	-	0	-	42	-	0
Prere et al. (Frankreich) [62]	53	47	-	-	-	1	1	-	0	22	-	7
Schmitt et al. (Deutschland) [66]	44	10	-	5	2	-	0	3	-	34	-	-
Velez et al. (Kolumbien) [48]	63,3	47,6	4	-	-	-	3,8	7	-	42,6	-	18

AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin

Tabelle 3: Übersicht der Resistenzlage von *E. coli*

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

#### 3.1.1 Zusammenstellung

In folgendem Abschnitt soll erläutert werden, wie die 289 Patienten in unsere Arbeit eingeschlossen wurden. Im ersten Schritt wurde in der Datenbank des Instituts für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz eine Suchanfrage generiert die folgenden Parameter umfasste:

- Untersuchungszeitraum: 2010 bis 2014
- Einsendende Klinik: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der JGU Mainz
- Alter der Patienten: <18 Jahre
- Art des Materials: Urinprobe
- 1 Keimnachweis/Probe
- durchgeführte Resistenztestung

In einem zweiten Schritt wurden die erhaltenen Daten weiter sortiert. Gab es bei einem Patienten während des Klinikaufenthalts mehrere Urinuntersuchungen, so wurde nur die erste eingesendete Urinprobe verwendet. Weitere Ausschlusskriterien waren das Fehlen einer signifikanten Keimzahl (siehe Tabelle 5), sowie der Nachweis von Mischinfektionen oder urethraler Normalflora. In einem letzten Schritt wurden alle Patienten aus der Studie ausgeschlossen, in deren Fällen wir keine, beziehungsweise nur unvollständige klinischen Daten fanden die wir mit den erhaltenen mikrobiologischen Befunden korrelieren konnten.

---

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Untersuchungszeitraum zwischen 2010 und 2014</li><li>• Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin als Einsender</li><li>• Patientenalter &lt;18 Jahre</li><li>• Art des Materials: Urin</li><li>• 1 Keimnachweis/Probe (in signifikanter Keimzahl)</li><li>• durchgeführte Resistenztestung</li><li>• Symptome einer Harnwegsinfektion</li><li>• Vollständige Anamnese und klinische Angaben</li></ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;1 Keimnachweis/Probe</li><li>• Keimnachweis in nicht-signifikanter Menge</li></ul>

---

- 
- Keine durchgeführte Resistenztestung
  - Fehlende Symptome einer Harnwegsinfektion
  - Fehlende Anamnese und klinische Angaben
  - Folgeuntersuchungen innerhalb des Krankenhausaufenthalts
- 

**Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien**

### **3.1.2 Datenerhebung**

Mithilfe der Software Microsoft Excel:mac 2011 wurde ein Erhebungsbogen erstellt, der neben den anonymisierten Patientendaten (siehe Kapitel 3.1.1) die klinischen und mikrobiologischen Daten tabellarisch zusammenfasste. Diese Daten wurden alle aus dem Patientenorganizer SAP sowie der Laborsoftware EMLAB abgelesen.

Zu den Patientendaten wurden folgenden Parameter zusammengetragen: eine fortlaufend generierte Nummer, das Geschlecht, das Alter, die Aufnahmestation und ob es sich um eine Erst- oder Reinfektion gehandelt hat. Klinische Daten enthielten das Vorliegen einer Leukozyturie und die Temperatur. Ebenso wurde dokumentiert, ob die Kinder innerhalb der letzten vier Wochen eine antibakterielle Therapie erhalten hatten oder unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe standen und ob Harntraktfehlbildungen, Blasenfunktionsstörungen oder Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege vorlagen. Bei den mikrobiologischen Daten wurden die Art und Weise der Probengewinnung, der isolierte uropathogene Erreger sowie das Antibiotogramm in den Erhebungsbogen übertragen. Der Erhebungsbogen findet sich im Anhang dieser Arbeit.

## **3.2 Mikrobiologische Urindiagnostik**

Grundsätzlich gehört zur Urindiagnostik die semiquantitative Bestimmung der Leukozyten im Urin, ein Hemmstofftest auf antibakterielle Stoffe, die kulturelle Untersuchung auf Mikroorganismen sowie die Resistenztestung der isolierten Erreger. Alle im Rahmen dieser Doktorarbeit betrachteten Urinproben wurden im Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz nach diesen Kriterien getestet.

### **3.2.1 Uringewinnung und Lagerung**

Betrachtet wurden Urinproben, die als Mittelstrahlurin, Katheterurin oder als Blasenpunktion in die Mikrobiologie gesendet wurden. Hierbei soll erwähnt werden,

dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht geprüft werden konnte, ob die Art der Uringewinnung tatsächlich mit den Angaben auf den Anforderungsbögen übereinstimmte.

Die Urinprobe gelangte als Nativurin in die Mikrobiologie und wurde hier bis zu ihrer weiteren Verarbeitung bei 2-8°C im Kühlschrank gelagert. Generell sollte zwischen Probenentnahme und Verarbeitung ein Zeitfenster von zwei Stunden nicht überschritten werden. Man weiß, dass sich Bakterien im Urin sehr rasch bei Zimmertemperatur vermehren können. So wurde gezeigt, dass bereits eine zwei- bis sechsstündige Lagerung bei Zimmertemperatur die Keimzahlen in 20 Prozent der Urinproben um ein bis zwei log-Stufen steigern kann [67]. Auch hier soll erwähnt werden, dass retrospektiv natürlich nicht geprüft werden konnte, ob alle Gütekriterien der Probengewinnung sowie Lagerung erfüllt wurden.

### **3.2.2 Bestimmung der Leukozyten**

Zum Nachweis von Leukozyten im Urin kamen zwei verschiedene Testmethoden zum Einsatz. Dies war zum einen das Auszählen der Leukozyten in einer Zählkammer und zum anderen der Nachweis mittels Teststreifen, der die Aktivität der Leukozytenesterase bestimmt. Die Zählkammermethode gilt als der zuverlässigste Nachweis einer Leukozyturie, die Leukozyten-Teststreifen stellen jedoch eine häufig genutzte Alternative dar. Bei korrekter Handhabung weist die Teststreifenmethode eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [68] und kommt in ihrer Aussagekraft der des Zählkammerverfahrens nahe [69].

### **3.2.3 Hemmstofftest**

Im Anschluss wurden alle Proben einem Hemmstofftest unterzogen. Diese Prüfung auf antibakterielle Hemmstoffe erfolgt auf Agar-Platten die Sporen von *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (American Type Culture Collection) enthalten. Jede Platte kann mit bis zu acht Proben je 10 µl des Nativurins beimpft werden. Die Inkubation findet bei  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  für 24 Stunden statt. Bilden sich Hemmhöfe um eine Urinprobe aus, wird dies als die Anwesenheit von antibakteriell wirksamen Substanzen gewertet. Der kulturelle Befund ist dann nur eingeschränkt verwertbar.

### **3.2.4 Kultur**

Die kulturelle Anzucht erfolgte auf zwei Nährmedien, die in der Lage sind, die typischen uropathogenen Keime zu identifizieren. Als Universalmedium, das sowohl das Wachstum grampositiver- als auch gramnegativer Mikroorganismen zulässt, kam

Blutagar zum Einsatz. Die Beimpfung von CPS®-Agar als selektives Nährmedium erlaubt die bessere Differenzierung von *E. coli*, *Proteus mirabilis* sowie von *Enterococcus* spp. durch einen, für jeden Erreger charakteristischen, Farbindikator. Zur standardisierten Beimpfung der beiden Nährmedien kam im Rahmen dieser Arbeit das Gerät PREVI™ Isola (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) zum Einsatz. Die anschließende Inkubation erfolgt bei  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  für 24 Stunden. Sollte es bei positivem Nachweis von Leukozyten im Urin nach 24-stündiger Inkubation zu keiner sichtbaren Ausbildung von Kolonien gekommen sein, kann die Bebrütungszeit auf 48-72 Stunden erweitert werden. Aus der kulturellen Anzucht kann, anhand der Koloniemorphologie und ihrer Ausdehnung, der uropathogene Mikroorganismus und seine Keimzahl bestimmt werden. Die zum Nachweis einer signifikanten Bakteriurie benötigten Keimzahlen sind in Tabelle 5 dargestellt. Als Einschlusskriterium wurde im Rahmen dieser Arbeit eine sicher pathologische Keimzahl gefordert.

	Kontamination	verdächtig	sicher pathologisch
Mittelstrahlurin	$<10^4/\text{ml}$	$10^4-10^5/\text{ml}$	$>10^5/\text{ml}$
Katheterurin	$<10^3/\text{ml}$	$10^3-10^4/\text{ml}$	$>10^4/\text{ml}$
Blasenpunktat	-	-	Jeder Nachweis

**Tabelle 5: Mikrobiologische Keimzahlen**

### 3.2.5 Resistenztestung

Lag ein uropathogener Mikroorganismus in Monokultur und signifikanter Keimzahl vor, erfolgte die Empfindlichkeitsprüfung auf antibakterielle Chemotherapeutika. Diese Empfindlichkeitsprüfung erfolgte nach DIN 58940 (Deutsches Institut für Normung e.V.). Um eine Aussage über die Wirkung antibakterieller Substanzen auf den isolierten Erreger treffen zu können, wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) ermittelt. Diese ist definiert als diejenige Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die gerade noch ausreicht, um ein Erregerwachstum in vitro zu verhindern. Als Standardmethode für die Ermittlung der MHK gilt die Mikrobouillondilution. Anhand standardisierter Grenzwerte kann man die so erhobenen MHK in die Kategorien sensibel, intermediär sensibel und resistent zuordnen. Ein Bakterium gilt als sensibel, wenn es von einer Konzentration des Antibiotikums inhibiert wird, die in der klinischen Praxis mit einem hohen Therapieerfolg einhergeht. Intermediäre Sensibilität geht mit einer geringen Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges einher. Resistente Erreger werden in vitro nur von Konzentrationen gehemmt, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens assoziiert sind [70]. Im Rahmen

dieser Arbeit wurden die Empfindlichkeitsprüfungen mit dem Gerät VITEK®2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) durchgeführt.

### **3.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 22.0 der Firma IBM, New York, USA).

Bei den kategorialen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für stetige Variablen ermittelten wir Minimal und Maximal Wert, Mittelwert, Median sowie die Standardabweichung.

Die statistische Unabhängigkeit der Daten wurde mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Testes unter Verwendung von Kontingenztafeln geprüft. Um die Daten besser miteinander vergleichen zu können wurden zur graphischen Darstellung gruppierte Balkendiagramme angefertigt. Da die Analyse der medizinisch relevanten Faktoren explorativ erfolgte, sind die gewonnenen p-Werte nur eingeschränkt zu verwenden. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch auffällig angesehen, ein p-Wert  $<0,001$  als statistisch höchst auffällig. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig.

Die statistische Auswertung erfolgte unter stetiger Anleitung und Betreuung durch das IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 289 Kindern ausgewertet, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2010 und Februar 2014 im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Johannes Gutenberg-Universität (JGU) Mainz wegen einer HWI in Behandlung befanden. Diese Patienten verteilten sich wie folgt auf die Stationen der Kinderklinik: 61 Patienten (21,1 Prozent) wurden in der Ambulanz (Poliklinik) betreut, 213 (73,7 Prozent) lagen auf einer Normalstation, 13 (4,5 Prozent) auf der interdisziplinären Intensivstation und zwei Patienten (0,7 Prozent) auf der perinatalogischen Intensivstation (PNI) (siehe Tabelle 6).

	Anzahl	Prozent
Ambulanz/Poliklinik	61	21,1
Normalstation	213	73,7
Intensivstation	13	4,5
PNI	2	0,7
Gesamt	289	100

PNI=perinatalogische Intensivstation

**Tabelle 6: Verteilung innerhalb des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin**

#### 4.1.1 Geschlechtsverteilung

Von diesen 289 Patienten waren 108 (37,4 Prozent) männlichen Geschlechts und 181 (62,6 Prozent) waren weiblich.

#### 4.1.2 Altersverteilung

Um das Patientenkollektiv der 289 Kinder genauer zu beschreiben, wird an dieser Stelle eine Einteilung in fünf Altersgruppen vorgenommen. Bei sechs Kindern (2,1 Prozent) wurde die Diagnose vor Vollendung der vierten Lebenswoche gestellt, womit sie zu der Gruppe der Neugeborenen zählten. Innerhalb der Gruppe der Neugeborenen waren fünf Jungen und ein Mädchen. Die größte Altersgruppe in der Studienpopulation bildete die Gruppe der Säuglinge (erstes Lebensjahr). Hier fanden sich 105 (36,3 Prozent) Patienten, darunter 45 Jungen und 60 Mädchen. Diese Altersgruppe stellte zudem das häufigste Erkrankungsalter bei den männlichen Patienten dar (41,7 Prozent). Die Unterteilung erfolgte weiterhin in Klein- und Vorschulkinder (2. bis 6. Lebensjahr), Schulkinder (7. bis 11. Lebensjahr) sowie

Jugendliche (ab dem 12. Lebensjahr). Die Geschlechtsverteilung innerhalb dieser Altersgruppen ist Tabelle 7 und Abbildung 2 zu entnehmen.

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
Neugeborene	5	1	6	4,6	0,6	2,1
Säuglinge	45	60	105	41,7	33,1	36,3
Kleinkinder	26	68	94	24,1	37,6	32,5
Schulkinder	19	39	58	17,6	21,5	20,1
Jugendliche	13	13	26	12	7,2	9
Gesamt	108	181	289	100	100	100

Tabelle 7: Aufteilung der Fälle nach Altersgruppen

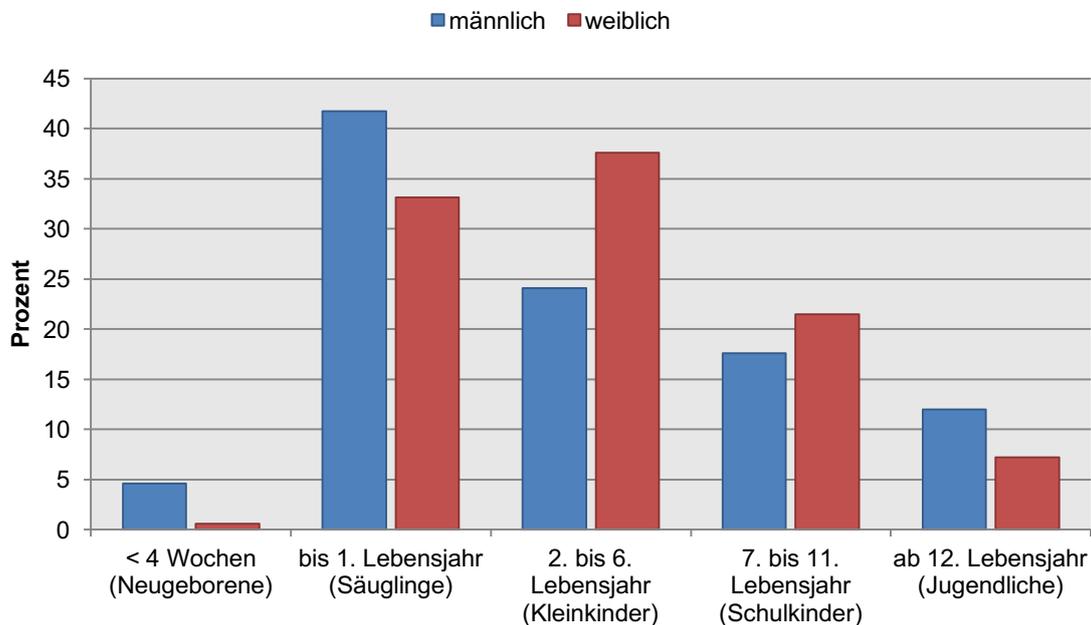


Abbildung 2: Altersgruppen aufgeteilt nach dem Geschlecht

#### 4.1.3 Erstinfektion und Rezidiv

Bei 162 (56,1 Prozent) Kindern handelte es sich um die erste symptomatische HWI. In dieser Gruppe waren 62 (57,4 Prozent) Kinder männlich und 100 (55,2 Prozent) weiblich. Die verbleibenden 126 Patienten (43,6 Prozent) waren außerhalb des Erfassungszeitraumes schon einmal wegen einer HWI behandelt worden, so dass nun von einem Rezidiv gesprochen werden konnte. Dies betraf 46 (42,6 Prozent) männliche und 80 (44,2 Prozent) weibliche Patienten. Nur bei einer Patientin (0,3 Prozent) konnten nach Studium der Akten keine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um eine Erst- oder Rezidivinfektion handelte. Die obigen Ergebnisse finden sich zur Übersicht zusammengefasst in Tabelle 8.

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
Erstinfektion	62	100	162	57,4	55,2	56,1
Rezidiv	46	80	126	42,6	44,2	43,6
keine Angaben	-	1	1	-	0,6	0,3
Gesamt	108	181	289	100	100	100

**Tabelle 8: Verteilung zwischen Erstinfektion und Rezidiv**

#### 4.1.4 Fieber

Innerhalb unseres Patientenkollektivs hatten 103 (35,6 Prozent) Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme Fieber (Temperatur  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ ). 166 (57,4 Prozent) Patienten hatten zum Aufnahmezeitpunkt kein Fieber. Eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 9. Es wurden lediglich Temperaturen in die Datenerhebung aufgenommen, die zum Aufnahmezeitpunkt im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin gemessen wurden.

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
Fieber	32	71	103	29,6	39,2	35,6
kein Fieber	65	101	166	60,2	55,8	57,4
keine Angaben	11	9	20	10,2	5	6,9
Gesamt	108	181	289	100	100	100

Fieber = Temperatur  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$

**Tabelle 9: Temperatur zum Aufnahmezeitpunkt**

#### 4.1.5 Leukozyturie

Der größte Anteil der Kinder (n=215; 74,4 Prozent) wies eine Leukozyturie mit 50 oder mehr Zellen pro  $\mu\text{l}$  auf, bei 34 Kindern (11,8 Prozent) betrug die Anzahl an weißen Blutkörperchen im Urin weniger als 50 Zellen pro  $\mu\text{l}$ . Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 10).

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
keine Angaben	14	26	40	13	14,1	13,8
<50 Zellen / $\mu\text{l}$	14	20	34	13	11	11,8
$\geq 50$ Zellen / $\mu\text{l}$	80	135	215	74,1	74,6	74,4
Gesamt	108	181	289	100	100	100

**Tabelle 10: Leukozyturie**

#### 4.1.6 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe

Ein weiteres Kriterium war der Umstand, ob die Kinder zum Zeitpunkt der Aufnahme oder innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme antibakteriell behandelt worden waren. In 191 (66,1 Prozent) Fällen war dies nicht der Fall. 98 (33,9 Prozent) Kinder erhielten innerhalb der letzten vier Wochen eine antibakterielle Therapie (siehe Tabelle 11). 43 Kinder wegen bakterieller Infektionen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Die restlichen 55 Patienten standen unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe wegen einer Anomalie der ableitenden Harnwege. Betrachtet man die komplette Studienpopulation von 289 Patienten, macht der Anteil der Kinder unter antibakterieller Langzeitprophylaxe 19 Prozent aus. Dem gegenüber standen 234 (81 Prozent) Patienten ohne langfristige Antibiotika-Einnahme (siehe Tabelle 12). Zur antibakteriellen Langzeitprophylaxe kamen folgende Substanzen in abnehmender Häufigkeit zur Anwendung: Nitrofurantoin (n=30), Cefaclor (n=13), TMP/SMX (n=10) und Cefuroxim (n=2) (siehe Tabelle 13).

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
antibakterielle Therapie	37	61	98	34,3	33,7	33,9
keine Therapie	71	120	191	65,7	66,3	66,1
Gesamt	108	181	289	100	100	100

**Tabelle 11: antibakterielle Vorbehandlung**

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
antibakterielle Langzeitprophylaxe	22	33	55	20,4	18,2	19
keine Prophylaxe	86	148	234	79,6	81,8	81
Gesamt	108	181	289	100	100	100

**Tabelle 12: antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Substanz	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
Nitrofurantoin	11	19	30	50	57,6	54,5
Cefaclor	6	7	13	27,3	21,2	23,6
TMP/SMX	4	6	10	18,2	18,2	18,2
Cefuroxim	1	1	2	4,5	3	3,6
Gesamt	22	33	55	100	100	100

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 13: Substanzen zur Langzeitprophylaxe**

#### 4.1.7 Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper

187 Kinder (64,7 Prozent) präsentierten sich mit anatomisch unauffälligen Harnwegen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme. Bei 102 Kindern (35,3 Prozent) konnten Anomalien der ableitenden Harnwege gefunden werden. 53 Patienten (52 Prozent) zeigten zum Aufnahmezeitpunkt eine Anomalie der Harnwege, 37 Patienten (36,3 Prozent) zwei und 12 Patienten (11,7 Prozent) sogar drei Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege. Von den Kindern mit Harntraktanomalien waren 53 (52 Prozent) männlich und 49 (48 Prozent) weiblich. Eine detaillierte Darstellung liefern Tabelle 14 und Abbildung 3.

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
normale Harnwege	55	132	187	50,9	72,9	64,7
eine Fehlbildung	31	22	53	28,7	12,2	18,3
zwei Fehlbildungen	18	19	37	16,7	10,5	12,8
drei Fehlbildungen	4	8	12	3,7	4,4	4,2
Gesamt	108	181	289	100	100	100

Tabelle 14: Harntraktfehlbildungen

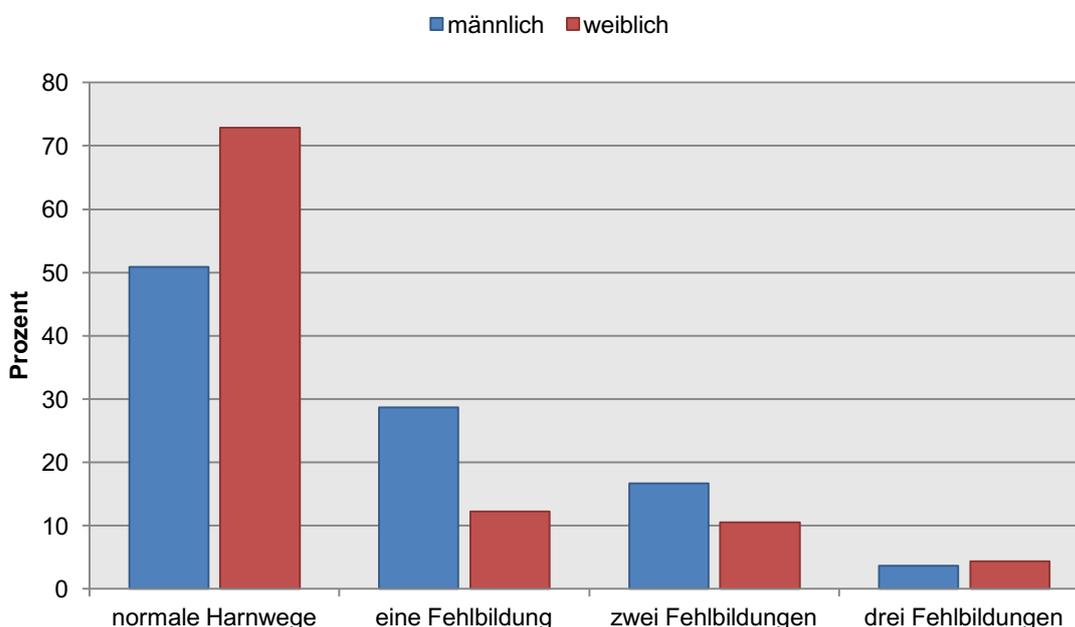
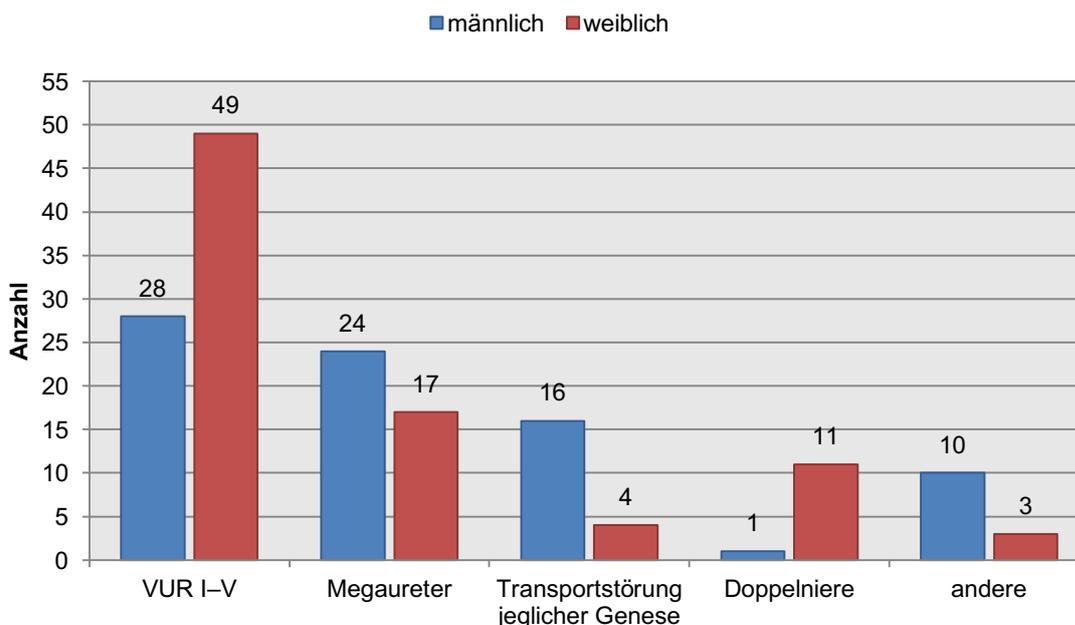


Abbildung 3: Fehlbildungen der Harnwege bezogen auf das Geschlecht

Abbildung 4 gibt einen Überblick, um welche Harntraktanomalien es sich bei den Kindern handelte und wie sich diese zwischen den Geschlechtern aufteilten. Wurden bei einem Kind verschiedene Grade eines VUR beschrieben, so wurde jeweils der hochgradige erfasst, selbiges gilt für beidseitigen Reflux.



VUR=Vesikoureteraler Reflux

**Abbildung 4: Verteilung der Fehlbildungen der Harnwege nach Geschlecht**

Neben Harntraktfehlbildungen wurde ebenfalls erfasst, ob sich bei den Kindern Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege fanden. Hierzu zählten beispielsweise transurethrale Dauerkatheter, suprapubische Zystostomien oder Harnsteine. Dies war bei 86 Patienten (29,8 Prozent) der Fall. Eine genaue Übersicht über die Verteilung der Fremdkörper gibt Tabelle 15. Insgesamt wiesen 79 Kinder (37,3 Prozent) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Blasenfunktionsstörung auf. Hiervon hatten 24 Kinder (5 Jungs und 19 Mädchen) eine nicht-neurogene (8,3 Prozent) und 55 Kinder (30 Jungen und 25 Mädchen) eine neurogene Blasenfunktionsstörung (19 Prozent).

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
keine Fremdkörper	60	143	203	55,6	79	70,2
transurethraler DK	5	4	9	4,6	2,2	3,1
suprapubische Zytostomie	6	0	6	5,6	0	3,1
Pyelostomie	2	0	2	1,9	0	0,7
Harnsteine	3	2	5	2,8	1,1	1,7
Operationen	9	9	18	8,3	5	6,2
andere	23	23	46	21,3	12,7	15,9
<b>Gesamt</b>	<b>108</b>	<b>181</b>	<b>289</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

DK=Dauerkatheter

**Tabelle 15: Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege**

#### 4.1.8 Uringewinnung

Bei 147 Kindern wurde die Urinprobe in Form eines Katheterurins gewonnen (50,9 Prozent). Hierbei konnten wir nicht differenzieren, ob es sich um eine transurethrale Einmalkatheterisierung oder um einen einliegenden Blasendauerkatheter handelte. In 101 Fällen erfolgte die Probenentnahme als „Spontanurin“ (34,9 Prozent). Eine Blasenpunktion wurde lediglich bei 41 Kindern (14,2 Prozent) durchgeführt. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Probengewinnung.

	Anzahl			Prozent		
	♂	♀	Gesamt	♂	♀	Gesamt
Spontanurin	30	71	101	27,8	39,2	34,9
Katheterurin	50	97	147	46,3	53,6	50,9
Blasenpunktion	28	13	41	25,9	7,3	14,2
Gesamt	108	181	289	100	100	100

**Tabelle 16: Art der Probengewinnung**

## 4.2 Erregerspektrum

Unter allen 289 erfassten Kindern wurden in 68,9 Prozent der Fälle *E. coli* als auslösender Erreger der HWI isoliert (n=199). Innerhalb dieser 199 Isolate fanden wir 7 ESBL-bildende *E. coli*. An zweiter Stelle der isolierten Erreger fanden sich *Klebsiella* spp. (n=27, hierunter ein ESBL-bildender Erreger) gefolgt von *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp. und *Proteus* spp. (Tabelle 17).

	Anzahl	Prozent
Escherichia spp.	199	68,9
Klebsiella spp.	27	9,3
Pseudomonas spp.	22	7,6
Enterococcus spp.	11	3,8
Proteus spp.	9	3,1
Citrobacter spp.	8	2,8
Enterobacter spp.	7	2,7
Andere	6	2,1
Gesamt	289	100

Tabelle 17: Erregerspektrum

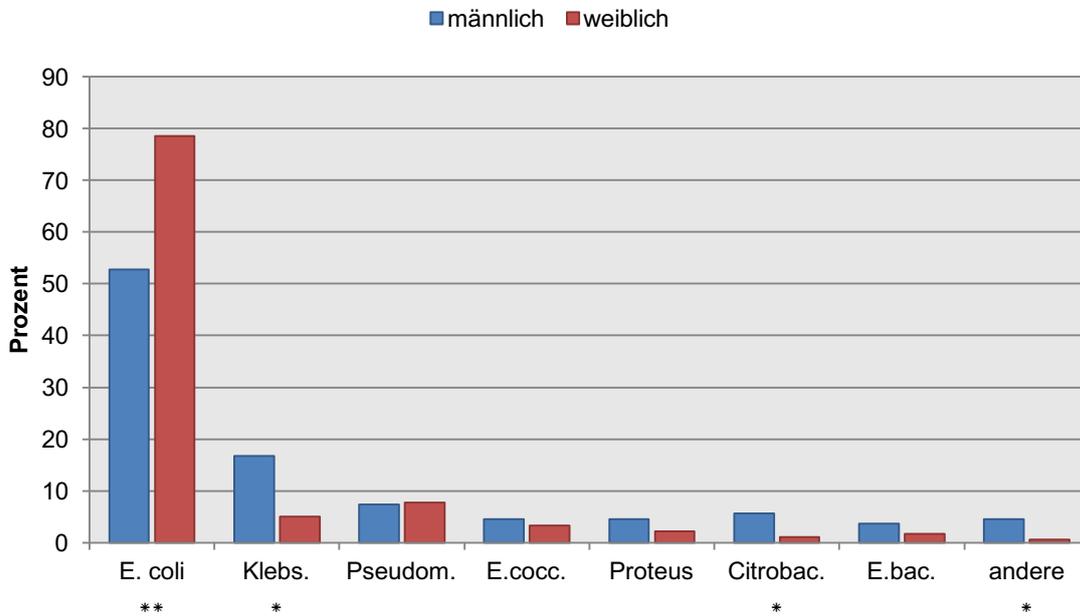
### 4.2.1 Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum

Bei beiden Geschlechtern war *E. coli* der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Bei den Jungen waren 57 (52,8 Prozent) der nachgewiesenen Erreger *E. coli*, bei den Mädchen 142 (78,5 Prozent). Dieser Unterschied war statistisch höchst auffällig ( $p < 0,001$ ). Mit Ausnahme von *Pseudomonas* spp. machten alle anderen uropathogenen Erreger prozentual einen größeren Anteil beim männlichen Geschlecht aus. Insgesamt fanden wir bei den männlichen Patienten häufiger Nicht-*E. coli*-Infektionen als bei den Mädchen. Ebenfalls konnten wir ein breiteres Erregerspektrum bei den Jungen aufzeigen als bei den Mädchen. Einen Überblick über die geschlechtsbezogene Erregerverteilung geben Tabelle 18 und Abbildung 5.

Geschlecht	Anzahl		Prozent		p-Wert
	♂	♀	♂	♀	
Escherichia spp.	57	142	52,8	78,5	<b>&lt;0,001</b>
Klebsiella spp.	18	9	16,7	5	<b>0,001</b>
Pseudomonas spp.	8	14	7,4	7,7	0,919
Enterococcus spp.	5	6	4,6	3,3	0,572
Proteus spp.	5	4	4,6	2,2	0,252
Citrobacter spp.	6	2	5,6	1,1	<b>0,026</b>
Enterobacter spp.	4	3	3,7	1,7	0,274

Geschlecht	Anzahl		Prozent		p-Wert
	♂	♀	♂	♀	
andere	5	1	4,6	0,6	<b>0,019</b>
Gesamt	108	181	100	100	

Tabelle 18: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.  
 \*=p<0,05, \*\*=p<0,001

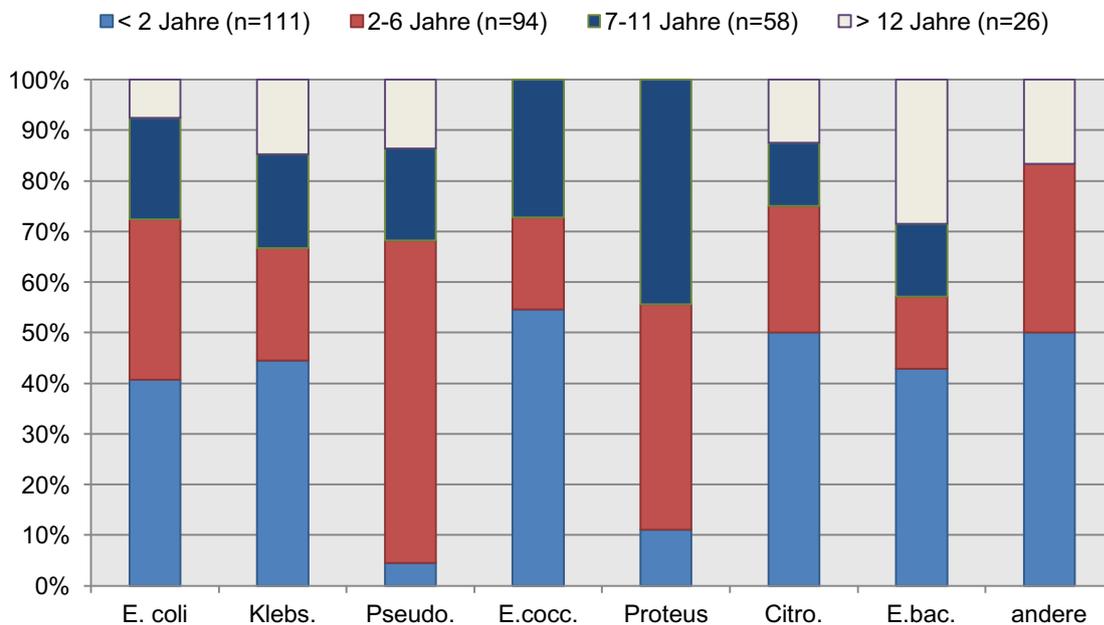
Abbildung 5: Geschlechtsspezifisches Erregerspektrum

#### 4.2.2 Altersbezogenes Erregerspektrum

Die Verteilung der einzelnen Erreger – bezogen auf das Geschlecht sowie die verschiedenen Altersgruppen – sind Tabelle 19 sowie Abbildung 6 zu entnehmen. Insgesamt war die Verteilung innerhalb des untersuchten Kollektivs sehr heterogen. E. coli zeigte sich unter den Jungen am häufigsten bei Säuglingen und Neugeborenen. Unter den Mädchen nahm die Anzahl der E. coli-Isolate ab dem Kleinkindalter zu. Klebsiella spp. fanden sich sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen am häufigsten bei einem Erkrankungszeitpunkt innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Pseudomonas spp. konnten bei beiden Geschlechtern zumeist ab einem Alter von zwei Jahren nachgewiesen werden. Ebenso konnten Proteus spp. seltener bei Neugeborenen oder Säuglingen nachgewiesen werden.

Altersgruppe	< 2 Jahre (n=111)		2-6 Jahre (n=94)		7-11 Jahre (n=58)		ab 12 Jahren (n=26)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	(n=50)	(n=61)	(n=26)	(n=68)	(n=19)	(n=39)	(n=13)	(n=13)
E. coli	59,6	33,1	19,3	36,6	14	22,5	7	7,7
Klebsiella spp.	44,4	44,4	27,8	11,1	16,7	22,2	11,1	22,2
Pseudomonas	0	7,1	37,5	78,6	25	14,3	37,5	0
Enterococcus	60	50	0	33,3	40	16,7	0	0
Proteus spp.	0	25	60	25	40	50	0	0
Citrobacter	33,3	100	33,3	0	16,7	0	16,7	0
Enterobacter.	25	66,7	0	33,3	25	0	50	0
andere	40	100	40	0	0	0	20	0

Tabelle 19: Altersbezogene Verteilung der Erreger [%]



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.

Abbildung 6: Altersbezogene Verteilung der Erreger

#### 4.2.3 Erstinfektion und Rezidiv

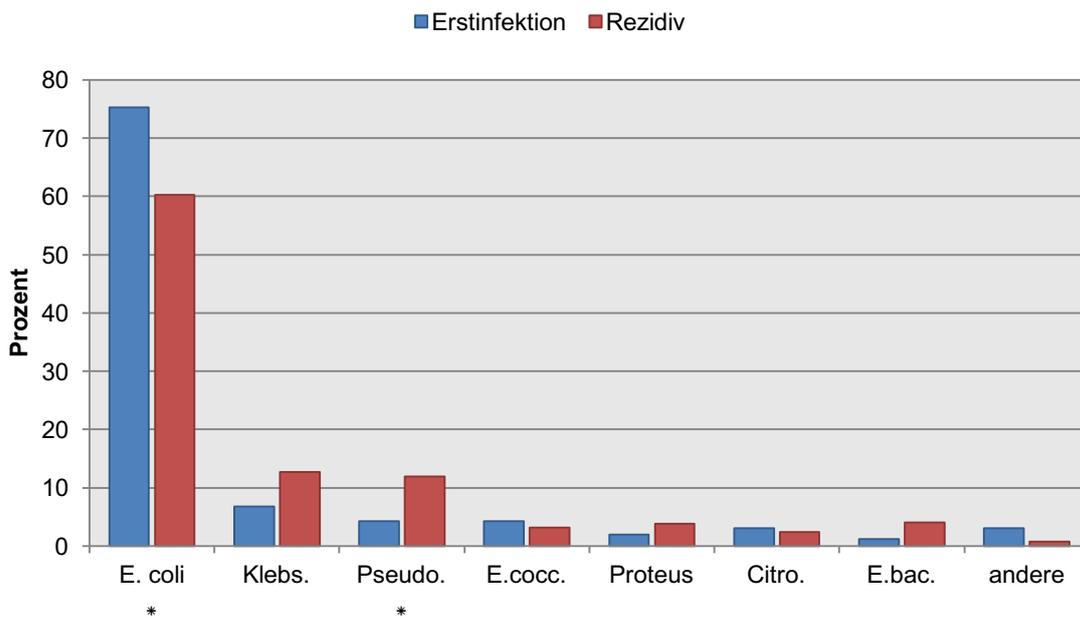
Je nachdem, ob es sich bei der HWI um eine Erstinfektion oder ein Rezidiv handelte, zeigten sich einige Unterschiede im Erregerspektrum. Bei einer ersten symptomatischen HWI konnte häufig E. coli als auslösender Erreger nachgewiesen werden. Kam es zu einer erneuten Infektion, so nahm die Anzahl der E. coli-Infektionen ab. Dieses Ergebnis war statistisch auffällig ( $p=0,006$ ). Erreger wie Pseudomonas spp. konnten dagegen häufiger bei Kindern mit einer Rezidivinfektion nachgewiesen werden; auch dieses Ergebnis war statistisch auffällig ( $p=0,016$ ). Ein

ähnlicher Trend konnte ebenfalls für Klebsiella spp., Proteus spp. und Enterobacter spp. gezeigt werden. Eine genaue Übersicht über die Erregerverteilung bei Erstinfektion und Rezidiv bieten Tabelle 20 und Abbildung 7.

Art der Infektion	Anzahl		Prozent		p-Wert
	Erstinf.	Rezidiv	Erstinf.	Rezidiv	
Escherichia spp.	122	76	75,3	60,3	<b>0,006</b>
Klebsiella spp.	11	16	6,8	12,7	0,088
Pseudomonas spp.	7	15	4,3	11,9	<b>0,016</b>
Enterococcus spp.	7	4	4,3	3,2	0,615
Proteus spp.	3	6	1,9	3,8	0,159
Citrobacter spp.	5	3	3,1	2,4	0,718
Enterobacter spp.	2	5	1,2	4	0,135
andere	5	1	3,1	0,8	0,177
Gesamt	108	181	100	100	

Erstinf. = Erstinfektion

**Tabelle 20: Erregerspektrum bei Erstinfektion und Rezidiv**



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.

\*=p<0,05, \*\*=p<0,001

**Abbildung 7: Erregerspektrum bei Erstinfektion und Rezidiv**

#### 4.2.4 Fieber

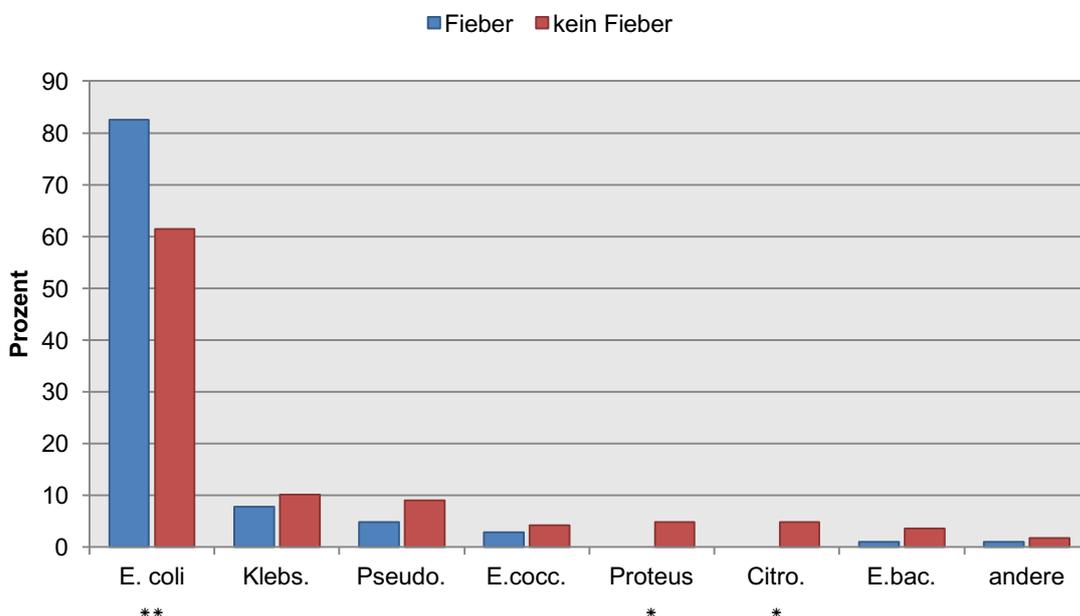
Bei febrilen (Temperatur  $\geq 38,2$  °C) HWI war E. coli häufiger der auslösende Erreger als bei afebrilen Infektionen (82,5 Prozent gegenüber 61,4 Prozent). Dieses Ergebnis war mit einem  $p < 0,001$  statistisch höchst auffällig. Alle anderen Erreger, die wir

innerhalb unseres Kollektivs nachweisen konnten, fanden sich dagegen häufiger bei afebrilen HWI. Statistisch auffällig war dieses Ergebnis allerdings nur für *Proteus* spp. ( $p=0,024$ ) und für *Citrobacter* spp. ( $p=0,024$ ). Eine genaue Übersicht über die Verteilung der Erreger bezogen auf die Temperatur bei Aufnahme gibt Tabelle 21 und Abbildung 8.

Fieber	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
<i>Escherichia</i> spp.	85	102	82,5	61,4	<b>&lt;0,001</b>
<i>Klebsiella</i> spp.	8	17	7,8	10,2	0,497
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	15	4,9	9	0,204
<i>Enterococcus</i> spp.	3	7	2,9	4,2	0,583
<i>Proteus</i> spp.	0	8	0	4,8	<b>0,024</b>
<i>Citrobacter</i> spp.	0	8	0	4,8	<b>0,024</b>
<i>Enterobacter</i> spp.	1	6	1	3,6	0,186
andere	1	3	1	1,8	0,582
Gesamt	103	166	100	100	

Fieber = Temperatur  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$

**Tabelle 21: Erregerspektrum bezogen auf die Temperatur**



*Klebs.*=*Klebsiella* spp., *Pseudo.*=*Pseudomonas* spp., *E.cocc.*=*Enterococcus* spp., *Proteus*=*Proteus* spp., *Citro.*=*Citrobacter* spp., *E.bac.*=*Enterobacter* spp.

\*= $p<0,05$ , \*\*= $p<0,001$

**Abbildung 8: Erregerspektrum bezogen auf die Temperatur**

## 4.2.5 Leukozyturie

Wir konnten keinen statistisch auffälligen Zusammenhang bezüglich der Anzahl der Leukozyten in der Urinprobe und dem Erregerspektrum finden. Es bestand eine Tendenz zu gehäuften Nicht-*E. coli*-Infektionen, wenn die Zahl der Leukozyten unter 50 Zellen pro  $\mu\text{l}$  lag. Allerdings war in beiden Gruppen (Leukozyten unter 50 Zellen und über 50 Zellen) *E. coli* der am häufigsten nachgewiesene Erreger.

Leukozyturie	Anzahl		Prozent		p-Wert
	< 50/ $\mu\text{l}$	$\geq$ 50/ $\mu\text{l}$	< 50/ $\mu\text{l}$	$\geq$ 50/ $\mu\text{l}$	
Escherichia spp.	23	158	67,6	73,5	0,477
Klebsiella spp.	2	19	5,9	8,8	0,565
Pseudomonas spp.	3	15	8,8	7	0,699
Enterococcus spp.	2	7	5,9	3,3	0,446
Proteus spp.	1	4	2,9	1,9	0,676
Citrobacter spp.	1	6	2,9	2,8	0,961
Enterobacter spp.	2	3	5,9	1,3	0,083
andere	-	3	-	1,4	0,488
Gesamt	103	166	100	100	

Tabelle 22: Erregerspektrum bei Leukozyturie



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.

Abbildung 9: Erregerspektrum bei Leukozyturie

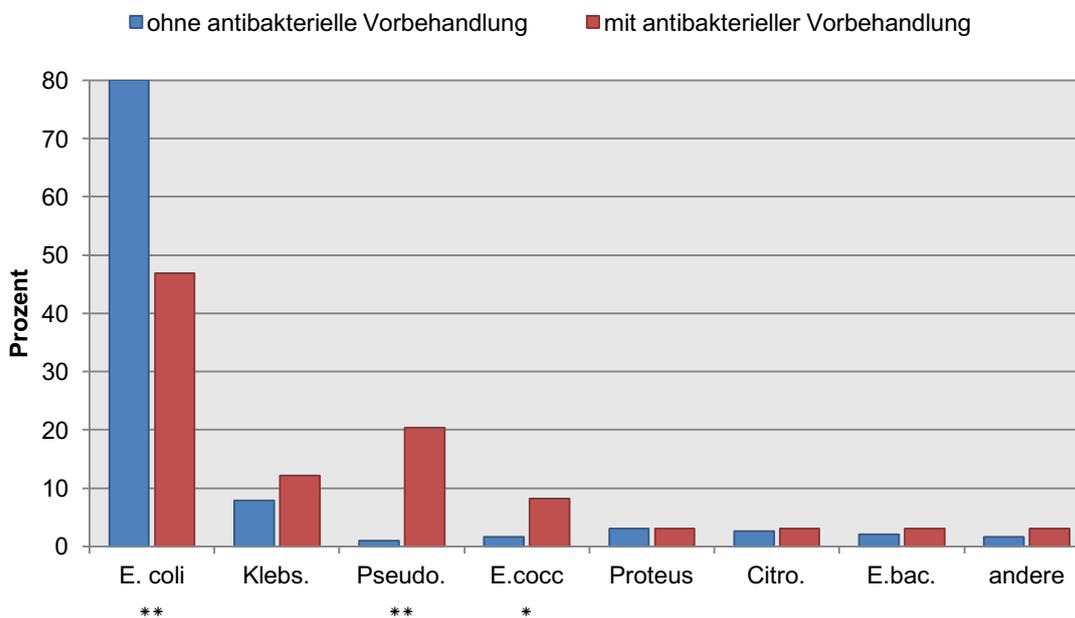
## 4.2.6 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe

*E. coli* war bei 80,8 Prozent der Kinder der auslösende Erreger, wenn diese zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme sowie innerhalb der letzten vier Wochen keine

antibakterielle Therapie erhielten. Erfolgte innerhalb des genannten Zeitraums eine antibakterielle Behandlung, so waren nur noch 42,9 Prozent der auslösenden Erreger E. coli ( $p < 0,001$ ). Alle anderen Erreger, mit Ausnahme von Proteus spp., fanden sich dagegen häufiger bei Kindern, die antibakterielle vorbehandelt waren. Statistisch auffällig war dieses Ergebnis für Pseudomonas spp. ( $p < 0,001$ ) sowie für Enterococcus spp. ( $p = 0,006$ ).

Antibakterielle Therapie	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Escherichia spp.	153	46	80,1	46,9	<b>&lt;0,001</b>
Klebsiella spp.	15	12	7,9	12,2	0,225
Pseudomonas spp.	2	20	1	20,4	<b>&lt;0,001</b>
Enterococcus spp.	3	8	1,6	8,2	<b>0,006</b>
Proteus spp.	6	3	3,1	3,1	0,970
Citrobacter spp.	5	3	2,6	3,1	0,828
Enterobacter spp.	4	3	2,1	3,1	0,613
andere	3	3	1,6	3,1	0,400
Gesamt	191	98	100	100	

**Tabelle 23: Antibakterielle Therapie binnen der letzten vier Wochen**



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.  
 $* = p < 0,05$ ,  $** = p < 0,001$

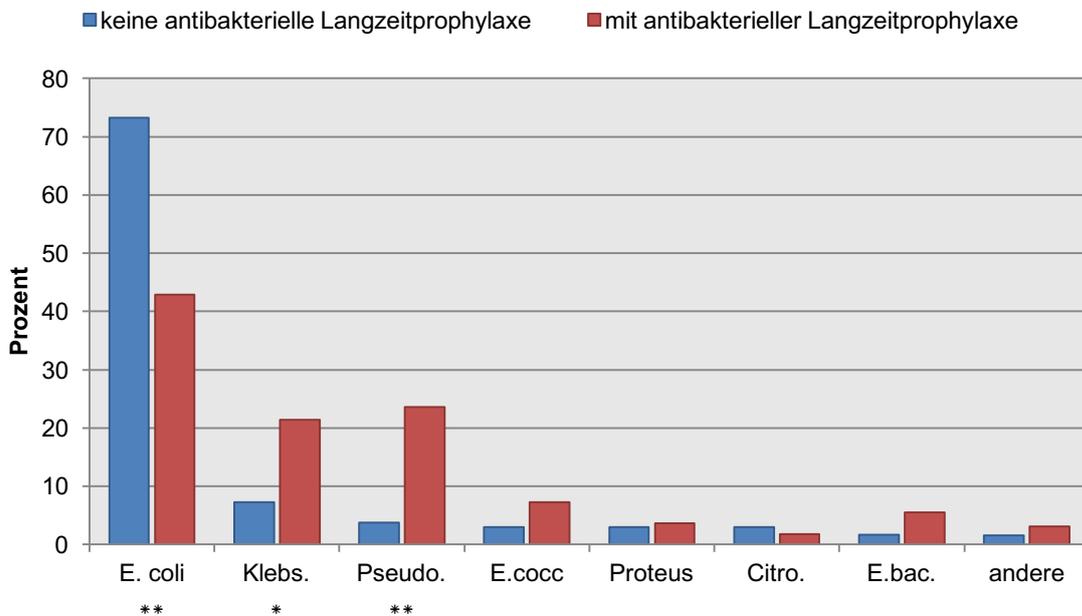
**Abbildung 10: Antibakterielle Therapie binnen der letzten vier Wochen**

Ein ähnliches Ergebnis konnten wir ebenfalls finden, wenn die Kinder eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erhielten. E. coli fand sich häufiger bei Kindern

ohne antibakterielle Langzeitprophylaxe. Dieses Ergebnis war statistisch höchst auffällig ( $p < 0,001$ ). Alle anderen Erreger, mit Ausnahme von Citrobacter spp., fanden sich dagegen häufiger bei Kindern, die aufgrund von Harntraktfehlbildungen regelmäßig Antibiotika zur Prophylaxe einnahmen. Statistisch auffällig war dieses Ergebnis für Klebsiella spp. ( $p = 0,004$ ) und Pseudomonas spp. ( $p < 0,001$ ). Die prozentuale Erregerverteilung bezüglich einer antibakteriellen Vorbehandlung sowie einer Langzeitprophylaxe sind in Tabelle 23, Tabelle 24, Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt.

Antibakterielle Langzeitprophylaxe	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Escherichia spp.	181	18	73,3	42,9	<b>&lt;0,001</b>
Klebsiella spp.	18	9	7,3	21,4	<b>0,004</b>
Pseudomonas spp.	9	13	3,8	23,6	<b>&lt;0,001</b>
Enterococcus spp.	7	4	3	7,3	0,135
Proteus spp.	7	2	3	3,6	0,804
Citrobacter spp.	7	1	3	1,8	0,633
Enterobacter spp.	4	3	1,7	5,5	0,104
andere	4	2	1,6	3,1	0,400
Gesamt	234	55	100	100	

**Tabelle 24: Erregerspektrum unter antibakterieller Langzeitprophylaxe**



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.  
 $* = p < 0,05$ ,  $** = p < 0,001$

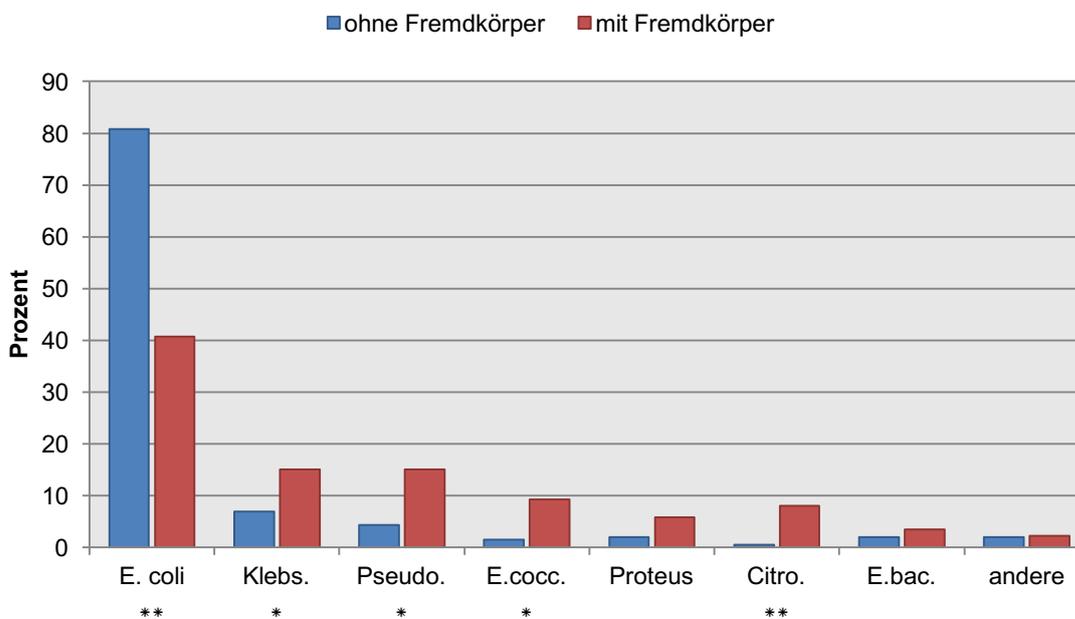
**Abbildung 11: Erregerspektrum unter antibakterieller Langzeitprophylaxe**

#### 4.2.7 Fremdkörper und Harntraktfehlbildungen

Wenn die ableitenden Harnwege einen Fremdkörper (siehe Tabelle 15) enthielten, konnten wir häufiger nicht-E. coli-Infektionen nachweisen. Dieses Ergebnis war statistisch auffällig für Klebsiella spp. ( $p=0,028$ ), Pseudomonas spp. ( $p=0,002$ ), Enterococcus spp. ( $p=0,001$ ) sowie Citrobacter spp. ( $p<0,001$ ). Die prozentuale Verteilung findet sich in Tabelle 25. E. coli zeigte sich häufiger in physiologischen Harnwegen (80,8 Prozent gegenüber 40,7 Prozent mit Fremdkörpern). Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch höchst auffällig.

Fremdkörper	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Escherichia spp.	164	35	80,8	40,7	<b>&lt;0,001</b>
Klebsiella spp.	14	13	6,9	15,1	<b>0,028</b>
Pseudomonas spp.	9	13	4,4	15,1	<b>0,002</b>
Enterococcus spp.	3	8	1,5	9,3	<b>0,001</b>
Proteus spp.	4	5	2	5,8	0,085
Citrobacter spp.	1	7	0,5	8,1	<b>&lt;0,001</b>
Enterobacter spp.	4	3	2	3,5	0,443
andere	4	2	2	2,3	0,846
Gesamt	203	86	100	100	

Tabelle 25: Erregerspektrum bei Fremdkörpern in den ableitenden Harnwegen



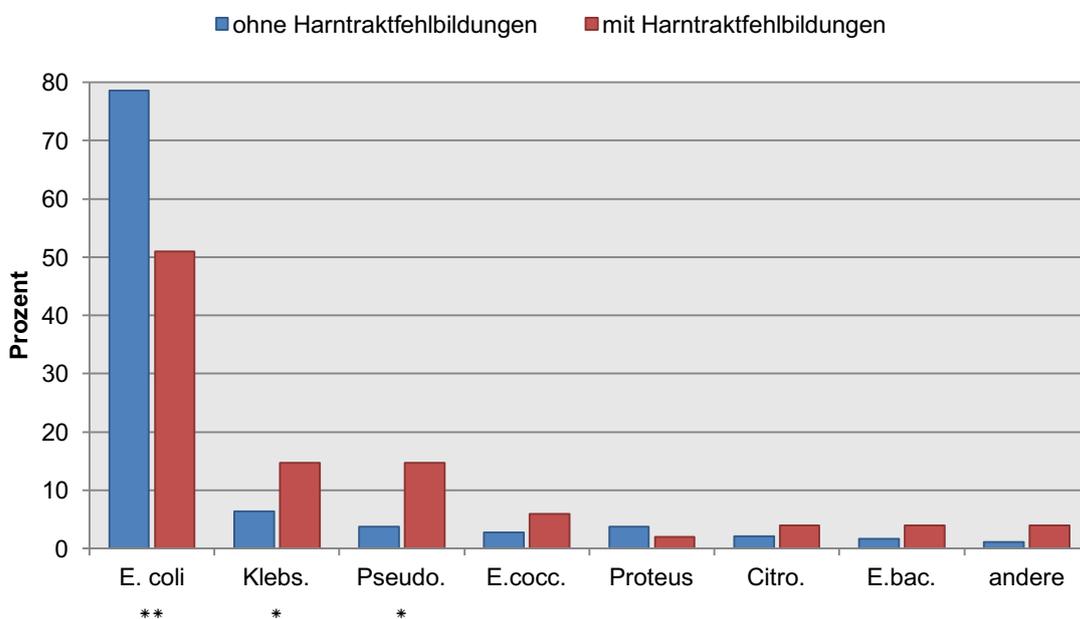
Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.  
 $*=p<0,05$ ,  $**=p<0,001$

Abbildung 12: Erregerspektrum bei Fremdkörpern in den ableitenden Harnwegen

Lagen bei den Kindern Anomalien der ableitenden Harnwege vor, so fanden sich weniger Infektionen mit *E. coli* ( $p < 0,001$ ). Demgegenüber konnte alle anderen Erreger, mit Ausnahme von *Proteus* spp., bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen häufiger isoliert werden. Statistisch auffällig war dieses Ergebnis für *Klebsiella* spp. ( $p = 0,021$ ) sowie für *Pseudomonas* spp. ( $p = 0,001$ ). Eine genaue Betrachtung des Erregerspektrums bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen liefern Tabelle 26 sowie Abbildung 13.

Harntraktfehlbildungen	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
<i>Escherichia</i> spp.	147	52	78,6	51	<b>&lt;0,001</b>
<i>Klebsiella</i> spp.	12	15	6,4	14,7	<b>0,021</b>
<i>Pseudomonas</i> spp.	7	15	3,7	14,7	<b>0,001</b>
<i>Enterococcus</i> spp.	5	6	2,7	5,9	0,173
<i>Proteus</i> spp.	7	2	3,7	2	0,404
<i>Citrobacter</i> spp.	4	4	2,1	3,9	0,377
<i>Enterobacter</i> spp.	3	4	1,6	3,9	0,221
andere	2	4	1,1	3,9	0,104
Gesamt	187	102	100	100	

Tabelle 26: Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen



Klebs.=*Klebsiella* spp., Pseudo.=*Pseudomonas* spp., E.cocc.=*Enterococcus* spp., Proteus=*Proteus* spp., Citro.=*Citrobacter* spp., E.bac.=*Enterobacter* spp.

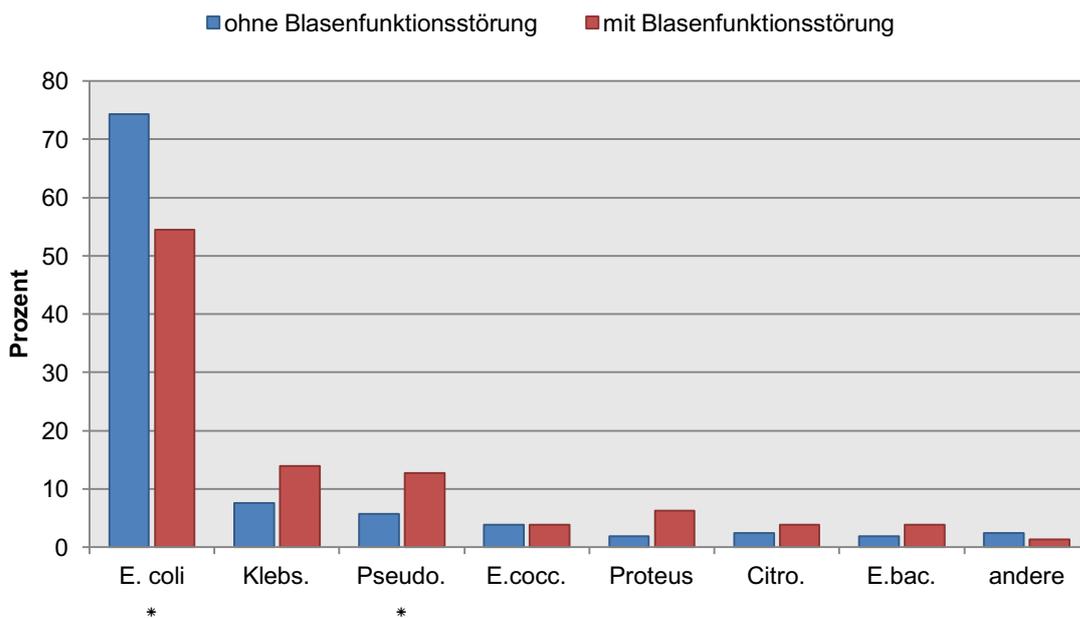
\*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,001$

Abbildung 13: Erregerspektrum bei Harntraktfehlbildungen

Bei Kindern mit Blasenfunktionsstörungen traten ebenfalls häufiger Nicht-E. coli-Infektion auf als bei Kindern ohne Blasenfunktionsstörungen. Eine genaue Übersicht geben Tabelle 27 und Abbildung 14.

Blasenfunktionsstörungen	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Escherichia spp.	156	43	74,3	54,5	<b>0,001</b>
Klebsiella spp.	16	11	7,6	13,9	0,101
Pseudomonas spp.	12	10	5,7	12,7	<b>0,047</b>
Enterococcus spp.	8	3	3,8	3,8	0,996
Proteus spp.	4	5	1,9	6,3	0,054
Citrobacter spp.	5	3	2,4	3,8	0,513
Enterobacter spp.	4	3	1,9	3,8	0,351
andere	5	1	2,4	1,3	0,553
Gesamt	234	55	100	100	

Tabelle 27: Erregerspektrum bei Blasenfunktionsstörungen



Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.  
 \*=p<0,05, \*\*=p<0,001

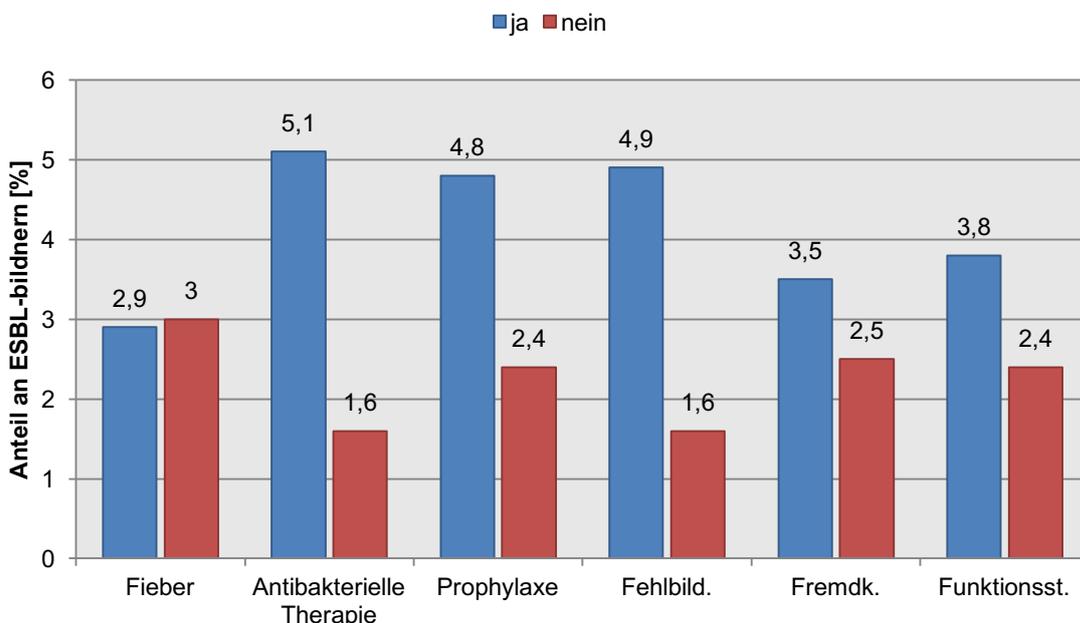
Abbildung 14: Erregerspektrum bei Blasenfunktionsstörungen

#### 4.2.8 ESBL-bildende Erreger

Insgesamt waren acht Erreger (2,8 Prozent) in unserem Kollektiv ESBL-Bildner. Von diesen acht Erregern gehörten sieben zur Gruppe der E. coli und ein Erreger zu den Klebsiellen.

Bezüglich des Geschlechtes konnten wir keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von ESBL-Bildnern feststellen. Wir fanden diese Keime bei vier männlichen (3,7 Prozent) sowie vier weiblichen Patienten (2,2 Prozent) ( $p=0,454$ ). Auch die Art der Infektion hatte keine Auswirkung auf die Häufigkeit des Auftretens. Vier ESBL-Bildner wurden bei Kindern mit erster symptomatischer HWI gefunden (2,5 Prozent), die restlichen vier Erreger fanden wir bei Kindern mit einer Rezidivinfektion (3,2 Prozent) ( $p=0,718$ ). Hatten die Kinder afebrile HWI, fanden wir in fünf Fällen (3 Prozent) ESBL-bildende Erreger ( $n=5$ ), bei den febrilen HWI waren dies drei ESBL-Bildner (2,9 Prozent).

Erhielten die Kinder innerhalb der letzten vier Wochen vor Klinikaufnahme eine antibakterielle Therapie, so fanden wir in fünf Fällen (5,1 Prozent) ESBL-Bildner als verursachende Erreger. Ohne eine solche antibakterielle Behandlung betrug die Rate an Infektionen mit ESBL-bildenden Erregern nur 1,6 Prozent. Allerdings war auch diese Beobachtung bei einem  $p$ -Wert von 0,083 statistisch nicht auffällig. Standen die Kinder unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe, konnten wir bei zweien (4,8 Prozent) eine Infektion mit einem ESBL-bildenden Erreger feststellen. Wurde keine Langzeitprophylaxe durchgeführt, fanden sich bei sechs Kindern (2,4 Prozent) ESBL-Bildner ( $p=0,394$ ).



Fehlbild. = Fehlbildungen, Fremdk. = Fremdkörper, Funktionsst. = Funktionsstörungen

**Abbildung 15: ESBL-bildende Erreger**

Hatten die Kinder Fehlbildungen oder Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege, konnten häufiger ESBL-bildende Erreger nachgewiesen werden. Dies war bei fünf Kindern (4,9 Prozent) mit Harntraktanomalien der Fall gegenüber drei Kindern (1,6 Prozent) mit physiologischen Harnwegen ( $p=0,102$ ). Gab es Fremdkörper innerhalb der ableitenden Harnwege, waren bei drei Kindern (3,5 Prozent) ESBL-Bildner für die Infektion verantwortlich ( $n=5$ ; 2,5 Prozent bei physiologischen Harnwegen). Fanden sich Blasenfunktionsstörungen in der Anamnese betrug die Rate an Infektionen mit ESBL-Bildnern 3,8 Prozent ( $n=3$ ).

### **4.3 Resistenzsituation von *Escherichia coli***

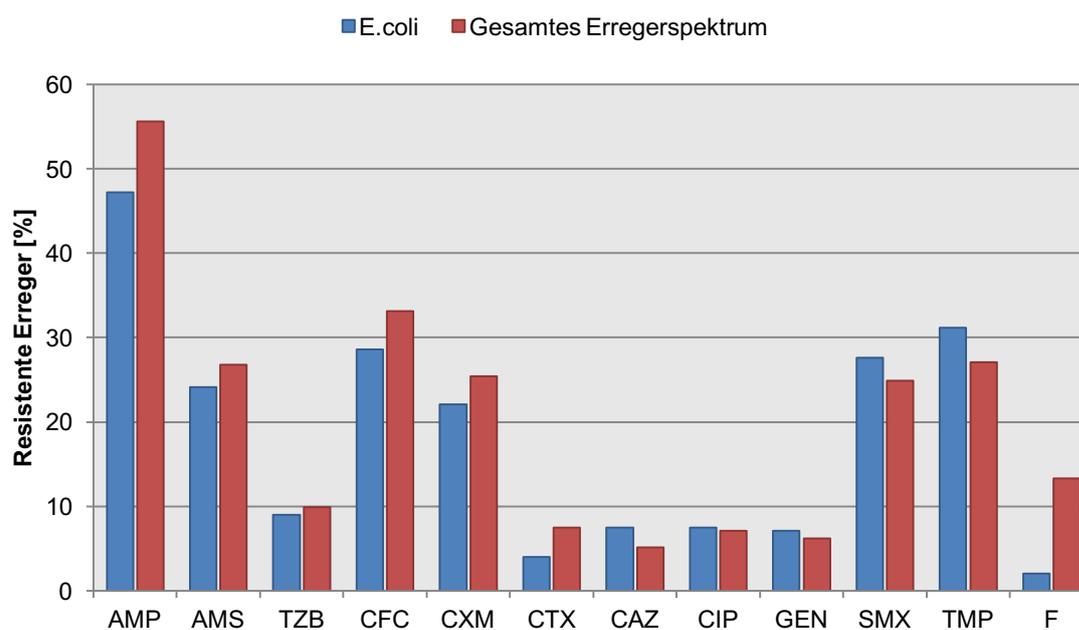
In unserer Arbeit betrachteten wir das Resistenzverhalten von uropathogenen Erregern gegenüber:  $\beta$ -Lactam Antibiotika (Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporinen (Cefaclor, Cefuroxim, Cefotaxim und Ceftazidim), Fluorchinolonen (Ciprofloxacin), Aminoglykosiden (Gentamicin), Carbapenemen (Meropenem), TMP/SMX, Trimethoprim und Nitrofurantoin. Tabelle 28 stellt die Resistenzrate innerhalb des gesamten Kollektivs dar. In unserer Auswertung soll gesondert das Resistenzverhalten von *E. coli* ( $n=199$ ) betrachtet werden. Aufgrund der geringen Anzahl aller anderen isolierten Erreger können für diese keine statistisch relevanten Aussagen bezüglich des Resistenzverhaltens getroffen werden.

In unserer Patientengruppe waren 94 der nachgewiesenen *E. coli* (47,2 Prozent) resistent gegenüber einer Behandlung mit Ampicillin. Dies war die höchste nachgewiesene Resistenzrate. Ebenfalls hohe Resistenzraten von über 20 Prozent ergaben sich gegenüber Ampicillin/Sulbactam (24,1 Prozent) sowie den Cephalosporinen der zweiten Gruppe: Cefaclor (28,6 Prozent) und Cefuroxim (22,1 Prozent). Für häufig verwendeten Substanzen wie TMP/SMX und Trimethoprim waren die Resistenzraten ebenfalls hoch mit 27,6 Prozent und 31,2 Prozent. Wir konnten innerhalb unseres Kollektivs keine Resistenzen gegenüber Carbapenemen finden. Ebenso waren die meisten *E. coli* empfindlich gegenüber einer Therapie mit Nitrofurantoin, Cefotaxim und Ceftazidim. Fluorchinolone und Aminoglykoside waren mit einer Resistenzrate von 7,5 Prozent beziehungsweise 7,1 Prozent ebenfalls in den meisten Fällen wirksam (siehe Tabelle 28 und Abbildung 16).

Resistenzen	Alle Erreger		<i>E. coli</i>	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Ampicillin	148	55,6	94	47,2
Ampicillin/Sulbactam	68	26,8	48	24,1
Piperacillin/Tazobactam	27	9,9	18	9
Cefaclor	41	33,1	26	28,6
Cefuroxim	65	25,4	44	22,1
Cefotaxim	19	7,5	8	4
Ceftazidim	4	5,1	3	7,5
Ciprofloxacin	20	7,1	15	7,5
Gentamicin	17	6,2	14	7,1
Meropenem	-	-	-	-
TMP/SMX	65	24,9	55	27,6
Trimethoprim	69	27,1	62	31,2
Nitrofurantoin	35	13,1	4	1

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 28: Resistenzen von Escherichia coli**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin

**Abbildung 16: Resistenzraten aller Erreger**

#### 4.3.1 Geschlechtsspezifische Resistenzrate

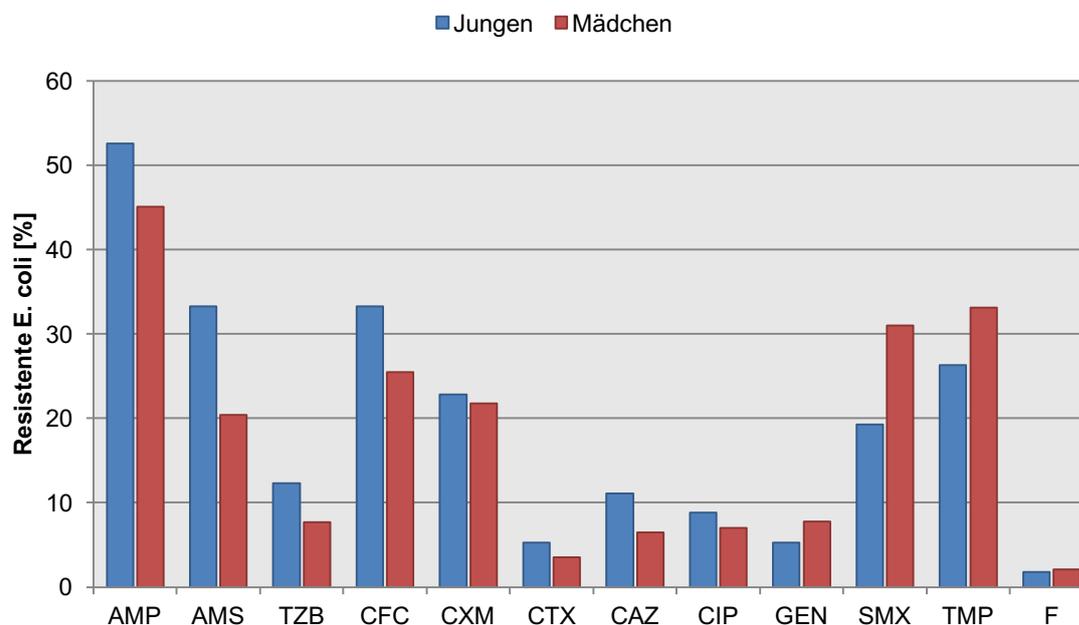
Sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen fanden sich hohe *E. coli*-Resistenzraten gegenüber Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Cefaclor und Cefuroxim. Bei den meisten antibakteriellen Substanzen war die Resistenzrate bei Jungen etwas höher

als bei Mädchen. Diese Unterschiede wiesen jedoch keinerlei statistische Auffälligkeit auf. Für TMP/SMX, Trimethoprim, Gentamicin und Nitrofurantoin konnten wir höhere Resistenzraten bei den Mädchen finden. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht auffällig (siehe Tabelle 29 und Abbildung 17).

Resistente <i>E. coli</i> : Geschlecht	Anzahl		Prozent		p-Wert
	♂	♀	♂	♀	
Ampicillin	30	64	52,6	45,1	0,334
Ampicillin/Sulbactam	19	29	33,3	20,4	0,054
Piperacillin/Tazobactam	7	11	12,3	7,7	0,313
Cefaclor	12	14	33,3	25,5	0,416
Cefuroxim	13	31	22,8	21,8	0,881
Cefotaxim	3	5	5,3	3,5	0,579
Ceftazidim	1	2	11,1	6,5	0,640
Ciprofloxacin	5	10	8,8	7	0,676
Gentamicin	3	11	5,3	7,8	0,528
TMP/SMX	11	44	19,3	31	0,096
Trimethoprim	15	47	26,3	33,1	0,350
Nitrofurantoin	1	3	1,8	2,1	0,871

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 29: Geschlechtsspezifische Resistenzsituation**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin

**Abbildung 17: Geschlechtsspezifische Resistenzsituation**

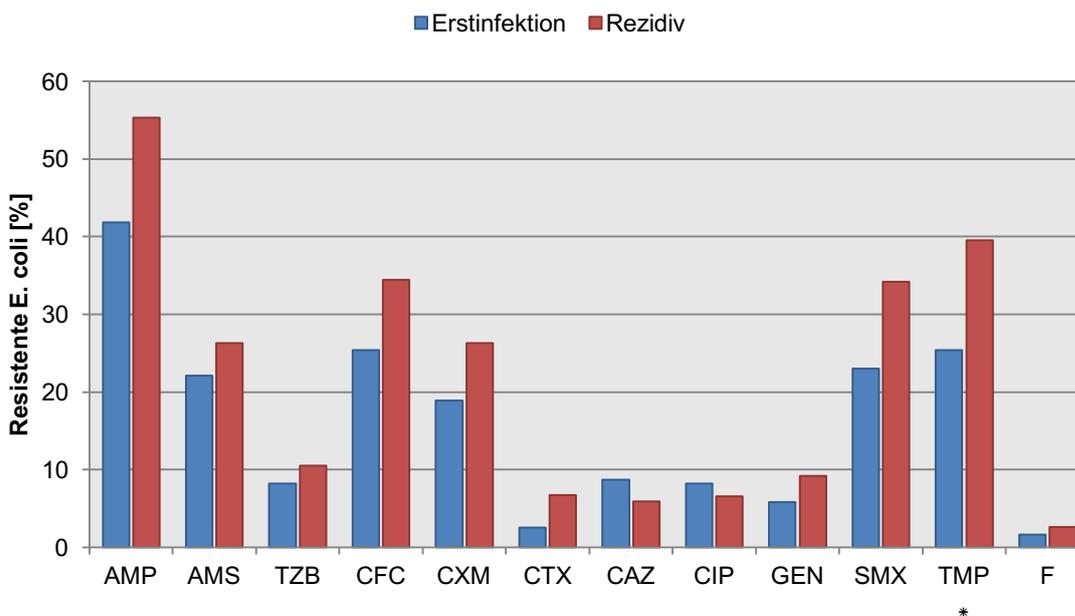
### 4.3.2 Erstinfektion und Rezidiv

Handelte es sich bei der Infektion um ein Rezidiv, fanden wir häufiger *E. coli*-Resistenzen gegen Trimethoprim. Dieser Unterschied war statistisch auffällig. Mit der Ausnahme von Ceftazidim und Ciprofloxacin konnten für allen getesteten Substanzen mehr resistente *E. coli* gefunden werden, wenn es sich um eine Rezidivinfektion handelte (siehe Tabelle 30 und Abbildung 18).

Resistente <i>E. coli</i> : Art der Infektion	Anzahl		Prozent		p-Wert
	Erstinf.	Rezidiv	Erstinf.	Rezidiv	
Ampicillin	51	42	41,8	55,3	0,065
Ampicillin/Sulbactam	27	27	22,1	26,3	0,501
Piperacillin/Tazobactam	10	8	8,2	10,5	0,579
Cefaclor	15	11	25,4	34,4	0,367
Cefuroxim	23	20	18,9	26,3	0,215
Cefotaxim	3	5	2,5	6,7	0,146
Ceftazidim	2	1	8,7	5,9	0,738
Ciprofloxacin	10	5	8,2	6,6	0,676
Gentamicin	7	7	5,8	9,2	0,362
TMP/SMX	28	26	23	34,2	0,084
Trimethoprim	31	30	25,4	39,5	<b>0,037</b>
Nitrofurantoin	2	2	1,6	2,6	0,629

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Erstinf.=Erstinfektion

**Tabelle 30: Resistenzrate bei Erstinfektion und Rezidiv**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin  
 \*=p<0,05, \*\*=p<0,001

**Abbildung 18: Resistenzrate bei Erstinfektion und Rezidiv**

### 4.3.3 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe

Erhielten die Kinder innerhalb der letzten vier Wochen eine antibakterielle Therapie konnten wir gegenüber allen Substanzen höhere Resistenzraten feststellen. Beispielweise waren nach einer antibakteriellen Vorbehandlung 71,7 Prozent der *E. coli*-Isolate resistent gegenüber einer Therapie mit Ampicillin. Diese Beobachtung war statistisch höchst auffällig. Auch für das Resistenzverhalten gegenüber TMP/SMX und Trimethoprim konnten wir ein statistisch höchst auffälliges Ergebnis nachweisen (p <0,001). Weitere statistisch auffällige Ergebnisse fanden wir bei den *E. coli*-Resistenzen gegenüber Ampicillin/Sulbactam (p=0,007), Cefaclor (p=0,003) und Cefuroxim (p=0,018). Erhielten die Kinder eine antibakterielle Langzeitprophylaxe, konnten wir ebenfalls höhere *E. coli*-Resistenzen feststellen. Statistisch auffällig war diese Beobachtung für Resistenzen gegenüber Ampicillin, Cefaclor, TMP/SMX und Trimethoprim (Tabelle 31, Tabelle 32 und Abbildung 19).

Resistente <i>E. coli</i> : Antibakterielle Vorbehandlung	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Ampicillin	61	33	39,3	71,7	<b>&lt;0,001</b>
Ampicillin/Sulbactam	30	18	19,6	39,1	<b>0,007</b>
Piperacillin/Tazobactam	13	5	8,5	10,9	0,623
Cefaclor	15	11	21,1	55	<b>0,003</b>

<b>Resistente <i>E. coli</i>: Antibakterielle Vorbehandlung</b>	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Cefuroxim	28	16	18,3	34,8	<b>0,018</b>
Cefotaxim	4	4	2,6	8,9	0,060
Ceftazidim	1	2	3,4	18,2	0,114
Ciprofloxacin	9	6	5,9	13	0,107
Gentamicin	9	5	5,9	11,1	0,229
TMP/SMX	31	24	20,3	52,2	<b>&lt;0,001</b>
Trimethoprim	35	27	22,9	58,7	<b>&lt;0,001</b>
Nitrofurantoin	2	2	1,3	4,3	0,198

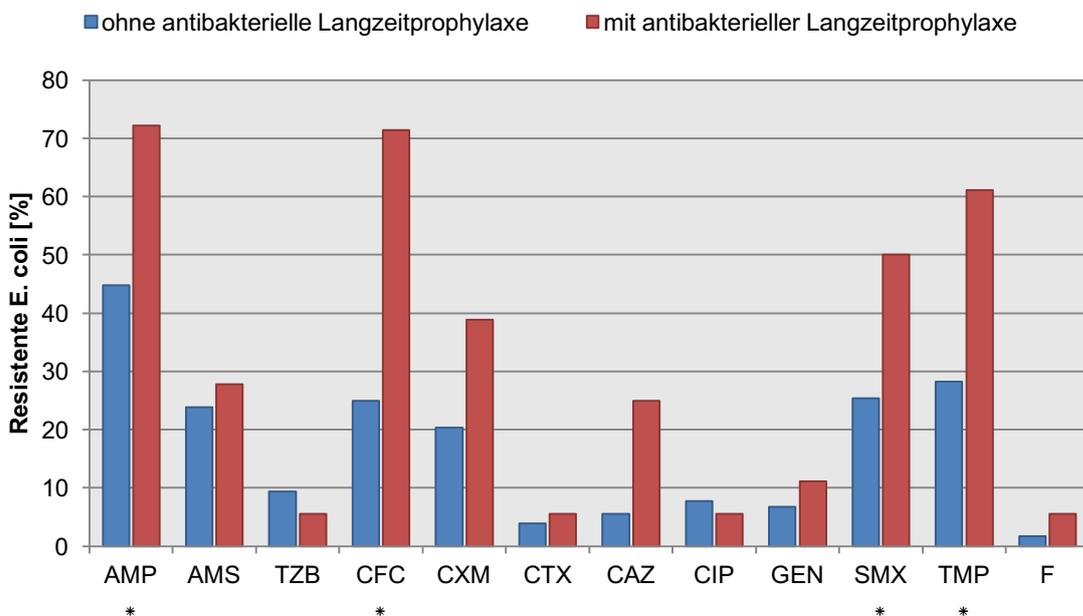
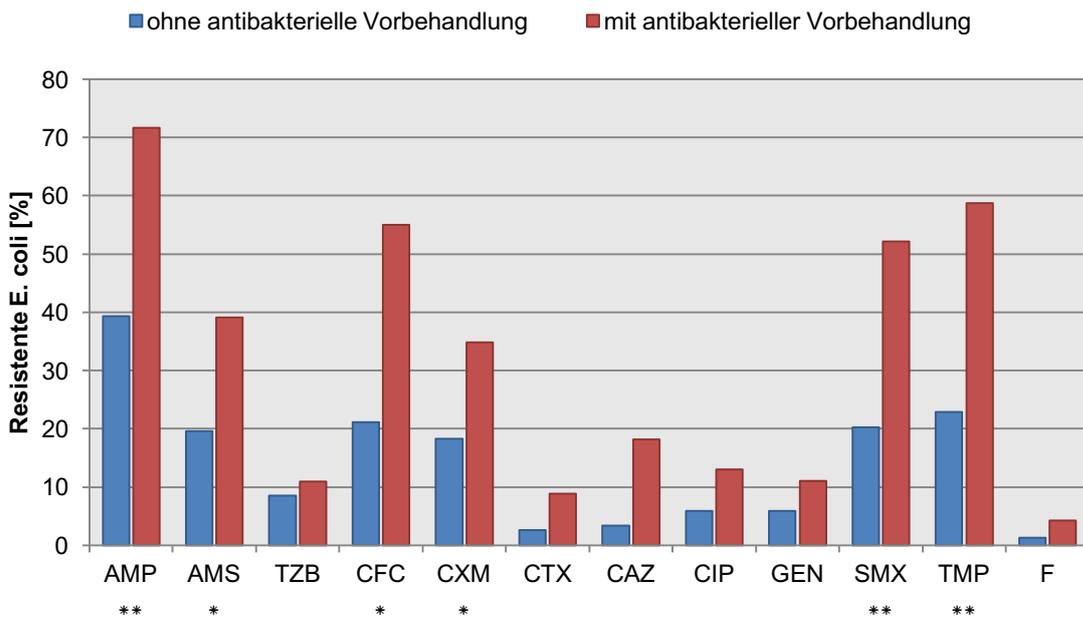
TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 31: Resistenzrate bei antibakterieller Vorbehandlung**

<b>Resistente <i>E. coli</i>: Antibakterielle Langzeitprophylaxe</b>	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Ampicillin	81	13	44,8	72,2	<b>0,026</b>
Ampicillin/Sulbactam	43	5	23,8	27,8	0,704
Piperacillin/Tazobactam	17	1	9,4	5,6	0,588
Cefaclor	21	5	25	71,4	<b>0,009</b>
Cefuroxim	37	7	20,4	38,9	0,072
Cefotaxim	7	1	3,9	5,6	0,732
Ceftazidim	2	1	5,6	25	0,161
Ciprofloxacin	14	1	7,7	5,6	0,738
Gentamicin	12	2	6,7	11,1	0,229
TMP/SMX	46	9	25,4	50	<b>0,026</b>
Trimethoprim	51	11	28,2	61,1	<b>0,004</b>
Nitrofurantoin	3	1	1,7	5,6	0,261

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 32: Resistenzrate bei antibakterieller Langzeitprophylaxe**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin  
 \*=p<0,05, \*\*=p<0,001

**Abbildung 19: Resistenzrate bei antibakterieller Vorbehandlung und Langzeitprophylaxe**

#### 4.3.4 Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper

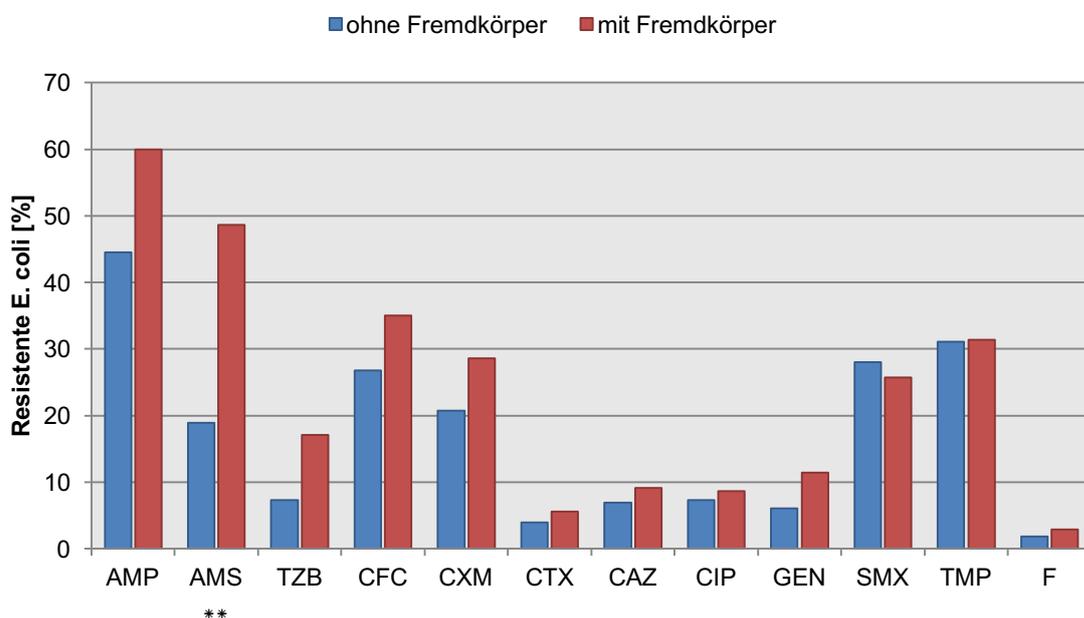
Bei Fremdkörpern im Bereich der ableitenden Harnwege fanden sich gegenüber den meisten Substanzen höhere *E. coli*-Resistenzraten. Lediglich gegenüber TMP/SMX konnte dieser Trend nicht beobachtet werden. Fanden sich bei den Patienten Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege, betrug die Resistenzrate

gegenüber Ampicillin/Sulbactam 48,6 Prozent. War dies nicht der Fall betrug sie 18,9 Prozent ( $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 33 und Abbildung 20).

Resistente <i>E. coli</i> : Fremdkörper	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Ampicillin	73	21	44,5	60	0,096
Ampicillin/Sulbactam	31	17	18,9	48,6	<b>&lt;0,001</b>
Piperacillin/Tazobactam	12	6	7,3	17,1	0,066
Cefaclor	19	7	26,8	35	0,471
Cefuroxim	34	10	20,7	28,6	0,310
Cefotaxim	5	3	3,9	5,6	0,134
Ceftazidim	2	1	6,9	9,1	0,814
Ciprofloxacin	12	3	7,3	8,6	0,866
Gentamicin	10	4	6,1	11,4	0,268
TMP/SMX	46	9	28	25,7	0,779
Trimethoprim	51	11	31,1	31,4	0,969
Nitrofurantoin	3	1	1,8	2,9	0,694

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 33: Resistenzrate bei Harnwegsfremdkörpern**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin  
 \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,001$

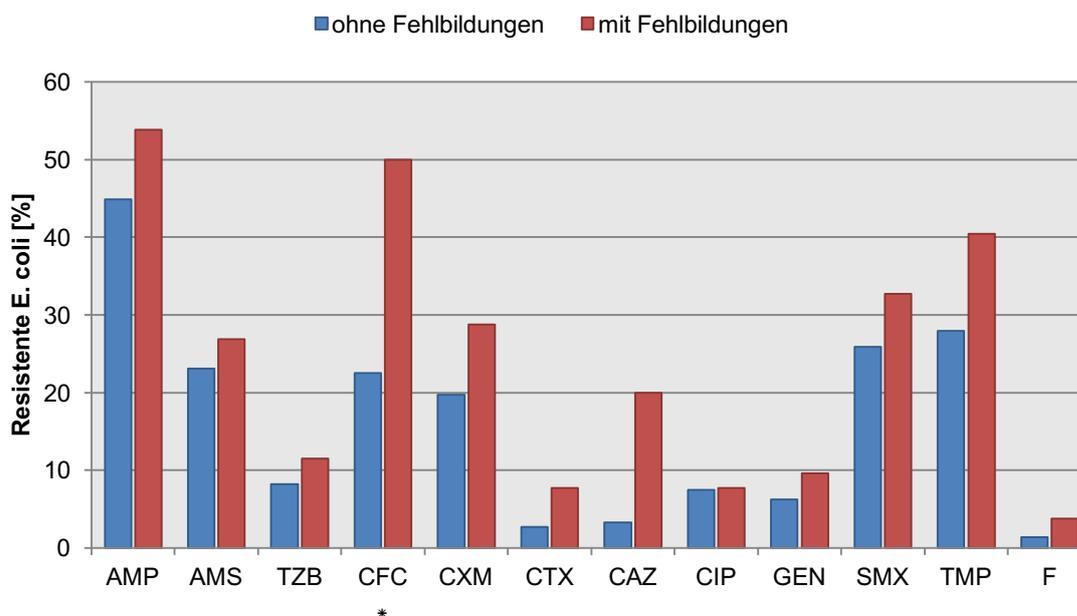
**Abbildung 20: Resistenzrate bei Harnwegsfremdkörpern**

Resistente <i>E. coli</i> : Hantraktfehlbildungen	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Ampicillin	66	28	44,9	53,8	0,267
Ampicillin/Sulbactam	34	14	23,1	26,9	0,538
Piperacillin/Tazobactam	12	6	8,2	11,5	0,466
Cefaclor	16	10	22,5	50	<b>0,016</b>
Cefuroxim	29	15	19,7	28,8	0,173
Cefotaxim	4	4	2,7	7,7	0,119
Ceftazidim	1	2	3,3	20	0,083
Ciprofloxacin	11	4	7,5	7,7	0,961
Gentamicin	9	5	6,2	9,6	0,404
TMP/SMX	38	17	25,9	32,7	0,343
Trimethoprim	41	21	27,9	40,4	0,095
Nitrofurantoin	2	2	1,4	3,8	0,272

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 34: Resistenzrate bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege**

Alle Antibiotika zeigten höhere Resistenzraten, wenn bei den Kindern Fehlbildungen der Harnwege vorlagen. Kinder mit einer Harnwegspathologie zeigten in 50 Prozent der Fälle eine Resistenz gegenüber Cefaclor. Kinder mit gesunden Harnwegen waren dagegen nur in 22,5 Prozent der Fälle unempfindlich für eine Therapie mit Cefaclor ( $p=0,016$ ) (siehe Tabelle 34 und Abbildung 21).



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin

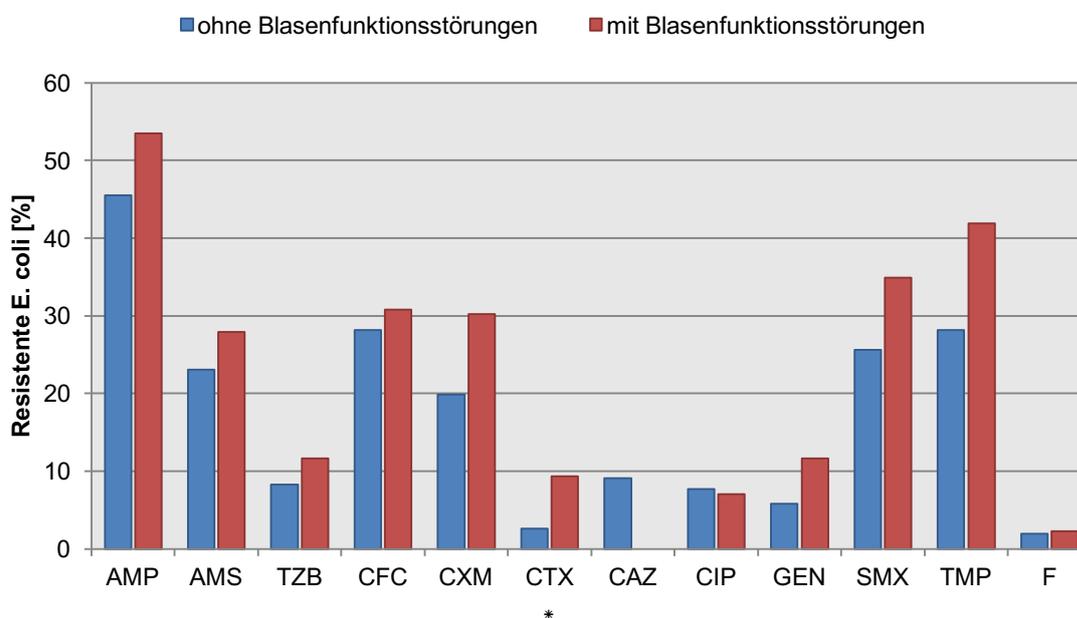
**Abbildung 21: Resistenzrate bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege**

Lagen Blasenfunktionsstörungen vor, war – mit Ausnahme von Ceftazidim und Ciprofloxacin – die Resistenzrate ebenfalls höher. Statistisch auffällig war dieses Ergebnis für Resistenzen gegenüber Cefotaxim ( $p=0,048$ ) (siehe Tabelle 35 und Abbildung 22).

Resistente <i>E. coli</i> : Blasenfunktionsst.	Anzahl		Prozent		p-Wert
	nein	ja	nein	ja	
Ampicillin	71	23	45,5	53,5	0,354
Ampicillin/Sulbactam	36	12	23,1	27,9	0,512
Piperacillin/Tazobactam	13	5	8,3	11,6	0,505
Cefaclor	22	4	28,2	30,8	0,850
Cefuroxim	31	13	19,9	30,2	0,147
Cefotaxim	4	4	2,6	9,3	<b>0,048</b>
Ceftazidim	3	-	9,1	-	0,407
Ciprofloxacin	12	3	7,7	7	0,875
Gentamicin	9	5	5,8	11,6	0,188
TMP/SMX	40	15	25,6	34,9	0,230
Trimethoprim	44	18	28,2	41,9	0,087
Nitrofurantoin	3	1	1,9	2,3	0,868

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Blasenfunktionsst.=Blasenfunktionsstörungen

**Tabelle 35: Resistenzrate bei Blasenfunktionsstörungen**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin  
 \*= $p<0,05$ , \*\*= $p<0,001$

**Abbildung 22: Resistenzrate bei Blasenfunktionsstörungen**

## 4.4 Musterkollektiv

Abschließend betrachteten wir innerhalb unserer Daten ein Musterkollektiv. Dies bedeutet, dass in die folgenden Auswertungen lediglich Daten von Kindern aufgenommen wurden, die folgende Kriterien erfüllten:

- Erste symptomatische HWI,
- keine antibakterielle Vorbehandlung und Langzeitprophylaxe,
- keine Harntraktfehlbildungen,
- keine Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege und
- keine Blasenfunktionsstörungen.

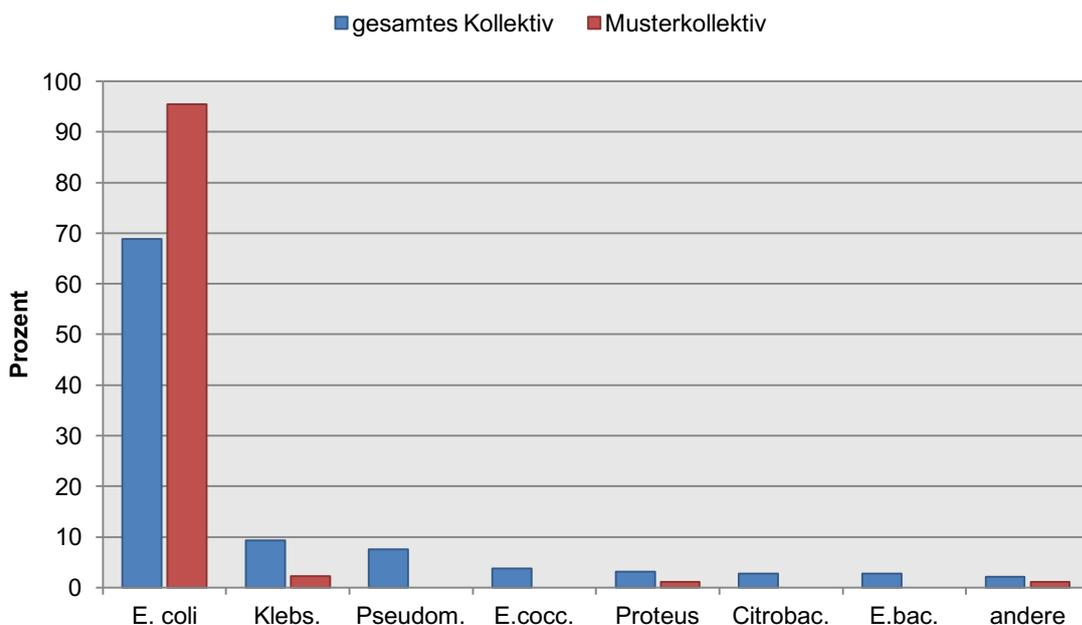
Insgesamt erfüllten 88 Kinder innerhalb unseres Kollektivs die oben genannten Anforderungen.

### 4.4.1 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum änderte sich drastisch, wenn oben genannte Kriterien zur Anwendung kamen. Insgesamt wurde das Erregerspektrum schmäler als in unserem gesamten Kollektiv und verschob sich zugunsten der *E. coli*-Infektionen. *E. coli* war mit 95,5 Prozent (n=84) der am häufigsten isolierte uropathogene Erreger. Bei zwei Kindern fanden wir *Klebsiella* spp. (2,3 Prozent) als Auslöser der HWI. Ein Kind erlitt eine Infektion mit *Proteus* spp. (1,1 Prozent) und ein Kind eine Infektion mit einem Erreger der Kategorie „Andere“ (1,1 Prozent) (siehe Abbildung 23).

### 4.4.2 Resistenzverhalten

Bei der Betrachtung des Resistenzverhaltens innerhalb unseres Musterkollektivs wurde nur auf *E. coli* eingegangen. Hohe Resistenzraten von über 20 Prozent fanden wir gegenüber Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Cefaclor, Cefuroxim, TMP/SMX und Trimethoprim. Die höchste Resistenzrate beobachteten wir gegen Ampicillin. Hier waren 40,5 Prozent (n=34) der *E. coli* resistent gegenüber einer Therapie mit dieser Substanz. Die Resistenzraten gegen in der Praxis häufig angewandte Substanzen wie TMP/SMX und Trimethoprim lagen in diesem Musterkollektiv ebenfalls oberhalb von 20 Prozent (jeweils 22,6 Prozent) (siehe Tabelle 36).



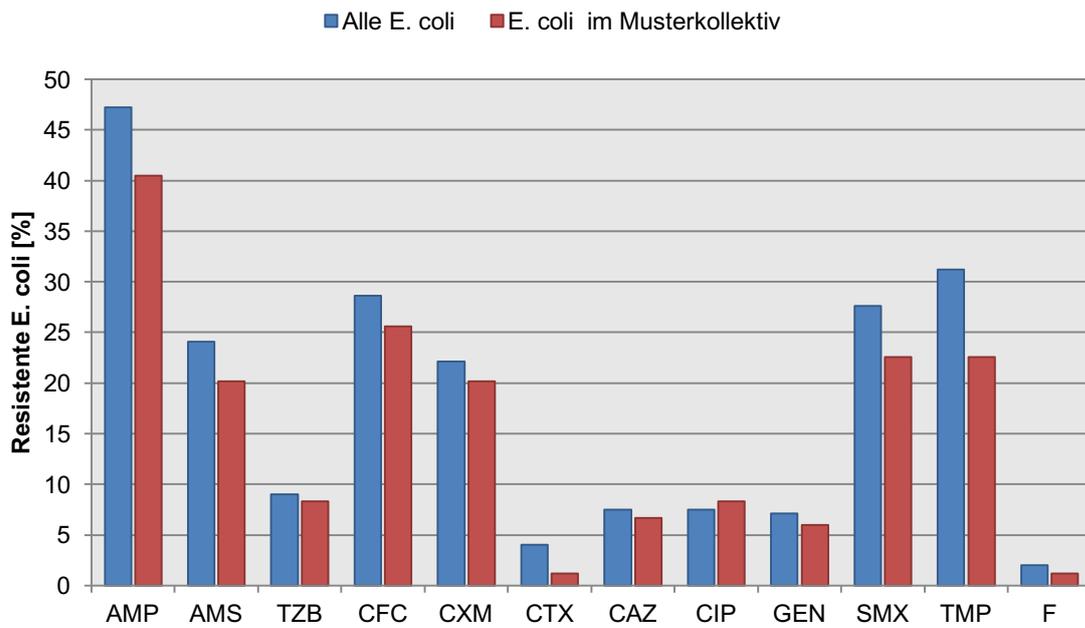
Klebs.=Klebsiella spp., Pseudo.=Pseudomonas spp., E.cocc.=Enterococcus spp., Proteus=Proteus spp., Citro.=Citrobacter spp., E.bac.=Enterobacter spp.

**Abbildung 23: Erregerspektrum innerhalb des Musterkollektivs**

Resistente <i>E. coli</i>	Anzahl	Prozent
Ampicillin	34	40,5
Ampicillin/Sulbactam	17	20,2
Piperacillin/Tazobactam	7	8,3
Cefaclor	11	25,6
Cefuroxim	17	20,2
Cefotaxim	1	1,2
Ceftazidim	1	6,7
Ciprofloxacin	7	8,3
Gentamicin	5	6
Meropenem	-	-
TMP/SMX	19	22,6
Trimethoprim	19	22,6
Nitrofurantoin	1	1,2

TMP/SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tabelle 36: Resistenzverhalten innerhalb des Musterkollektivs**



AMP=Ampicillin, AMS=Ampicillin/Sulbactam, TZB=Piperacillin/Tazobactam, CFC=Cefaclor, CXM=Cefuroxim, CTX=Cefotaxim, CAZ=Ceftazidim, CIP=Ciprofloxacin, GEN=Gentamicin, SMX=Trimethoprim/Sulfamethoxazol, TMP=Trimethoprim, F=Nitrofurantoin

**Abbildung 24: Resistenzverhalten innerhalb des Musterkollektivs**

## 5 Diskussion

### 5.1 Erregerspektrum

In unserer Arbeit war *E. coli* mit 68,9 Prozent der am häufigsten isolierte Erreger einer kindlichen HWI. Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen der aktuellen Literatur, in der *E. coli* in 54 – 89,9 Prozent der Fälle Auslöser einer HWI war. Betrachteten wir nur Kinder mit erster symptomatischer HWI ohne Fehlbildungen und Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege und ohne vorausgegangene antibakterielle Therapie, lag die Rate an *E. coli* Infektionen bei 95,5 Prozent. Die teilweise doch erheblichen Schwankungen zwischen den in der Literatur gefundenen Häufigkeiten lassen sich durch die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten Arbeiten erklären. So wurden beispielsweise bei Anatoliotaki et al. [27], Bitsori et al. [28] und Caracciolo et al. [29] Kinder mit Harntraktfehlbildungen oder der Einnahme einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe ausgeschlossen. Diese Arbeiten fanden häufiger Infektionen mit *E. coli* als jene, die ihr Patientenkollektiv keiner Selektion unterzogen.

Mit Ausnahme von *Proteus* spp. fanden wir alle anderen uropathogenen Erreger in ähnlicher Häufigkeit, wie sie in vielen Arbeiten der aktuellen Literatur angegeben wird. Verglichen mit der aktuellen Literatur liegt unsere Rate an Infektionen mit *Enterococcus* spp. mit 3,8 Prozent eher am unteren Ende des beschriebenen Spektrums (2 - 22 Prozent). *Pseudomonas* spp. fanden sich in unserem Patientenkollektiv häufiger als in vielen anderen betrachteten Arbeiten. Nur die Arbeit von Marcus et al. zeigte höhere Raten an Infektionen mit *Pseudomonas* spp. [36]. *Proteus* spp. waren in unserer Arbeit mit 3,1 Prozent seltener anzutreffen als in der aktuellen Literatur beschrieben (4 – 15 Prozent). Es gibt einige potenzielle Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Rate an nicht-*E. coli*-Infektionen einhergehen. Kenntnisse über die Rate an nicht-*E. coli*-Infektionen sind besonders wichtig, da diese Infektionen häufiger mit antibakteriellen Resistenzen, inadäquater empirischer Antibiotikabehandlung sowie einer längeren Krankenhausverweildauer einhergehen [36].

Abschließend bleibt zu sagen, dass unsere Arbeit eine repräsentative Darstellung über das zu erwartende Keimspektrum gibt. Unterschiede bezüglich der Häufigkeit bestimmter Erreger lassen sich dadurch erklären, dass unser Patientenkollektiv auch Kinder mit Harntraktfehlbildungen, vorausgegangenen HWI, antibakterieller

Langzeitprophylaxe oder anderen Risikofaktoren umfasst. Da es sich bei dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz um eine Klinik mit einem Schwerpunktbereich für pädiatrische Nephrologie und konservative Urologie handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Kindern mit oben genannten Risikofaktoren höher liegt als er in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der Häufigkeit von nicht-*E. coli*-Infektionen kommen. Beispielhaft sei hier nochmals die hohe Rate an *Pseudomonas* spp. Infektionen innerhalb unseres Kollektivs genannt. Gerade hier hat das Studium der aktuellen Literatur gezeigt, dass klinische Risikofaktoren wie beispielsweise Harntraktfehlbildungen die Rate an *Pseudomonas* spp. Infektionen signifikant erhöhen. Innerhalb unseres Kollektivs fanden wir viele Kindern, die die Kriterien für eine Selektion solcher Erreger erfüllten. Dies liegt mit Sicherheit auch an den oben beschriebenen besonderen Gegebenheiten des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Diese Vermutung wird nochmals unterstützt, wenn man das Musterkollektiv innerhalb unserer Arbeit betrachtet (die Einschlusskriterien finden sich in Abschnitt 4.4), hier finden sich fast ausschließlich Infektionen durch *E. coli*.

### **5.1.1 Geschlechtsspezifische Erregerverteilung**

In unserer Arbeit fanden sich *E. coli*-Infektionen häufiger bei Mädchen als bei Jungen. Wir konnten bei 52,8 Prozent der Jungen und bei 78,5 Prozent der Mädchen *E. coli* als Auslöser der HWI identifizieren. Dieser Unterschied ist statistisch höchst auffällig ( $p < 0,001$ ) (siehe Abschnitt 4.2.1). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in den Arbeiten von Edlin et al. und Prelog et al. [1, 39]. In der Arbeit von Edlin et al. zeigte sich bei den männlichen Patienten in 50 Prozent der Fälle eine Infektion mit *E. coli*, bei den Mädchen in 83 Prozent der Fälle ( $p < 0,001$ ) [1]. Prelog et al. untersuchten 694 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass bei den Jungen 53,4 Prozent aller HWI durch *E. coli* ausgelöst wurden und bei den Mädchen 74,2 Prozent ( $p < 0,001$ ) [39]. Auch die Arbeiten von Anatoliotaki et al., Gaspari et al., Lutter et al. und Swerkersson et al. spiegeln die von uns gefunden Ergebnisse wieder [27, 30, 35, 40]. Die höhere Rate an *E. coli*-Infektionen bei Mädchen kann durch die Unterschiede der anatomischen Verhältnisse erklärt werden. Die kurze Harnröhre bei Mädchen erlaubt ein einfacheres Aufsteigen der Keime aus der periurethralen Flora, sodass es leichter und häufiger zu einer HWI kommt [39, 40].

Lutter et al. geben das relative Risiko von männlichen Patienten eine nicht-*E. coli*-Infektion zu erleiden mit 2,5 an [35]. In unserem Patientenkollektiv fanden wir – mit Ausnahme von *Pseudomonas* spp. – alle nicht-*E. coli*-Erreger häufiger bei den männlichen Patienten. Ein wichtiger Grund für den größeren Anteil an nicht-*E. coli*-Infektionen scheint die Kolonisation des männlichen Präputiums zu sein. Abhängig davon, ob bei den Jungen eine Zirkumzision vorlag oder nicht, fanden sich in der Literatur höhere Raten an nicht-*E. coli*-Infektionen [10, 71]. Leider konnten wir retrospektiv keine Aussage über das Vorhandensein einer Zirkumzision in unserem männlichen Patientenkollektiv treffen. Dieser Einfluss auf die Erregerverteilung innerhalb unseres männlichen Patientenkollektivs bleibt daher leider offen. Als weiterer Grund für das häufigere Vorkommen von nicht-*E. coli*-Infektionen bei Jungen wird die höhere Rate an dilatierendem VUR genannt [40, 72]. In unserer Arbeit fanden sich mehr männliche Patienten mit Harntraktfehlbildungen (49,1 Prozent) als weibliche (27,1 Prozent).

Bezüglich der Geschlechterverteilung stehen die Ergebnisse unserer Arbeit im Einklang mit denen, die in der aktuellen Literatur gefunden werden konnten. Die oben diskutierten Unterschiede, insbesondere der Umstand, dass sich beim männlichen Geschlecht häufiger verkomplizierenden Faktoren einer HWI finden, lassen sich auch hier durch das veränderte Patientenkollektiv am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz erklären.

### **5.1.2 Erstinfektion und Rezidiv**

Wie bereits in Abschnitt 2.2.3 erwähnt, kommt es im Falle eines Rezidivs häufiger zu nicht-*E. coli*-Infektionen. Besonders häufig werden dann *Pseudomonas* spp. als auslösende Erreger genannt [28, 41, 42]. Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Arbeit bestätigen. Im Falle eines Rezidivs waren nur noch 60,3 Prozent der Erreger uropathogene *E. coli* (im Vergleich zu 75,3 Prozent bei einer Erstinfektion) ( $p=0,006$ ). *Pseudomonas* spp. ließen sich bei 12,7 Prozent der Kinder mit einer vorausgegangenen HWI Anamnese nachweisen (im Vergleich zu 6,8 Prozent bei erster HWI) ( $p=0,016$ ).

In der Arbeit von Sakran et al. waren *Pseudomonas* spp. in 1,5 Prozent der Fälle der auslösende Erreger einer ersten HWI. Kam es zu einer erneuten Infektion, wurden in 7,5 Prozent der Fälle *Pseudomonas* spp. nachgewiesen ( $p=0,002$ ) [42]. Im Unterschied zu unserer Arbeit wurden bei Sakran et al. Kinder mit Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und vorausgegangener Antibiotikaeinnahme ausgeschlossen.

Dies erklärt die niedrigeren Raten an Infektionen mit *Pseudomonas* spp. in beiden Gruppen und auch die – im Vergleich zu unserer Arbeit – hohen Raten an *E. coli*-Infektionen bei erneuter Infektion, die von Sakran et al. beschrieben werden.

Ein Rezidiv tritt besonders häufig auf, wenn die Kinder zum Zeitpunkt der ersten symptomatischen HWI jünger als sechs Monate sind. Weitere Faktoren, die das Risiko einer erneuten HWI erhöhen sind: ein VUR Grad 3-5 [73, 74], eine unvollständige Entleerung der Harnblase im Rahmen von Blasenfunktionsstörungen sowie strukturelle Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege [74]. Es bleibt zu vermuten, dass Kinder die bereits eine symptomatische HWI durchgemacht haben auch eine antibakterielle Therapie erhielten. Diese vorausgegangene antibakterielle Behandlung kann zur Veränderung der bakteriellen Flora führen und die Selektion bestimmter Erreger bedingen. Ebenfalls führen oben genannte Risikofaktoren zu einer Selektion von uropathogenen Erregern. Auf diese Punkte wird nochmals gesondert im Abschnitt 5.1.5 und 5.1.6 eingegangen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich unsere Ergebnisse gut mit denen der aktuellen Literatur decken. Die Zunahme an nicht-*E. coli*-Infektionen bei erneuter HWI scheint in verschiedenen Ursachen begründet. Zum einen finden sich bei Kindern mit erneuter HWI gehäuft Harntraktfehlbildungen. Darüber hinaus kann argumentiert werden, dass Kinder, die bereits im Vorfeld eine HWI erlitten haben, bereits Kontakt mit antibakteriellen Substanzen gehabt haben. Diese können zu einer Veränderung der bakteriellen Flora führen.

### **5.1.3 Fieber**

Hatten die Patienten in unserem Kollektiv Körpertemperaturen  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ , fanden sich häufiger Infektionen mit *E. coli*. Diese Beobachtung war statistisch höchst auffällig ( $p < 0,001$ ). Alle anderen Erreger waren dagegen häufiger bei Kindern ohne Fieber zu finden. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Marcus et al.. Die Autoren fanden ebenfalls höhere Körpertemperaturen bei Kindern mit *E. coli*-Infektionen im Vergleich zu denen mit nicht-*E. coli*-Infektionen ( $p < 0,001$ ) [36]. Eine andere Arbeit von Marcus et al. sowie eine Arbeit von Bitsori et al. zeigten bei HWI, die durch *Pseudomonas* spp. ausgelöst worden waren, niedrigere Körpertemperaturen bei Klinikaufnahme [28, 41]. Auch in unserem Kollektiv war die Rate an *Pseudomonas* spp. Infektionen höher in der Gruppe der Kinder ohne Fieber. Einen Zusammenhang beziehungsweise eine Erklärung für den Einfluss der Temperatur auf das Erregerspektrum liefert allerdings keine der gefundenen Arbeiten. Es bleibt also

weiterhin offen, welchen Einfluss die bei Aufnahme gemessene Körperkerntemperatur auf das zu erwartende Erregerspektrum hat.

#### **5.1.4 Leukozyturie**

Auch der Einfluss einer Leukozyturie auf das Erregerspektrum bleibt unklar. Zwar fanden Marcus et al. häufiger eine Leukozyturie bei Kindern mit *E. coli*-Infektion, allerdings konnte auch hier kein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren benannt werden [36]. Auch in unserer Arbeit fanden sich bei steigender Zahl der Leukozyten im Urin häufiger *E. coli*-Infektionen. Allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch auffällig.

#### **5.1.5 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Eine vorausgegangene antibakterielle Behandlung verschiebt das Erregerspektrum in Richtung von nicht-*E. coli*-Infektionen. Marcus et al. und Lutter et al. gaben hierfür jeweils eine OR von 4,1 und 4,2 an [35, 36]. Dieser Rückgang an *E. coli*-Infektionen scheint besonders durch die Zunahme an Infektionen mit *Pseudomonas* spp. bedingt zu sein. Marcus et al., Welling et al. und Bitsori et al. beschrieben in ihren Arbeiten häufiger Infektionen mit *Pseudomonas* spp., wenn die Kinder im Vorfeld antibakterielle Substanzen erhielten oder unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe gestanden hatten [28, 41, 44]. Bei Welling et al. kam es gehäuft zu Durchbruchinfektionen mit *Pseudomonas* spp., wenn die antibakterielle Langzeitprophylaxe mit Nitrofurantoin durchgeführt worden war [44].

Diese Beobachtungen können wir in unserer Arbeit bestätigen. Erhielten die Kinder innerhalb der letzten vier Wochen Antibiotika, fanden wir nur noch in 46,9 Prozent der Fälle Infektionen durch *E. coli* (im Vergleich zu 80,1 Prozent ohne vorherige antibakterielle Therapie;  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Gruppe der Kinder mit antibakterieller Langzeitprophylaxe betrug die Rate an *E. coli*-Infektionen 40,7 Prozent (im Vergleich zu 80,8 Prozent bei Kindern ohne Langzeitprophylaxe;  $p < 0,001$ ). In beiden Gruppen (antibakterielle Therapie innerhalb der letzten vier Wochen und antibakterielle Langzeitprophylaxe) fanden wir häufiger Infektionen mit *Pseudomonas* spp. (siehe Abschnitt 4.2.6).

Kommt es trotz der Einnahme einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe zu einer erneuten HWI, spricht man von einer Durchbruchinfektion. Diese Durchbruchinfektionen werden durch unterschiedliche Erreger ausgelöst, die eine Anpassung der empirischen Therapie erfordern [9]. Darüber hinaus finden sich unter

den Patienten, die eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erhalten, häufiger Patienten mit Harntraktfehlbildungen. Die Rate an Kindern, die innerhalb der letzten vier Wochen eine Antibiotikatherapie erhielten oder eine antibakterielle Prophylaxe erhielten, war in unserem Kollektiv hoch. Viele der betrachteten Arbeiten akquirierten ihr Patientenkollektiv aus Klinikambulanzen oder betrachten lediglich ambulante Patienten. Dies ist eine Erklärung für die niedrigeren Raten an nicht-*E. coli*-Infektionen, verglichen mit unserer Arbeit. Wie bereits weiter oben beschrieben neigt unser Patientenkollektiv eher dazu, die Rate an nicht-*E. coli*-Infektionen zu überschätzen.

### **5.1.6 Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper**

In unserer Arbeit konnten wir bei 102 Patienten (35,3 Prozent) Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege finden. Durch das besondere Patientenkollektiv des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin liegt diese Zahl über dem zu erwartenden Anteil in der Allgemeinbevölkerung. Die genaue Verteilung der verschiedenen Pathologien ist Abschnitt 4.1.7 zu entnehmen. Lag bei den Patienten eine Pathologie der ableitenden Harnwege vor, wurden die Infektionen in 51 Prozent der Fälle durch *E. coli* ausgelöst (gegenüber 78,6 Prozent bei Kindern ohne Harntraktfehlbildungen;  $p < 0,001$ ). In diesen Fällen fanden sich statistisch auffällig häufiger Infektionen mit *Klebsiella* spp. (14,7 Prozent) sowie *Pseudomonas* spp. (14,7 Prozent). Mit Ausnahme von *Proteus* spp. waren alle anderen uropathogenen Erreger ebenfalls häufiger bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen zu finden.

Ähnliche Erregerverteilungen zeigten sich auch in vielen anderen Arbeiten [28, 35, 36, 39-41, 44-46]. Ladhani et al. fanden häufiger Infektionen mit *Pseudomonas* spp. und *Klebsiella* spp., wenn bei den Kindern Fehlbildungen der ableitenden Harnwege vorlagen. Lediglich *E. coli* und *Proteus* spp. fanden sich häufiger bei unauffälligen Befunden der Harnwege. Wie auch in unserer Arbeit fanden Marcus et al. sowie Bitsori et al. besonders häufig *Pseudomonas* spp. als Auslöser einer HWI bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen. Bei Marcus et al. fanden sich Harntraktfehlbildungen 2,5-mal häufiger in der Gruppe der *Pseudomonas* assoziierten HWI ( $p < 0,001$ ) [28, 41]. Die Autoren führen dies darauf zurück, dass bei Patienten mit beispielsweise einem VUR häufig eine antibakterielle Prophylaxe zur Verhinderung erneuter HWI sowie der Entstehung von Parenchymnarben durchgeführt wird. Diese prophylaktischen Behandlungen werden laut den Autoren häufig mit TMP/SMX, Amoxicillin und Nitrofurantoin durchgeführt. Diese Substanzen

sind allerdings in der Regel nicht wirksam bei Infektionen durch *Pseudomonas* spp. und führen dadurch zu einer Veränderung der lokalen bakteriellen Flora und damit zu einem Selektionsvorteil von *Pseudomonas* spp. [28, 41].

Die vollständige Entleerung der Harnblase, der regelgerechte Fluss des Urins in den ableitenden Harnwegen sowie eine korrekte Klappenmechanik gelten als wichtige Schutzmechanismen des Körpers gegen die Entstehung einer HWI [75]. Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege können dazu führen, dass weniger virulente Erreger als Auslöser einer HWI zu finden sind. Dies liegt darin begründet, dass bei normaler Anatomie der ableitenden Harnwege diese Erreger durch die natürlichen Barrieren schnell aus dem Harnwegssystem eliminiert werden und nur selten Infektionen auslösen. Sind diese natürlichen Schutzmechanismen aufgrund von anatomischen oder funktionellen Störungen beeinträchtigt, gelingt es diesen weniger virulenten Erregern häufiger eine HWI auszulösen [40].

Neben Fehlbildungen der Harnwege fanden wir bei 86 Patienten (25,8 Prozent) Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege (siehe Abschnitt 4.1.7). Bei diesen Patienten konnte ebenfalls eine größere Zahl an nicht-*E. coli*-Infektionen nachgewiesen werden. Statistisch auffällig häufiger traten Infektionen mit *Klebsiella* spp. ( $p=0,028$ ), *Pseudomonas* spp. ( $p=0,002$ ), *Enterococcus* spp. ( $p=0,001$ ) und *Citrobacter* spp. ( $p<0,001$ ) auf. Mangiarotti et al. kamen zu dem Ergebnis, dass *Pseudomonas* spp. und *Klebsiella* spp. häufiger bei Kindern mit VUR und Manipulationen im Bereich der Urethra Auslöser der HWI sind [76]. Die vordere Harnröhre ist physiologisch mit Bakterien besiedelt [11]. Manipulationen in diesem Bereich – beispielsweise durch das Einführen eines Katheters – können zu einer Verschleppung dieser physiologischen Flora in die Harnblase führen. Neben der bakteriellen Flora der vorderen Harnröhre können während solcher Manipulationen ebenfalls Bakterien aus dem Bereich des Perineums sowie der Fäkalflora zu einer Infektion der Harnwege führen [11]. Einige Patienten innerhalb unseres Kollektivs führten einen intermittierenden Einmalkatheterismus nach Korrektur einer Meningomyelozele durch. Diese anhaltenden Manipulationen im Bereich der unteren Harnwege können die Kolonisation der Harnwege mit uropathogenen Erregern begünstigen, so dass auch weniger virulente Erreger eine HWI auslösen können.

Verschiedene Mechanismen begünstigen bei einliegendem Fremdmaterial die Infektion der Harnwege durch weniger virulente Erreger. Zum einen schafft der Katheter eine Verbindung zwischen der Harnblase und dem Perineum, zum anderen

bilden sich an der Oberfläche solcher Katheter häufig bakterielle Biofilme aus [75, 77]. Die Anwesenheit eines transurethralen Dauerkatheters stellt einen dauerhaften Reiz für die Schleimhaut der Harnblase dar. Diese reagiert auf diesen Reiz mit einer Entzündung und wird dadurch empfänglicher für die Invasion durch Bakterien. Außerdem führt ein Katheter zu einer Abflussbehinderung innerhalb der Harnblase. Hierdurch wird abermals die Kolonisation der Harnblase mit Bakterien begünstigt [77].

Es ist anzumerken, dass die meisten Patienten, bei denen sich Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege fanden, ebenfalls Fehlbildungen in diesem Bereich aufwiesen und daher bereits gehäuft Kontakt mit antibakteriellen Substanzen hatten. Der Einfluss dieser Umstände auf das zu erwartende Erregerspektrum wurde bereits ausführlich in den vorherigen Abschnitten diskutiert. Auch wenn in unserem Kollektiv die Zahl der Patienten mit Fehlbildungen und Fremdkörpern im Bereich der unteren Harnwege höher ist als in der Normalbevölkerung, decken sich unsere Ergebnisse sehr gut mit den gefundenen Angaben der aktuellen Literatur.

#### **5.1.7 ESBL-bildende Erreger**

Die ersten Arbeiten, die sich mit ESBL-bildenden Erregern befassten, stammen aus Europa und wurden in den Jahren 1983 und 1988 veröffentlicht [78, 79]. Seit dieser Erstbeschreibung nimmt die Inzidenz dieser Erreger über die Jahre hinweg stetig zu [49, 50]. Diese Entwicklung ist überaus bedenklich und stellt die moderne Medizin vor weitere Herausforderungen. ESBL-bildende Erreger zeigen häufig Kreuzresistenzen gegenüber weiteren antibakteriellen Substanzen und schränken so die Behandlungsmöglichkeiten weiter ein [80].

Insgesamt waren acht Erreger (2,8 Prozent) innerhalb unseres Kollektivs ESBL-Bildner. Unsere Arbeit zeigte eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten von ESBL-bildenden Erregern bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen, vorausgegangener antibakterieller Behandlung sowie bei Kindern mit Fremdkörpern im Bereich der ableitenden Harnwege. Aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb unserer Studie waren diese Beobachtungen allesamt nicht statistisch auffällig und es konnten keine unabhängigen Risikofaktoren bestimmt werden. Die gefundene Inzidenz von 2,8 Prozent entsprach den Ergebnissen verschiedener Arbeiten aus der aktuellen Literatur. Die hier gefundenen Angaben zur Inzidenz schwankten zwischen 1,5 und 6,3 Prozent [27, 47-49]. Dayan et al. nannten in ihrer Arbeit eine Inzidenz zwischen 1,2 und 5,8 Prozent. Die Autoren beschrieben ebenfalls eine Zunahme der Infektionen mit ESBL-bildenden Erregern über den Beobachtungszeitraum ihrer

Studie [49]. Die Arbeit von Qi et al. konnte zwischen den Jahren 2003 und 2008 eine Zunahme an ESBL-bildenden *E. coli* um den Faktor 14 zeigen [51], Giardino et al. beschrieben eine steigende Inzidenz auf den nephrologischen Stationen zwischen den Jahren 2007 und 2011 [50]. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der verhältnismäßig kleinen Fallzahl innerhalb der einzelnen Jahre konnten wir eine solche Entwicklung in unserer Arbeit nicht beobachten. Um einen solchen Trend besser nachvollziehen zu können, wären prospektive multizentrische Studien wünschenswert.

Ein weiterer Punkt für die Ausbildung ESBL-bildender Erreger ist die Differenzierung zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen. Einige der genannten Studien betrachten die Inzidenz von ESBL-bildenden Erregern lediglich in einem ambulanten Patientenkollektiv. Leider war retrospektiv innerhalb unseres Kollektivs nicht immer sicher zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen zu unterscheiden. Unterschiede zwischen den Inzidenzen unserer Arbeit und denen in der aktuellen Literatur können demnach auf die Heterogenität der betrachteten Kollektive zurückgeführt werden. Selbiges gilt selbstverständlich auch für die nachfolgend aufgeführten Risikofaktoren.

Viele der betrachteten Arbeiten nannten als mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung von ESBL-Bildnern folgende Faktoren: das Vorhandensein von Harntraktfehlbildungen, ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt, die vorausgegangene Einnahme antibakterieller Substanzen oder die Einnahme einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe [42, 43, 47, 49, 50, 52, 80]. Ein besonders wichtiger Risikofaktor scheint die vorausgegangene Einnahme von antibakteriellen Substanzen, im Besonderen die antibakterielle Langzeitprophylaxe mit Cephalosporinen der dritten Gruppe zu sein [42, 49, 50, 52]. In unserer Arbeit konnten wir in 4,8 Prozent der Fälle ESBL-bildende Erreger nachweisen, wenn eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erfolgte. Dagegen fanden sich nur in 2,4 Prozent der Fälle ESBL-bildende Erreger bei Kindern ohne eine solche Langzeitprophylaxe. In der Arbeit von Birgy et al. zeigte sich die Einnahme von oralen Cephalosporinen der dritten Gruppe als unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung von ESBL-bildenden Erregern [52]. Colodner et al. nannten die Einnahme von Cephalosporinen der zweiten und dritten Gruppe, die Einnahme von Fluorchinolonen sowie die Einnahme von Penicillinen als unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung von ESBL-Bildnern [80]. Die antibakterielle Langzeitprophylaxe wurde innerhalb unseres

Kollektivs in den meisten Fällen mit Nitrofurantoin (54,5 Prozent der Fälle) durchgeführt. Cephalosporine kamen nur selten zum Einsatz. Da laut Literatur vor allem Cephalosporine im Verdacht stehen, die Ausbildung ESBL-bildender Erreger zu fördern [52, 80], kann dies als möglicher Grund für das Fehlen einer statistischen Auffälligkeit innerhalb unseres Kollektivs angeführt werden. Neben den Kindern, die eine antibakterielle Langzeitprophylaxe eingenommen hatten, befanden sich in unserem Kollektiv auch Kinder, die im Vorfeld der Krankenhausaufnahme Antibiotika aus anderen Gründen erhalten hatten. Hier konnten wir aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Angaben zu den eingesetzten Substanzen treffen. Letztlich können wir nicht mit Bestimmtheit sagen, ob die fehlende statistische Auffälligkeit unserem kleinen Patientenkollektiv oder dem Fehlen wichtiger klinischer Informationen (wie beispielweise noskomiale versus ambulante Infektion) geschuldet ist.

Beim Vorliegen von Harntraktfehlbildungen zeigte sich innerhalb unseres Kollektivs eine höhere Rate an Infektionen mit ESBL-bildenden Erregern. Hatten die Kinder Harntraktfehlbildungen, fanden wir in 4,9 Prozent der Fälle Infektionen mit ESBL-Bildnern. Bei anatomisch unauffälligen Harnwegen war dies nur bei 1,6 Prozent der Fall. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Topaloglu et al., hier wurden Harntraktfehlbildungen als unabhängiger Risikofaktor für eine Infektion mit einem ESBL-bildenden Erreger genannt (OR 4,8; 95% KI 2 – 11,5;  $p < 0,001$ ) [47].

## 5.2 Antibakterielle Resistenzen

### 5.2.1 Allgemeine Resistenzsituation von *Escherichia coli*

Unsere Arbeit zeigte mit 47,2 Prozent die höchsten Resistenzraten von *E. coli* gegenüber **Ampicillin**. Die Angaben innerhalb der aktuellen Literatur zeigten erhebliche Schwankungen in den gefundenen Resistenzen. So reichte die Rate an Ampicillin-resistenten *E. coli*-Stämmen von 25 Prozent [31] bis 69 Prozent [37]. Die Mehrzahl der betrachteten Arbeiten nannte allerdings Resistenzraten von circa 50 Prozent, so dass unsere Anzahl an Ampicillin-resistenten *E. coli*-Stämmen gut die aktuell zu erwartende Resistenzrate abbildet. Besonders zu nennen sind hier die drei deutschen Arbeiten von Haller et al. (Freiburg), Schmitt et al. (Heidelberg und Freiburg) und Pape et al. (Hannover). Haller et al. fanden eine Resistenzrate gegenüber Ampicillin von 44 Prozent [33], bei Schmitt et al. wurde die Resistenzrate mit 50 Prozent angegeben [66] und bei Pape et al. fanden sich in 69 Prozent der

Fälle Ampicillin-resistente *E. coli* [37]. In allen drei Arbeiten handelt es sich um Zentren, die ein ähnliches Patientenlientel wie das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz aufweisen.

**Ampicillin/Sulbactam** war in unserem Kollektiv in 24,1 Prozent der Fälle unwirksam gegenüber einer *E. coli* assoziierten HWI. In der Literatur fanden sich Resistenzraten zwischen 3 und 15,5 Prozent [1, 27, 29, 31, 36, 45, 61, 66]. Die höchsten Resistenzraten fanden sich mit 61 Prozent in der Arbeit von Pape et al. [37]. Eine türkische Arbeit von Gokce et al., die französische Arbeitsgruppe von Prere et al. sowie eine kolumbianische Arbeit von Velez et al. fanden in 43, 47 und 47,6 Prozent der Fälle Ampicillin/Sulbactam-resistente *E. coli* [32, 48, 62]. Die von uns bestimmten Resistenzraten liegen somit höher als in den meisten gefundenen Arbeiten.

Mit neun Prozent war die *E. coli*-Resistenzrate gegenüber **Piperacillin/Tazobactam** innerhalb unserer Arbeit sehr gering. Die wenigsten von uns betrachteten Arbeiten führten eine Resistenztestung von *E. coli* gegenüber dieser Substanz durch. Die Arbeitsgruppe von Edlin et al. kam zu dem Ergebnis, dass nur in einem Prozent der Fälle eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam besteht [1]. Hierbei soll erwähnt werden, dass in der Arbeit von Edlin et al. lediglich ambulante Patienten mit mutmaßlich unkomplizierter HWI betrachtet wurden. Eine israelische Arbeit aus dem Jahre 2005 von Marcus et al. gab dagegen eine Resistenzrate von 26 Prozent an [36].

*E. coli* zeigte hohe Resistenzraten gegenüber **Cephalosporinen der zweiten Gruppe**. So betrug die Resistenzrate gegenüber Cefaclor 28,6 Prozent und die Resistenzrate gegenüber Cefuroxim 22,1 Prozent. Ähnlich hohe Resistenzraten wurden lediglich von der türkischen Arbeitsgruppe von Gokce et al. (19 Prozent Cefuroxim-resistente *E. coli*) und der griechischen Arbeitsgruppe von Anatoliotaki et al. (22,5 Prozent Cefaclor-resistente *E. coli*) beschrieben [27, 32]. In allen anderen Arbeiten fanden sich in weniger als 10 Prozent der Fälle Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der zweiten Gruppe [1, 33, 35-37, 45, 66].

In allen betrachteten Arbeiten fanden sich Resistenzraten von weniger als 10 Prozent, in den meisten Fällen weniger als 5 Prozent, gegenüber **Cephalosporinen der dritten Gruppe, Ciprofloxacin und Gentamicin** [1, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 45, 48, 62, 63, 66]. Auch in unserem Kollektiv lagen die gefundenen Resistenzraten unter 10 Prozent.

Gegen **Trimethoprim** als auch gegen **TMP/SMX** zeigten mit 31,2 Prozent und mit 27,6 Prozent hohe Resistenzraten bei einer *E. coli* assoziierten HWI. Die meisten betrachteten Arbeiten beschrieben lediglich das Resistenzverhalten von *E. coli* gegenüber TMP/SMX. Die Ergebnisse innerhalb der aktuellen Literatur unterstützen unsere Daten. Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber TMP/SMX beträgt zwischen 8 und 42,6 Prozent. Die Arbeit von Ghire et al., die eine Resistenzrate von lediglich 8 Prozent angab, ist hier allerdings als Extremwert zu nennen [31]. Alle anderen Arbeiten zeigten ähnlich hohe Resistenzrate wie unser Kollektiv [1, 27, 29, 31-33, 35-37, 45, 48, 61-63, 66].

Wir ermittelten niedrige *E. coli*-Resistenzraten von 2 Prozent gegenüber **Nitrofurantoin**. Auch diese Ergebnisse lassen sich gut durch Angaben in der aktuellen Literatur unterstützen. Lediglich die Arbeit von Velez et al. zeigte hohe Resistenzraten von 18 Prozent [48]. Alle anderen betrachteten Arbeiten kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir [1, 27, 29, 31-33, 35-37, 45, 61-63, 66].

Insgesamt sind unsere erhobenen Ergebnisse sehr gut mit denen großer internationaler Studien in Deckung zu bringen. Es fällt jedoch auf, dass sich für die verschiedenen getesteten Substanzen teilweise erhebliche Streuungen ergeben. Ein Grund für diese Streuung ist selbstverständlich die Heterogenität der untersuchten Patientengruppen. Die Studien wurden allesamt an verschiedenen Zentren mit unterschiedlichen Patientenkollektiven sowie unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Hinzu kommen geografische Unterschiede, die mit regionalen Therapieempfehlungen, der Verschreibungspolitik sowie dem Zugang (Stichwort: rezeptfrei) von antibakteriellen Substanzen zusammenhängen. Auch wenn die Daten aufgrund der angesprochenen Heterogenität nicht gut vergleichbar sind, so zeigen sie dennoch einen eindeutigen Trend. Interessant sind in diesem Zusammenhang die teilweise großen Unterschiede, die sich zwischen den betrachteten deutschen Arbeiten ergeben [33, 37, 66]. Alle Arbeiten wurden an Kliniken ähnlich dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Dennoch ergeben sich deutliche regionale Unterschiede in den Resistenzraten gegenüber antibakteriellen Substanzen. Dieser Punkt verdeutlicht nochmals die Wichtigkeit der Kenntnis der regionalen Resistenzsituation. Nur eine kontinuierliche innerklinische Surveillance kann dem Kliniker eine aussagekräftige Hilfestellung in Bezug auf das zu erwartende Resistenzmuster geben. Das alleinige Studium der aktuellen Literatur und Empfehlungen, die anhand großer

multizentrischer Studien generiert wurden spiegeln leider nicht die Realität im klinischen Alltag wider. Besonders dieser Punkt wird nach Durchsicht der aktuellen Literatur und Vergleich mit unseren Ergebnissen deutlich und zeigt die Relevanz unserer Arbeit für die tägliche klinische Arbeit.

### **5.2.2 Geschlechtsspezifische Resistenzsituation**

Die beobachteten Unterschiede im Resistenzverhalten von *E. coli* zwischen den beiden Geschlechtern waren allesamt nicht statistisch auffällig. Mit Ausnahme von Gentamicin, Trimethoprim, TMP/SMX und Nitrofurantoin wies *E. coli* gegenüber allen getesteten Substanzen höhere Resistenzraten beim männlichen Geschlecht auf. Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang kann die höhere Prävalenz eines dilatierenden VUR beim männlichen Geschlecht genannt werden [40, 72]. Ein VUR ist mit dem wiederholten Auftreten febriler HWI assoziiert und führt dazu, dass bei den Patienten häufiger antibakterielle Substanzen Anwendung finden.

Die Arbeitsgruppe von Edlin et al. konnte keinen Einfluss des Geschlechts auf das Resistenzverhalten von *E. coli* nachweisen. Bei den männlichen Patienten fielen gegenüber der weiblichen Studienpopulation höhere Resistenzraten gegenüber TMP/SMX (31 Prozent gegenüber 23 Prozent) und Ciprofloxacin (10 Prozent gegenüber 4 Prozent) auf. Alle anderen getesteten Substanzen zeigten nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern [1]. Die Arbeit von Gaspari et al. zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Resistenzverhalten bezogen auf das Geschlecht. In dieser Arbeit zeigten sich bei den männlichen Patienten höhere Resistenzraten als bei den weiblichen. Diese Unterschiede waren allerdings – wie auch in unserer Arbeit – nur sehr gering ausgeprägt und zeigten keine Signifikanz [30].

Swerkersson et al. konnten zeigen, dass bei Mädchen die Rate an Trimethoprim-resistenten *E. coli* mit dem Alter und über die Jahre zunimmt. Neben dieser Beobachtung ergaben sich allerdings keine Unterschiede im Resistenzverhalten zwischen den Geschlechtern [40]. Auch in unserer Arbeit ermittelten wir bei den Mädchen höhere Resistenzraten gegenüber Trimethoprim und TMP/SMX. Swerkersson et al. erklären sich diesen Unterschied mit dem höheren Alter innerhalb der weiblichen Kohorte [40]. Auch in unserem Patientenkollektiv war das mediane Alter der weiblichen Patienten höher als das der männlichen (siehe 4.1.2). Die Verwendung von Trimethoprim und TMP/SMX ist vor allem beim Vorliegen einer Zystitis gängige klinische Praxis. Die erhöhte Prävalenz einer Zystitis beim

weiblichen Geschlecht kann als mögliche Ursache der Unterschiede angesehen werden. Dennoch bleibt zusammenfassend zu sagen, dass das Geschlecht eine untergeordnete Rolle bezüglich der Resistenzbildung zu spielen scheint.

### **5.2.3 Erstinfektion und Rezidiv**

Im Falle eines Rezidivs konnten wir in unserem Kollektiv statistisch auffällig häufiger Resistenzen gegenüber Trimethoprim finden (39,5 Prozent gegenüber 25,4 Prozent;  $p=0,037$ ). Mit Ausnahme von Ceftazidim und Ciprofloxacin zeigten alle antibakteriellen Substanzen im Falle eines Rezidivs höhere Resistenzraten. Diese Beobachtungen waren allerdings statistisch nicht auffällig.

Kwan et al. sowie Lutter et al. konnten eine durchgemachte HWI als Risikofaktor für die Ausbildung resistenter Erreger identifizieren [34, 35]. Sakran et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass im Falle eines Rezidivs die Resistenzraten gegenüber allen getesteten Substanzen höher lagen als bei Kindern mit erster symptomatischer HWI [42]. Allerdings betrachteten diese drei Arbeiten nicht nur das Resistenzverhalten von *E. coli*, sondern erfassten das gesamte Erregerspektrum, das für eine Rezidivinfektion verantwortlich war. Da hier auch mit einem vermehrten Anteil an nicht-*E. coli*-Infektionen gerechnet werden muss, eignen sich diese Daten nicht optimal für den Vergleich.

Die Arbeitsgruppe von Prelog et al. zeigte signifikant höhere Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Trimethoprim und TMP/SMX im Falle einer Rezidivinfektion (jeweils 52,9 Prozent gegenüber 17,8 Prozent;  $p<0,001$ ). Gegenüber allen anderen getesteten Substanzen zeigten sich ebenfalls höhere Resistenzraten von *E. coli* im Falle eines Rezidivs [39]. Zwar hatte die Arbeit von Prelog et al. andere Ausschlusskriterien als unsere Arbeit, da in der Auswertung allerdings gesondert die Resistenzen für *E. coli* angegeben wurden, bleiben die Ergebnisse dennoch vergleichbar.

In unserer sowie in allen hier betrachteten Arbeiten fällt auf, dass sich im Falle eines Rezidivs besonders im Bereich der Erstlinientherapeutika höhere Resistenzraten finden. Man weiß, dass die Einnahme einer bestimmten antibakteriellen Substanz die Ausbildung von Resistenzen gegen eben diese fördert [81]. Daher ist es gut nachvollziehbar, dass bei Kindern mit bereits durchgemachter und antibakteriell behandelter HWI höhere Resistenzraten gegen diese häufig angewendeten

Substanzen bestehen. Diese Substanzen können daher in vielen Fällen bei einer Rezidivinfektion nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden [39].

#### **5.2.4 Antibakterielle Therapie und antibakterielle Langzeitprophylaxe**

Die Frage, ob eine Infektionsprophylaxe bei HWI noch zeitgemäß ist, stellt sich immer wieder. Zum einen besteht das Risiko der Ausbildung von resistenten uropathogener Erreger, auf der anderen Seite steht das Risiko der Entstehung von Parenchymnarben sowie Funktionsverlusten der Niere bei rezidivierenden Infektionen [9].

Erhielten die Patienten innerhalb der letzten vier Wochen vor Klinikaufnahme antibakterielle Substanzen, fanden wir höhere Resistenzraten von *E. coli* gegenüber allen getesteten Substanzen. Statistisch auffällig waren diese Ergebnisse für Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Cefaclor, Cefuroxim, TMP/SMX sowie Trimethoprim. Zu dieser im Vorfeld durchgeführten antibakteriellen Behandlung zählte neben einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe auch die Einnahme antibakterieller Substanzen wegen anderer Infektionskrankheiten. Leider konnte retrospektiv nur bei den Kindern mit antibakterieller Langzeitprophylaxe ermittelt werden, welche Substanzen zum Einsatz kamen. Betrachteten wir nur die Kinder, die eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erhielten, so waren ebenfalls gegenüber allen getesteten Substanzen – mit Ausnahme von Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin – höhere Resistenzraten erfassbar. Diese Beobachtung war statistisch auffällig für Ampicillin, Cefaclor, TMP/SMX und Trimethoprim (genaue Angaben sind Tabelle 31 und Tabelle 32 zu entnehmen).

Unsere Ergebnisse werden durch diverse Arbeiten innerhalb der aktuellen Literatur unterstützt. So konnte die Arbeitsgruppe von Allen et al. eine antibakterielle Behandlung über einen Zeitraum von vier Wochen innerhalb der letzten sechs Monate vor Klinikaufnahme als einen unabhängigen Risikofaktor für die Ausbildung TMP/SMX-resistenter *E. coli* aufzeigen (OR 23,4; 95% KI 12 – 47,6;  $p < 0,001$ ) [63]. Allerdings betrachtete die Arbeitsgruppe nicht nur *E. coli* in signifikanter Keimzahl, was zu einer Überschätzung des Risikos führen kann. Auch Paschke et al. und Kwan et al. fanden höhere Resistenzraten nach vorausgegangener antibakterieller Behandlung [34, 65]. Kwan et al. zeigten dies vor allem für Ampicillin, TMP/SMX, Cefazolin und Nitrofurantoin. Diese Substanzen wiesen signifikant niedrigere Ansprechraten gegenüber *E. coli* auf, wenn binnen der letzten drei Monate antibakterielle Substanzen eingenommen worden waren. Einen ähnlichen Trend

konnten Kwan et al. auch bei der Einnahme einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe beschreiben. Hier waren die Ergebnisse allerdings nicht signifikant [34]. Paschke et al. untersuchten den Einfluss einer vorherigen Einnahme von Amoxicillin. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sich höhere Resistenzraten gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure sowie Cephalosporinen der ersten Gruppe ergaben [65]. Alle drei betrachteten Arbeiten zeigten - wie auch unsere Arbeit - Veränderungen der Resistenzraten für Ampicillin und TMP/SMX.

Der Einfluss einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe auf die Resistenzentwicklung wurde von Kwan et al., Cheng et al. und Lutter et al. beschrieben [34, 35, 43]. Alle Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass es bei Kindern, die eine antibakterielle Langzeitprophylaxe erhielten, zu höheren Resistenzraten im Falle einer Durchbruchinfektion kam. Vor allem die Arbeit von Cheng et al. zeigte, dass die Substanz, die zur Durchführung der Langzeitprophylaxe verwendet wird, erheblichen Einfluss auf die Ausbildung von bakteriellen Resistenzen nimmt (siehe Abschnitt 2.3.10) [43]. Insgesamt erhielten 55 Patienten innerhalb unseres Kollektivs eine antibakterielle Langzeitprophylaxe. Diese wurde in 54,5 Prozent der Fälle mit Nitrofurantoin durchgeführt, 23,6 Prozent erhielten Cefaclor, 18,2 Prozent TMP/SMX und 3,8 Prozent Cefuroxim. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten wir leider keine Aussage über die Resistenzraten bezogen auf die einzelnen Substanzen treffen. Dennoch kommt unsere Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen wie andere internationale Studien. Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, führt die Exposition gegenüber einer antibakteriellen Substanz zur Ausbildung von Resistenzen gegen eben diese [81]. Darüber hinaus führen bestimmte Substanzen gehäuft zur Ausbildung von Kreuzresistenzen [43].

### **5.2.5 Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper**

Im Falle von Harntraktfehlbildungen und Fremdkörper im Bereich der ableitenden Harnwege fanden wir wenig statistisch auffällige Veränderungen im Resistenzverhalten von *E. coli*. Bei Einlage eines Fremdkörpers ergaben sich jedoch statistisch auffällig höhere Resistenzraten gegenüber Ampicillin/Sulbactam. Hatten die Kinder Fehlbildungen im Bereich der unteren Harnwege, zeigte sich ein niedrigeres Ansprechen gegenüber Cefaclor. Im Falle einer Blasenfunktionsstörung war der Erreger seltener sensibel für Cefotaxim (siehe Abschnitt 4.3.4.).

Viele der gefundenen Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege mit höheren Resistenzraten einhergehen [34, 35,

39, 45, 63]. Bei Allen et al. stellte das Vorliegen solcher Fehlbildungen sogar einen unabhängigen Risikofaktor dar [63]. Lutter et al. konnten zeigen, dass der Zeitpunkt der Diagnose der Fehlbildung einen entscheidenden Einfluss ausübt. So fanden sich bei Kindern mit der Erstdiagnose eines VUR Resistenzraten wie in der Normalbevölkerung [35]. Der Einfluss auf das Resistenzverhalten von *E. coli* bleibt in unserem Kollektiv fragwürdig. Da wir nicht unterscheiden konnten, ob es sich um die Erstdiagnose solcher Anomalien handelte, bleibt es ungeklärt ob die Veränderungen im Resistenzmuster durch die Harntraktfehlbildungen an sich, die dadurch entstandenen gehäuften Infektionen oder eine erfolgte Infektionsprophylaxe bedingt sind.

### **5.3 Stärken und Limitationen**

Die Limitationen unserer Arbeit ergeben sich ganz klar durch das retrospektive Studiendesign. Die klinischen Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsmedizin Mainz entnommen. Hierdurch war es in einigen Fällen nicht mehr sicher möglich, genaue klinische Daten zu erheben: Beispielsweise mit welcher antibakteriellen Substanz die vorausgegangene HWI behandelt wurde, welche Substanzen im Rahmen einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe Verwendung fanden oder ob bei den männlichen Patienten eine Zirkumzision erfolgt war. Neben oben genannten Parametern war es ebenfalls nicht sicher nachzuvollziehen, ob der Erwerb der Infektion ambulant oder nosokomial erfolgte. Aufgrund dieser Unsicherheit im Rahmen der Datenerhebung konnten wir diesen wichtigen klinischen Parameter nicht in unsere Datenanalyse mit einfließen lassen. Die lückenhafte, unvollständige oder ungenaue Dokumentation stellt ein Problem bei der Datenerfassung im Bereich des retrospektiven Studiendesigns dar. Wünschenswert wäre im Rahmen einer weitergeführten Surveillance die Einführung eines standardisierten Erhebungsbogens, der die wesentlichen klinischen Einflussfaktoren eindeutig abbildet.

Mit 289 Kindern ist unser Patientenkollektiv relativ klein im Vergleich zu großen amerikanischen Studien, die ihr Patientenkollektiv aus großen Überwachungsnetzwerken (TSN) zusammenstellten [1]. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ließen sich keine Aussagen über die Resistenzentwicklung über die Jahre oder die Entwicklung im Bereich ESBL-bildender Erreger treffen. Auch der Einfluss klinischer Risikofaktoren auf das Resistenzverhalten anderer Erreger als *E. coli* konnte nicht

untersucht werden da wir hier ebenfalls nur eine sehr geringe Fallzahl aufweisen konnten. Um ein größeres Patientenkollektiv zu erhalten, sollten die Daten unserer Arbeit in Zukunft erweitert werden. Hierdurch wäre es möglich die Resistenzentwicklung genauer zu beschreiben und den Einfluss klinischer Risikofaktoren besser darzustellen. Ebenfalls wäre es möglich, eine Resistenzentwicklung über die Jahre hinweg darzustellen und hieraus wichtige Informationen über Änderungen der Anwendungsgewohnheiten von antibakteriellen Substanzen zu erhalten. Unser verhältnismäßig kleines Patientenkollektiv bringt eine gewisse Einschränkung in der Datenauswertung mit sich, allerdings sehen wir den großen Vorteil unserer Arbeit gegenüber großen multizentrischen Studien darin, dass die einzelnen Patienten genau ausgewählt werden konnten und es uns so möglich war ein homogenes Patientenkollektiv zu generieren, dass alle unsere Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte.

Unsere Arbeit ist unseres Wissens nach die erste Arbeit, die für das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz erstellt wurde, die neben einer rein deskriptiven Darstellung einer aktuellen Resistenzstatistik mikrobiologische mit klinischen Daten in Verbindung bringt. Wie bereits in Abschnitt 5.2.1 erwähnt ist die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation der entscheidende Faktor für die tägliche klinische Arbeit. Unsere Arbeit ermöglicht so erstmalig eine Aussage über das zu erwartende Erregerspektrum, sowie die aktuelle Resistenzsituation bei einer kindlichen HWI für das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

Wie bereits erwähnt, stellt die Uringewinnung sowie die Lagerung der Urinprobe einen entscheidenden Schritt in der Diagnostik der HWI dar. Hierdurch sind bereits im Vorfeld der mikrobiologischen Testung mögliche Fehlerquellen vorhanden, die einen Einfluss auf das mikrobiologische Ergebnis nehmen können. Auch die Art und Weise der Probengewinnung konnte, aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, nur dem Anforderungsbogen entnommen werden. Diese Faktoren können nur durch feste Protokolle im Rahmen prospektiver Arbeiten kontrolliert werden. In unserer Arbeit gingen wir davon aus, dass lediglich eine mikrobiologische Untersuchung erfolgte, wenn die Proben in einem ordnungsgemäßen Zustand das Labor erreichten.

## 6 Zusammenfassung

Für die kalkulierte antibakterielle Therapie von HWI ist die Kenntnis des regionalen Resistenzmusters und des zu erwartenden Keimspektrums hilfreich. Regelmäßige Überprüfungen werden daher in zahlreichen Leitlinien gefordert. Ziel unserer retrospektiven Studie war es, aktuelle Surveillance-Daten zu diesen beiden Aspekten bei kindlicher HWI in der Mainzer Region zu erhalten.

Von 289 Patienten mit nachgewiesener HWI im Alter von 0-18 Jahren, die im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin innerhalb des Zeitraums von 2010 bis 2014 betreut wurden, ließen sich die vollständigen klinischen Befunde (Fieber, Leukozyturie, Harntraktfehlbildungen, Art der Infektion, antibakterielle Vorbehandlung) und mikrobiologischen Daten erfassen. Einschlusskriterium war eine signifikante Keimzahl in einer Monokultur (Mittelstrahlurin  $\geq 10^5$ , Katheterurin  $\geq 10^4$ , Blasenpunktionsurin jeglicher Keimnachweis). Besonderer Wert wurde bei der Auswertung auf die Resistenzsituation von *E. coli* gelegt.

*E. coli* war mit 66,4% der am häufigsten isolierte Erreger. Innerhalb der 192 *E. coli*-Isolate fanden sich die höchsten Resistenzraten gegenüber Ampicillin (45,3%), Trimethoprim (30,7%) TMP/SMX (27,1%) sowie für Cefaclor (26,1%). Dagegen fiel gegenüber Cefprozid in 0%, gegenüber Cefotaxim in 0,5% und gegenüber Nitrofurantoin in 1% der Fälle eine *E. coli*-Resistenz auf. Im Falle eines Rezidivs war im Vergleich zur Erstinfektion die Resistenzrate gegenüber Trimethoprim mit 38,9% signifikant höher ( $p=0,047$ ). Erhielten die Kinder innerhalb der letzten vier Wochen eine antibakterielle Therapie, so ließ sich ebenfalls eine deutlich höhere Resistenzrate gegenüber Ampicillin, TMP/SMX und Trimethoprim erkennen ( $p<0,001$ ). Unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe (z.B. bei dilatierendem VUR) kam es häufiger zu Resistenzen gegen Trimethoprim ( $p<0,001$ ).

Abschließend lassen sich aus den Ergebnissen unserer Arbeit folgende Schlussfolgerungen ziehen

- Die Kenntnis der regionalen Resistenzgegebenheiten ist entscheidend für die Auswahl der antibakteriellen Substanzen im Rahmen der kalkulierten antibakteriellen Behandlung.
- Handelt es sich bei der HWI nicht um eine Erstinfektion finden sich statistisch auffällig oft nicht-*E. coli* Infektionen. Gleiches gilt, wenn die Kinder im Vorfeld der Infektion bereits eine antibakterielle Behandlung – entweder bei

anderweitigen Infektionen oder im Rahmen einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe – erhielten.

- In unserer Region können Ampicillin, TMP/SMX und Trimethoprim aufgrund ihrer hohen lokalen Resistenzraten derzeit nicht zur empirischen Therapie einer akuten Pyelonephritis im Säuglings- und Kindesalter empfohlen werden.
- Klinische Risikofaktoren erhöhen die Resistenzen gegenüber vielen Antibiotika und sollten daher in die Therapieplanung einbezogen werden.
- Die zukünftige Einführung eines Surveillance-Systems zur dauerhaften Einschätzung der regionalen Resistenzsituation ist wünschenswert.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol.* 2013;190(1):222-7.
- [2] Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Broking E, Misselwitz J, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thuroff JW, Vahlensieck W, Westenfelder M. Urinary tract infections in infants and children - a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis. *Urologe A.* 2007;46(2):112, 4-8, 20-3.
- [3] (AWMF) AdWMF. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [Internet]. 2013 [updated 15.12.2013; zitiert am 22.03.2014]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001I\\_S3\\_Antibiotika\\_Anwendung\\_im\\_Krankenhaus\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf).
- [4] Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610.
- [5] Freedman AL, Urologic Diseases in America P. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol.* 2005;173(3):949-54.
- [6] Kliegman Robert M, Nelson Waldo E. Nelson textbook of pediatrics. Kliegman Robert M, Nelson Waldo E, editors. Philadelphia, Pa.: Saunders, Elsevier; 2007.
- [7] Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician.* 2010;82(10):1252-6.
- [8] Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
- [9] Beetz R. Rezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen – noch zeitgemäß? *Pädiatrie up2date.* 2011;6(02):179-96.
- [10] Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302-8.
- [11] Gatermann S. MiQ 02. Harnwegsinfektionen, Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2. Auflage 2005.
- [12] Haddon RA, Barnett PL, Grimwood K, Hogg GG. Bacteraemia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust.* 1999;170(10):475-8.

- [13] Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgul S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546-58.
- [14] Excellence NfHaC. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG: RCOG Press; 2007 [zitiert am 2015 20.06.]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
- [15] Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, Gurgoze MK, Bressan S, Smolkin V, Tuerlinckx D, Stefanidis CJ, Vaos G, Leblond P, Gungor F, Gendrel D, Chalumeau M. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics.* 2013;131(5):870-9.
- [16] Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics.* 2011;128(3):572-5.
- [17] Anders HJ. Bedeutung des angeborenen Immunsystems für Harnwegsinfektionen. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2007;155(3):210-4.
- [18] Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:Cd003772.
- [19] Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Holmdahl G, Lackgren G, Neveus T, Sillen U, Sixt R, Sjoberg I, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *J Urol.* 2010;184(1):274-9.
- [20] Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010;184(1):286-91.
- [21] Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010;184(1):292-7.
- [22] Holmdahl G, Brandstrom P, Lackgren G, Sillen U, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol.* 2010;184(1):280-5.
- [23] Sillen U, Brandstrom P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjoberg I, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol.* 2010;184(1):298-304.
- [24] Brandstrom P, Jodal U, Sillen U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2011;7(6):594-600.

- [25] Leung AK, Robson WL. Urinary tract infection in infancy and childhood. *Adv Pediatr*. 1991;38:257-85.
- [26] Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P, Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064-71.
- [27] Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):671-5.
- [28] Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J Urol*. 2012;187(1):260-4.
- [29] Caracciolo A, Bettinelli A, Bonato C, Isimbaldi C, Tagliabue A, Longoni L, Bianchetti MG. Antimicrobial resistance among *Escherichia coli* that cause childhood community-acquired urinary tract infections in Northern Italy. *Ital J Pediatr*. 2011;37:3.
- [30] Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(4):267-71.
- [31] Ghiro L, Cracco AT, Sartor M, Comacchio S, Zacchello G, Dall'Amico R. Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies. *Nephron*. 2002;90(1):8-15.
- [32] Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1327-8.
- [33] Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):982-6.
- [34] Kwan CW, Onyett H. Community-acquired urinary tract pathogens and their resistance patterns in hospitalized children in southeastern Ontario between 2002 and 2006. *Paediatr Child Health*. 2008;13(9):759-62.
- [35] Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924-8.
- [36] Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children

- hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):581-5.
- [37] Pape L, Gunzer F, Ziesing S, Pape A, Offner G, Ehrich JHH. Bakterielle Erreger, Resistenzentwicklung und Behandlungsoptionen beim ambulant erworbenen Harnwegsinfekt im Kindesalter. *Klin Padiatr.* 2004;216(02):83-6.
- [38] Schulze-Sturm U, Kaiser P, Klouche M, Huppertz HI. Antibiotika-Resistenzen stationär behandelter Harnwegsinfektionen – retrospektive Analyse über 3 Jahre. *Klin Padiatr.* 2010;222(S 01):DGPI\_PO\_5.
- [39] Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurzner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):597-602.
- [40] Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Hansson S. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr.* 2014;173(8):1075-81.
- [41] Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and treatment. *Infection.* 2008;36(5):421-6.
- [42] Sakran W, Smolkin V, Odetalla A, Halevy R, Koren A. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54(5):479-83.
- [43] Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, Chiu CH, Lin TY. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics.* 2008;122(6):1212-7.
- [44] Welling U, Olbing H. Antibiotikaresistenz der Erreger von Harnwegsinfektionen bei Kindern. *pädiatprax.* 1990;39:39-48.
- [45] Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):444-5.
- [46] Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(1):109-14.
- [47] Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Gur D. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):919-25.

- [48] Velez Echeverri C, Serna-Higuaita LM, Serrano AK, Ochoa-Garcia C, Rojas Rosas L, Maria Bedoya A, Suarez M, Hincapie C, Henao A, Ortiz D, Vanegas JJ, Zuleta JJ, Espinal D. Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a university hospital, 2010-2011. *Colomb Med (Cali)*. 2014;45(1):39-44.
- [49] Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013;163(5):1417-21.
- [50] Giardino S, Bandettini R, Perotti M, Piaggio G, Degl'Innocenti L, Sacco R, Ciucci A, Caviglia I, Barabino P, Ginocchio F, Losurdo G, Haupt R, Castagnola E. Gram-negative urinary tract infections and increasing isolation of ESBL-producing or ceftazidime-resistant strains in children: results from a single-centre survey. *Infez Med*. 2013;21(1):29-33.
- [51] Qi C, Pilla V, Yu JH, Reed K. Changing prevalence of Escherichia coli with CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases in outpatient urinary E. coli between 2003 and 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;67(1):87-91.
- [52] Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, Thollot F, Bingen E. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis*. 2012;12:315.
- [53] Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257(5073):1064-73.
- [54] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
- [55] Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; 272 Tabellen / von Ernst Mutschler. Stuttgart : Wiss. Verl.-Ges.2001.
- [56] Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. 7. ed., main ed. ed. Rang HP, Dale MM, editors. Edinburgh [u.a.]: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
- [57] Lüllmann H. Pharmakologie und Toxikologie. Mohr K, Hein L, Kuschinsky G, editors. Stuttgart: Thieme; 2010.
- [58] Freissmuth M. Antibakterielle Chemotherapie. Pharmakologie & Toxikologie. Springer-Lehrbuch: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 639-78.
- [59] Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie [Immunologie, Hygiene, Infektiologie, Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie] ; 90 Tabellen. Kayser FH, editor. Stuttgart: Thieme.

- [60] Wiedemann B. Mechanismen und Epidemiologie der Antibiotikaresistenz. *Der Internist*. 2000;41(11):1205-11.
- [61] Borsari AG, Bucher B, Brazzola P, Simonetti GD, Dolina M, Bianchetti MG. Susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from outpatient children with community-acquired urinary tract infection in southern Switzerland. *Clin Ther*. 2008;30(11):2090-5.
- [62] Prere MF, Licznar P, Decramer S, Fayet O. *E. coli* from urinary tract infections and acute pyelonephritis of children: 1% of strains are resistant to a subset of third generation cephalosporins. *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(8):497-500.
- [63] Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999;160(10):1436-40.
- [64] Younis N, Quol K, Al-Momani T, Al-Awaisheh F, Al-Kayed D. Antibiotic resistance in children with recurrent or complicated urinary tract infection. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2009;48(173):14-9.
- [65] Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(4):664-72.
- [66] Schmitt CP. Keimspektrum und Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2007;155(3):228-33.
- [67] Hindman R, Tronic B, Bartlett R. Effect of delay on culture of urine. *J Clin Microbiol*. 1976;4(1):102-3.
- [68] Pezzlo M. Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clin Microbiol Rev*. 1988;1(3):268-80.
- [69] Graham JC, Galloway A. ACP Best Practice No 167: the laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol*. 2001;54(12):911-9.
- [70] Rodloff A, Bauer T, Ewig S, Kujath P, Muller E. Susceptible, intermediate, and resistant - the intensity of antibiotic action. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(39):657-62.
- [71] Greenfield SP. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Curr Urol Rep*. 2011;12(2):126-31.
- [72] Jantunen ME, Siitonen A, Ala-Houhala M, Ashorn P, Fohr A, Koskimies O, Wikstrom S, Saxen H. Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(6):597-601.

- [73] Panaretto K, Craig J, Knight J, Howman-Giles R, Sureshkumar P, Roy L. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(5):454-9.
- [74] Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary infections in children. *Indian J Pediatr*. 2013;80(10):838-43.
- [75] Chromek M, Brauner A. Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(1):37-47.
- [76] Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*. 2000;12(2):115-23.
- [77] Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):177-83.
- [78] Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):867-78.
- [79] Shah PM, Stille W. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains more susceptible to cefoxitin than to third generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1983;11(6):597-8.
- [80] Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163-7.
- [81] Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(2):520-4.

## 8 Anhang

### 8.1 Erhebungsbogen

#### Klinische Daten

Fallnummer	Fortlaufend generiert
Geschlecht	1=männlich, 2= weiblich
Geburtsdatum	dd.mm.jjjj
Untersuchungsdatum	dd.mm.jjjj
Aufnahmestation	0= keine Angaben, 1=Ambulanz, 2=Normalstation, 3=Intensivstation, 4=PNI
Art der Infektion	0=keine Angaben, 1=Erstinfektion, 2=Rezidiv
Leukozyturie	0=keine Angaben, 1=kleiner 50, 2=größer 50
Temperatur	Numerischer Wert
Fremdkörper	0=kein Fremdkörper, 1=transurethraler Dauerkatheter, 2=suprapubische Zystostomie, 3=Nephrostomiekatheter, 4=Pyelostomie, 5=Harnstein, 6=Operationen, 7=andere
Antibiotika binnen vier Wochen	0=nein, 1=ja, 2=keine Angaben
Langzeitprophylaxe	0=keine Prophylaxe, 1=Ampicillin, 2=Ampicillin/Sulbactam, 3=TMP/SMX, 4=Cefaclor, 5=Cefuroxim, 6=Ceftazidim, 7=Ceftriaxon, 8=Ciprofloxacin, 9=Nitrofurantoin
VUR Grad I	0=nein, 1=ja
VUR Grad II	0=nein, 1=ja
VUR Grad III	0=nein, 1=ja
VUR Grad IV	0=nein, 1=ja
VUR Grad V	0=nein, 1=ja
Megaureter	0=nein, 1=ja
Ureteropelvine Stenose	0=nein, 1=ja
Urethralklappe	0=nein, 1=ja
Andere Harntransportstörung	0=nein, 1=ja
Neurogene Transportstörung	0=nein, 1=ja
Doppelnieren	0=nein, 1=ja
Andere Fehlbildungen	0=nein, 1=ja
Blasenfunktionsstörung	0=keine Angaben, 1=nicht-neuro, 2=neurogene

## Mikrobiologische Daten

Materialgewinnung	0=keine Angaben, 1=Mittelstrahlurin, 2=Katheterurin, 3=Blasenpunktion
Erregernachweis	1=Acinetobacter, 2=Citrobacter, 3=Enterobacter, 4= <i>E. coli</i> , 5=Klebsiella, 6=Proteus, 7=Pseudomonas, 8=Serratia, 9= <i>E. coli</i> (ESBL), 10=Enterococcus, 11=Klebsiella (ESBL), 12=Staphylococcus, 13=andere
Ampicillin	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Ampicillin/Sulbactam	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Piperacillin/Tazobactam	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Cefaclor	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Cefuroxim	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Ceftazidim	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Cefotaxim	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Ciprofloxacin	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Gentamicin	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Meropenem	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
TMP	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
TMP/SMX	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent
Nitrofurantoin	0=keine Testung, 1=sensibel, 2=intermediär, 3= resistent

## 8.2 Tabelle Erregerspektrum

	Escherichia coli	Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.	Enterkokkus spp.	Proteus spp.	Citrobacter spp.	Enterobacter spp.	andere
<b>Gesamt [%]</b>	68,9 (n=199)	9,3 (n=27)	7,6 (n=22)	3,8 (n=11)	3,1 (n=9)	2,8 (n=8)	2,7 (n=7)	2,1 (n=6)
<b>Geschlecht [%]</b>								
Männlich (n=108)	52,8 (n=57)	16,7 (n=18)	7,4 (n=8)	4,6 (n=5)	4,6 (n=5)	5,6 (n=6)	3,7 (n=4)	4,6 (n=5)
Weiblich (n=181)	78,5 (n=142)	5 (n=9)	7,7 (n=14)	3,3 (n=6)	2,2 (n=4)	1,1 (n=2)	1,7 (n=3)	0,6 (n=1)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,919	0,572	0,252	<b>0,026</b>	0,274	<b>0,019</b>
<b>Alter [%]</b>								
<2 Jahre	73 (n=81)	10,8 (n=12)	0,9 (n=1)	5,4 (n=6)	0,9 (n=1)	3,6 (n=4)	2,7 (n=3)	2,7 (n=3)
2-6 Jahre	67 (n=63)	6,4 (n=6)	14,9 (n=14)	2,1 (n=2)	4,3 (n=4)	2,1 (n=2)	1,1 (n=1)	2,1 (n=2)
7-11 Jahre	69 (n=40)	8,6 (n=5)	6,9 (n=4)	5,2 (n=3)	6,9 (n=4)	1,7 (n=1)	1,7 (n=1)	-
ab 12 Jahren	57,7 (n=15)	15,4 (n=4)	11,4 (n=3)	-	-	3,8 (n=1)	7,7 (n=2)	3,8 (n=1)
<b>Infektion [%]</b>								
Erster HWI (n=162)	75,3 (n=122)	6,8 (n=11)	4,3 (n=7)	4,3 (n=7)	1,9 (n=3)	3,1 (n=5)	1,4 (n=2)	3,1 (n=5)
Rezidiv (n=126)	60,3 (n=76)	12,7 (n=16)	11,9 (n=15)	3,2 (n=4)	3,8 (n=6)	2,4 (n=3)	4 (n=5)	0,8 (n=1)
(p Value)	<b>0,006</b>	0,088	<b>0,016</b>	0,615	0,159	0,718	0,135	0,177
<b>Leukozyturie [%]</b>								
< 50 (n=34)	67,6 (n=23)	5,9 (n=2)	8,8 (n=3)	5,9 (n=2)	2,9 (n=1)	2,9 (n=1)	5,9 (n=2)	-
> 50 (n=215)	73,5 (n=158)	8,8 (n=19)	7 (n=15)	3,3 (n=7)	1,9 (n=4)	2,8 (n=6)	1,3 (n=3)	1,4 (n=3)
(p Value)	0,477	0,565	0,699	0,446	0,676	0,961	0,083	0,488
<b>Fieber [%]</b>								
Nein (n=166)	61,4 (n=102)	10,2 (n=17)	9 (n=15)	4,2 (n=7)	4,8 (n=8)	4,8 (n=8)	3,6 (n=6)	1,8 (n=3)
Ja (n=103)	82,5 (n=85)	7,8 (n=8)	4,9 (n=5)	2,9 (n=3)	-	-	1 (n=1)	1 (n=1)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	0,497	0,204	0,583	<b>0,024</b>	<b>0,024</b>	0,186	0,582

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	Escherichia coli	Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.	Enterkokkuss spp.	Proteus spp.	Citrobacter spp.	Enterobacter spp.	andere
<b>Fremdkörper [%]</b>								
Nein (n=203)	80,8 (n=164)	6,9 (n=14)	4,4 (n=9)	1,5 (n=3)	2 (n=4)	0,5 (n=1)	2 (n=4)	2 (n=4)
Ja (n=86)	40,7 (n=35)	15,1 (n=13)	15,1 (n=13)	9,3 (n=8)	5,8 (n=5)	8,1 (n=7)	3,5 (n=3)	2,3 (n=2)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,028</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,085	<b>&lt;0,001</b>	0,443	0,846
<b>Prophylaxe [%]</b>								
Nein (n=234)	73,3 (n=181)	7,3 (n=18)	3,8 (n=9)	3 (n=7)	3 (n=7)	3 (n=7)	1,7 (n=4)	1,7 (n=4)
Ja (n=55)	42,9 (n=18)	21,4 (n=9)	23,6 (n=13)	7,3 (n=4)	3,6 (n=2)	1,8 (n=1)	5,5 (n=3)	3,6 (n=2)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,135	0,804	0,633	0,104	0,367
<b>Vorantibiose [%]</b>								
Nein (n=191)	80,1 (n=153)	7,9 (n=15)	1 (n=2)	1,6 (n=3)	3,1 (n=6)	2,6 (n=5)	2,1 (n=4)	1,6 (n=3)
Ja (n=98)	46,9 (n=46)	12,2 (n=12)	20,4 (n=20)	8,2 (n=8)	3,1 (n=3)	3,1 (n=3)	3,1 (n=3)	3,1 (n=3)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	0,225	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	0,970	0,828	0,613	0,400
<b>Fehlbildungen [%]</b>								
Nein (n=187)	78,6 (n=147)	6,4 (n=12)	3,7 (n=7)	2,7 (n=5)	3,7 (n=7)	2,1 (n=4)	1,6 (n=3)	1,1 (n=2)
Ja (n=102)	51 (n=52)	14,7 (n=15)	14,7 (n=15)	5,9 (n=6)	2 (n=2)	3,9 (n=4)	3,9 (n=4)	3,9 (n=4)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,021</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,173	0,404	0,377	0,221	0,104
<b>Funktionsst. [%]</b>								
Nein (n=210)	74,3 (n=156)	7,6 (n=16)	5,7 (n=12)	3,8 (n=8)	1,9 (n=4)	2,4 (n=5)	1,9 (n=4)	2,4 (n=5)
Ja (n=79)	54,5 (n=43)	13,9 (n=11)	12,7 (n=10)	3,8 (n=3)	6,3 (n=5)	3,8 (n=3)	3,8 (n=3)	1,3 (n=1)
(p Value)	<b>&lt;0,001</b>	0,101	<b>0,047</b>	0,996	0,054	0,513	0,351	0,553
Nicht-neurogene (n=24)	75 (n=18)	8,3 (n=2)	8,3 (n=2)	1,6 (n=1)	-	-	4,2 (n=1)	-
Neurogen (n=55)	45,5 (n=25)	16,4 (n=9)	14,5 (n=8)	8,2 (n=2)	9,1 (n=5)	5,5 (n=3)	3,6 (n=2)	1,8 (n=1)
(p Value)	<b>0,015</b>	0,343	0,445	0,910	0,127	0,243	0,910	0,506

### 8.3 Tabelle Resistenzen

	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Piperacillin/ Tazobactam	Cefaclor
<b>Geschlecht [%]</b>				
männlich (n=108)	52,6 (n=30)	33,3 (n=19)	12,3 (n=7)	33,3 (n=12)
Weiblich (n=181)	45,1 (n=64)	20,4 (n=29)	7,7 (n=11)	25,5 (n=14)
(p-Wert)	0,334	0,054	0,313	0,416
<b>Altersgruppe [%]</b>				
Neugeborenes	33,3 (n=1)	33,3 (n=1)	-	50 (n=1)
Säugling	41 (n=32)	17,9 (n=14)	5,1 (n=4)	24,4 (n=10)
Kleinkind	46 (n=29)	23,8 (n=15)	9,5 (n=6)	29,6 (n=8)
Schulkind	60 (n=24)	32,5 (n=13)	15 (n=6)	46,7 (n=7)
Jugendliche	53,3 (n=8)	33,3 (n=5)	13,3 (n=2)	-
<b>Infektion [%]</b>				
Erste HWI (n=162)	41,8 (n=51)	22,1 (n=27)	8,2 (n=10)	25,4 (n=15)
Rezidiv (n=126)	55,3 (n=42)	26,3 (n=20)	10,5 (n=8)	34,4 (n=11)
(p-Wert)	0,065	0,501	0,579	0,367
<b>Leukozyturie [%]</b>				
<50 Zellen (n=34)	21,7 (n=5)	8,7 (n=2)	4,3 (n=1)	7,7 (n=1)
>50 Zellen (n=215)	48,7 (n=77)	25,3 (n=40)	10,8 (n=17)	27,8 (n=20)
(p-Wert)	<b>0,015</b>	0,078	0,337	0,122
<b>Fieber [%]</b>				
nein (n=166)	54,9 (n=56)	29,4 (n=30)	11,8 (n=12)	30,8 (n=16)
ja (n=103)	37,6 (n=32)	17,6 (n=15)	5,9 (n=5)	22,2 (n=8)
(p-Wert)	<b>0,019</b>	0,061	0,164	0,376
<b>Fremdkörper [%]</b>				
nein (n=203)	44,5 (n=73)	18,9 (n=31)	7,3 (n=12)	26,8 (n=19)
ja (n=86)	60 (n=21)	48,6 (n=17)	17,1 (n=6)	35 (n=7)
(p-Wert)	0,096	<b>&lt;0,001</b>	0,066	0,471
<b>Prophylaxe [%]</b>				
nein (n=234)	44,8 (n=81)	23,8 (n=43)	9,4 (n=17)	25 (n=21)
ja (n=55)	72,2 (n=13)	27,8 (n=5)	5,6 (n=1)	71,4 (n=5)
(p-Wert)	<b>0,026</b>	0,704	0,588	<b>0,009</b>
<b>Antibiotika [%]</b>				
nein (n=191)	39,3 (n=61)	19,6 (n=30)	8,5 (n=13)	21,1 (n=15)
ja (n=98)	71,7 (n=33)	39,1 (n=18)	10,9 (n=5)	55 (n=11)
(p-Wert)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	0,623	<b>0,003</b>
<b>Fehlbild. [%]</b>				
nein (n=187)	44,9 (n=66)	23,1 (n=34)	8,2 (n=12)	22,5 (n=16)
ja (n=102)	53,8 (n=28)	26,9 (n=14)	11,5 (n=6)	50 (n=10)
(p-Wert)	0,267	0,583	0,466	<b>0,016</b>
<b>Funktionsst. [%]</b>				
nein (n=210)	45,5 (n=71)	23,1 (n=36)	8,3 (n=13)	28,2 (n=22)
ja (n=79)	53,5 (n=23)	27,9 (n=12)	11,6 (n=5)	30,8 (n=4)
(p-Wert)	0,354	0,512	0,505	0,85

	Cefuroxim	Cefotaxim	Ceftazidim	Ciprofloxacin
<b>Geschlecht [%]</b>				
männlich (n=108)	22,8 (n=13)	5,3 (n=3)	11,1 (n=1)	8,8 (n=5)
Weiblich (n=181)	21,8 (n=31)	3,5 (n=5)	6,5 (n=2)	7 (n=10)
(p-Wert)	0,881	0,579	0,64	0,676
<b>Altersgruppe [%]</b>				
Neugeborenes	33,3 (n=1)	-	-	-
Säugling	16,7 (n=13)	2,6 (n=2)	12,5 (n=2)	9 (n=7)
Kleinkind	17,5 (n=11)	1,6 (n=1)	6,7 (n=1)	3,2 (n=2)
Schulkind	42,5 (n=17)	10 (n=4)	-	12,5 (n=5)
Jugendliche	13,3 (n=2)	6,7 (n=1)	-	6,7 (n=1)
<b>Infektion [%]</b>				
Erste HWI (n=162)	18,9 (n=23)	2,5 (n=3)	8,7 (n=2)	8,2 (n=10)
Rezidiv (n=126)	26,3 (n=20)	6,7 (n=5)	5,9 (n=1)	6,6 (n=5)
(p-Wert)	0,215	0,146	0,738	0,676
<b>Leukozyturie [%]</b>				
<50 Zellen (n=34)	8,7 (n=2)	4,3 (n=1)	20 (n=1)	13 (n=3)
>50 Zellen (n=215)	21,5 (n=34)	4,5 (n=7)	6,1 (n=2)	7 (n=11)
(p-Wert)	0,15	0,981	0,281	0,308
<b>Fieber [%]</b>				
nein (n=166)	26,5 (n=27)	5,9 (n=6)	8,7 (n=2)	10,8 (n=11)
ja (n=103)	15,3 (n=13)	2,4 (n=2)	6,3 (n=1)	4,7 (n=4)
(p-Wert)	0,063	0,23	0,778	0,128
<b>Fremdkörper [%]</b>				
nein (n=203)	20,7 (n=34)	3,1 (n=5)	6,9 (n=2)	7,3 (n=12)
ja (n=86)	28,6 (n=10)	8,6 (n=3)	9,1 (n=1)	8,6 (n=3)
(p-Wert)	0,31	0,134	0,814	0,866
<b>Prophylaxe [%]</b>				
nein (n=234)	20,4 (n=37)	3,9 (n=7)	5,6 (n=2)	7,7 (n=14)
ja (n=55)	38,9 (n=7)	5,6 (n=1)	25 (n=1)	5,6 (n=1)
(p-Wert)	0,072	0,732	0,161	0,738
<b>Antibiotika [%]</b>				
nein (n=191)	18,3 (n=28)	2,6 (n=4)	3,4 (n=1)	5,9 (n=9)
ja (n=98)	34,8 (n=16)	8,9 (n=4)	18,2 (n=2)	13 (n=6)
(p-Wert)	<b>0,018</b>	0,06	0,114	0,107
<b>Fehlbild. [%]</b>				
nein (n=187)	19,7 (n=29)	2,7 (n=4)	3,3 (n=1)	7,5 (n=11)
ja (n=102)	28,8 (n=15)	7,7 (n=4)	20 (n=2)	7,7 (n=4)
(p-Wert)	0,173	0,119	0,083	0,961
<b>Funktionsst. [%]</b>				
nein (n=210)	19,9 (n=31)	2,6 (n=4)	9,1 (n=3)	7,7 (n=12)
ja (n=79)	30,2 (n=13)	9,3 (n=4)	-	7 (n=3)
(p-Wert)	0,147	<b>0,048</b>	0,407	0,875

	Gentamicin	TMP/SMX	Trimethoprim	Nitrofurantoin
<b>Geschlecht [%]</b>				
männlich (n=108)	5,3 (n=3)	19,3 (n=11)	26,3 (n=15)	1,8 (n=1)
Weiblich (n=181)	7,8 (n=11)	31 (n=44)	33,1 (n=47)	2,1 (n=3)
(p-Wert)	0,528	0,096	0,35	0,871
<b>Altersgruppe [%]</b>				
Neugeborenes	-	-	33,3 (n=1)	-
Säugling	3,9 (n=3)	19,2 (n=15)	20,5 (n=16)	1,3 (n=1)
Kleinkind	9,5 (n=6)	34,9 (n=22)	38,1 (n=24)	1,6 (n=1)
Schulkind	10 (n=4)	35 (n=14)	42,5 (n=17)	2,5 (n=1)
Jugendliche	6,7 (n=1)	26,7 (n=4)	26,7 (n=4)	6,7 (n=1)
<b>Infektion [%]</b>				
Erste HWI (n=162)	5,8 (n=7)	23 (n=28)	25,4 (n=31)	1,6 (n=2)
Rezidiv (n=126)	9,2 (n=7)	34,2 (n=26)	39,5 (n=30)	2,6 (n=2)
(p-Wert)	0,362	0,084	<b>0,037</b>	0,629
<b>Leukozyturie [%]</b>				
<50 Zellen (n=34)	8,7 (n=2)	13 (n=3)	13,3 (n=3)	8,7 (n=2)
>50 Zellen (n=215)	7 (n=11)	30,4 (n=48)	34,8 (n=55)	1,3 (n=2)
(p-Wert)	0,77	0,084	<b>0,037</b>	<b>0,024</b>
<b>Fieber [%]</b>				
nein (n=166)	10,9 (n=11)	34,4 (n=35)	38,2 (n=39)	3,9 (n=4)
ja (n=103)	3,5 (n=3)	21,2 (n=18)	24,7 (n=21)	-
(p-Wert)	0,058	<b>0,047</b>	0,048	0,065
<b>Fremdkörper [%]</b>				
nein (n=203)	6,1 (n=10)	28 (n=46)	31,1 (n=51)	1,8 (n=3)
ja (n=86)	11,4 (n=4)	25,7 (n=9)	31,4 (n=11)	2,9 (n=1)
(p-Wert)	0,268	0,779	0,969	0,694
<b>Prophylaxe [%]</b>				
nein (n=234)	6,7 (n=12)	25,4 (n=46)	28,2 (n=51)	1,7 (n=3)
ja (n=55)	11,1 (n=2)	50 (n=9)	61,1 (n=11)	5,6 (n=1)
(p-Wert)	0,483	<b>0,026</b>	<b>0,004</b>	0,261
<b>Antibiotika [%]</b>				
nein (n=191)	5,9 (n=9)	20,3 (n=31)	22,9 (n=35)	1,3 (n=2)
ja (n=98)	11,1 (n=5)	52,5 (n=24)	58,7 (n=27)	4,3 (n=2)
(p-Wert)	0,229	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,198
<b>Fehlbild. [%]</b>				
nein (n=187)	6,2 (n=9)	25,9 (n=38)	27,9 (n=41)	1,4 (n=2)
ja (n=102)	9,6 (n=5)	32,7 (n=17)	40,4 (n=21)	3,8 (n=2)
(p-Wert)	0,404	0,343	0,095	0,272
<b>Funktionsst. [%]</b>				
nein (n=210)	5,8 (n=9)	25,9 (n=40)	28,2 (n=44)	1,9 (n=3)
ja (n=79)	11,6 (n=5)	34,9 (n=15)	41,9 (n=18)	2,1 (n=1)
(p-Wert)	0,188	0,23	0,087	0,868