

Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer

**Fieberhafte Harnwegsinfektionen  
bei Säuglingen und Kleinkindern  
unter 2 Jahren  
und  
der Einfluss eines sonographischen  
Neugeborenen-Screening-Projektes  
auf dilatative Uropathien in  
der Rhein-Main-Region**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Birger Christiansen  
aus Oberursel

Würzburg, Juni 2005

Referent: Priv. Doz. Dr. med. L. Schrod  
Koreferent: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer  
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2006

Der Promovend ist Arzt

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 Harnwegsinfektionen.....  | 1         |
| 1.2 Besonderheiten von Harnwegsinfektionen im Kindesalter .....   | 3         |
| 1.3 Komplizierte Harnwegsinfektionen.....   | 5         |
| 1.4 Komplikationen und Langzeitfolgen von Harnwegsinfektionen .....   | 6         |
| 1.5 Sonographisches Neugeborenen Screening-Projekt der Nieren und<br>ableitenden Harnwege in der Rhein-Main-Region..... | 8         |
| 1.6 Fragestellung .....   | 9         |
| <b>2. Patienten, Material und Methoden .....</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Datengewinnung und Patientenkollektiv.....  | 10        |
| 2.2 Einschlusskriterien .....   | 11        |
| 2.3 Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenschutz.....  | 11        |
| 2.4 Daten aus der Neonatalzeit und Voruntersuchungen .....  | 12        |
| <b>3. Ergebnisse .....</b>  | <b>13</b> |
| 3.1 Patientenkollektiv und Vorgeschichte.....   | 13        |
| 3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung.....   | 13        |
| 3.1.2 Behandelnde Kliniken .....  | 14        |
| 3.1.3 Stationäre Behandlungsdauer .....   | 14        |
| 3.1.4 Stationäre Aufnahmediagnose.....  | 16        |
| 3.2 Akute Harnwegsinfektion .....   | 18        |
| 3.2.1 Anamnesezeiten .....  | 18        |
| 3.2.2 Höhe des Fiebers.....   | 20        |
| 3.2.3 Entzündungsparameter im Blut .....  | 21        |
| 3.2.3.1 C-reaktives Protein.....  | 21        |
| 3.2.3.2 Gesamtleukozyten .....  | 23        |
| 3.2.3.3 Thrombozyten .....  | 24        |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 3.2.4     | Urinbefunde.....  | 25 |
| 3.2.4.1   | Methoden der Uringewinnung.....   | 25 |
| 3.2.4.2   | Zellzahl im Urin.....   | 27 |
| 3.2.4.3   | Nitritnachweis im Urin .....  | 28 |
| 3.2.4.4   | Blutnachweis im Urin .....  | 29 |
| 3.2.5     | Bakteriologie .....   | 30 |
| 3.2.5.1   | Keimspektrum des Gesamtkollektiv .....  | 30 |
| 3.2.5.2   | Keimspektrum bei komplizierten Harnwegsinfektionen.....                               | 32 |
| 3.2.5.3   | Keimspektrum der Kinder mit einem Alter $\leq 3$ Monate .....                         | 33 |
| 3.2.5.4   | Resistenzspektrum der Urin-Monokulturen .....   | 34 |
| 3.2.5.4.1 | Resistenzspektrum bei positivem Keimnachweis im Urin.....                             | 35 |
| 3.2.5.4.2 | Resistenzspektrum von Escherichia coli.....   | 36 |
| 3.2.5.4.3 | Resistenzspektrum von Enterokokken .....  | 37 |
| 3.2.5.4.4 | Resistenzspektrum von Klebsiellen .....   | 38 |
| 3.2.5.4.5 | Resistenzspektrum von Enterobacteriaceae.....   | 39 |
| 3.2.5.4.6 | Resistenzspektrum von Proteus.....  | 40 |
| 3.2.5.4.7 | Resistenzspektrum von Pseudomonas aeruginosa .....                                    | 41 |
| 3.2.5.5   | Gesamtresistenzspektrum aller Urinkulturen .....                                      | 42 |
| 3.2.5.6   | Antibiotische Therapie .....  | 43 |
| 3.2.5.6.1 | Antibiotische Behandlungsdauer.....   | 43 |
| 3.2.5.6.2 | Initial verwendete Antibiotika.....   | 43 |
| 3.2.5.6.3 | Erregerempfindlichkeit auf die initial verwendeten<br>antibiotischen Substanzen ..... | 45 |
| 3.2.5.6.4 | Kalkulierte antibiotische Therapie .....  | 47 |
| 3.2.5.7   | Blutkultur .....  | 50 |
| 3.2.5.8   | Durchbruchinfektionen .....   | 52 |
| 3.2.6     | Apparative Untersuchungen.....  | 53 |
| 3.2.6.1   | Strukturelle Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege .....                      | 53 |
| 3.2.6.2   | Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege.....                                  | 54 |
| 3.2.6.2.1 | Nierenbeckenkelchdilatationen .....   | 55 |
| 3.2.6.2.2 | Sonographische Infektionshinweise der Nieren.....                                     | 56 |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.6.3   | Miktionszysturographie.....   | 57        |
| 3.2.6.4   | Nierenzintigraphie .....  | 60        |
| 3.2.7     | Postinfektiöse weiterführende Therapie.....   | 60        |
| 3.2.7.1   | Operative Interventionen.....   | 60        |
| 3.2.7.2   | Antibiotische Reinfektionsprophylaxe.....   | 61        |
| 3.2.7.3   | Urinkontrollen .....  | 62        |
| 3.3       | Sonographisches Neugeborenen Screening der Nieren und ableitenden<br>Harnwege einschließlich bei der U3 generierter Ultraschallbefunde..... | 63        |
| 3.3.1     | Sonographische Befunde aus dem Neugeborenen Screening-Projekt .....   | 64        |
| 3.3.2     | Sonstige Vorbefunde .....   | 67        |
| 3.3.3     | Nierenbeckenkelchdilatationen .....   | 69        |
| 3.3.4     | Megaureteren.....   | 72        |
| 3.3.5     | Vesikoureterale Refluxe .....   | 74        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion.....</b>  | <b>78</b> |
| 4.1       | Akute Harnwegsinfektion.....  | 78        |
| 4.1.1     | Epidemiologie und Patientenkollektiv .....  | 78        |
| 4.1.2     | Anamnesezeiten .....  | 79        |
| 4.1.3     | Entzündungs- und Laborparameter .....   | 80        |
| 4.1.4     | Urinbefunde.....  | 82        |
| 4.1.5     | Bakteriologie .....   | 85        |
| 4.1.6     | Antibiotische Therapie .....  | 89        |
| 4.1.7     | Apparative Untersuchungen.....  | 92        |
| 4.1.7.1   | Sonographische Diagnostik.....  | 92        |
| 4.1.7.2   | Miktionszysturographie.....   | 94        |
| 4.1.7.3   | Nierenzintigraphie .....  | 95        |
| 4.1.8     | Postinfektiöse weiterführende Therapie.....   | 97        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 4.2       | Sonographisches Neugeborenen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege einschließlich bei der U3 generierter Ultraschallbefunde..... | 99         |
| 4.2.1     | Nierenbeckenkelchdilatationen .....  | 101        |
| 4.2.2     | Megaureteren.....  | 103        |
| 4.2.3     | Vesikoureterale Refluxe .....  | 104        |
| 4.3       | Schlussfolgerung .....   | 106        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>108</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>   | <b>111</b> |
| <b>7.</b> | <b>Graphik- und Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>119</b> |
| <b>8.</b> | <b>Anhang.....</b>   | <b>122</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Harnwegsinfektionen

Der Harntrakt ist in allen Altersstufen – bei Säuglingen, Kleinkindern, Jugendlichen und Erwachsenen - eine häufige Quelle von Infektionen. Im Gegensatz zu Atemwegsinfektionen, die in bis zu 90% der Fälle durch virale Erreger bedingt sind, sind Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege fast ausschließlich bakterieller Genese. Nahezu ausnahmslos handelt es sich um Bakterien der physiologischen Darmflora wie *Escherichia coli*, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* oder *Klebsiella species*. Nur selten führen nichtbakterielle Erreger wie *Candida species* oder Viren zu einer Infektion des Urogenitaltraktes. Pathogenetisch spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Zum einen die permanente mikrobielle Besiedlung der Nachbarregionen wie Haut, distale Urethra, Vagina, Präputium und Darm [44]. Weiterhin bestehen begünstigende Faktoren auf Seiten des Wirtes sowie Virulenzfaktoren bei den Erregern. Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege, sei es im Sinne von obstruktiven Harntransportstörungen, vesikoureteralem Reflux oder jeglicher Art der Harnblasenentleerungsstörung erhöhen das Risiko einer Harnwegsinfektion. Es gibt zudem Erkenntnisse über Wirtsfaktoren, die eine Infektion begünstigen und das Anhaften und Einnisten von Bakterien erleichtern [5, 25]. Da Patienten mit schweren Immundefekten im Gegensatz zu anderen Infektionslokalisationen keine signifikante Häufung von Harnwegsinfektionen aufweisen, müssen vor allem lokale Mechanismen für die Infektionsneigung vorhanden sein. Die exakten Mechanismen sind weitestgehend unklar. Es wurde jedoch beobachtet, dass der Dichte von epithelialen Oberflächenrezeptoren eine Rolle zur Infektionsentstehung zukommt [25]. Bekannte Virulenzfaktoren sind Kapselantigene gramnegativer Bakterien die Schutz vor Phagozytose und Komplementreaktion bieten, begeißelte Bakterien die sich aktiv fortbewegen können sowie sogenannte Typ-II-Pili der Colibakterien, die Adhäsionsfaktoren für das Uroepithel darstellen und durch Granulozyten erschwert phagozytiert werden können. Bei mehr als 90% der *Escherichia coli* Stämme, die eine Pyelonephritis auslösten, ließen sich diese Typ-II-Pili nachweisen [25, 44]. Die Rezeptorstruktur der Typ-II-Pili ähnelt einem Bestandteil des P1-Blutgruppenantigens und eine Expression dieser Antigene auf den Erythrozyten geht

mit einer ebenfalls hohen Rezeptordichte auf Uroepithelzellen einher. In klinischen Studien zeigten etwa 97 % der Patienten mit akuter Pyelonephritis, bei denen kein vesikoureteraler Reflux vorlag, die P1-Blutgruppe. Der Anteil der P1-Merkmalsträger in der Normalbevölkerung beträgt hingegen lediglich 75 % [5].

Üblicherweise wird eine Harnwegsinfektion nach der Etage der Entzündung eingeteilt. Grundsätzlich können alle Bereiche der urinproduzierenden und urinableitenden Organe betroffen sein. Es wird unterschieden in Urethritis, Zystitis und Pyelonephritis. Von vielen Autoren wird eine fieberhafte Harnwegsinfektion zunehmend mit einer Pyelonephritis gleichgesetzt [5, 58].

Eine exakte Differenzierung der Infektionsetage ist nicht immer sicher möglich. Die klinische Symptomatik kann variieren und ist interindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Auch apparative Untersuchungsmethoden erlauben im Einzelfall keine eindeutige Aussage zur Manifestationsetage. Sonographisch lassen sich bei einer Beteiligung des Nierenparenchyms Echogenitätserhöhungen, eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze, ein- oder beidseitige Nierenvergrößerungen sowie Pyelonwandverdickungen darstellen. Eine unauffällige Nierensonographie schließt jedoch eine Pyelonephritis nicht sicher aus. Klinisch lassen sich Leitsymptome zusammenstellen: Bei einer Urethritis finden sich in der Regel unspezifische Beschwerden wie Dysurie oder suprapubische Schmerzen. Bei einer Zystitis treten weitere Symptome wie Pollakisurie, Hämaturie, Leukozyturie, sowie trüber und übelriechender Urin hinzu. Eine Beteiligung des Nierenparenchyms im Sinne einer Pyelonephritis ist wahrscheinlich bei stark beeinträchtigtem Allgemeinzustand, febrilen Körpertemperaturen über 38,5°C, Schüttelfrost, Rücken- oder Flankenschmerzen, Palpations- oder Klopfdolenz über dem Nierenlager, Nausea, Erbrechen, einem deutlich erhöhten Wert des C-reaktiven Proteins im Blut, einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie einer Leukozytose mit Linksverschiebung.



Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird anhand des Urinbefundes gestellt. Lediglich als diagnostische Hinweise tragen bei eine Leukozyturie, Hämaturie oder der Nachweis von Nitrit im Urin. Nitrit ist zwar ein hochspezifischer Marker, hat jedoch nur eine geringe Sensitivität. Insbesondere bei Säuglingen ist aufgrund hoher Miktionsfrequenzen die Verweilzeit des Urins in der Blase oft zu kurz für die Bakterien um ausreichend nachweisbares Nitrit zu produzieren [1, 2, 15, 20, 57, 61]. Als beweisend, und somit als Goldstandard für die Diagnose einer Harnwegsinfektion gilt eine signifikante Bakteriurie. Hierbei findet sich eine Keimzahl von mehr als 100.000 Keimen/ml im Mittelstrahl- bzw. Beutelurin. Zudem gilt jegliche Keimzahl bei Uringewinnung durch suprapubische Harnblasenpunktion bzw. durch Katheterisierung als pathologisch.

## **1.2 Besonderheiten von Harnwegsinfektionen im Kindesalter**

Insbesondere im Kindesalter kommt den Infektionen der Nieren und Harnwege in verschiedener Hinsicht eine besondere Bedeutung zu. Die bakterielle Harnwegsinfektion zählt zu den häufigsten Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. In einer Studie von Baraff et al. aus dem Jahr 2000 war eine Harnwegsinfektion die Ursache einer anamnestisch und klinisch nicht sicher diagnostizierbaren hochfieberhaften Infektion bei 3-4 % der Knaben im ersten Lebensjahr und bei 8-9 % der Mädchen vor Vollendung des zweiten Lebensjahres [3]. Dies korreliert mit einer 1997 von Hoberman et al publizierten Studie, die eine Prävalenz von Harnwegsinfektionen von 5,3 % aller aufgrund hohen Fiebers in einer Notfallambulanz vorgestellten Kinder ermittelte [23]. Es wird angenommen, dass 3-5 % aller Mädchen und 1 % aller Knaben während ihrer Kindheit zumindest einmalig an einer Infektion der Nieren und Harnwege erkranken [58].

Während der akuten Infektion kommt es besonders bei Neugeborenen, Säuglingen Kleinkindern häufig zu einer erheblichen Morbidität. Nicht selten findet sich bei Neonaten ein septisches Krankheitsbild. In einer amerikanischen Studie zeigte sich, dass Säuglinge zwischen dem 1. und 3. Lebensmonat bei einer bakteriellen Harnwegsinfektion ein Risiko von 20-30 % aufwiesen, einen septischen Krankheitsverlauf zu nehmen. Bei Säuglingen jenseits des 3. Lebensmonats sank die Zahl auf 5 % ab [16, 52].

Je jünger die Patienten sind, desto unspezifischer stellt sich die klinische Symptomatik dar. Der erste Hinweis auf eine Infektion kann häufig eine Oligurie sein. Die Eltern können berichten über fortgesetzt trockene Windeln, Blutspuren in der Windel oder scharfen Uringeruch. Bei Neugeborenen und Säuglingen sind führende klinische Zeichen mäßiges bis hohes Fieber, Erbrechen, Trinkschwäche sowie ausbleibendes Gedeihen bis hin zu akuten Gewichtsverlusten. Klassische Zeichen wie Dysurie und Pollakiurie finden sich zumeist jenseits des dritten Lebensjahres und können nicht immer präzise artikuliert werden. Wenn sich bei einem Kind vor dem vollendeten zweiten Lebensjahr bei hohem Fieber anamnestisch und bei der körperlichen Untersuchung kein Infektionsfokus darstellt, sollte eine Uringewinnung erfolgen, um eine Harnwegsinfektion auszuschließen resp. zu diagnostizieren.

In Abhängigkeit vom Alter des Patienten gestaltet sich auch der Ausbreitungsweg der Harnwegsinfektion. Bei Neugeborenen findet die bakterielle Besiedlung häufig hämatogen statt, zu dieser Zeit findet sich in der Literatur eine deutliche Knabenwendigkeit von bis zu 3:1. Jenseits der Neonatalzeit handelt es sich in der Regel um eine ascendierende Infektion. Ab dem Säuglings- und insbesondere dem Kleinkindesalter sind Mädchen durch eine Infektion der Nieren und Harnwege ca. 10mal häufiger betroffen als Knaben [42]. Ursachen sind zum einen die anatomisch wesentlich kürzere Harnröhre der Mädchen und somit ein kürzerer Infektionsweg für die Erreger, zum anderen das physiologisch engere Zusammenliegen von Harn- und Intestinaltrakt [30].

Es gibt keine Untersuchungen darüber, in welcher Häufigkeit asymptomatische Keimbesiedlungen auftreten, wenn Bakterien in die Harnblase gelangen und ohne eine Entzündung zu manifestieren rasch wieder eliminiert werden. In einer prospektiven Studie von Jodal et al., bei der während eines Zeitraumes von 10 Wochen wöchentliche Urinkontrollen durchgeführt wurden, zeigte sich eine vorübergehende Bakteriurie bei 5 von 23 klinisch gesunden weiblichen Säuglingen [30]. Eine verlängerte Verweilzeit des Urins in der Blase und somit eine verlängerte Reproduktionszeit der sich in der Blase befindlichen Keime erhöht die Wahrscheinlichkeit der Auslösung einer manifesten Infektion. Jede Art der Blasenentleerungsverzögerung oder Blasenentleerungsstörung fördert daher das Risiko, an einer Harnwegsinfektion zu erkranken: Sei es die physiologi-

sche Restharnbildung bei Säuglingen und Kleinkindern, obstruktive Uropathien im Sinne von Urethralklappen beim Knaben oder Blaseninnervationsanomalien bzw. Blasenentleerungsstörungen bei Kindern mit Spina bifida. Bei Knaben zeigt sich darüber hinaus eine deutlich erniedrigte Inzidenz von Harnwegsinfektionen nach Circumcision [3]. Die bakterielle Besiedlung der Vorhaut des nicht circumzidierten Knaben ist am ausgeprägtesten innerhalb des ersten Lebenshalbjahres und nimmt im folgenden rasch ab [10]. Dies korreliert mit der altersbezogenen Inzidenz von Harnwegsinfektionen in Abhängigkeit des Geschlechtes.

### **1.3 Komplizierte Harnwegsinfektionen**

Die Unterscheidung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen hat ebenfalls im Kindesalter eine besondere Relevanz. Ein komplizierter Harnwegsinfekt besteht definitionsgemäß mit dem Vorliegen einer urogenitalen Anomalie. Harnwegsanomalien sind die zweithäufigste Lokalisation angeborener Fehlbildungen [26, 42]. Die aktuelle Datenlage besagt, dass etwa eines von 100 Kindern eine Anomalie der Nieren und/oder Harnwege aufweist. Zwar sind sie durch den breiten Einsatz der Sonographie in der gynäkologischen Praxis und das konsequente pränatale Ultraschallscreening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgen die häufigste pränatal diagnostizierte Fehlbildung, jedoch werden nur etwa 30 – 50 % der Harnwegsanomalien in utero erkannt [26]. Gründe hierfür sind zum einen die Qualitätsabhängigkeit der Untersuchung von der Kindslage, zum anderen ist hinlänglich bekannt, dass sich einige Fehlbildungen erst nach den postnatalen Anpassungsreaktionen mit ausreichender Hydratation funktionell manifestieren.

Bei der körperlichen Untersuchung im Rahmen der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere den U1 bis U3, kann durch die klinische Untersuchung eine Anomalie der Nieren oder Harnwege in der Regel nicht erkannt werden. Der größte Anteil von Harnwegsfehlbildungen wird erst spät symptomatisch und in den meisten Fällen erst nach dem Auftreten von Komplikationen durch Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert. Der erste Hinweis ist häufig eine Harnwegsinfektion. Die Sono-

graphie hat sich in der Diagnostik einer Vielzahl von Harnwegsanomalien bewährt. Zwar erlaubt sie lediglich in einem Teil der Fälle eine endgültige Diagnose der bestehenden Anomalie, legt jedoch stets den Grundstein für eine rationelle weiterführende Diagnostik. Das pädiatrische Ziel in der Erkennung von Harnwegsanomalien sowie einer frühzeitigen Diagnose und Therapie von Harnwegsinfektionen muss die Vermeidung von Komplikationen und der Notwendigkeit unnötiger und teurer Therapien sein. Eine aktuelle Studie gibt die jährlichen Kosten zur Behandlung von Harnwegsinfektionen in den USA mit zumindest 1,6 Milliarden Dollar an [17].

#### **1.4 Komplikationen und Langzeitfolgen von Harnwegsinfektionen**

Etwa 5-20 % der Kinder mit febrilen Harnwegsinfektionen entwickeln Nierennarben [19, 25, 58]. Die meisten Parenchymnarben entstehen bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter, seltener im späteren Lebensalter [25, 44, 60], da die Harnwegsinfektionen von Säuglingen und Kleinkindern aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik oft erst spät diagnostiziert werden. Dass aber nicht nur Säuglinge und Kleinkinder aufgrund einer Pyelonephritis Nierennarben entwickeln, zeigte 1997 eine Studie von Benador et al. In der durchgeführten DMSA-Szintigraphie zeigten Kinder älter als 5 Jahre ebenfalls eine hohe Inzidenz (64 % der Altersgruppe) von renalen Läsionen [6]. Eine verzögerte antibiotische Therapie indes führte in tierexperimentellen Studien zu einer vermehrten Inzidenz von Parenchymnarben [25]. In einer Studie von Winberg et al. entwickelten nur 4 % der zeitgerecht antibiotisch behandelten Kinder nach erstmaliger Pyelonephritis Nierennarben. Bei den verzögert behandelten Patienten zeigte sich bei 17,9 % der Kinder eine renale Läsion [5].

Rezidivierende Harnwegsinfektionen begünstigen die Entstehung von Nierennarben. Die Rezidivrate von kindlichen Harnwegsinfektionen wird in der Literatur mit 30-50 % angegeben [5, 25, 46]. Das höchste Rezidivrisiko besteht hierbei statistisch mit bis zu 86 % innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstinfektion [46]. Da insbesondere komplizierte Harnwegsinfektionen zu Rezidiven neigen, ist eine rasche Diagnose der zugrundeliegenden Anomalie bzw. Fehlbildung und eine konsequente Therapie, sei es konser-

vativ oder interventionell, zur Vermeidung von Folgeschäden notwendig. In verschiedenen Studien ist die Korrelation eines vesikoureteralen Refluxes mit der Entwicklung von Nierenparenchymnarben beschrieben worden [11, 19, 37, 46].

Langzeitkomplikationen durch renalen Parenchymverlust sind die renale bzw. arterielle Hypertonie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz. Es wurde in australischen und britischen Studien beschrieben, dass annähernd 10 % der Kinder und Jugendlichen mit pyelonephritischen Narben bzw. Refluxnephropathien einen Hypertonus entwickelten. Das Hypertonierisiko stieg mit dem Ausmaß der Nierenschädigung. 15-30 % der Kinder mit beidseitigen Nierennarben entwickeln innerhalb von 10 Jahren einen Hypertonus [30]. Als weitere Spätkomplikationen wurden bei Patientinnen mit rekurrierenden kindlichen Harnwegsinfektionen während einer Gravidität erneute Harnwegsinfektionen sowie hypertensive Krisen beobachtet [32, 40].

Die Tatsache, dass bei etwa einem von 100 Kindern in der neonatalen Sonographie ein auffälliger Befund im Bereich der Nieren und Harnwege erhoben wird [4], verdeutlicht die Häufigkeit von Harnwegsanomalien und den möglichen Stellenwert eines neonatalen sonographischen Screening für präventive Maßnahmen.

Die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter stellen mit 24,8 % Anomalien der Nieren und Harnwege dar [48]. In der Bundesrepublik Deutschland werden in der Statistik der QuaSi-Niere gGmbH im Jahresbericht 2001/2002 knapp 75.672 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz angegeben. In dieser Gesamtprävalenz enthalten sind sowohl Patienten, die mit Dialyseverfahren versorgt werden (57.188 Patienten), als auch jene Patienten in Nachsorge nach Nierentransplantation (18.484 Patienten). Es wird bundesweit eine Anzahl an Nierentransplantationen von 2.346 für das Jahr 2001 angegeben. Die Zuwachsrate der prävalenten Patienten betrug 2001 im Vergleich zum Vorjahr 5,8 %, ebenso steigerte sich die Inzidenz um 5,4 %. Im Vergleich zu den Gesamtzahlen aus 2001 zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen eine Prävalenz der Nierenersatztherapie von 926 Patienten, 128 Patienten wurden inzident.

## **1.5 Sonographisches Neugeborenen Screening-Projekt der Nieren und ableitenden Harnwege in der Rhein-Main-Region**

In den Jahren 1983 und 1984 wurde von Weitzel, Peters und Humborg erstmals in der Rhein-Main-Region eine prospektive sonographische Studie an Neugeborenen in einer Wiesbadener Geburtsklinik durchgeführt. Untersucht wurden Herz, Hüften, ZNS sowie Nieren mit ableitenden Harnwegen. Bei der Auswertung zeigte sich eine wesentlich höhere Anzahl an Fehlbildungen des Urogenitaltraktes als bislang in der Literatur beschrieben. Die sonographisch diagnostizierte Fehlbildungsrate lag um den Faktor sieben höher als im Rahmen des Früherkennungsprogrammes von Kindern in den ersten vier Lebensjahren ermittelt wurde [59]. In einer Folgestudie in den Jahren 1985 und 1986 in insgesamt 3 Geburtskliniken in Wiesbaden zeigte sich, dass die Ergebnisse der Voruntersuchungen reproduzierbar waren [62]. Von Januar 1995 bis Juni 2003 wurde vom Förderverein zur Früherkennung von Nierenerkrankungen e.V. ein sonographisches Nierenscreening bei Neugeborenen in Zusammenarbeit mit den allgemeinen Ortskrankenkassen flächendeckend in der Rhein-Main-Region durchgeführt. Es waren über den Gesamtzeitraum insgesamt siebzehn Geburtskliniken an diesem Screening-Projekt beteiligt. Die bei den Untersuchungen in den einzelnen Kliniken erhobenen Daten wurden monatlich zentral in der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden zusammengeführt.

Insgesamt wurden mehr als 61.000 Neugeborene einem sonographischen Screening auf dilatative Uropathien unterzogen, zum Zeitpunkt der Datenauswertung dieser Studie waren 44.233 Datensätze auswertbar für einen Zeitraum vom 12.01.1995 bis zum 03.01.2003. Es handelt sich um die Daten von 22.711 Knaben und 21.522 Mädchen. Insgesamt wurde bei 2.228 Neugeborenen (= 5,04 %) eine Anomalie der linken Niere beschrieben, davon bei 755 Mädchen und 1.473 Knaben. Auffällige Befunde der rechten Niere lagen bei insgesamt 1.964 Neugeborenen (= 4,44 %) vor, davon bei 760 Mädchen und 1.204 Knaben. Nicht berücksichtigt wurden in der Auswertung jene Neugeborenen, bei denen in der neonatalen Sonographie fokale Echogenitätserhöhungen der Nieren beschrieben wurden, da es sich in der Regel um den Ausdruck einer noch nicht ausreichenden postnatalen Hydratation handelt.

## 1.6 Fragestellung

Aufgrund der hohen Inzidenz, der zum Teil unspezifischen klinischen Symptomatik, der häufigen Assoziation mit morphologischen Normabweichungen, der ausgeprägten Rezidivneigung sowie dem hohen Risiko von Komplikationen und Langzeitfolgen haben fieberhafte Harnwegsinfektionen im Kindesalter eine besondere Bedeutung. Bei der im folgenden dargestellten Studie galt es, verschiedene Gesichtspunkte febriler Infektionen des Harntraktes zu untersuchen. Es wurden alle Patienten mit einem Lebensalter unter 2 Jahren, die in einer von vier Kinderkliniken der Rhein-Main-Region aufgrund einer fieberhaften Harnwegsinfektion in einem Zeitraum von 3 Jahren stationär behandelt wurden erfasst. Anhand einer retrospektiven Auswertung der erhobenen Daten sollten in Bezug auf Epidemiologie, Diagnosestellung, Erregerspektrum sowie die regionale Resistenzlage der isolierten Keime aktuelle Erkenntnisse gewonnen werden. Weiterhin sollte ermittelt werden, mit welcher Häufigkeit bei Patienten mit febrilen Harnwegsinfektionen im ermittelten Gesamtkollektiv eine Anomalie der Nieren und ableitenden Harnwege bestand.

In einem weiteren Auswertungsschritt sollte ermittelt werden, wie viele der Patienten mit fieberhafter Harnwegsinfektion im Rahmen des von 1995 bis 2003 in der Rhein-Main-Region durchgeführten sonographischen Screening-Projektes neonatal auf dilatative Uropathien untersucht wurden, und welche Befunde dabei erhoben werden konnten. Es sollte geprüft werden, mit welcher Häufigkeit Anomalien, die im Rahmen der stationären Sonographie während der Harnwegsinfektion diagnostiziert wurden, bereits neonatal manifest waren bzw. welche neonatal auffälligen Befunde im weiteren Verlauf nicht mehr erhoben werden konnten. Es stellte sich die Frage nach dem Einfluss eines neonatalen Screening-Projektes auf fieberhafte Harnwegsinfektionen im Hinblick auf die Unterschiede zwischen Patienten der Screening-Gruppe und der Non-Screening-Gruppe.

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Datengewinnung und Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von 180 Kindern retrospektiv ausgewertet, die zum Zeitpunkt des Auftretens einer fieberhaften Harnwegsinfektion nicht älter als 24 Monate waren und in einem Zeitraum von 3 Jahren in einer von vier ausgewählten Kinderkliniken in der Rhein-Main-Region stationär behandelt wurden. An der Studie nahmen teil die Kinderkliniken der Städtischen Kliniken Frankfurt/Main-Höchst, der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt/Main, des Clementine Kinderhospitals Frankfurt/Main und der Kinderklinik der Dr. Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden. Die Patienten wurden in den Jahren 2000 bis 2002 stationär behandelt. Lediglich zwei der 180 Patienten wurden bereits 1999 stationär behandelt und hatten im Erfassungszeitraum eine erneute Pyelonephritis, so dass zur weiteren Auswertung die Daten der urogenitalen Erstinfektion erhoben wurden. Die Datengewinnung wurde durchgeführt anhand einer Suchabfrage über die ICD-10 Diagnoseschlüssel für Infektionen des Urogenitaltraktes in den beteiligten Kliniken. Als relevante Suchkriterien wurden folgende ICD-10 Codes verwendet:

- N10 - Akute tubulointerstitielle Nierenkrankheit
- N12 - Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet
- N13.6 - Pyonephrose
- N39.0 - Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
- P39.3 - Harnwegsinfektion beim Neugeborenen.

Die somit eruierten Akten wurden im folgenden auf die im nachstehenden Abschnitt aufgeführten Einschlusskriterien geprüft. Zusätzlich wurde eine Stichwortsuche in elektronisch archivierten Behandlungsberichten klinikinterner Datennetzwerke durchgeführt. Als Stichworte fungierten:

- Harnwegsinfektion
- Pyelonephritis
- Nephritis



Auch die per Stichwortsuche identifizierten Patientenakten wurden im Anschluss anhand der Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie geprüft.

## **2.2 Einschlusskriterien**

Aus den Krankenakten mussten die Kriterien für das Vorliegen einer fieberhaften Harnwegsinfektion hervorgehen. Als beweisendes Kriterium wurde eine positive Urinkultur angesehen. Bei 21 der 180 Patienten zeigte sich eine sterile Urinkultur. Vierzehn dieser 21 Kinder waren bereits durch den betreuenden niedergelassenen Kinderarzt mit einem oral einzunehmenden Antibiotikum behandelt und hatten weiterhin eine Leukozyturie sowie eine entsprechende klinische Symptomatik. Bei den anderen 7 Kindern wurde die vorherrschende Klinik und jeweils einer der folgenden weiteren Befunde als Kriterium hinzugezogen: Bei 2 Kindern war die Urinkultur kontaminiert, bei jeweils einem Kind war Nitrit bzw. Blut im Urin festgestellt worden, bei jeweils einem Kind ging bereits zumindest ein Harnwegsinfekt voraus, ein Säugling war bei Diagnosestellung lediglich 4 Wochen alt und zeigte klinisch einen septischen Krankheitsverlauf.

## **2.3 Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenschutz**

Aus den Krankenakten der in die Studie einzubeziehenden Kinder wurden die zu erfassenden Daten standardisiert gesammelt und elektronisch gespeichert. Nach Erfassung der Daten wurden zur Sicherstellung des Datenschutzes sämtliche personalbezogenen Daten mit Ausnahme des Geburtsdatums, des Geburtsortes und des Geschlechts entfernt. Die entstandene Datensammlung wurde im Anschluss mit Hilfe der Statistik-Applikation SPSS für Windows, Version 11.0, der Firma SPSS Inc. USA, ausgewertet.

## 2.4 Daten aus der Neonatalzeit und Voruntersuchungen

Das in der Rhein-Main-Region durchgeführte sonographische Screening der Nieren und Harnwege beim Neugeborenen war ein Modellprojekt der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) in Hessen in Kooperation mit dem Förderverein zur Früherkennung von Nierenerkrankungen e.V. Die Sonographie beim neonatalen Nierenscreening wurde mittels eines transportablen Ultraschallgerätes der Firma Toshiba, Modell Capassee SSA-220A durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit einem 7,5 MHz Linearschallkopf. Die am Screening beteiligten Kliniken verfügten jeweils über ein Ultraschallgerät. Insgesamt waren an der Studie im Zeitraum von 1995 bis 2003 dreiundfünfzig Untersucherinnen bzw. Untersucher mit je mehr als hundert Untersuchungen beteiligt. Die beim sonographischen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege in den am Projekt angebotenen Kliniken erfassten Befunde wurden mit Hilfe einer eigens hierzu entwickelten Computersoftware auf Datenträger gesichert und monatlich in einer zentralen Datenbank der Deutschen Klinik für Diagnostik (DKD) in Wiesbaden zusammengeführt.

Zur Erfassung von bestehenden Vorbefunden wurde zum einen in den Krankenakten der Patienten nach Hinweisen auf vorangegangene Ultraschalluntersuchungen vor dem Auftreten der fieberhaften Harnwegsinfektion gesucht. Zum anderen wurde nach Abschluss der Datensammlung und Erfassung bezüglich der febrilen Harnwegsinfektionen im Rahmen dieser Studie in Ergänzung zu den anamnestischen Angaben im Krankenblatt anhand des Geburtsdatums, des Geburtsortes sowie des Geschlechtes des jeweiligen Kindes mit Hilfe der zentralen Datenbank der Deutschen Klinik für Diagnostik geprüft, ob das Kind im Rahmen des Neugeborenen Screening-Projekts sonographisch untersucht wurde und welcher Befund dabei erhoben werden konnte.

Die somit gewonnenen Daten aus der Neonatalzeit bzw. sonstiger Vorbefunde wurden im Anschluss in die SPSS Statistik-Applikation zur weiteren Auswertung überführt.

### 3. ERGEBNISSE

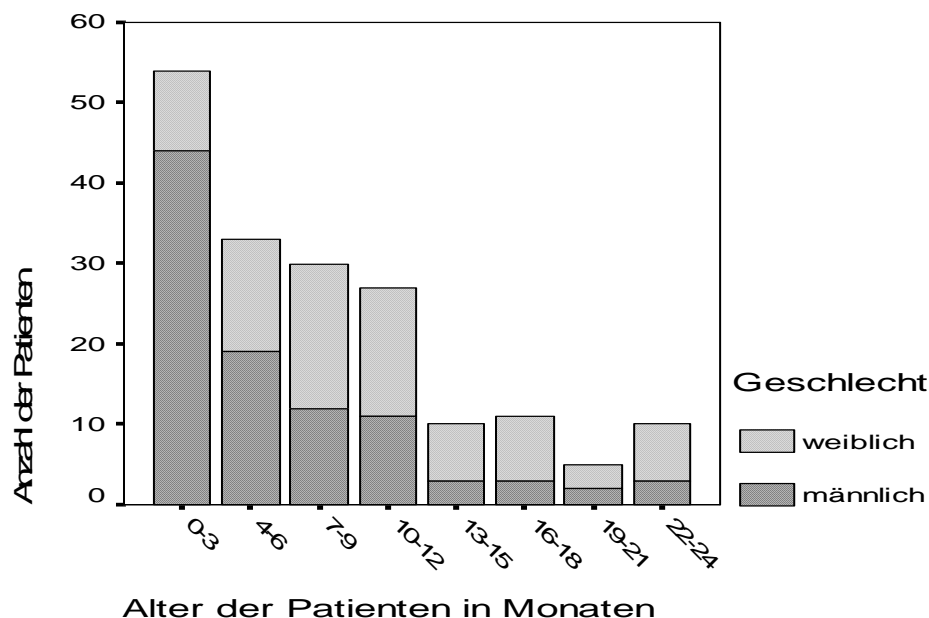
#### 3.1 Patientenkollektiv und Vorgeschichte

##### 3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Bei den insgesamt erfassten 180 Kindern unter 2 Jahren mit einer fieberhaften Harnwegsinfektion handelt es sich um 97 Knaben (= 53,9 %) und 83 Mädchen (= 46,1 %).

Das jüngste erfasste Kind war zum Erkrankungszeitpunkt 1 Woche alt, das älteste 24 Monate. Der Altersmittelwert lag bei 7,9 Monaten, der Median bei 7 Monaten.

Insgesamt betrachtet hatten 80 % der erfassten Kinder bei Diagnosestellung der Harnwegsinfektion ein Alter von 12 Monaten oder weniger. 48,3 % waren jünger als 6 Monate. Lediglich 20 % der in der Studie eingeschlossenen Kinder waren zwischen 12 und 24 Monaten alt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung geht aus Graphik 1 hervor.



**Graphik 1:** Altersverteilung des Patientenkollektiv von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

### 3.1.2 Behandelnde Kliniken

Das Gesamtkollektiv der 180 Patienten, die aufgrund einer fieberhaften Harnwegsinfektion stationär behandelt wurden, verteilt sich wie folgt auf die vier an der Studie teilnehmenden Kliniken:

|          | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|----------|---------------------------------|----------------------------|
| Klinik 1 | 31                              | 17,2 %                     |
| Klinik 2 | 77                              | 42,8 %                     |
| Klinik 3 | 58                              | 32,3 %                     |
| Klinik 4 | 14                              | 7,7 %                      |
| Gesamt   | 180                             | 100 %                      |

**Tabelle 1:** Verteilung der 180 Patienten unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren auf die behandelnden Kinderkliniken

### 3.1.3 Stationäre Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer lag zwischen 2 und 30 Tagen. Der Mittelwert betrug 9,87 Tage. Lediglich 22 Patienten (= 12 %) wurden kürzer als 7 Tage behandelt, bei den meisten dieser wurde die stationäre Behandlung auf Wunsch der Eltern vorzeitig beendet. 57 % der Patienten wurden zumindest 10 Tage und 49,4 % der Patienten zumindest 11 Tage stationär behandelt. Der Median lag bei 11 Tagen. Eine detaillierte Auflistung gibt Tabelle 2 an:

| <b>Behandlungszeit<br/>in Tagen</b> | <b>Anzahl<br/>der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer<br/>Anteil</b> |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 2                                   | 1                                   | 0,6 %                          |
| 4                                   | 9                                   | 5,0 %                          |
| 5                                   | 4                                   | 2,2 %                          |
| 6                                   | 8                                   | 4,4 %                          |
| 7                                   | 15                                  | 8,3 %                          |
| 8                                   | 30                                  | 16,7 %                         |
| 9                                   | 11                                  | 6,1 %                          |
| 10                                  | 13                                  | 7,2 %                          |
| 11                                  | 53                                  | 29,5 %                         |
| 12                                  | 9                                   | 5,0 %                          |
| 13                                  | 8                                   | 4,4 %                          |
| 14                                  | 7                                   | 3,9 %                          |
| 15                                  | 4                                   | 2,2 %                          |
| 16                                  | 6                                   | 3,3 %                          |
| 17                                  | 1                                   | 0,6 %                          |
| 30                                  | 1                                   | 0,6 %                          |
| Summe                               | 180                                 | 100 %                          |

**Tabelle 2: Stationäre Behandlungsdauer von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren**

Der Patient, der eine Behandlungszeit von 17 Tagen aufwies, war zum Behandlungszeitpunkt 4 Wochen alt und zeigte klinische Zeichen einer Sepsis. Der Patient, der 30 Tage behandelt wurde, wurde direkt im Anschluss an die antibiotische Therapie operativ saniert, so dass sich die Behandlungszeiten addieren.

Ein signifikanter Unterschied der Dauer der stationären Behandlungszeit in Unterscheidung auf die vier an der Studie beteiligten Kinderkliniken ergab sich nicht.

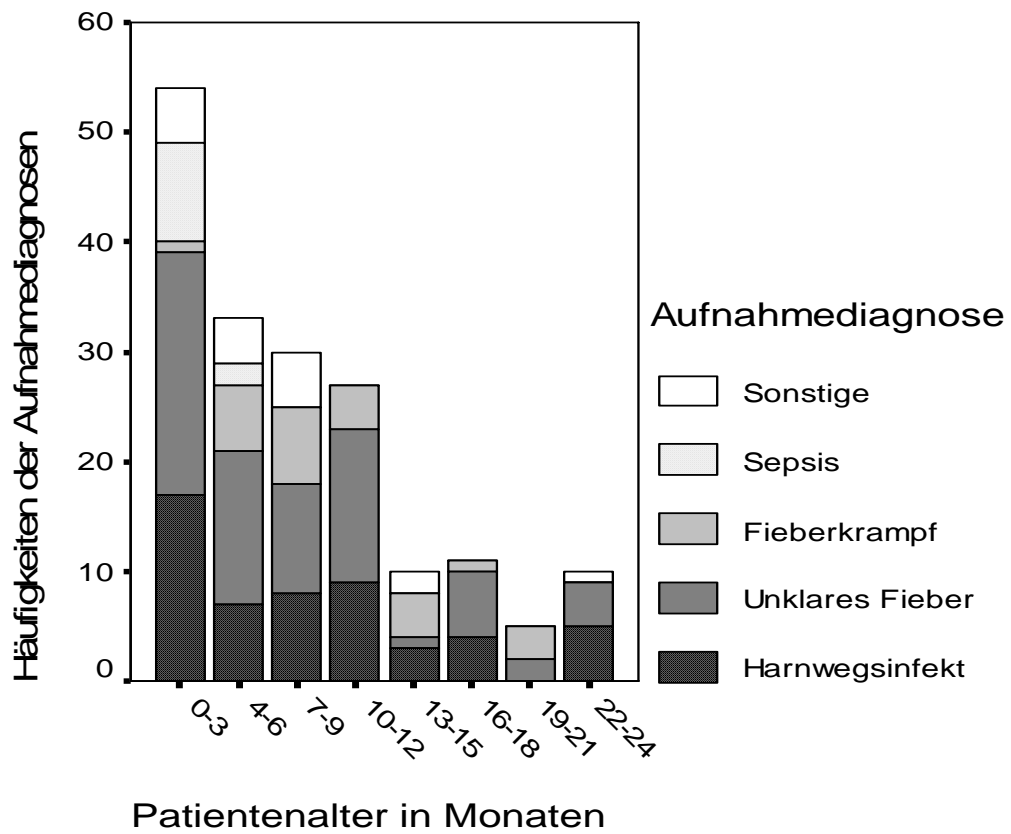
### 3.1.4 Stationäre Aufnahmediagnose

Bei der Untersuchung des Aufnahmegrundes, bzw. der Verdachtsdiagnose die zu einer stationären Aufnahme in die jeweilige Klinik führte, zeigte sich, dass die bestehende Harnwegsinfektion lediglich in 30 % der Fälle (Rang 2) als Einweisungsdiagnose erhoben wurde. Den häufigsten Aufnahmegrund stellte hohes Fieber unklarer Genese zur weiteren Abklärung dar. An dritter Stelle führte ein Fieberkrampf zur stationären Behandlung. Weitere Aufnahmeursachen bzw. Verdachtsdiagnosen waren Sepsis, Meningitis, Trinkschwäche, Nahrungsverweigerung, Erbrechen (V. a. Gastroenteritis, V.a. Invagination und V.a. hypertrophe Pylorusstenose) und Pneumonie. Tabelle 3 listet die häufigsten Aufnahmediagnosen auf.

| <b>Aufnahmediagnose</b> | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Unklares Fieber         | 73                              | 40,6 %                     |
| Harnwegsinfektion       | 53                              | 29,4 %                     |
| Fieberkrampf            | 26                              | 14,4 %                     |
| Sepsis                  | 11                              | 6,1 %                      |
| Meningitis              | 4                               | 2,2 %                      |
| Sonstige                | 13                              | 7,3 %                      |
| Summe                   | 180                             | 100 %                      |

**Tabelle 3: Aufnahmediagnosen von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren**

Werden die Aufnahmediagnosen in Bezug auf das Patientenalter untersucht, ergeben sich keine signifikanten Unterscheidungen in den Untergruppen. Es zeigt sich jedoch, dass die Aufnahmediagnose einer Sepsis lediglich bei Säuglingen unter 7 Monaten gestellt wurde. Die Patienten, die aufgrund eines Fieberkrampfes stationär aufgenommen wurden, waren in der Regel älter als 3 Monate.



**Graphik 2:** Aufnahmediagnosen in Abhängigkeit des Patientenalters bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

## **3.2 Akute Harnwegsinfektion**

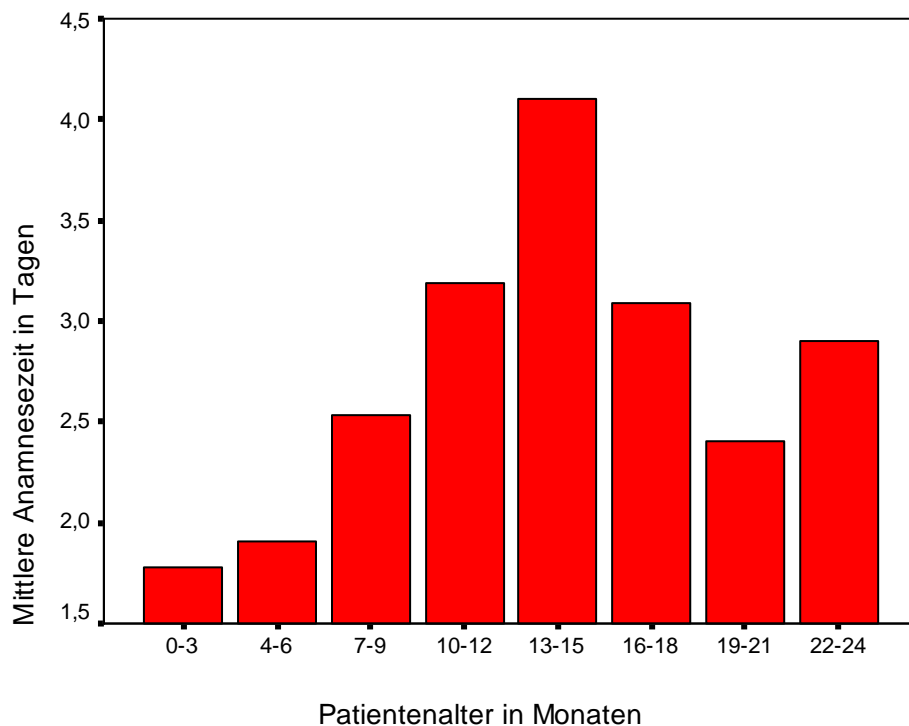
### **3.2.1 Anamnesezeiten**

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, ist die schnelle Diagnose einer fieberhaften Harnwegsinfektion und die rasche Therapieeinleitung von zentraler Bedeutung zur Vermeidung von Komplikationen und Spätfolgen. Bei dem ausgewerteten Patientenkollektiv fand sich eine Streubreite der Anamnesezeiten von insgesamt 0 bis 10 Tagen. Der Median betrug 2 Tage, der Mittelwert lag bei 2,43 Tagen mit einer Standardabweichung von 1,43. Innerhalb der ersten 3 Tage wurden 83 % und innerhalb der ersten 4 Tage 93 % der Diagnosen gestellt. 13 Patienten (entsprechend 7,2 %) hatten eine Anamnesezeit von 5 oder mehr Tagen.

Wird die Anamnesezeit in Unterscheidung auf die verschiedenen an der Studie beteiligten behandelnden Kliniken analysiert, zeigt sich kein Unterschied in den Zeitspannen bis zur Diagnosestellung.

Wird die Anamnesezeit in Abhängigkeit des Patientenalters betrachtet, so zeigt sich, dass im Mittel die Harnwegsinfektion bei den Neugeborenen und jungen Säuglingen sehr viel schneller diagnostiziert wurde, als bei älteren Säuglingen und Kleinkindern.





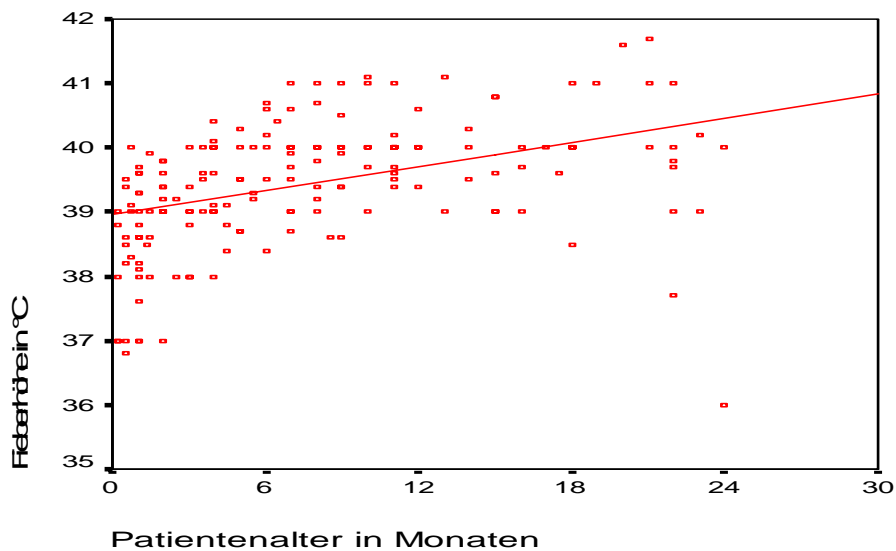
**Graphik 3: Altersbezogene mittlere Anamnesezeiten von 180 Patienten unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren**

Wird die Anamnesezeit der Patienten, bei denen eine bekannte Vorerkrankung bestand und in der Regel eine kontinuierliche pädiatrische Betreuung gegeben ist analysiert, so zeigt sich hier eine Zeitspanne von 0 bis 7 Tagen bis zur Diagnosestellung. Es wurden 91,7 % der Diagnosen innerhalb der ersten 3 Tage gestellt. Der Median liegt ebenfalls bei 2 Tagen. Es zeigt sich ein nur geringfügig verbesserter Mittelwert von 2,33 Tagen bei einer Standardabweichung von 1,52. Setzt man das Ergebnis der durchschnittlichen Anamnesezeiten bei Patienten mit bekannter Nierenerkrankung ins Verhältnis mit dem der Patienten ohne bekannte Nierenerkrankung, so ergibt sich keine signifikante Verbesserung der Zeit bis zur Diagnosestellung ( $p > 0,7$ ).

Der Vergleich der Anamnesezeiten von Patienten mit erster Harnwegsinfektion und derer mit Rezidiv ist mit  $p > 0,3$  nicht signifikant. Patienten mit Harnwegsinfektionsrezidiv zeigten eine mittlere Anamnesezeit von 2,93 Tagen, innerhalb der ersten 3 Tage wurden lediglich 71,4 % der Diagnosen gestellt.

### 3.2.2 Höhe des Fiebers

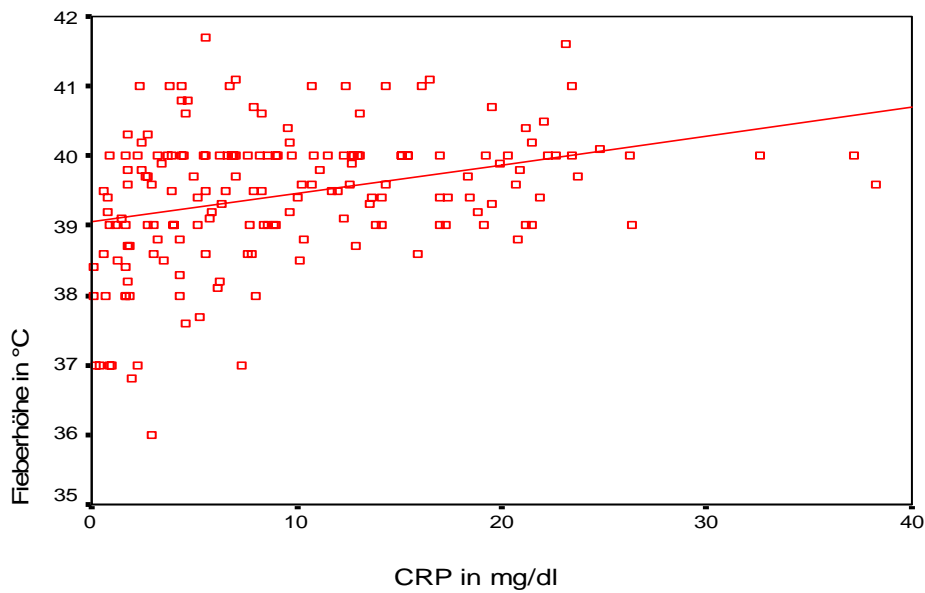
Mit Ausnahme einiger erfasster Patienten bestand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Fieber als Begleit- bzw. Hauptsymptom. In 40 % der Fälle war das Fieber der alleinige Aufnahmegrund. Die Körpertemperatur der in der Studie erfassten Patienten lag zwischen 36,0 °C und 41,7 °C. Im Mittel betrug sie 39,4 °C, der Median lag bei 39,6 °C. Bei den Kindern, die keine febrilen Körpertemperaturen aufwiesen, handelte es sich mit Ausnahme zweier bereits mit einem oralen Antibiotikum behandelten Patienten, um Neugeborene und Säuglinge. Graphik 4 verdeutlicht den Zusammenhang von Patientenalter und Höhe des Fiebers bei stationärer Aufnahme.



**Graphik 4:** Höhe des Fiebers in Abhängigkeit des Patientenalters bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

Bei der Korrelationsberechnung nach Pearson ergibt sich mit  $r=0,4$  keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und der Höhe der Körpertemperatur.

Graphik 5 stellt den Zusammenhang von Fieberhöhe und der Höhe des C-reaktiven Proteins dar:



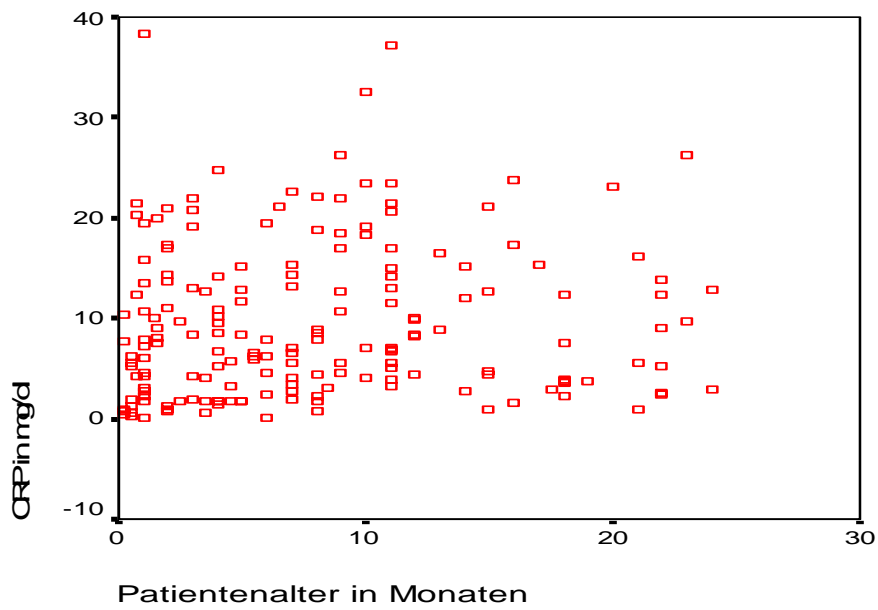
**Graphik 5: Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit der Fieberhöhe bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren**

Es ergibt sich zwischen der Höhe der Körpertemperatur und dem Wert des CRP ebenfalls keine signifikante Korrelation nach Pearson ( $r=0,33$ ).

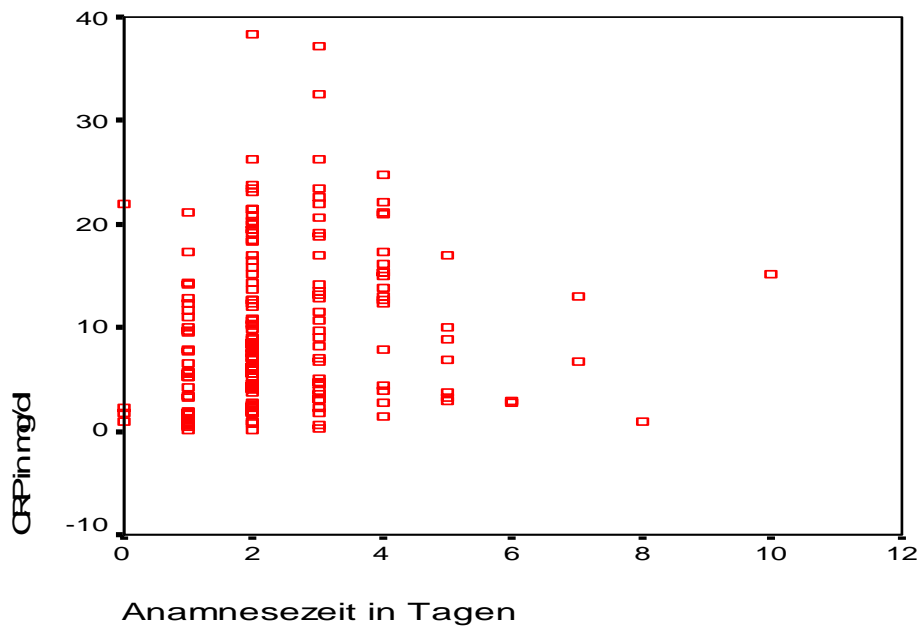
### 3.2.3 Entzündungsparameter im Blut

#### 3.2.3.1 C-reaktives Protein

Ein stark erhöhter CRP-Wert gilt als Hinweis für eine ausgeprägtere bakterielle Infektion. Bei den 180 untersuchten Kindern lagen die Werte des C-reaktiven Proteins zwischen 0,1 mg/dl und 38,29 mg/dl. Der Median betrug 7,75 und der Mittelwert 9,65 mg/dl. Der CRP-Wert zeigte sich in der Auswertung als unabhängig von Patientenalter und Anamnesezeit. Verdeutlicht wird dies durch die beiden folgenden Graphiken 6 und 7.

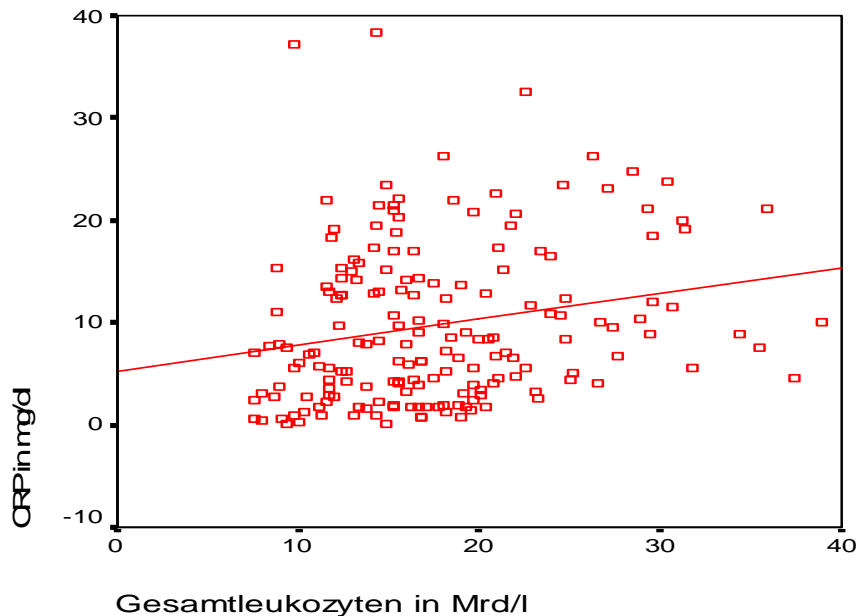


**Graphik 6:** Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit des Patientenalters bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren



**Graphik 7:** Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit der Anamnesezeit bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

Bei der Untersuchung der Beziehung von Höhe des C-reaktiven Protein und Höhe der Gesamtleukozyten ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation nach Pearson ( $r=0,21$ ).

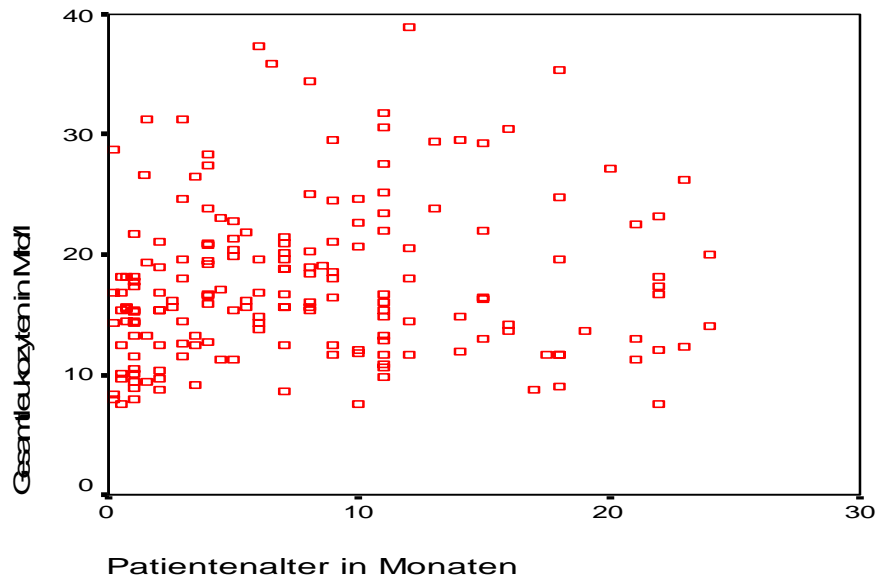


**Graphik 8:** Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit des Wertes der Gesamtleukozyten bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

### 3.2.3.2 Gesamtleukozyten

Bei der Auswertung der Höhe der Gesamtleukozyten war in der Krankenakte eines Patienten kein Wert dokumentiert. Die Anzahl der auswertbaren Datensätze betrug somit bei dieser Analyse  $n=179$ . Die Werte der Gesamtleukozyten lagen zwischen Normalwerten von 7,5 Mrd./l und Leukozytosen von bis zu 38,9 Mrd./l. Der Median betrug 16,4, der Mittelwert 17,61 Mrd./l. Eine ausgeprägte Leukozytopenie hatte weder initial noch im Verlauf der stationären Behandlung keiner der Patienten entwickelt. Der minimale Gesamtleukozytenwert betrug bei einem der Patienten 3,7 Mrd./l.

Eine signifikante Korrelation zwischen Leukozytenhöhe und Patientenalter bestand nicht:



---

**Graphik 9:** Höhe der Gesamtleukozyten in Abhängigkeit des Patientenalters bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

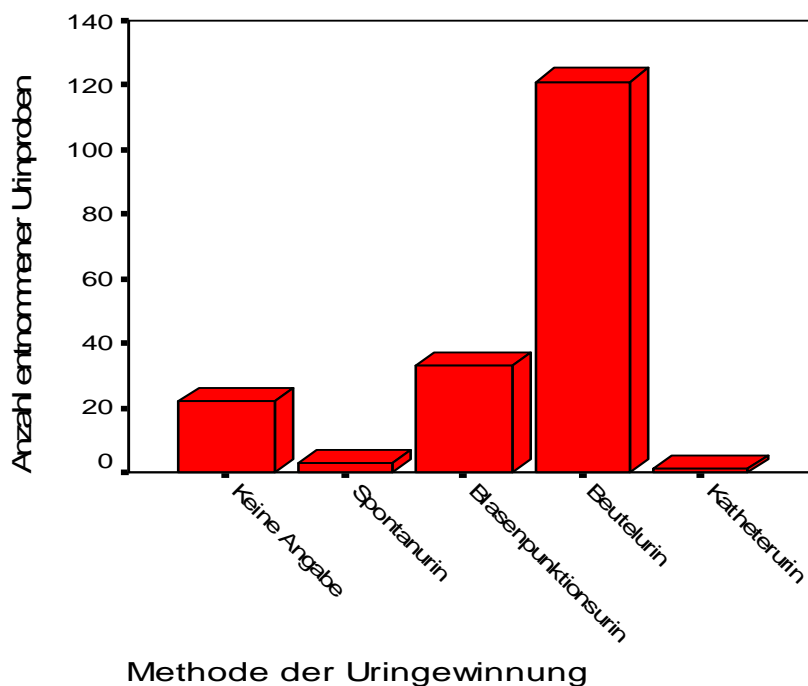
### 3.2.3.3 Thrombozyten

Bei den Werten für die Thrombozyten lagen bei 8 Patienten keine Daten in den Behandlungsakten vor. Insgesamt ergab sich eine breite Spannweite: Der niedrigste Wert lag bei 77 Mrd./l, der höchste bei 1.145 Mrd./l. Der Median lag bei 506 Mrd./l, der Mittelwert bei 512,11 Mrd./l. Insgesamt hatte lediglich einer der erfassten Patienten eine Thrombozytopenie von weniger 100 Mrd./l entwickelt. Der zweitniedrigste Wert lag bei 186 Mrd./l.

### 3.2.4 Urinbefunde

#### 3.2.4.1 Methoden der Uringewinnung

Aus der Tatsache heraus, dass insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern die suprapubische Blasenpunktion bzw. die Katheterisierung als Methode der Wahl zur diagnostischen Uringewinnung bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion gilt, wurde in dieser Studie ebenfalls untersucht, auf welche Art die Urinproben gewonnen wurden. Lediglich bei 33 Patienten (= 18,3 %) wurde eine Blasenpunktion durchgeführt. Ein Urin wurde mittels Katheterisierung (= 0,6 %) gewonnen. Der Grossteil der Urinproben wurde mittels Auffangbeutel (n=121 bzw. 67,2 %) bzw. spontan (n=3 bzw. 1,7 %) gewonnen. Für 22 Patienten (= 12,2 %) lagen in den Krankenakten keine Angaben zur Methode der Urinentnahme vor.



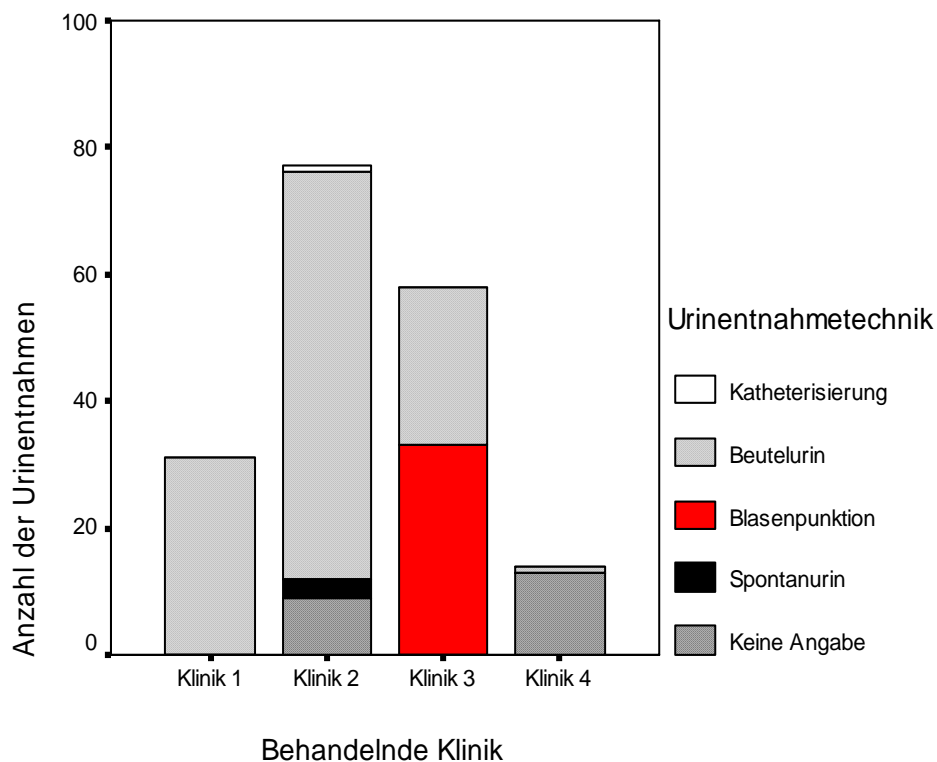
**Graphik 10:** Methoden der Uringewinnung bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

Bei der Unterscheidung der Methode der Uringewinnung in den einzelnen an der Studie beteiligten Kinderkliniken zeigte sich, dass lediglich in Klinik 3 suprapubische Blasenpunktionen durchgeführt wurden. Dies war der Fall bei 33 von 58 (= 57 %) in dieser Klinik entnommenen Urinproben. Lediglich ein Urin wurde in Klinik 2 per trans-urethraler Katheterisierung gewonnen:

|           | <b>Methode der Uringewinnung</b>            |                                    |  |                                   |                                     |
|-----------|---|------------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
|           | <b>Keine Angabe zur Entnahmetechnik (n)</b> | <b>Anzahl der Spontanurine (n)</b> | <b>Anzahl der Blasenpunktionsurine (n)</b> | <b>Anzahl der Beutelurine (n)</b> | <b>Anzahl der Katheterurine (n)</b> |
| Klinik 1  |   |                                    |  | 31                                |                                     |
| Klinik 2  | 9   | 3                                  |  | 64                                | 1                                   |
| Klinik 3  |   |                                    | 33   | 25                                |                                     |
| Klinik 4  | 13  |                                    |  | 1                                 |                                     |
| Summe (n) | 22  | 3                                  | 33   | 121                               | 1                                   |
| Prozent   | 12,2 %                                      | 1,7 %                              | 18,3 %                                     | 67,2 %                            | 0,6%                                |

**Tabelle 4:** Methoden der Uringewinnung in den einzelnen an der Studie beteiligten Kinderkliniken bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren





**Graphik 11: Methoden der Uringewinnung in den einzelnen an der Studie beteiligten Kinderkliniken bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren**

### 3.2.4.2 Zellzahl im Urin

Bei der Untersuchung der Zellzahlen im Urin der in dieser Studie ausgewerteten Patientendaten fanden sich 4 Patienten mit einer Leukozyturie von lediglich 10 Leukozyten/ $\mu$ l Urin. Bei der Gesamtanalyse ergibt sich ein Median von 500 Leukozyten/ $\mu$ l Urin. Die Häufigkeitsverteilung ist aus Tabelle 5 ersichtlich:

| Zellen/ $\mu$ l Urin | Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|----------------------|------------|---------------------|
| 10                   | 4          | 2,2 %               |
| 25                   | 3          | 1,7 %               |
| 50                   | 2          | 1,1 %               |
| 75                   | 14         | 7,8 %               |
| 100                  | 3          | 1,7 %               |
| 125                  | 1          | 0,6 %               |
| 130                  | 1          | 0,6 %               |
| 250                  | 28         | 15,6 %              |
| 350                  | 2          | 1,1 %               |
| 500                  | 122        | 67,8 %              |
| Summe                | 180        | 100 %               |

**Tabelle 5:** Häufigkeitsverteilung der Zellzahlen im Urin bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum von 3 Jahren

Eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Leukozyturie und der Höhe des C-reaktiven Proteins, der Höhe der Gesamtleukozyten im Blut, des Patientenalter oder der Anamnesezeit bestand nicht.

#### 3.2.4.3 Nitritnachweis im Urin

Der Nachweis von Nitrit im Urin gilt als hochspezifisch jedoch wenig sensibel. Bei den untersuchten 180 Patienten fand sich in 72 Fällen (= 40 %) ein positives Nitritergebnis. In 108 Fällen (= 60 %) war jedoch Nitrit trotz nachgewiesener Harnwegsinfektion negativ. Eine Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und einem Nitritnachweis bestand nicht.

#### 3.2.4.4 Blutnachweis im Urin

Bei Harnwegsinfektionen kommt es nebenbefundlich häufig zu einer Hämaturie. Eine Mikrohämaturie wird jedoch nach den meisten Blasenpunktionen beobachtet, so dass die Beurteilung einer Hämaturie nach diagnostischer Blasenpunktion nicht sinnvoll ist. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden die 33 Patientenumurine, die per Punktion gewonnen wurden (26 davon zeigten eine Hämaturie). In dem verbleibenden Patientenkollektiv (n= 147) gelang der Nachweis von Blut im Urin in 114 Fällen (= 63 %), in 40 Fällen (= 27 %) war kein Blut im Urin nachweisbar.

### 3.2.5 Bakteriologie

#### 3.2.5.1 Keimspektrum des Gesamtkollektiv

Bei der initialen Uringewinnung wurde bei jedem Patienten eine Urinkultur entnommen und im weiteren Verlauf ausgewertet. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv konnte in 159 von 180 Fällen (= 88,3 %) ein Keimnachweis erzielt werden. Von den 21 sterilen Urinkulturen (= 11,7 %) waren 14 Kinder zuvor mit einem oral einzunehmenden Antibiotikum bereits vor Klinikeinweisung behandelt worden.

Bei den 159 Patienten mit positiver Urinkultur zeigte sich in 144 Fällen (= 90,6 %) eine Monokultur, in 12 Fällen (= 7,5 %) ein Mischwachstum zweier Keime und in 3 Fällen (= 1,9 %) der Nachweis von 3 Keimen, von denen um den Patienten nicht von der Auswertung auszuschließen, zumindest ein Bakterium eine signifikante Keimzahl von  $\geq 100.000$  Keimen/ml Urin aufweisen musste.

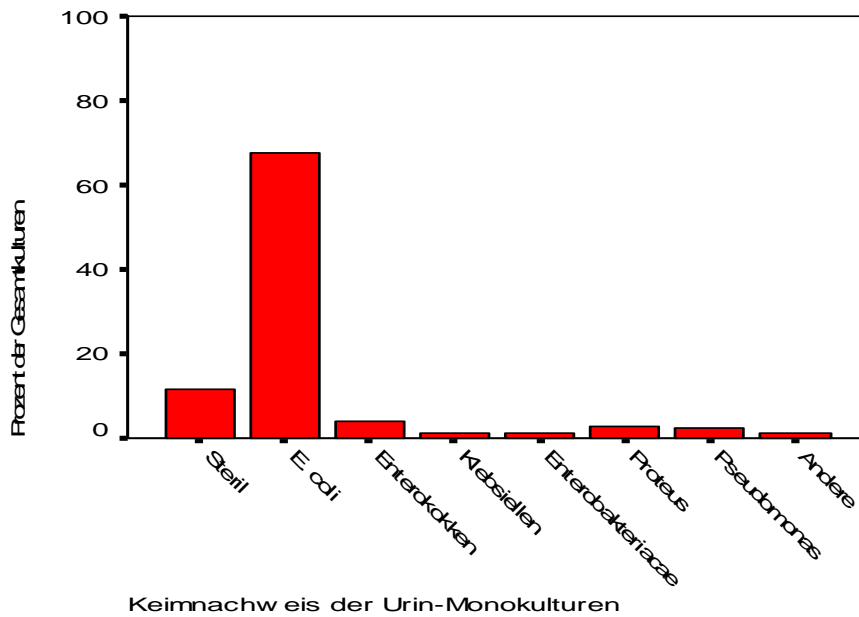
In den Urinkulturen ließen sich ausschließlich die folgenden Bakterien nachweisen: *Escherichia coli*, Enterokokken, *Klebsiella species*, *Enterobakter species*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeroginosa*, sowie jeweils einmalig *Escherichia hermannii* und koagulasenegative Staphylokokken bzw. einmalig *Staphylokokkus aureus* in Mischkultur. In keinem der Fälle gelang der Nachweis von Pilzen, auf virale Erreger wurde der Urin nicht untersucht.

In den folgenden Abbildungen wird dargestellt, in welcher Häufigkeit die jeweiligen Keime bei dem Patientenkollektiv in der Urinkultur nachweisbar waren. Bei 21 Patienten zeigte sich kein Keimwachstum.

|                                      | <b>Anzahl<br/>(n)</b> | <b>Prozentualer<br/>Anteil</b> |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| E. coli                              | 122                   | 76,7 %                         |
| Enterokokken                         | 7                     | 4,4 %                          |
| Klebsiellen                          | 2                     | 1,3 %                          |
| Enterobacteriaceae                   | 2                     | 1,3 %                          |
| Proteus                              | 5                     | 3,1 %                          |
| Pseudomonas aeruginosa               | 4                     | 2,5 %                          |
| Sonstige                             | 2                     | 1,3 %                          |
|                                      |                       |                                |
| E. coli + Enterokokken               | 5                     | 3,1 %                          |
| E. coli + Klebsiellen                | 1                     | 0,6 %                          |
| E. coli + Proteus                    | 2                     | 1,3 %                          |
| Enterokokken + Klebsiellen           | 1                     | 0,6 %                          |
| Enterokokken + Proteus               | 1                     | 0,6 %                          |
| Enterokokken + Staph. epidermidis    | 1                     | 0,6 %                          |
| Staph. Aureus + Klebsiellen          | 1                     | 0,6 %                          |
|                                      |                       |                                |
| E. coli + Enterokokken + Proteus     | 1                     | 0,6 %                          |
| E. coli + Enterokokken + Pseudomonas | 1                     | 0,6 %                          |
| E. coli + Proteus + Pseudomonas      | 1                     | 0,6 %                          |
|                                      |                       |                                |
| Summe                                | 159                   | 100 %                          |

**Tabelle 6:** Keimpektrum der positiven Urinkulturen bei 159 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

Das Keimspektrum der Monokulturen (n=144) teilt sich wie folgt auf:



**Graphik 12:** Keimspektrum der Urin-Monokulturen bei 144 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.2 Keimspektrum bei komplizierten Harnwegsinfektionen

Es wurde untersucht, ob sich das Keimspektrum der Urinkulturen von Kindern mit komplizierten Harnwegsinfektionen von dem jener Kinder ohne Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege unterschied. Eine urogenitale Anomalie der Nieren und Harnwege zeigten nach Durchführung apparativer Untersuchungen 42 der 180 Kinder, zu Art und Häufigkeit im einzelnen siehe Tabelle 19. Von den insgesamt 42 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen zeigte sich bei 35 ein kulturelles Keimwachstum, 7 Urinkulturen waren steril.

| Harnwegsinfektionserreger            | Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--------------------------------------|------------|---------------------|
| E. coli                              | 23         | 65,8 %              |
| Enterokokken                         | 3          | 8,7 %               |
| Pseudomonas                          | 2          | 5,8 %               |
| Proteus                              | 1          | 2,8 %               |
| Koagulasenegative. Staphylokokken    | 1          | 2,8 %               |
| E. coli + Enterokokken               | 1          | 2,8 %               |
| E. coli + Klebsiella                 | 1          | 2,8 %               |
| Enterokokken + Klebsiella            | 1          | 2,8 %               |
| Enterokokken und E. adecarboxylata   | 1          | 2,8 %               |
| E. coli + Enterokokken + Pseudomonas | 1          | 2,8 %               |
| Summe                                | 35         | 100 %               |

**Tabelle 7: Keimspektrum der Urinkulturen von 35 Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion.**

### 3.2.5.3 Keimspektrum der Kinder mit einem Alter $\leq 3$ Monate

In der nachstehenden Tabelle ist das Erregerspektrum der Harnwegsinfektionserreger der Kinder mit einem Alter von höchstens 3 Monaten aufgelistet. Es handelte sich um 54 Patienten (30 % des Gesamtkollektiv). Lediglich 3 Patienten wiesen eine sterile Urinkultur auf.

| Harnwegsinfektionserreger        | Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|----------------------------------|------------|---------------------|
| E. coli                          | 44         | 86,3 %              |
| Enterokokken                     | 1          | 2,0 %               |
| Enterobakter                     | 1          | 2,0 %               |
| Pseudomonas                      | 1          | 2,0 %               |
| E. Hermannii                     | 1          | 2,0 %               |
| E. coli + Enterokokken           | 1          | 2,0 %               |
| Enterokokken + E. adecarboxylata | 1          | 2,0 %               |
| E. coli + Enterokokken + Proteus | 1          | 2,0 %               |
| Summe                            | 51         | 100 %               |

**Tabelle 8: Keimspektrum der Patienten  $\leq$  3 Monate (n=51) mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.**

#### 3.2.5.4 Resistenzspektrum der Urin-Monokulturen

Ein wichtiges Anliegen in der Therapie einer bakteriellen Infektion ist bei einer initialen kalkulierten antibiotischen Behandlung die Wahl eines Medikamentes, von dem eine möglichst geringe Resistenz der zu erwartenden Keime gegeben ist. Nach Erhalt der Resistenztestung kann die Medikation im Verlauf gezielt adaptiert werden.

Für die Auswertung wurden ausschließlich die Urin-Monokulturen verwendet.

Die an der Gesamtheit zu Hundert fehlenden Prozente ergeben sich dadurch, dass im entsprechenden Antibiogramm keine Angaben zu den jeweiligen antibiotischen Substanzen gemacht wurden, beziehungsweise die entnommene Urinkultur steril war. Zur besseren Übersicht wurden diese Fälle nicht in den Tabellen angegeben.

In den verschiedenen an der Untersuchung teilnehmenden Kliniken wurden, wie sich bei der Aktendurchsicht zeigte, unterschiedliche Antibiotika aus verschiedenen Substanzgruppen verwendet. Zur Vereinfachung wurden daher (mit Ausnahme von Nitrofurantoin und Trimethoprim) Medikamentenstoffgruppen gebildet um eine bessere Über-



sicht zu gewährleisten. In den Klammern ist jeweils ein Substanzbeispiel angegeben. Eine detaillierte Auflistung sämtlicher zur Therapie der Patienten dieser Studie in den verschiedenen Kinderkliniken verwendeten Einzelsubstanzen mit Zuordnung zu den jeweiligen pharmakologischen Substanzgruppen findet sich im Anhang (s. Seite 122).

#### 3.2.5.4.1 Resistenzspektrum bei positivem Keimnachweis im Urin

In der folgenden Tabelle sind Sensibilität und Resistenz der in Monokultur im Urin nachgewiesenen Keime gegenüber den antibiotischen Stoffgruppen ohne Unterscheidung in die einzelnen Erreger aufgelistet (n= 144). Es zeigten sich 57,6 % resistente Keime gegenüber Aminopenicillinen, 26,4 % gegenüber Trimethoprim sowie 21,5 % gegenüber Cephalosporinen der ersten Generation.

| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 55                  | 38,2 %              | 83                   | 57,6 %              |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 82                  | 56,9 %              | 57                   | 39,6 %              |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 109                 | 75,7 %              | 31                   | 21,5 %              |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 120                 | 83,3 %              | 20                   | 13,9 %              |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 132                 | 91,7 %              | 8                    | 5,6 %               |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 128                 | 88,9 %              | 6                    | 4,2 %               |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 7                   | 4,9 %               | 0                    | 0                   |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 130                 | 90,3 %              | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 132                 | 91,7 %              | 5                    | 3,5 %               |
| Trimethoprim                               | 100                 | 69,4 %              | 38                   | 26,4 %              |
| Nitrofurantoin                             | 108                 | 75 %                | 14                   | 9,7 %               |

**Tabelle 9:** Resistenzspektrum bei positivem Keimnachweis im Urin bei 144 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.4.2 Resistenzspektrum von Escherichia coli

Wie oben beschrieben, war E. coli bei 122 der Patienten (= 84,7 % der positiven Monokulturen) der Erreger der Harnwegsinfektion. Die Resistenzlage der Keime dieser 122 Patienten ist in Tabelle 10 aufgeführt. 59 % der nachgewiesenen E. coli waren resistent gegenüber Aminopenicillinen, 25,4 % gegenüber Trimethoprim und 13,9 % gegenüber Cephalosporinen der ersten Generation wie Cefaclor.

| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 45                  | 36,9 %              | 72                   | 59 %                |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 71                  | 58,2 %              | 47                   | 38,5 %              |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 102                 | 83,6 %              | 17                   | 13,9 %              |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 111                 | 91 %                | 7                    | 5,7 %               |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 120                 | 98,4 %              | 2                    | 1,6 %               |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 114                 | 93,4 %              | 2                    | 1,6 %               |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 1                   | 0,8 %               | 0                    | 0                   |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 110                 | 90,2 %              | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 115                 | 94,3 %              | 1                    | 0,8 %               |
| Trimethoprim                               | 86                  | 70,5 %              | 31                   | 25,4 %              |
| Nitrofurantoin                             | 101                 | 82,8 %              | 3                    | 2,5 %               |

**Tabelle 10:** Resistenzspektrum von E. coli bei 122 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.4.3 Resistenzspektrum von Enterokokken

In 7 Fällen waren Enterokokken in Monokultur die Ursache der Harnwegsinfektion. Das entspricht einem Prozentsatz von 4,9 % aller Keime aus Monokultur. Das Resistenzspektrum ergibt sich aus Tabelle 11. 85,7 % der Enterokokken zeigten eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der ersten Generation, 14,3 % gegenüber Trimethoprim. Gegen Aminopenicilline lagen keine Resistenzen vor.

| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 7                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 3                   | 42,9 %              | 4                    | 57,1 %              |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 1                   | 14,3 %              | 6                    | 85,7 %              |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 0                   | 0                   | 7                    | 100 %               |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 1                   | 14,3 %              | 4                    | 57,1 %              |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 1                   | 14,3 %              | 3                    | 42,9 %              |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 5                   | 71,4 %              | 2                    | 28,6 %              |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 7                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 5                   | 71,4 %              | 2                    | 28,6 %              |
| Trimethoprim                               | 6                   | 85,7 %              | 1                    | 14,3 %              |
| Nitrofurantoin                             | 4                   | 57,1 %              | 3                    | 42,9 %              |

**Tabelle 11:** Resistenzspektrum von Enterokokken bei 7 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

#### 3.2.5.4.4 Resistenzspektrum von Klebsiellen

Bei 2 Patienten (= 1,4 % der positiven Urin-Monokulturen) handelte es sich um eine bakterielle Mono-Infektion mit Klebsiellen. Resistenzen lagen lediglich gegen Aminopenicilline (100 % bei n=2) vor.

| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 0                   | 0                   | 2                    | 100 %               |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 0                   | 0                   | 0                    | 0                   |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Trimethoprim                               | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Nitrofurantoin                             | 1                   | 50 %                | 0                    | 0                   |

**Tabelle 12:** Resistenzspektrum von Klebsiellen bei 2 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.4.5 Resistenzspektrum von Enterobacteriaceae

In der Urinkultur von 2 Patienten (= 1,4 %) waren Enterobakterien in Reinkultur nachweisbar. Gegen Trimethoprim lagen keine Resistenzen vor.

| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 0                   | 0                   | 2                    | 100 %               |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 1                   | 50 %                | 1                    | 50 %                |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 0                   | 0                   | 2                    | 100 %               |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 0                   | 0                   | 2                    | 100 %               |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 1                   | 50 %                | 1                    | 50 %                |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 0                   | 0                   | 0                    | 0                   |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Trimethoprim                               | 2                   | 100 %               | 0                    | 0                   |
| Nitrofurantoin                             | 1                   | 50 %                | 0                    | 0                   |

**Tabelle 13:** Resistenzspektrum von Enterobacteriaceae bei 2 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.4.6 Resistenzspektrum von Proteus

Proteus war bei insgesamt 5 Patienten (= 3,5 %) in Monokultur nachweisbar. Das Resistenzspektrum zeigt Tabelle 14. In jeweils 20% der Fälle bestand eine Resistenz gegenüber Aminopenicillinen, Trimethoprim sowie Cephalosporinen der ersten Generation.

| <b>Substanzgruppe (Beispiel)</b>           | <b>Sensibel<br/>Anzahl<br/>(n)</b> | <b>Prozen-<br/>tualer<br/>Anteil</b> | <b>Resistent<br/>Anzahl<br/>(n)</b> | <b>Prozen-<br/>tualer<br/>Anteil</b> |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 3                                  | 60 %                                 | 1                                   | 20 %                                 |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 3                                  | 60 %                                 | 1                                   | 20 %                                 |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 3                                  | 60 %                                 | 1                                   | 20 %                                 |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 5                                  | 100 %                                | 0                                   | 0                                    |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 5                                  | 100 %                                | 0                                   | 0                                    |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 4                                  | 80 %                                 | 0                                   | 0                                    |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 0                                  | 0                                    | 0                                   | 0                                    |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 4                                  | 80 %                                 | 0                                   | 0                                    |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 4                                  | 80 %                                 | 0                                   | 0                                    |
| Trimethoprim                               | 3                                  | 60 %                                 | 1                                   | 20 %                                 |
| Nitrofurantoin                             | 0                                  | 0                                    | 3                                   | 60 %                                 |

**Tabelle 14:** Resistenzspektrum von Proteus bei 5 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.4.7 Resistenzspektrum von Pseudomonas aeruginosa

Bei 4 Patienten (= 2,8 %) konnte ein Wachstum von Pseudomonas aeruginosa in Reinkultur festgestellt werden. Es zeigte sich eine Multiresistenz. Eine 100%ige Resistenzrate bestand jeweils gegenüber Aminopenicillinen, Trimethoprim und Cephalosporinen der ersten Generation wie Cefaclor. Lediglich Glycopeptide und Gyrasehemmer wiesen keine Resistenzen auf.

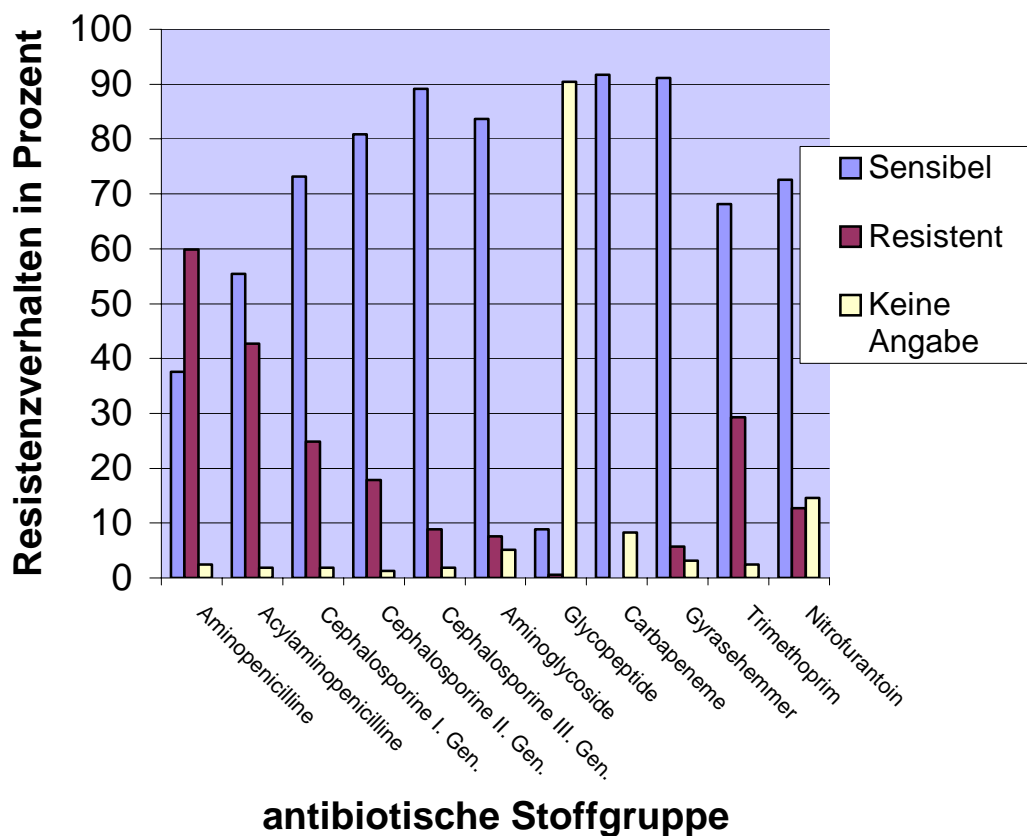
| Substanzgruppe (Beispiel)                  | Sensibel Anzahl (n) | Prozentualer Anteil | Resistent Anzahl (n) | Prozentualer Anteil |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aminopenicilline (Amoxicillin)             | 0                   | 0                   | 4                    | 100 %               |
| Acylaminopenicilline (Mezlocillin)         | 2                   | 50 %                | 2                    | 50 %                |
| Cephalosporine I. Generation (Cefaclor)    | 0                   | 0                   | 4                    | 100 %               |
| Cephalosporine II. Generation (Cefuroxim)  | 0                   | 0                   | 4                    | 100 %               |
| Cephalosporine III. Generation (Cefotaxim) | 1                   | 25 %                | 3                    | 75 %                |
| Aminoglycoside (Gentamycin)                | 3                   | 75 %                | 1                    | 25 %                |
| Glycopeptide (Vancomycin)                  | 0                   | 0                   | 0                    | 0                   |
| Carbapeneme (Imipenem)                     | 3                   | 75 %                | 0                    | 0                   |
| Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)               | 3                   | 75 %                | 1                    | 25 %                |
| Trimethoprim                               | 0                   | 0                   | 4                    | 100 %               |
| Nitrofurantoin                             | 0                   | 0                   | 4                    | 100 %               |

**Tabelle 15:** Resistenzspektrum von Pseudomonas aeruginosa bei 4 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.5.5 Gesamtresistenzspektrum aller Urinkulturen

Im folgenden Abschnitt wurde eine Gesamtresistenzlage ermittelt, unabhängig von der Art und der Anzahl der verschiedenen nachgewiesenen Keime je Urinkultur.

Wiederum wurden jene Patienten, bei denen die Urinkultur steril war, bzw. keine Resistenztestung durchgeführt wurde, nicht berücksichtigt. Die Gesamtzahl der zu untersuchenden Fälle ergab n=157. In nachfolgender Statistik wird die in vitro Sensibilität bzw. die Resistenzlage der verschiedenen antibiotischen Stoffgruppen mit ihrem prozentualen Anteil aufgelistet. Jene Fälle, in denen über das entsprechende Antibiotikum keine Angaben gemacht wurden, sind mit aufgeführt.



**Graphik 13:** Gesamtresistenzspektrum aller positiven Urinkulturen bei 157 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.



### 3.2.5.6 Antibiotische Therapie

#### 3.2.5.6.1 Antibiotische Behandlungsdauer

Die in den vier verschiedenen Kinderkliniken durchgeführte antibiotische Behandlungszeit lässt sich aufgrund unzuverlässiger Dokumentation lediglich auf die Dauer der parenteralen Therapie beziehen. Ein Teil der Patienten wurde mit einem oral einzunehmenden Antibiotikum nachbehandelt, die vorgeschlagene Gesamtbehandlungszeit war jedoch in der Mehrzahl der Fälle in den Patientenakten nicht konsequent dokumentiert.

Die dokumentierte Dauer der intravenösen Behandlungsdauer lag zwischen zwei und vierundzwanzig Tagen und betrug im Mittel 9,61 Tage. 95 % der Patienten wurden zumindest 7 Tage und 66,1 % der Patienten zumindest 10 Tage behandelt.

Die längste Behandlungszeit mit 24 Tagen betraf einen 4 Wochen alten Knaben mit septischem Krankheitsverlauf und im stationären Verlauf operativ korrigierter rechtsseitiger Ureterabgangsstenose. Bei den 5 % der Patienten, die kürzer als 7 Tage intravenös behandelt wurden, erfolgte zum Grossteil die vorzeitige Entlassung der Kinder aus der stationären Behandlung auf Wunsch der Eltern mit einer oralen antibiotischen Nachbehandlung.

#### 3.2.5.6.2 Initial verwendete Antibiotika

Folgende antibiotische Substanzen bzw. Stoffgruppen wurden zur initialen kalkulierten Behandlung der 180 Patienten mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in den vier verschiedenen Kliniken eingesetzt: Aminopenicilline, Acylaminopenicilline, Cephalosporine der I., II. bzw. III. Generation, Aminoglycoside und Trimethoprim. Keine Verwendung fanden Nitrofurantoin, Gyrasehemmer, Glycopeptide oder Carbapeneme.

In Tabelle 16 wird die Anzahl der Patienten aufgelistet, die initial mit den jeweiligen verwendeten antibiotischen Substanzen bzw. Stoffgruppen behandelt wurden.

| Substanzgruppe (Beispiel)   | Anzahl der behandelten Patienten (n) | Prozentualer Anteil |
|---|--------------------------------------|---------------------|
| Acylaminopenicillin (Mezlocillin)                                   | 2                                    | 1,1 %               |
| Cephalosporin I. Generation (Cefaclor)                              | 3                                    | 1,7 %               |
| Cephalosporin II. Generation (Cefuroxim)                            | 85                                   | 47,2 %              |
| Cephalosporin III. Generation (Cefotaxim)                           | 52                                   | 28,9 %              |
| Trimethoprim  | 3                                    | 1,7 %               |
|   |                                      |                     |
| Acylaminopenicillin + Cephalosporin III. Gen.                       | 1                                    | 0,5 %               |
| Acylaminopenicillin + Aminoglycosid                                 | 4                                    | 2,2 %               |
| Aminopenicillin + Cephalosporin II. Generation                      | 3                                    | 1,7 %               |
| Aminopenicillin + Aminoglycosid                                     | 1                                    | 0,5 %               |
| Cephalosporin II. Generation + Aminoglycosid                        | 4                                    | 2,2 %               |
| Cephalosporin III. Generation + Aminoglycosid                       | 16                                   | 8,9 %               |
| Acylaminopenicillin + Cephalosporin III. Generation + Aminoglycosid | 5                                    | 2,8 %               |
|   |                                      |                     |
| Keine Angabe  | 1                                    | 0,5 %               |
| Summe   | 180                                  | 100 %               |

**Tabelle 16:** Häufigkeit der initial verwendeten Antibiotika bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

Es zeigte sich bei der Auswertung, dass von den initial verwendeten Chemotherapeutika insgesamt 77,8 % Cephalosporine in Monotherapie verwendet wurden. Eine zweifach Kombinationstherapie erfolgte in 16,1 %, eine Behandlung mit drei Substanzen verschiedener Stoffgruppen lediglich bei 2,8 % der Patienten. Es wurden 174 Patienten (= 96,7 %) initial parenteral behandelt, lediglich 6 Patienten (= 3,3 %) erhielten ein oral einzunehmendes Antibiotikum.

### 3.2.5.6.3 Erregerempfindlichkeit auf die initial verwendeten antibiotischen Substanzen

Ein wichtiger therapeutischer Aspekt bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen ist die Analyse, ob der im Verlauf kulturell nachgewiesene Erreger in der Resistenztestung sensibel auf das initial eingesetzte Antibiotikum reagiert. Für die Auswertung konnten von den 180 in der Studie einbezogenen Patienten insgesamt 24 Fälle nicht berücksichtigt werden. Bei 23 Patienten fand sich entweder eine sterile Urinkultur oder es fehlten in den Behandlungsunterlagen die Resistenztestungen. Bei einem weiteren Patienten war das applizierte Antibiotikum nicht in der Patientenakte dokumentiert. Somit ergibt sich für die folgende Auswertung eine Gesamtzahl von n=156 Urinkulturen. Bei der Analyse zeigte sich, dass die isolierten Keime bei 136 Patienten (= 87 %) in vitro sensibel auf das initial eingesetzte Antibiotikum reagierten. Zu beachten ist jedoch, dass hiervon 29 Patienten (= 21,3 % bei n=136) zweifachantibiotisch behandelt wurden und bei 8 dieser Patienten (= 27,6 % bei n=29) eine Teilresistenz gegen eines der beiden verwendeten Therapeutika vorlag.

Bei insgesamt 20 Patienten lag ein gegen das initial verwendete Antibiotikum in vitro resistenter Keim vor. Über Keimart und Antibiotikum gibt Tabelle 17 Aufschluss.

| Anzahl der Urinkulturen mit resistenten Keimen (n) | Keimart                          | Initial verwendetes Antibiotikum       | Keimsensibilität für                        |
|--|----------------------------------|--|---|
| 2  | E. coli                          | Cephalosporin II. Gen.                 | Cephalosporine III. Gen.                    |
| 1  | E. coli                          | Trimethoprim                           | Cephalosporine III. Gen.                    |
| 5  | Enterokokken                     | Cephalosporin II. Gen.                 | Cephalosporine III. Gen. / Aminopenicilline |
| 3  | Enterokokken                     | Cephalosporin III. Gen.                | Aminopenicilline                            |
| 1  | Pseudomonas                      | Cephalosporin III. Gen.                | Aminoglycoside                              |
| 1  | Pseudomonas                      | Cephalosporin II. Gen. + Aminoglycosid | Cephalosporine III. Gen.                    |
| 1  | Enterobakter                     | Cephalosporin II. Gen.                 | Aminoglycoside                              |
| 1  | E. coli + Enterokokken           | Cephalosporin II. Gen.                 | Cephalosporine III. Gen. / Aminoglycoside   |
| 1  | E. coli + Enterokokken           | Cephalosporin III. Gen.                | Carbapeneme / Glycopeptide                  |
| 1  | Enterokokken + Proteus           | Cephalosporin III. Gen.                | Aminopenicilline                            |
| 1  | Enterokokken + Klebsiellen       | Cephalosporin II. Gen.                 | Cephalosporine III. Gen. / Aminoglycoside   |
| 1  | E. coli + Proteus + Pseudomonas  | Cephalosporin III. Gen.                | Aminoglycoside                              |
| 1  | E. coli + Proteus + Enterokokken | Acylaminopenicilline                   | Carbapeneme / Glycopeptide                  |

**Tabelle 17:** Urinkulturen mit gegen das initial verwendete Antibiotikum resistenten Keimen und getestete Sensibilität alternativer antibiotischer Substanzen bei 20 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

#### 3.2.5.6.4. Kalkulierte antibiotische Therapie

Bei einer kalkulierten antibiotischen Therapie zur Behandlung bakterieller Infektionen ist es die Intention, vor der Keimisolierung und Erhalt einer in vitro Resistenztestung ein Medikament zu wählen, bei dem eine Resistenz des Erregers möglichst unwahrscheinlich ist.

In der vorstehenden Auswertung zeigte sich, dass bei einer Monotherapie mit Cephalosporinen der I. Generation (z.B. Cefaclor) eine Erregersensibilität von 73,2 % vorlag, bei Cephalosporinen der II. Generation von 80,9 % und bei Verwendung von Cephalosporinen der III. Generation von nahezu 92 %. Aminopenicilline in Monotherapie erreichten lediglich 37,6 % der Keime, Acylaminopenicilline 55,4 %. Die Sensibilitätsrate von Trimethoprim lag bei 68,2 %, die von Aminoglycosiden bei 83,7 %. Nitrofurantoin (72,6 %) wird als therapeutisches Antibiotikum nicht verwendet. Die in der Resistenztestung gut wirksamen Carbapeneme (91,7 %) und Gyrasehemmer (91,1 %) werden als Reserveantibiotika ebenfalls für eine kalkulierte Therapie nicht verwendet, über Glycopeptide liegen aus den Resistenztestungen keine ausreichenden Daten vor.

Für die kalkulierte antibiotische Monotherapie einer fieberhaften Harnwegsinfektion eigneten sich somit für den klinischen Einsatz mit parenteraler Applikation insbesondere Cephalosporine der dritten Generation.

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob eine Zweifachkombination antibiotischer Substanzen die Ansprechbarkeitsrate einer kalkulierten Therapie erhöhen kann. Ausgewertet wurden wiederum alle positiven Urinkulturen mit n=159 (unabhängig von der Anzahl der isolierten Keimarten). War über eines der beiden zu untersuchenden Antibiotika in der Resistenztestung keine Angabe vorhanden, wurde der Patient von der Auswertung ausgeschlossen.

Es wurden folgende Substanzkombinationen überprüft:

a) Cephalosporin III. Generation + Aminopenicillin

5 Patienten wurden nicht berücksichtigt: Dreimalig fehlten Daten zum Cephalosporin, einmalig zum Aminopenicillin und einmalig zu beiden Medikamenten. Bei  $n=154$  zeigte sich in 141 Fällen (= 91 %) ein sensibler Keim für Cephalosporine der III. Generation. In 146 Fällen (94,8 %) zeigte der Keim ein Ansprechen gegenüber einer Kombinationstherapie. Resistenzen gegen beide Antibiotika lagen in 8 Fällen (= 5,2 %) vor. Bei den Resistenzfällen handelte es sich 3malig um eine *Pseudomonas* Reinkultur, von denen 2 durch Aminoglycoside hätten behandelt werden können und eine lediglich auf Carbapeneme sensibel war. Eine weitere resistente Reinkultur lag von einem Enterobakter vor, sensibel auf Aminoglycoside. Die 4 anderen nicht auf Kombination ansprechenden Keime waren Mischkulturen aus: a) *E. coli* und Enterokokken (sensibel auf Acylaminopenicilline), b) *E. coli* und Enterokokken und *Proteus* (sensibel lediglich auf Carbapeneme bzw. Gyrasehemmer), c) *E. coli*, *Proteus* und *Pseudomonas* (sensibel auf Aminoglycoside), und d) *E. coli*, Enterokokken und *Pseudomonas* (sensibel auf Acylaminopenicilline).

Im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einem Cephalosporin der III. Generation (91 %) zeigten die isolierten Keime ein diskret erhöhtes in vitro Ansprechen auf die Kombination mit einem Aminopenicillin (94,8 %).

b) Cephalosporin III. Generation + Aminoglycosid

Elf Patienten wurden aufgrund fehlender Daten (einmalig zum Cephalosporin, siebenmalig zum Aminoglycosid sowie dreimalig zu beiden) aus der Wertung herausgenommen. Bei  $n=148$  zeigte sich in 135 Fällen (= 91,2 %) ein in vitro Ansprechen auf das Cephalosporin der III. Generation in Monotherapie. In 140 Fällen (94,6 %) lag eine in vitro Sensibilität gegenüber der Kombinationstherapie vor. In 8 Fällen (5,4 %) lag eine Resistenz gegen beide Antibiotika vor. In allen resistenten Kulturen

fanden sich Enterokokken, dreimalig in Monokultur (sensibel auf Aminopenicilline) sowie fünfmalig in Mischkultur mit a) E. coli (sensibel auf Acylaminopenicilline), b) Proteus (sensibel auf Aminopenicilline), c) E. coli und Proteus (sensibel lediglich auf Carbapeneme und Gyrasehemmer), und d) E. coli und Pseudomonas (sensibel auf Acylaminopenicilline).

Im Vergleich zur Sensibilität des Erregers gegenüber einer Monotherapie mit Cephalosporinen der III. Generation erhöhte sich durch die Kombination mit einem Aminoglycosid die Sensibilität von 91,2 % auf 94,6 %. Zu beachten bei dieser Kombinationstherapie ist die Enterokokkenlücke.

#### c) Cephalosporin III. Generation + Acylaminopenicillin

Drei Patienten wurden wegen fehlender Angaben zum Cephalosporin von der Auswertung ausgeschlossen, vier Patienten wegen fehlender Daten zum Acylaminopenicillin sowie ein Patient wegen fehlender Angaben zu beiden Medikamenten. Bei n=151 zeigten 137 Keime (=90,7 %) eine Sensibilität für Cephalosporine der III. Generation. Es zeigte sich bei 145 Patienten (= 96,0 %) eine wirksame Kombinationstherapie. Bei 6 Patienten (= 4,0 %) lagen Resistenzen gegen beide Antibiotika vor. Es handelte sich um jeweils einmalig in Reinkultur Enterokokken (sensibel auf Aminopenicilline), Enterobakter (sensibel auf Aminoglycoside) sowie Pseudomonas (sensibel auf Aminoglycoside). Dreimalig fand sich eine Mischkultur: a) Enterokokken und Proteus (sensibel auf Aminopenicilline), b) E. coli, Enterokokken und Proteus (sensibel lediglich auf Carbapeneme und Gyrasehemmer) und c) E. coli, Proteus und Pseudomonas (sensibel auf Aminoglycoside).

Im Vergleich zur alleinigen Ansprechbarkeit der Keime auf Cephalosporine der III. Generation erhöhte sich die Sensibilität bei Kombination mit einem Acylaminopenicillin von 90,7 % auf 96,0 %.

#### d) Acylaminopenicillin und Aminoglycosid

Zehn Patienten wurden wegen fehlender Daten zum Aminoglycosid in der Resistenztestung aus der Wertung genommen, einmaliges Fehlen von Angaben zu Cephalosporinen der III. Generation. Bei n=148 zeigte sich in 134 Fällen (= 90,5 %) eine Sensibilität gegenüber Cephalosporinen der III. Generation. Ein in vitro Ansprechen des Keimes auf eine Kombinationstherapie aus einem Acylaminopenicillin und einem Aminoglycosid war bei 143 Kulturen (= 96 % bei n=149) vorhanden. 6 Keime (= 4,0 %) zeigten eine Resistenz gegen sowohl Acylaminopenicilline als auch Aminoglycoside. Davon zweimalig E. coli (sensibel auf Cephalosporine III. Gen.), einmalig Pseudomonas (sensibel auf Cephalosporine III. Gen.), einmalig E. coli und Enterokokken (sensibel auf Cephalosporine III. Gen.), einmalig Enterokokken und Proteus (sensibel lediglich auf Carbapeneme bzw. Glycopeptide) und eine Mischkultur aus E. coli, Enterokokken und Proteus (sensibel lediglich auf Carbapeneme bzw. Glycopeptide).

Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Cephalosporinen der III. Generation und der Kombination aus einem Acylaminopenicillin mit einem Aminoglycosid erhöhte sich das Ansprechen der Keime gegenüber der Medikation von 90,5 % auf 96 %.

#### 3.2.5.7 Blutkultur

Bei der Durchsicht der Patientenakten wurde als Parameter erfasst, ob eine Blutkultur entnommen wurde, und ob in der Kultur ein bakterielles Wachstum zu verzeichnen war. In 133 der Fälle (= 73,9 %) wurde bei der Blutentnahme Material für eine Blutkultur gewonnen. Bei 47 Patienten (= 26,1 %) erfolgte keine Blutkulturentnahme. Bei 119 der entnommenen Kulturen (= 89,5 %) zeigte sich kein mikrobielles Wachstum. Lediglich bei 14 Patienten konnte ein Keimwachstum festgestellt werden. Eine Übersicht gibt Tabelle 18.



|                                  | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Keine Blutkultur entnommen       | 47                              | 26,1 %                     |
| Blutkultur steril                | 119                             | 66,1 %                     |
| E. coli                          | 4                               | 2,2 %                      |
| Enterokokken                     | 1                               | 0,6 %                      |
| Koagulasenegative Staphylokokken | 8                               | 4,4 %                      |
| Streptococcus viridans           | 1                               | 0,6 %                      |
| Summe                            | 180                             | 100 %                      |

**Tabelle 18:** Auswertung der Blutkulturen von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

Bei der Auswertung der 14 Blutkulturen, die ein mikrobielles Wachstum zeigten, müssen die 8 Kulturen, in denen koagulasenegative Staphylokokken nachweisbar waren, als kontaminiert betrachtet werden. Ebenso handelt es sich bei der Kultur mit Wachstum von Streptococcus viridans am ehesten um eine Verunreinigung. Bei der einzigen Blutkultur, in der Enterokokken nachweisbar waren, war der in der Urinkultur nachgewiesene Erreger der Harnwegsinfektion erstaunlicherweise Proteus, so dass die pathogene Relevanz in diesem Fall offen bleiben muss.

Im Falle der vier Blutkulturen, in denen sich ein Wachstum von Escherichia coli zeigte, handelte es sich bei dem im Urin nachgewiesenen Keim ebenfalls um E. coli. Demnach hatten lediglich 4 Patienten (= 2,2 %) des Gesamtkollektivs eine laborchemisch nachweisbare Bakteriämie.

Diese vier Patienten waren 1, 1,5, 2, bzw. 3 Monate alt. Die Werte des C-reaktiven Proteins lagen zwischen 8,00 und 38,29 mg/dl. Der Mittelwert des CRP bei den vier Patienten mit Bakteriämie ist mit 20,2 mg/dl signifikant höher als das Gesamtkollektivmittel mit 9,65 mg/dl ( $p < 0,05$ ). Initial wurde einer dieser 4 Patienten monoantibiotisch behandelt, zwei mit einer antibiotischen Zweifachkombination und einer mit einer Dreifachtherapie. Bei einem dieser Kinder war in der neonatalen Sonographie der Nieren und

ableitenden Harnwege eine beidseitige Nierenbeckenerweiterung von max. 5 mm aufgefallen, bei den 3 anderen Kindern war keine Vorerkrankung bekannt.

#### 3.2.5.8 Durchbruchsinfektionen

Vier Kinder des untersuchten Patientenkollektivs waren aufgrund einer bekannten Erkrankung der Nieren bzw. Harnwege mit einer dauerhaften oralen antibiotischen Chemoprophylaxe mit Trimethoprim behandelt. Einer der Patienten war bereits einseitig wegen einer Ureterabgangsstenose operiert worden, bei einem weiteren Patienten fand sich in der Anamnese bereits eine fieberhafte Harnwegsinfektion und bei den beiden anderen Patienten bestand ein miktionszysturographisch gesicherter vesikoureteraler Reflux. Drei der vier Patienten wurden initial unter dem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion stationär aufgenommen, bei dem vierten war unklares Fieber der Aufnahmegrund.

Drei dieser vier Patienten mit Durchbruchsinfektionen wurden neonatal im Rahmen des sonographischen Screening-Projekts untersucht und bei einem auffälligen Befund weiter nephrologisch diagnostiziert. Der vierte Patient wurde im Rahmen der U3 beim Kinderarzt sonographisch untersucht. Dreien der Patienten wurden zudem regelmäßige Urinkontrollen empfohlen. Bei allen vier Kindern war die Anamnesezeit kürzer oder gleich 3 Tagen.

In den Urinkulturen waren zweimalig Enterokokken nachweisbar, davon ein Stamm resistent und einer in vitro sensibel auf Trimethoprim. Die Urinkultur des dritten Patienten enthielt einen trimethoprimresistenten Pseudomonas. Der vierte Patient war bereits vor der stationären Aufnahme mit einem Cephalosporin der I. Generation antibiotisch behandelt worden, die Urinkultur war steril.

Bei den drei im Urin isolierten Keimen der Patienten mit antibiotischer Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim handelte es sich jeweils um multiresistente Erreger.

### 3.2.6 Apparative Untersuchungen

#### 3.2.6.1 Strukturelle Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege

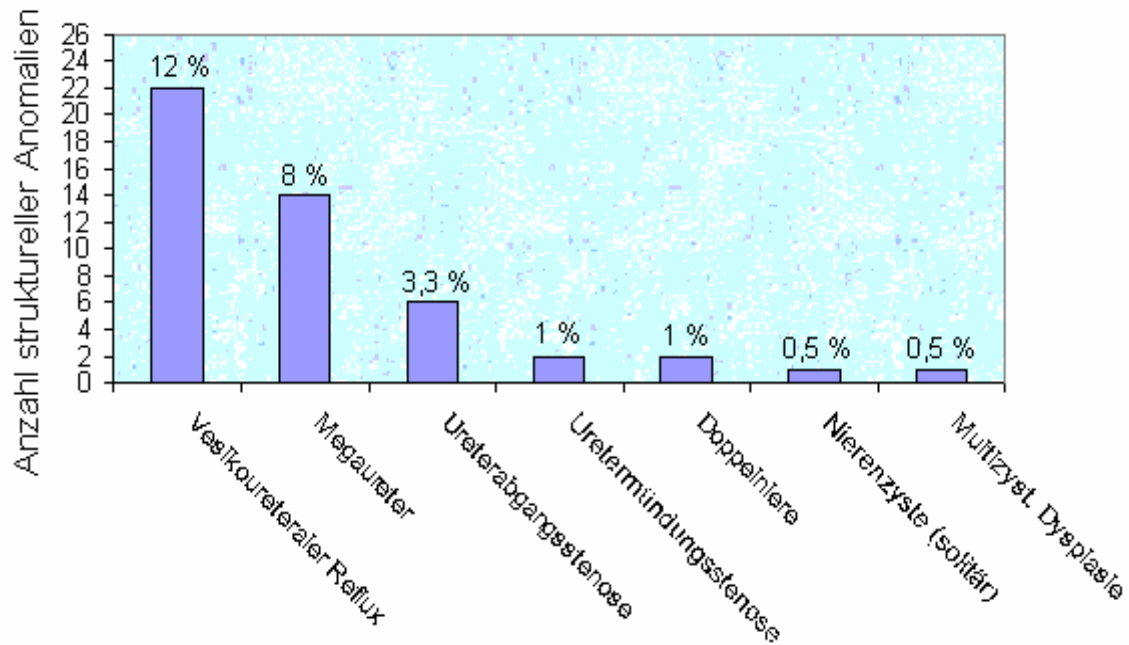
Nach Abschluss der stationären Behandlung wurde bei allen 180 Patienten dieser Studie die Diagnose einer Pyelonephritis bzw. einer fieberhaften Harnwegsinfektion gestellt.

42 Patienten (= 23,3 %) wiesen zusätzlich eine Anomalie der Nieren bzw. ableitenden Harnwege auf. Dies waren im einzelnen:

| <b>Strukturelle Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege</b> | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| Keine   | 138                             | 76,6 %                     |
| Vesikoureteraler Reflux (VUR)                                     | 18                              | 10,0 %                     |
| Megaureter (primär, nichtrefluxiv)                                | 9                               | 5,0 %                      |
| Ureterabgangsstenose  | 6                               | 3,3 %                      |
| Uretermündungsstenose   | 1                               | 0,6 %                      |
| Doppelniere   | 1                               | 0,6 %                      |
| Solitäre Nierenzyste  | 1                               | 0,6 %                      |
| Multizystische Nierendysplasie                                    | 1                               | 0,6 %                      |
| VUR + Megaureter  | 3                               | 1,5 %                      |
| Uretermündungsstenose + Megaureter                                | 1                               | 0,6 %                      |
| Doppelniere + VUR + Megaureter                                    | 1                               | 0,6 %                      |
| Summe   | 180                             | 100 %                      |

**Tabelle 19:** Strukturelle Anomalien der Nieren und Harnwege bei 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen in der Rhein-Main-Region in einem Zeitraum 3 Jahren

Werden alle strukturellen Anomalien geordnet aufgelistet, ergibt sich folgende Graphik zur Häufigkeit des Vorhandenseins anatomischer Abweichungen im untersuchten Gesamtkollektiv:



**Graphik 14:** Anzahl und prozentualer Anteil struktureller Anomalien der Nieren und Harnwege aus einem Gesamtkollektiv von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.6.2 Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege

Während der stationären Behandlung wurde bei 177 Patienten (= 98,3 %) eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt. Im Hinblick auf pathologische Veränderungen kann zwischen sonographischen Zeichen einer dilatativen Uropathie und sonographischen Zeichen, die auf eine Infektion des Nierenparenchyms hinweisen, unterschieden werden. 120 der 177 Patienten (= 67,8 %) zeigten einen auffälligen sonographischen Befund.

### 3.2.6.2.1 Nierenbeckenkelchdilatationen

Bei der Durchsicht der Patientenakten dieser Studie wurde aufgrund der Zielsetzung einer Teilauswertung des sonographischen Neugeborenen-Screening-Projekts der Nieren und ableitenden Harnwege in der Rhein-Main-Region ein besonderes Augenmerk auf die während der stationären Behandlung durchgeführten Sonographien gelegt. Um eine möglichst präzise Vergleichbarkeit zu den Befunden des Screening-Projektes zu gewährleisten, wurden neben den in den Akten einsehbaren schriftlichen Befunden der behandelnden Kliniken sämtliche Ultraschallbilder erneut durchgesehen und nachbefundet. Als Beurteilungskriterium wurde die von der Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie [4] vorgeschlagene, nach V. Hofmann modifizierte Gradeinteilung der Nierenbeckenkelchdilatation verwendet. Bei der Nachbefundung wurden insgesamt sehr viel häufiger Erweiterungen des Nierenbeckens beschrieben als in den Krankenakten der Patienten als Diagnosen vermerkt.

Die Häufigkeiten einer Nierenbeckenkelchdilatation im Patientenkollektiv in der Nachbefundung der Sonographiebilder sind in Tabelle 20 aufgelistet:

| <b>Grad der Nierenbeckenkelchdilatation<br/>(mod. n. Hofmann [8])</b> | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| 0   | 128                             | 72,3 %                     |
| 1   | 33                              | 18,6 %                     |
| 2   | 7                               | 4,0 %                      |
| 3   | 5                               | 2,8 %                      |
| 4   | 4                               | 2,3 %                      |
| Gesamt  | 177                             | 100 %                      |

**Tabelle 20:** Grad der Nierenbeckenkelchdilatation in der Akutphasesonographie bei 177 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass bei 49 (= 23,7 %) der Patienten bei denen im stationären Verlauf eine Sonographie angefertigt wurde (n=177), eine Erweiterung im Nierenbecken- bzw. Nierenbeckenkelchsystem vorlag. 33 dieser Erweiterungen waren erstgradig und stellen am ehesten einen intermittierenden infektassoziierten Zustand dar. 16 Patienten hatten eine Nierenbeckenkelcherweiterung von Grad 2 oder mehr. Lediglich bei neun dieser Kinder mit einer Hydronephrose  $\geq$  Grad 2 war eine Erkrankung der Nieren und Harnwege bekannt.

### 3.2.6.2.2 Sonographische Infektionshinweise der Nieren

Sonographische Hinweise für die Beteiligung des Nierenparenchyms an einer Harnwegsinfektion sind Vergrößerung der Niere, Echogenitätserhöhung des Nierenparenchyms, eine verminderte kortikomedulläre Differenzierung sowie eine verdickt darzustellende Pylonwand. Bei der Durchsicht der Akten wurden diese Parameter aus den Sonographiebefunden entnommen. Beschrieben wurden durch den jeweiligen Untersucher im wesentlichen einseitige Nierenvergrößerungen sowie Parenchymechogenitätserhöhungen (zumeist in Verbindung mit einer verminderten Mark-Rindendifferenzierung). Solitäre Pylonwandverdickungen als Hinweis für eine bestehende Nierenbeteiligung wurden durch keinen der Untersucher beschrieben. In Tabelle 21 werden die erhobenen sonographischen Befunde aufgelistet:

| <b>Akutphase-Sonographiebefund als Infektionshinweis des Nierenparenchyms</b> | <b>Anzahl der Patienten (n)</b> | <b>Prozentualer Anteil</b> |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| Unauffällig   | 75                              | 42,4 %                     |
| Echogenitätserhöhung  | 37                              | 20,9 %                     |
| Nierenvergrößerung  | 22                              | 12,4 %                     |
| Echogenitätserhöhung <b>und</b> Nierenvergrößerung                            | 43                              | 24,3 %                     |
| Summe   | 177                             | 100 %                      |

**Tabelle 21:** Häufigkeit sonographischer Veränderungen als Infektionshinweis des Nierenparenchyms bei 177 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

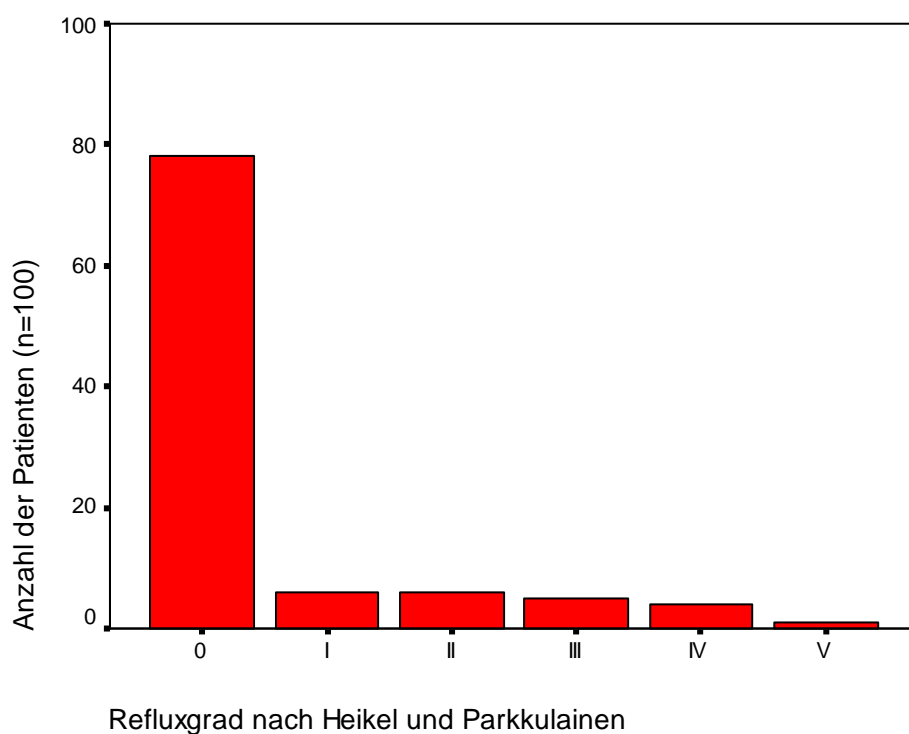
Bei 102 von 177 sonographischen Untersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege während der akuten Infektionsphase ließen sich sonographische Hinweise für eine Beteiligung des Nierenparenchyms finden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 58%.

### 3.2.6.3 Miktionszysturographie

In Abhängigkeit vom Alter des Patienten, dem Geschlecht und dem sonographischen Befund wird nach einer fieberhaften Harnwegsinfektion eine weiterführende nephrologische Diagnostik empfohlen. Eine Miktionszysturographie (MCU) wird im Anschluss an eine antibiotisch therapierte Harnwegsinfektion durchgeführt, um einen vesikoureteralen bzw. vesikorenenalen Reflux zu diagnostizieren resp. auszuschließen. Bei den in dieser Studie analysierten 180 Patienten wurde bei 100 (= 55,6 %) eine MCU angefertigt. 80 Patienten (= 44,4 %) wurden nicht miktionszysturographisch untersucht. Bei zweien der nicht untersuchten Patienten lag ein bekannter Reflux vor, so dass keine erneute radiologische Refluxprüfung durchgeführt wurde. Das erklärt die Abweichung in der Häufigkeit von Refluxen im Vergleich zu Tabelle 19.

Bei den durchgeführten MCU wurden insgesamt 20 Refluxe diagnostiziert, davon waren 14 zumindest zweitgradig, ein Patient hatte einen fünftgradigen vesikorenenalen Reflux.

Die detaillierten Ergebnisse der Miktionszysturographie zeigt Graphik 15:



**Graphik 15:** Vesikoureterale Refluxgrade bei 100 miktionszysturographisch untersuchten Kindern unter 2 Jahren nach fieberhafter Harnwegsinfektion

Es ergibt sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen einer auffälligen Sonographie der Nieren und Harnwege während der Akutphase einer fieberhaften Harnwegsinfektion und dem Vorhandensein eines vesikoureteralen Refluxes besteht. Betrachtet man die Korrelation von Reflux und sonographischen Infektionshinweisen, so ergibt sich statistisch kein Zusammenhang ( $r < 0,4$ ). Von den 102 Patienten mit sonographischen Infektionshinweisen zeigten lediglich 15 (= 14,7 %) einen vesikoureteralen Reflux. In der Kontrollgruppe der 75 Patienten ohne sonographische Hinweise auf Parenchymbeteiligung lagen 7 vesikoureterale Refluxe (= 9,3 %) vor. Eine dezidierte Auflistung ist Tabelle 22 zu entnehmen:



| Sonographiebefund                                     | Vesikoureteraler Refluxgrad<br>nach Heikel und Parkkulainen |    |   |    |     |    |   |       |
|---|---|----|---|----|-----|----|---|-------|
|   | Kein<br>MCU   | 0  | I | II | III | IV | V | Summe |
| Keine Sonographie                                     | 3   | -  | - | -  | -   | -  | - | 3     |
| Unauffällig   | 41  | 27 | 2 | 1  | 2   | 1  | 1 | 75    |
| Echogenitätserhöhung                                  | 12  | 18 | 2 | 2  | -   | 3  | - | 37    |
| Nierenvergrößerung                                    | 7   | 12 | - | 1  | 2   | -  | - | 22    |
| Echogenitätserhöhung <b>und</b><br>Nierenvergrößerung | 17  | 21 | 2 | 2  | 1   | -  | - | 43    |
| Summe   | 80  | 78 | 6 | 6  | 5   | 4  | 1 | 180   |

**Tabelle 22:** Sonographische Befunde bezüglich Hinweisen auf Beteiligung des Nierenparenchyms und radiologische Refluxbefunde bei 180 Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.

Wird die Korrelation von sonographisch diagnostizierten Nierenbeckenerweiterungen und dem Vorhandensein eines vesikoureteralen Refluxes analysiert, ergibt sich die nachstehende Verteilung:

| Sonographische<br>Nierenbecken-<br>erweiterung<br>nach V. Hofmann | Vesikoureteraler Refluxgrad nach Heikel<br>und Parkkulainen |    |   |    |     |    |   |       |
|---|---|----|---|----|-----|----|---|-------|
|   | Kein<br>MCU   | 0  | I | II | III | IV | V | Summe |
| Keine Sonographie   | 3   | -  | - | -  | -   | -  | - | 3     |
| 0   | 67  | 51 | 4 | 1  | 4   | 1  | - | 128   |
| 1   | 10  | 16 | 2 | 3  | 1   | 1  | - | 33    |
| 2   | -   | 5  | - | 1  | -   | 1  | - | 7     |
| 3   | -   | 3  | - | 1  | -   | 1  | - | 5     |
| 4   | -   | 3  | - | -  | -   | -  | 1 | 4     |
| Summe   | 80  | 78 | 6 | 6  | 5   | 4  | 1 | 180   |

**Tabelle 23:** Sonographische Befunde bezüglich Nierenbeckenkelchdilatationen und radiologische Refluxbefunde bei 180 Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen

Von den 22 Patienten bei denen ein vesikoureteraler Reflux bestand, zeigten 12 (= 55 %) eine sonographische Nierenbeckenerweiterung, 10 Patienten zeigten ein unauffälliges Ultraschallergebnis. Von den 49 Patienten mit einer sonographisch darstellbaren Hydronephrose zeigten miktionszysturographisch 12 Kinder (= 25 %) einen Reflux.

#### 3.2.6.4 Nierenszintigraphie

Zur weiteren Abklärung von Nieren- und Harnwegsanomalien wird bei bestimmten Indikationen eine renale Ausscheidungsszintigraphie durchgeführt, um zum einen über die seitengetrennte Funktion der Nieren Aufschluss zu erhalten und zum anderen eine obstruktive Uropathie zu diagnostizieren resp. auszuschließen. In dem ausgewerteten Patientenkollektiv wurde lediglich bei 11 Patienten (= 6,1 %) eine Szintigraphie der Nieren durchgeführt. Bei 4 dieser 11 Kinder lag eine Ureterabgangsstenose vor, 7 Untersuchungen erbrachten einen unauffälligen Befund. Zwei Patienten mit vorbeschriebener subpelviner Stenose wurden nicht erneut szintigraphisch untersucht.

### **3.2.7 Postinfektiöse weiterführende Therapie**

#### 3.2.7.1 Operative Interventionen

Nach antibiotischer Behandlung der Harnwegsinfektion wurden 6 Patienten (= 3,3 %) operiert. Es handelte sich um zwei Patienten mit Ureterabgangsstenose sowie vier Patienten, bei denen ein vesikoureteraler Reflux vorlag. Ein Reflux war zweitgradig, zwei waren viertgradig (bei einem Kind bestand zusätzlich eine doppelte Nierenanlage) und bei einem weiteren Patienten lag ein fünftgradiger Reflux vor.

### 3.2.7.2 Antibiotische Reinfektionsprophylaxe

29 Patienten (= 16,1 %) des untersuchten Patientenkollektivs erhielten nach Beendigung der antibiotischen Therapie eine in abendlicher Einmaldosis einzunehmende orale antibiotische Reinfektionsprophylaxe. Verwendet wurden in allen vier Kliniken ausnahmslos die Substanzen Cefaclor oder Trimethoprim. Bei 5 Patienten sollte die Prophylaxe zunächst bis zum Operationszeitpunkt durchgeführt werden (darunter 3 Patienten mit vesikoureteralem Reflux und Cefaclor Medikation, 1 Patient mit vesikoureteralem Reflux und Trimethoprim Medikation sowie ein Patient mit Ureterabgangsstenose und Trimethoprim Medikation). Eine tatsächliche antibiotische Dauerprophylaxe erhielten 24 Patienten. Acht dieser Kinder wurden mit Cefaclor behandelt (= 33,3 % bei n=24) und 16 Patienten (= 66,7 %) mit Trimethoprim. Zur Indikation siehe Tabelle 24:

| <b>Indikation zur oralen antibiotischen Reinfektionsprophylaxe</b> | <b>Anzahl der Patienten mit oraler Cefaclor Medikation</b> | <b>Anzahl der Patienten mit oraler Trimethoprim Medikation</b> |
|--|--|--|
| Vesikoureteraler Reflux  | 4  | 10   |
| Hydronephrose  | 1  | 3  |
| Pyelonephritisrezidiv  | 1  | 1  |
| Megaureter   | -  | 1  |
| Ureterabgangsstenose   | 1  | 1  |
| Uretermündungsstenose  | 1  | -  |
| Summe  | 8  | 16   |

**Tabelle 24:** Indikation und verwendete Substanz zur oralen antibiotischen Reinfektionsprophylaxe bei 24 Kindern unter 2 Jahren nach fieberhaften Harnwegsinfektionen.

### 3.2.7.3 Urinkontrollen

Bei der Entlassung aus der stationären Behandlung wurden 46 Patienten (= 25,6 %) regelmäßige Urinkontrollen (in der Regel in monatlicher Frequenz) empfohlen. Unter diesen Patienten waren auch 21 derer, die eine antibiotische Reinfektionsprophylaxe erhielten.

|                                       |      | Regelmäßige Urinkontrollen empfohlen? |      |
|---------------------------------------|------|---------------------------------------|------|
|                                       |      | Ja                                    | Nein |
| Antibiotische Reinfektionsprophylaxe? | Ja   | 21                                    | 8    |
|                                       | Nein | 25                                    | 126  |

**Table 25: Empfehlungen zu prophylaktischen Maßnahmen bei 180 Kindern unter 2 Jahren nach fieberhaften Harnwegsinfektionen.**

### **3.3 Sonographisches Neugeborenen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege einschließlich bei der U3 generierter Ultraschallbefunde**

Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, in einer retrospektiven Analyse Erkenntnisse über den Nutzen eines sonographischen Neugeborenen-Screening der Nieren und ableitenden Harnwege und dessen Einfluss auf das Auftreten von Harnwegsinfektionen bei angeborenen dilatativen Uropathien zu gewinnen. Befunde, die im Rahmen der U3 Vorsorgeuntersuchung bei einer Sonographie durch den behandelnden Pädiater erhoben wurden, sind in die Auswertung integriert worden, sofern sie ausreichend dokumentiert waren.

Im Rahmen der Anamneseerhebung bei der stationären Aufnahme aufgrund der fieberhaften Harnwegsinfektion wurde nach Vorerkrankungen des Urogenitaltraktes gefragt. In den Krankenakten von insgesamt 23 der 180 Patienten (= 13,9 %) war eine Erkrankung der Nieren bzw. der ableitenden Harnwege als bekannt dokumentiert. Zum Teil handelte es sich um Befunde, die im Rahmen des neonatal durchgeführten sonographischen Screening (Screening-Projekt des Fördervereins zur Früherkennung von Nierenerkrankungen e.V. und der Allgemeinen Ortskrankenkassen) erhoben wurden. Bei einem anderen Teil der Patienten wurde durch den behandelnden Pädiater im Rahmen der U3 Vorsorgeuntersuchung eine Sonographie der Nieren durchgeführt. Bei zwei Kindern wurde nach antibiotischer Therapie einer vorangegangenen Harnwegsinfektion eine weiterführende morphologische Abklärung initiiert.

Folgende urogenitale Vorerkrankungen waren in den Patientenakten dokumentiert: Bei 10 Patienten bestand eine bekannte Erweiterung des Nierenhohlraumsystems, bei 5 Kindern bestand eine Ureterabgangsstenose, bei 4 Kindern lag ein vesikoureteraler Reflux vor. Bei jeweils einem Kind lag eine Doppelniere, eine Doppelniere in Kombination mit einer ipsilateralen Nierenbeckenerweiterung, eine solitäre Nierenzyste bzw. eine multizystische Nierendysplasie vor.

Drei dieser Kinder mit Harntraktanomalien waren bereits wegen der bestehenden Nierenerkrankung operiert worden: Zwei Patienten erhielten eine Nierenbeckenplastik bei subpelviner Ureterstenose, ein Patient wurde aufgrund eines viertgradigen vesikoureteralen Refluxes mit einer Antirefluxplastik versorgt.

Anamnestisch waren 13 Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs (= 7,2 %) bereits in der Vorgeschichte an einer Harnwegsinfektion erkrankt, 4 davon bereits zweimalig.

### 3.3.1 Sonographische Befunde aus dem Neugeborenen Screening-Projekt

Bei der Durchsicht der Patientenakten der 180 Kinder mit fieberhaften Harnwegsinfektionen zeigte sich, dass bei 88 Patienten neonatal ein sonographisches Screening im Rahmen des Modellprojektes des Fördervereins zur Früherkennung von Nierenerkrankungen e.V. und der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) durchgeführt wurde. Dies entspricht einem Prozentsatz von 49 %. Nachstehende Tabelle 26 listet die sonographischen Befunde auf, die neonatal erhoben wurden:

| Sonographischer neonataler Befund aus Screening-Projekt | Anzahl der Patienten (n) | Prozentualer Anteil |
|---|--------------------------|---------------------|
| Unauffällig   | 74                       | 84,2 %              |
| Nierenbeckenerweiterung                                 | 12                       | 13,6 %              |
| Nierenbeckenerweiterung + Doppelnieren                  | 1                        | 1,1 %               |
| Nierenbeckenerweiterung + Megaureter                    | 1                        | 1,1 %               |
| Summe   | 88                       | 100 %               |

**Tabelle 26: Sonographische Befunde aus dem neonatal durchgeführten Screening-Projekt bei 88 Patienten mit fieberhaften Harnwegsinfektionen**

Bei insgesamt 14 der 88 im Rahmen des Screening-Projekts untersuchten Patienten (= 16 %) war in der neonatalen Sonographie eine Erweiterung im Nierenhohlraum-system aufgefallen.

Bei 13 der 14 Patienten mit auffälliger neonataler Sonographie wurden bei der Untersuchung Messwerte der maximalen Nierenbeckenweite erfasst. Bei einem Patienten waren keine morphometrischen Daten vorhanden, lediglich eine Erweiterung des Nierenhohlraum-systems wurde beschrieben. In Tabelle 27 sind die dokumentierten sonographischen Nierenbeckenweiten der Patienten mit auffälligem neonatalen Befund dargestellt. Die Messwerte des Nierenhohlraum-systems sind in Anlehnung an die Veröffentlichung der Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie [4] in 3 Gruppen zusammengefasst: Gruppe 1: Erweiterung  $\leq 5$  mm, Gruppe 2: Erweiterung 6 – 11 mm, Gruppe 3: Erweiterung  $\geq 12$  mm. Befunde der Gruppe 2 stellen einen kontrollbedürftigen, Befunde der Gruppe 3 einen pathologischen Befund dar. Bei den 13 Patienten aus dem neonatal durchgeführten sonographischen Screening im Rahmen des Modellprojektes, bei denen Messwerte für die Weite des Nierenbeckens erfasst wurden, zeigten somit 2 Kinder einen eindeutig pathologischen Befund, dem eine weitere diagnostische Abklärung nach den Empfehlungen der Konsensusgruppe folgen sollte. 6 Kinder zeigten mit einer Nierenbeckenweite von max. 11 mm einen kontrollbedürftigen Befund. Bei den anderen 5 Patienten der Gruppe 1 lagen neonatal nicht zwingend kontrollbedürftige Befunde vor. Bei dem in der Tabelle zuerst platzierten Patienten Nummer 13 besteht lediglich eine dokumentierte Beschreibung einer rechtsseitigen Nierenbeckenkelcherweiterung ohne erfassten Messwert.

| Patientennummer | Neonatale sonographische Nierenbeckenweite |        |                         |        |                       |        |
|-----------------|--|--------|-------------------------|--------|-----------------------|--------|
|                 | ≤ 5 mm<br>(Gruppe 1)                       |        | 6 – 11 mm<br>(Gruppe 2) |        | ≥ 12 mm<br>(Gruppe 3) |        |
|                 | Links                                      | Rechts | Links                   | Rechts | Links                 | Rechts |
| 13              | k. A.                                      | k. A.  | k. A.                   | k. A.  | k. A.                 | k. A.  |
| 36              | 4 mm                                       | 4 mm   | -                       | -      | -                     | -      |
| 58              | 5 mm                                       | 4 mm   | -                       | -      | -                     | -      |
| 76              | -  | -      | 8 mm                    | -      | -                     | -      |
| 80              | 3 mm                                       | -      | -                       | -      | -                     | -      |
| 84              | -  | -      | -                       | 8 mm   | 19 mm                 | -      |
| 106             | -  | -      | -                       | 6 mm   | -                     | -      |
| 107             | -  | -      | -                       | 8 mm   | -                     | -      |
| 119             | 5 mm                                       | 3 mm   | -                       | -      | -                     | -      |
| 129             | -  | -      | 8 mm                    | 6 mm   | -                     | -      |
| 131             | -  | -      | 6 mm                    | -      | -                     | -      |
| 133             | -  | 4 mm   | -                       | -      | -                     | -      |
| 135             | -  | -      | -                       | 11 mm  | -                     | -      |
| 139             | -  | -      | -                       | 11 mm  | 12 mm                 | -      |
| Summe           | 4  | 4      | 3                       | 6      | 2                     | 0      |

**Tabelle 27:** Neonatale sonographische Messwerte der Nierenbeckenweite aus dem Screening-Projekt bei 14 Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.



Im folgenden wurde untersucht, welche Empfehlungen den Eltern im Anschluss an die als auffällig befundene neonatale Ultraschalluntersuchung im Rahmen des Screening-Projektes ausgesprochen wurden: Bei 3 der 14 Patienten war keine Empfehlung dokumentiert, dies betraf zwei Patienten aus der Gruppe 1 sowie einen Patienten aus Gruppe 2. Allen anderen 11 Patienten wurden eine sonographische Kontrolle im Alter von 4 Wochen sowie regelmäßige Urinkontrollen angeraten (3 Patienten aus Gruppe 1, 5 Patienten aus Gruppe 2 sowie die beiden Patienten aus Gruppe 3 und jener Patient ohne dokumentierte Messwerte).

Anhand der in den Patientenakten bei stationärer Aufnahme aufgrund der febrilen Harnwegsinfektion dokumentierten anamnestischen Angaben konnte reproduziert werden, dass bei zumindest 4 Patienten aus der Screening-Gruppe mit neonatal auffälligem Befund (jeweils ein Patient aus den Gruppen 1, 2 und 3 sowie der Patient ohne neonatal dokumentierte Messwerte) nach erneuter sonographischer Kontrolle eine weiterführende nephrologische Abklärung erfolgte. Bei zwei Patienten wurde eine Ureterabgangsstenose diagnostiziert, die bei einem Patienten operativ versorgt wurde. Bei den beiden anderen Patienten konnte in der weiterführenden Abklärung ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert werden, ebenfalls einer dieser beiden Patienten wurde mit einer Antirefluxplastik versorgt, der andere Patient erhielt eine orale Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim.

Der Patient 13 war der einzige, bei dem im Anschluss an die in dieser Studie erfasste fieberhafte Harnwegsinfektion eine operative Korrektur durchgeführt wurde (Nierenbeckenplastik rechts).

### **3.3.2 Sonstige Vorbefunde**

Über 9 Kinder, die nicht im Rahmen des neonatalen Screening-Projektes sonographisch untersucht wurden, lagen anamnestisch Befunde über Anomalien der Nieren bzw. ableitenden Harnwege vor. Sieben dieser Befunde wurden im Rahmen einer Sonographie bei der U3-Vorsorgeuntersuchung durch den betreuenden Pädiater erhoben, bei zweien der

Kinder wurde die Anomalie im Anschluss an eine vorangegangene Harnwegsinfektion diagnostiziert. Eine Übersicht der vom Screening-Projekt unabhängigen Befunde sowie die Gründe, die zu einer sonographischen Untersuchung des Urogenitaltraktes führten stellt Tabelle 28 dar. Dezidierte sonographische Befunde oder Messwerte waren den Patientenakten nicht zu entnehmen.

| <b>Patientennummer</b> | <b>Vom Screening-Projekt unabhängig diagnostizierte Anomalie des Harntraktes</b> | <b>Indikationsstellung zu weiterer Diagnostik im Rahmen von</b> |
|------------------------|--|---|
| 11                     | Ureterabgangsstenose   | U 3   |
| 77                     | Ureterabgangsstenose   | U 3   |
| 82                     | Vesikoureteraler Reflux Grad IV bds.   | U 3   |
| 87                     | Nierenbeckenkelchektasie   | U 3   |
| 154                    | Multizystische Nierendysplasie   | U 3   |
| 156                    | Doppelniere mit VUR  | U 3   |
| 159                    | Ureterabgangsstenose bds.  | U 3   |
| 79                     | Nierenbeckenkelchektasie   | Harnwegsinfektion   |
| 172                    | Vesikoureteraler Reflux mit ipsilateraler Refluxnephropathie                     | Harnwegsinfektion   |

**Tabelle 28: Urogenitale Anomalien bei 9 Patienten mit vom sonographischen Neugeborenen-Screening-Projekt unabhängigen Vorbefunden.**

Von den Patienten mit bekannter Vorerkrankung war einer (Patient 77) bereits operativ wegen einer Ureterabgangsstenose behandelt worden. Zwei Patienten (77 und 82) erhielten eine kontinuierliche antibiotische Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim. Den Patienten 79 und 82 waren regelmäßige Urinkontrollen empfohlen worden.

Nach Therapiebeendigung der in dieser Studie erfassten fieberhaften Harnwegsinfektion wurden 3 Patienten im weiteren Verlauf operiert. Es handelte sich um den Patienten 77 (kontralaterale Nierenbeckenplastik bei bereits operativer Korrektur der ipsilateralen Seite), sowie die beiden Kinder 156 und 172 (ipsilaterale Ureterneueinpflanzung bei vesikoureteralem Reflux).

Insgesamt erhielten 7 der 9 Patienten postinfektiös eine orale antibiotische Reinfektionsprophylaxe sowie die Empfehlung zur Durchführung regelmäßiger Urinkontrollen. Als Medikamente zur Prophylaxe erneuter Harnwegsinfektionen wurden die Substanzen Cefaclor (Patienten 11, 87, 156 und 172) und Trimethoprim (Patienten 77, 79 und 82) verwendet.

### **3.3.3 Nierenbeckenkelchdilatationen**

Im folgenden Abschnitt wurde analysiert, ob die im Rahmen der stationären Behandlung in der Akutphasesonographie diagnostizierte Erweiterung des Nierenhohlraumsystems bei Patienten, bei denen bereits in der Vorgeschichte eine sonographische Untersuchung der Nieren und Harnwege erfolgte, vorgeschrieben war. Die Vorbefunde wurden zum einen im Rahmen des Screening-Projektes und zum anderen bei Untersuchungen bei der U3 Vorsorgeuntersuchung erhoben. Berücksichtigt wurden bei der Analyse ausschließlich Patienten, bei denen in der stationär durchgeführten Sonographie ein Erweiterungsgrad des Nierenbeckens von zumindest Grad 2 (modifiziert nach Hofmann) bestand.

| Patientennummer | Nierenbecken-erweiterung (mod. nach Hofmann) während stationärer Sonographie | Erfolgte eine neonatale Sonographie (Screening-Projekt / im Rahmen der U3) | Befund aus neonataler Sonographie (Messwert aus Screening-Projekt) | Diagnose nach weiterer Abklärung postinfektionem       |
|-----------------|--|--|--|--|
| 166             | 2  | Screening-Projekt  | Unauffällig  | Nicht dokumentiert                                     |
| 82              | 2  | U3   | NBKS-Erweiterung   | Vesikoureteraler Reflux                                |
| 84              | 2  | Screening Projekt  | NBKS-Erweiterung (≥ 12mm)  | Ureterabgangsstenose                                   |
| 135             | 2  | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung (6-11 mm)   | Vesikoureteraler Reflux                                |
| 139             | 2  | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung (≥ 12 mm) + distaler Megaureter                   | Vesikoureteraler Reflux                                |
| 159             | 2  | U3   | NBKS-Erweiterung   | Ureterabgangsstenose                                   |
| 76              | 2  | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung (6-11 mm)   | Ureterabgangsstenose                                   |
| 156             | 3  | U3   | NBKS-Erweiterung   | Vesikoureteraler Reflux bei ipsilateraler Doppelnieren |
| 13              | 4  | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung (keine Angabe)                                    | Ureterabgangsstenose                                   |
| 77              | 4  | U3   | NBKS-Erweiterung   | Ureterabgangsstenose                                   |
| 19              | 3  | Nein   | -  | Uretermündungsstenose                                  |
| 47              | 3  | Nein   | -  | Vesikoureteraler Reflux                                |
| 169             | 3  | Nein   | -  | Nicht dokumentiert                                     |
| 18              | 4  | Nein   | -  | Vesikoureteraler Reflux                                |
| 163             | 4  | Nein   | -  | Uretermündungsstenose                                  |
| 165             | 4  | Nein   | -  | Nicht dokumentiert                                     |

**Tabelle 29: Gegenüberstellung stationär und neonatal erhobener sonographischer Befunde von 16 Patienten mit Nierenbeckenkelchdilatation aus einem Gesamtkollektiv von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen.**

Von den insgesamt 16 Kindern, die während der stationären Diagnostik eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems zumindest zweiten Grades (modifiziert nach Hofmann) aufwiesen, wurden 10 Patienten (= 62,5 %) nach der Geburt sonographisch untersucht. Aus dem Patientengut der Screening-Gruppe (n=6) zeigten bereits 5 Kinder (= 83 % bei n=6) in der neonatalen Sonographie eine Nierenbeckenerweiterung (2 Patienten mit neonatal kontrollbedürftigem Befund, 2 Patienten mit neonatal pathologischem Befund sowie ein Patient ohne neonatal dokumentierte Messwerte). Lediglich ein Patient aus der Screening-Gruppe zeigte neonatal eine unauffällige Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege. Die beiden Patienten der Screening-Gruppe mit neonatal kontrollbedürftiger Nierenhohlraumerweiterung wurden bereits vor Erkrankung an der fieberhaften Harnwegsinfektion operativ behandelt. Bei einem Patienten bestand ein vesikoureteraler Reflux, der andere Patient wies eine Ureterabgangsstenose auf. Die während der Akutphasesonographie bestehenden moderaten Nierenbeckenerweiterungen (jeweils Grad 2 modifiziert nach Hofmann) können somit auch Residualbefunde darstellen.

Aus den Patientenakten der 4 Kinder, die bei der Sonographie im Rahmen der U3 eine Erweiterung im Nierenbeckensystem aufwiesen, waren keine neonatalen Messwerte zu entnehmen. Eine Verlaufbeurteilung ist daher nicht möglich. Einer der Patienten wurde bereits an einer Ureterabgangsstenose operiert, bei den anderen 3 Kindern lagen jeweils einmalig ein vesikoureteraler Reflux, eine Ureterabgangsstenose bzw. ein vesikoureteraler Reflux bei ipsilateraler doppelter Nierenanlage vor, wobei letztgenannter Patient im Anschluss an die fieberhafte Harnwegsinfektion operiert wurde.

Es wurden 6 Patienten mit einer Nierenbeckenkelcherweiterung zumindest dritten Grades (modifiziert nach Hofmann) erstmals im Rahmen der Harnwegsinfektion sonographisch erfasst. Zwei dieser Patienten erhielten im weiteren Verlauf eine Anti-refluxplastik bei vesikoureteralem Reflux, bei zwei weiteren Patienten bestand eine Uretermündungsstenose. Bei ebenfalls 2 Patienten war in den Patientenakten keine zugrundeliegende Harnwegsanomalie als Entlassungsdiagnose dokumentiert, bei einem dieser Patienten wurde eine unauffällige Miktionszysturographie durchgeführt.

### 3.3.4 Megaureteren

Bei insgesamt 14 Kindern der vorliegenden Studie wurde nach Abschluss der antibiotischen Therapie und Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen in den Entlassungsberichten die Diagnose eines Megaureters gestellt. Nach den Empfehlungen der Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie [4] wird als pathologischer Grenzwert des Ureters ein Durchmesser von 6 mm angegeben. Neun Patienten mit diagnostiziertem Megaureter wurden neonatal im Rahmen des Screening-Projektes untersucht, bei einem Patienten lagen Befunde aus einer bei der U3 durchgeführten Sonographie vor. Bei 4 Patienten wurde erstmals im Rahmen der fieberhaften Harnwegsinfektion eine sonographische Diagnostik durchgeführt. Eine Übersicht gibt Tabelle 30.

| <b>Patientennummer</b> | <b>Neonatale Sonographie? (Screening-Projekt/U3)</b> | <b>Befund aus neonataler Sonographie (Messwert aus Screening-Projekt)</b> | <b>Diagnose nach weiterer Abklärung postinfektiönem</b> |
|------------------------|--|---|---|
| 78                     | Ja   | Unauffällig   | Megaureter  |
| 90                     | Ja   | Unauffällig   | Megaureter  |
| 91                     | Ja   | Unauffällig   | Megaureter  |
| 109                    | Ja   | Unauffällig   | Vesikoureteraler Reflux                                 |
| 152                    | Ja   | Unauffällig   | Megaureter  |
| 119                    | Ja   | NBKS-Erweiterung ( $\leq 5$ mm)   | Megaureter  |
| 129                    | Ja   | NBKS-Erweiterung (6-11 mm)  | Megaureter  |
| 131                    | Ja   | NBKS-Erweiterung (6-11 mm)  | Vesikoureteraler Reflux                                 |
| 139                    | Ja   | NBKS-Erweiterung ( $\geq 12$ mm)<br>+ Megaureter                          | Vesikoureteraler Reflux                                 |
| 156                    | U 3  | NBKS-Erweiterung,<br>Ureteren nicht dokumentiert                          | Doppelniere + vesikoureteraler Reflux                   |
| 88                     | Nein   | -   | Megaureter  |
| 155                    | Nein   | -   | Megaureter  |
| 163                    | Nein   | -   | Uretermündungsstenose                                   |
| 181                    | Nein   | -   | Megaureter  |

**Tabelle 30: Neonatal erhobene sonographische Befunde bei 10 von 14 Patienten mit Megaureter im Rahmen einer fieberhaften Harnwegsinfektion.**

In den Patientenakten war mit Ausnahme der Patienten mit vesikoureteralem Reflux keine weitere Unterscheidung des Megaureters in obstruktiv/nichtobstruktiv bzw. primär/sekundär dokumentiert.

Von den 14 Patienten, bei denen ein Megaureter im stationären Verlauf diagnostiziert wurde, waren 9 (= 69 %) nach der Geburt im Rahmen des Screening-Projektes sonographisch auf Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege untersucht worden. Lediglich vier dieser Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt einen auffälligen sonographischen Befund. Drei dieser Patienten wiesen eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems auf (einmalig in unauffälliger sowie zweimalig im kontrollbedürftiger Ausprägung), lediglich bei einem Patienten war neonatal ein Megaureter darzustellen (in Verbindung mit einer ipsilateralen Nierenbeckenkelchektasie und einer als sicher pathologisch zu beurteilenden Ausprägung). Die anderen 5 Patienten mit peri- bzw. postinfektiös darstellbarem Megaureter zeigten neonatal einen sonographischen Normalbefund.

Bei einem Patienten war im Rahmen der U 3-Vorsorgeuntersuchung eine Sonographie der Nieren angefertigt worden. Beschrieben wurde eine nicht näher differenzierte Nierenbeckenerweiterung, eine Beurteilung der Ureteren war in der Patientenakte nicht dokumentiert. Die weitere postinfektiöse Diagnostik ergab eine Doppelniere mit vesikoureteralem Reflux.

Vier der Kinder, die in der stationären Ultraschalluntersuchung einen darstellbaren Megaureter zeigten, wurden neonatal nicht sonographisch untersucht und waren zu keinem früheren Zeitpunkt auffällig geworden.

### 3.3.5 Vesikoureterale Refluxe

Bei 20 Patienten (= 11,1 %) des untersuchten Kollektivs wurde nach Abschluss der Behandlung und Durchführung einer Miktionszysturographie ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert. Bei 2 Kindern mit bereits aus der Vordiagnostik bekannten VUR wurde keine erneute Diagnostik durchgeführt. Es ergibt sich somit im untersuchten Patientenkollektiv von n=180 Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen eine Prävalenz vesikoureteraler Refluxe von 22 (= 12,2 %).

Von den 22 Patienten, bei denen ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert wurde, wurden 13 Kinder (= 59 %) nach der Geburt sonographisch auf Anomalien der Nieren und Harnwege untersucht. Von den beiden Patienten, die im Rahmen der U3 untersucht wurden, liegen aus den Patientenakten lediglich die Beschreibungen einer Erweiterung des Nierenhohlraumsystems vor. Beide Kinder zeigten einen Refluxgrad von IV.

Dezidierte Daten liegen vor von den 11 Patienten, die neonatal im Rahmen des Screening-Projekts untersucht wurden. Acht der 11 Patienten hatten einen Normalbefund, der Refluxgrad dieser Kinder nach diagnostischen Maßnahmen hatte eine maximale Ausprägung von Grad III nach Heikel und Parkkulainen. Lediglich 3 Patienten der Screening-Gruppe mit vesikoureteralen Reflux zeigten neonatal einen auffälligen Befund. Es handelte sich jeweils um eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems. Die gemessene Nierenbeckenweite lag einmalig im Bereich unter 5mm, einmalig im Bereich zwischen 6mm und 11mm (mit zudem darstellbarem Megaureter) sowie einmalig im Bereich  $\geq 12$ mm. Auch bei diesen 3 Patienten bestand ein maximaler Refluxgrad von III nach Heikel und Parkkulainen. In der Screening-Gruppe findet sich somit kein Reflux Grad IV oder V.

Eine detaillierte Auflistung ist Tabelle 31 zu entnehmen.



| <b>Patientennummer</b> | <b>Erfolgte eine neonatale Sonographie? (Screening-Projekt/U3)</b> | <b>Befund aus neonataler Sonographie (Messwert aus Screening-Projekt)</b> | <b>Refluxgrad (nach Heikel und Parkkulainen)</b> |
|------------------------|--|---|--|
| 27                     | Screening-Projekt  | Unauffällig   | I  |
| 32                     | Screening-Projekt  | Unauffällig   | I  |
| 123                    | Screening-Projekt  | Unauffällig   | I  |
| 146                    | Screening-Projekt  | Unauffällig   | I  |
| 153                    | Screening-Projekt  | Unauffällig   | I  |
| 109                    | Screening-Projekt  | Unauffällig   | II   |
| 8                      | Screening-Projekt  | Unauffällig   | III  |
| 96                     | Screening-Projekt  | Unauffällig   | III  |
|                        |  |   |  |
| 131                    | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung<br>(6-11 mm)   | II   |
| 139                    | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung<br>(≥ 12 mm) + Megaureter                                | II   |
| 133                    | Screening-Projekt  | NBKS-Erweiterung<br>(≤ 5 mm)  | III  |
| 82                     | U 3  | NBKS-Erweiterung  | IV   |
| 156                    | U 3  | NBKS-Erweiterung  | IV   |
|                        |  |   |  |
| 30                     | Nein   | -   | I  |
| 33                     | Nein   | -   | II   |
| 47                     | Nein   | -   | II   |
| 142                    | Nein   | -   | II   |
| 16                     | Nein   | -   | III  |
| 34                     | Nein   | -   | III  |
| 1                      | Nein   | -   | IV   |
| 172                    | Nein   | -   | IV   |
| 18                     | Nein   | -   | V  |

**Table 31:** Neonatal erhobene sonographische Befunde bei 13 von 22 Patienten mit vesikoureteralem Reflux aus einem Gesamtkollektiv von 180 Kindern unter 2 Jahren mit fieberhaften Harnwegsinfektionen

Bei zwei der 22 Patienten war ein vesikoureteraler Reflux bereits in der Vorgeschichte diagnostiziert worden. Bei dem Patienten 82 wurde beim behandelnden Pädiater im Rahmen der U3-Vorsorgeuntersuchung ein auffälliger Ultraschall der Nieren angefertigt, woraufhin eine weitere Abklärung initiiert wurde. Bei Patient 172 findet sich in der Vorgeschichte bereits eine fieberhafte Harnwegsinfektion, der vesikoureterale Reflux konnte nach der ersten stationären Behandlung diagnostiziert werden.

Bei acht von neun Patienten, bei denen neonatal keine Sonographie der Nieren und Harnwege durchgeführt wurde, lag nach Abschluss der Diagnostik ein bislang nicht bekannter vesikoureteraler Reflux vor. Ein Reflux war erstgradig, drei waren zweitgradig und zwei waren drittgradig. Im Gegensatz zur Screening-Gruppe finden sich bei den neonatal nicht sonographisch untersuchten Kindern zwei mit einem Refluxgrad von IV sowie eines mit einem VUR Grad V.

Tabelle 32 listet die Anzahl der Patienten mit vesikoureteralem Reflux nochmals anhand der Ausprägung des Refluxes auf und differenziert, bei welchen Kindern neonatal eine sonographische Untersuchung erfolgte.

|  | <b>Refluxgrad nach Heikel und Parkkulainen</b> |          |          |          |          |
|--|--|----------|----------|----------|----------|
|  | I  | II       | III      | IV       | V        |
| Neonatal sonographisch untersuchte Patienten der Screening-Gruppe    | 5  | 3        | 3        |          |          |
| Neonatal sonogr. untersuchte Patienten der Non-Screening-Gruppe (U3) |  |          |          | 2        |          |
| Patienten ohne neonatale sonographische Untersuchung                 | 1  | 3        | 2        | 2        | 1        |
| <b>Gesamt</b>  | <b>6</b>                                       | <b>6</b> | <b>5</b> | <b>4</b> | <b>1</b> |

**Tabelle 32:** Vesikoureterale Refluxgrade von 22 Patienten in Gegenüberstellung, ob eine neonatale sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege erfolgte

Im Anschluss an die antibiotische Behandlung der Harnwegsinfektion wurden 4 der 22 Patienten mit VUR operativ mit einer Antirefluxplastik versorgt. Bei diesen Kindern bestand einmalig ein zweitgradiger, zweimalig ein viertgradiger sowie einmalig ein fünftgradiger Reflux.

Von den 22 Patienten mit vesikoureteralem Reflux wurden 14 Kinder mit einer kontinuierlichen oralen antibiotischen Reinfektionsprophylaxe aus der stationären Behandlung entlassen. Es wurde 5 Patienten Cefaclor und 9 Patienten Trimethoprim verordnet. Die 4 Patienten, die im Verlauf operativ behandelt wurden, erhielten lediglich eine Infektionsprophylaxe bis zum Operationszeitpunkt und wurden daher bei obiger Aufstellung der Kinder mit Dauerprophylaxe nicht eingeschlossen.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Akute Harnwegsinfektion**

#### **4.1.1 Epidemiologie und Patientenkollektiv**

Eine Infektion der Nieren und Harnwege ist eine der häufigsten bakteriellen Erkrankungen des Säuglings- und Kleinkindesalters. Es wird angenommen, dass bis zu 5 % aller fieberhaften Erkrankungen im Kleinkindesalter eine Infektion des Urogenitaltraktes zugrunde liegt [23]. Etwa 3-4 % aller Knaben und 2 % aller Mädchen machen bereits im ersten Lebensjahr mindestens eine Bakteriurie durch [42]. Zu einer manifesten Harnwegsinfektion kommt es während der Kindheit bei 1-2 % aller Knaben und bei 3-5 % der Mädchen [5, 58]. Die männliche Dominanz des Auftretens einer Infektion des Harntraktes besteht nur während der ersten Lebensmonate und wird danach von der weiblichen Inzidenz mit einem Verhältnis von bis zu 10:1 abgelöst [5]. Bei der Auswertung der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls, dass in der Altersgruppe bis zum 3. Lebensmonat die Knaben deutlich überwogen (81,5 %), im Alter zwischen dem 4. und dem 6. Lebensmonat Knaben nur noch einen Anteil von 58 % bildeten, und ab dem 7. Lebensmonat die Mädchen deutlich häufiger an einer Harnwegsinfektion erkrankten (in der Altersgruppe zwischen dem 7. und dem 24. Lebensmonat 63,4 % Mädchen).

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 180 Patienten retrospektiv erfasst, die in einem Zeitraum von 3 Jahren in einer von vier Kinderkliniken in der Rhein-Main-Region aufgrund einer fieberhaften Harnwegsinfektion stationär behandelt wurden. Es handelt sich um 97 Knaben und 83 Mädchen. Das jüngste Kind war zum Erkrankungszeitpunkt 1 Woche alt, das älteste 24 Monate. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 7,9 Monaten. Achtzig Prozent aller Patienten waren jünger als 12 Monate, nahezu 50 % der Patienten jünger als 6 Monate. Die Infektionshäufung im ersten Lebensjahr konnte bereits in anderen Studien beschrieben werden [42, 58]. Besonders gefährdet, an einer Infektion der Nieren und Harnwege zu erkranken, sind Neugeborene. Die Symptomatik der Erkrankung ist in diesem Alter uncharakteristisch. Zudem findet sich für

Neugeborene in der Literatur ein Risiko von bis zu 30 %, im Rahmen einer bakteriellen Harnwegsinfektion einen septischen Krankheitsverlauf zu nehmen [16]. In unserer Auswertung konnte bei 4 Patienten (Alter 1-3 Monate) sowohl in der Urinkultur als auch in der Blutkultur *Escherichia coli* nachgewiesen werden (= 2,2 % des Gesamtkollektiv bzw. 4,6 % aller Patienten jünger als 6 Monate (n=87)). Es handelte sich somit um eine bakteriologisch bestätigte Bakteriämie. Bei dem Großteil der Patienten mit Erkrankung im ersten Lebensmonat konnte trotz eines klinisch septischen Krankheitsverlaufes kein Keim in der Blutkultur nachgewiesen werden.

Die 180 Patienten dieser Studie wurden in vier Kinderkliniken der Rhein-Main-Region stationär behandelt. Insgesamt ergaben sich 1812 Behandlungstage, die kürzeste Behandlung dauerte 2 Tage, die längste 30 Tage, der Mittelwert lag bei 9,87 Tagen. 88 % der Patienten wurden zumindest 7 Tage, 57 % zumindest 10 Tage und 49,4 % zumindest 11 Tage stationär behandelt. Signifikante Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den einzelnen Kliniken zeigten sich nicht.

Bemerkenswert war die Analyse der Verdachtsdiagnosen, die zur stationären Behandlung führten: Initial wurden lediglich 29,4 % der Patienten (Rang 2) mit der Aufnahme-diagnose einer Harnwegsinfektion hospitalisiert. Die häufigste initiale Diagnose stellte ein hochfieberhafter Infekt unklarer Genese bei insgesamt 40,6 % der Kinder dar. Weitere häufige Aufnahmediagnosen waren Fieberkrämpfe (14,4 %), Sepsis (6,1 %) und Meningitis (2,2 %).

#### **4.1.2 Anamnesezeiten**

Allgemein bekannt ist, dass die Symptomatik einer Harnwegsinfektion um so unspezifischer ist, je jünger die Patienten sind. In verschiedenen Studien konnte aufgezeigt werden, dass jedoch gerade den fieberhaften Harnwegsinfektionen bei Neonaten, Säuglingen und Kleinkindern eine besondere Rolle bei der Entstehung von Nierenparenchymnarben zukommt [25, 55, 58]. In der Literatur herrscht zudem die Meinung, dass insbesondere bei jüngeren Kindern eine Harnwegsinfektion nicht oder nur verspätet erkannt

wird [44]. In einer Studie von Bachmann aus dem Jahr 1990 konnte bei keinem Patienten die Diagnose innerhalb der ersten 48 Stunden gestellt werden [5]. Dass Neugeborene und Säuglinge verspätet diagnostiziert werden, können wir aufgrund der Ergebnisse unserer Auswertung nicht nachempfinden. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde die Diagnose einer fieberhaften Harnwegsinfektion im Mittel nach 2,43 Tagen gestellt. Innerhalb der ersten 3 Tage konnten 83 %, innerhalb der ersten 4 Tage 93 % der Diagnosen gestellt werden. Bei den Patienten, bei denen eine Nierenerkrankung bereits bekannt war, sei es aufgrund neonataler sonographischer Untersuchungen oder einer zuvor stattgefundenen Harnwegsinfektion, wurden 91,7 % der Diagnosen innerhalb der ersten drei Tage gestellt. Der Mittelwert betrug in dieser Gruppe 2,33 Tage, zeigte sich jedoch im Vergleich zu den Kindern ohne bekannte urogenitale Erkrankung als nicht statistisch signifikant verbessert. Es kann lediglich von einer Tendenz gesprochen werden. Bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass insbesondere bei den Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr die Diagnose in der Regel sehr viel schneller gestellt wurde, als bei Patienten jenseits des 7. Lebensmonats. Bei den Neugeborenen wurde keine der Diagnosen nach dem dritten Krankheitstag gestellt (n=31), 90,3 % der Diagnosestellungen erfolgten innerhalb der ersten beiden Tage.

#### **4.1.3 Entzündungs- und Laborparameter**

Bezüglich der Höhe der Körpertemperatur konnten wir die bereits vorliegenden Studienergebnisse bestätigen. Eine Beteiligung des Nierenparenchyms im Sinne einer akuten Pyelonephritis gilt unter anderem als wahrscheinlich bei einer Körpertemperatur von über 38,5°C [25, 30, 42, 52]. Bei den in dieser Studie analysierten 180 Patienten betrug die durchschnittliche Körpertemperatur bei stationärer Aufnahme 39,4°C. Es zeigte sich eine zum Teil altersabhängige Spannweite von 36,0°C bis 41,7°C. Das Verhältnis von Fieberhöhe und Patientenalter zeigte keine signifikante Korrelation ( $r=0,4$ ).

Es ist bekannt, dass in der Neonatalzeit eine Pyelonephritis ohne febrile Körpertemperaturen verlaufen kann [5, 30]. Das konnte bei der Auswertung dieser Studie ebenfalls bestätigt werden. Vor allem sehr junge Säuglinge entwickelten wie Neugeborene selte-

ner hohes Fieber. Bei den untersuchten Patienten unseres Kollektivs mit einem Alter von weniger als 5 Wochen betrug die mittlere Körpertemperatur lediglich 38,5°C. Bei 22,6 % der Säuglinge vor Vollendung des 4. Lebensmonats lag die Temperatur unter 38°C. Die Höhe der Körpertemperatur zeigte mit  $r=0,33$  keine signifikante Korrelation mit dem Wert des C-reaktiven-Protein.

Ein stark erhöhter Wert des C-reaktiven Protein in der Laboranalyse gilt als Hinweis für eine ausgeprägte bakterielle Entzündungsreaktion. Bei den 180 ausgewerteten Patienten fanden sich CRP-Werte zwischen 0,1 mg/dl und 38,29 mg/dl. Der mittlere CRP-Wert betrug 9,65 mg/dl. Es zeigte sich, dass der CRP-Wert weder vom Alter des Patienten noch von der Anzahl der Erkrankungstage abhängig war. Sowohl bei Säuglingen wie auch bei älteren Kleinkindern fand sich eine weite Streuung zwischen altersnormalen und hochpathologischen Werten. Der höchste dokumentierte CRP-Wert mit 38,29 mg/dl wurde bei einem 4 Wochen alten männlichen Neugeborenen bestimmt.

Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die Analyse der Gesamtleukozyten im Blut. Diese zeigte keine signifikante Korrelation zu Alter des Patienten oder Anamnesezeit. Es fanden sich Werte zwischen 7,5 Mrd./l und 38,9 Mrd./l. Der Mittelwert lag bei 17,61 Mrd./l. Eine Leukozytopenie entwickelte keiner der 180 Patienten unseres Kollektivs.

Die Auswertung der Thrombozyten erbrachte weder eine starke Korrelation zum Alter des Patienten noch zur Höhe des CRP, der Gesamtleukozyten oder der Anamnesezeit. Der Maximalwert lag bei 1145 Mrd./l Thrombozyten. Keiner der 172 Patienten mit dokumentierten Thrombozytenwerten zeigte initial oder im Verlauf eine relevante Thrombozytopenie.

#### 4.1.4 Urinbefunde

In sämtlicher aktueller Literatur wird konsequent eine saubere Urinentnahmetechnik sowie die unverzügliche Analyse der gewonnenen Urinprobe zur Diagnose einer Harntraktinfektion gefordert. Die am häufigsten verwendete Methode zur Harngewinnung bei Säuglingen und Kleinkindern ist aufgrund ihrer problemlosen und schnellen Durchführbarkeit das Auffangen mittels Urinbeutel. Diese Probengewinnung ist jedoch äußerst unzuverlässig. Dadurch, dass die umgebenden anogenitalen Regionen regelmäßig keimbesiedelt sind, kann das Ergebnis einer Beutelurinuntersuchung lediglich bei einem negativem Befund zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion zuverlässig verwendet werden. Auffällige per Auffangbeutel gewonnene Urinbefunde sollten durch andere Uringewinnungsmethoden bestätigt resp. verworfen werden. Als diagnostisch besser geeignet gilt im allgemeinen der Mittelstrahlurin älterer Kinder, der Katheterurin sowie der durch suprapubische Harnblasenpunktion gewonnene Urin. Als „Goldstandard“ wird nahezu ausnahmslos die Harngewinnung mittels suprapubischer Blasenpunktion angesehen [25, 42, 44].

In der Auswertung des Patientenkollektivs der untersuchten 180 Kinder zeigte sich, wie sehr sich allgemein anerkannte Forderungen und angewandte Praxis unterscheiden. Da bei insgesamt 22 Patienten keine Angaben über die Urinentnahmetechnik in der Krankenakte dokumentiert waren, kann sich die Auswertung der Entnahmetechniken der Urinproben lediglich auf eine Anzahl von 158 Patienten beziehen. Bei lediglich 33 Kindern, das entspricht 20,9 % des Kollektivs (bei  $n = 158$ ), wurde eine suprapubische Blasenpunktion zur Uringewinnung durchgeführt. Lediglich in einer Klinik wurde ein einziger Urin mittels transurethraler Katheterisierung entnommen. Somit wurden lediglich 21,5 % der Urinproben ( $n = 158$ ) nach derzeit vorherrschender Lehrmeinung regelrecht entnommen. Der Grossteil der entnommenen Proben wurde mit 76,6 % alleine mittels Auffangbeutel gewonnen. Die 3 durch Spontanuriningewinnung entnommenen Proben sind bei einem Patientenalter von höchstens 24 Monaten als unzuverlässig zu bewerten. Zusammenfassend betrachtet wurden somit drei von vier Urinproben entgegen den allgemein anerkannten Empfehlungen mit unsicherer Entnahmetechnik gewonnen. Im



Vergleich dazu erbrachte eine schwedische Studie aus dem Jahr 1999 immerhin eine Quote von 50 % optimaler Urinentnahmen [21].

Dass die Entnahmetechnik von Urinproben sehr stark von klinikinternen Verfahren abhängig ist, zeigte die Analyse der Methodik der Harngewinnung in Abhängigkeit der behandelnden Kliniken. Lediglich in Klinik 3 wurden suprapubische Blasenpunktionen durchgeführt. Dort wurden 33 von 58 Urinproben, entsprechend 57 %, durch Blasenpunktion gewonnen. In Klinik 2 wurde ein Urin mittels Katheterisierung gewonnen. In Klinik 1 wurden sämtliche Proben per Auffangbeutel gewonnen. In Klinik 4 ist bei einer dokumentierten Urinentnahme mittels Auffangbeutel und 13 fehlenden Angaben eine Auswertung nicht möglich.

Eine Leukozyturie mit mehr als 10 Zellen pro  $\text{mm}^3$  Urin ist bei regelrecht entnommener Urinprobe Hinweis für eine Infektion der Harnorgane. Als sicher pathologisch wird in der Literatur ein Wert von  $\geq 50$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  Urin bei optimaler Urinentnahmetechnik angenommen [44]. Bei einer Nierenparenchyhbeteiligung findet sich in der Regel eine signifikante Leukozyturie. Das Fehlen einer Leukozyturie schließt indes eine urogenitale Infektion nicht sicher aus. Bei den Patienten der vorliegenden Studie zeigte sich bei über 84 % der Patienten eine Leukozyturie von zumindest 250 Zellen/ $\mu\text{l}$  Urin, in 68 % von 500 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  Urin. Vier Patienten wiesen lediglich 10 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  Urin auf. Jeder dieser 4 Patienten zeigte eine signifikante Bakteriurie. Eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Leukozyturie und des CRP, der Gesamtleukozyten, des Patientenalters oder der Anamnesezeit bestand nicht.

Eine positive Nitritreaktion bei regelrecht entnommener und unverzüglich analysierter Urinprobe spricht nahezu eindeutig für eine Infektion der Harnwege mit gramnegativen Keimen [5, 63]. Ein negativer Nitrittest jedoch schließt eine Harnwegsinfektion nicht sicher aus. Nicht zur Nitritbildung befähigte Keime, zu niedrige Keimzahlen, nicht ausreichend vorhandenes Urinnitrat oder eine zu kurze Verweilzeit des Urin in der Blase können in Bezug auf die Sensitivität falsch-negative Ergebnisse hervorrufen. Bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv konnte bei 72 Kindern, entsprechend

40 %, ein positives Nitrit-Ergebnis erfasst werden. Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind somit in etwa mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichbar. Die Gesamtsensitivität einer positiven Nitritreaktion im Urin bei Harnwegsinfektion wird angegeben mit zwischen 40 % und 80 % [1, 57, 61]. Die Sensitivität des Tests bei Säuglingen und Kleinkindern wird aufgrund häufiger Miktionen weitaus niedriger angegeben mit 30-50 % [52]. Die Spezifität liegt mit 70-90 % deutlich höher. Bei Mädchen jenseits des Kleinkindesalter beträgt die Spezifität sogar bis zu 98 % [30, 52].

Begleitend bei einer Harnwegsinfektion findet sich nicht selten eine Hämaturie. Der Nachweis von Erythrozyten im Urin hat jedoch weder eine hohe Sensitivität noch Spezifität, sollte aber dennoch insbesondere bei Neugeborenen und Knaben an eine Harnwegsinfektion denken lassen. Da eine Mikrohämaturie nach den meisten suprapubischen Blasenpunktionen beobachtet wird, ist die Beurteilung einer Hämaturie nach diagnostischer Blasenpunktion nicht sinnvoll. Von hiesiger Auswertung ausgeschlossen wurden 33 Patientenerine, die per Punktion gewonnen wurden (26 davon zeigten eine Hämaturie, entsprechend 79 %). In dem verbleibenden Patientenkollektiv (n= 147) gelang der Nachweis einer Mikrohämaturie bei 114 Kindern (= 63 %). In einer klinischen Studie von 1995 zeigte der Nachweis von Blut im Urin zur Diagnose einer Harnwegsinfektion eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 50 % [61].

#### 4.1.5 Bakteriologie

Zu den häufigsten Erregern von Infektionen der Nieren und Harnwege gehören zweifelsfrei *Escherichia coli* Bakterien. Ihr prozentualer Anteil am Keimspektrum der Harnwegsinfektionserreger wird in der Literatur mit 60 % bis 90 % angegeben [5, 18, 25, 42, 44, 50 ].

Bei jedem Patienten der vorliegenden Studie wurde während der stationären Behandlung zumindest eine Urinkultur entnommen. Sämtliche folgenden Auswertungen beziehen sich auf die initial entnommenen Urinproben. Bei insgesamt 159 Patienten, entsprechend 88,3 %, konnte ein Keimnachweis erbracht werden. 14 der 21 Patienten mit sterilem Urin waren bereits vor stationärer Aufnahme mit einem oral applizierten Antibiotikum behandelt. Bei den übrigen 7 Kindern lag die klinische Symptomatik einer Harnwegsinfektion und zumindest ein weiterer Befund vor (vgl. 2.2).

Die Ergebnisse unserer Erregeranalyse decken sich mit den in anderen Publikationen beobachteten Häufigkeiten. In den Monokulturen (n = 144) fanden sich 85 % *E. coli*, 4,9 % Enterokokken, 3,5 % *Proteus*, 2,8 % Pseudomonaden, 1,4 % Klebsiellen, 1,4 % Enterobacteriaceae sowie jeweils einmalig *Escherichia hermannii* und koagulasenegative Staphylokokken. *Escherichia coli* stellte somit auch bei unserem Patientenkollektiv den häufigsten Harnwegsinfektionserreger dar.

Bei der Analyse der in Monokultur nachgewiesenen Erreger bei Patienten mit einem Alter von  $\leq 3$  Monaten zeigte sich eine diskrete Verschiebung zu *E. coli* mit verminderterem Vorkommen anderer Keime (n = 48): *E. coli* 91,7 %, Enterokokken, Enterobacteriaceae sowie *Pseudomonas* jeweils 2,1 %.

In der Differenzierung der Erreger bei Patienten mit Harnwegsanomalien zeigten sich jedoch Abweichungen zu den o.g. Häufigkeiten. Andere Keime als *E. coli* bekamen ein stärkeres Gewicht; Enterokokken und Pseudomonaden zeigten eine vermehrte Bedeutung. Betrachtet wurden erneut lediglich die Monokulturen (n = 30). Häufigster Erreger war *E. coli* (77 %) gefolgt von Enterokokken (10 %), *Pseudomonas* (6,7 %) und *Proteus*

(3,3 %). Diese Ergebnisse korrelieren mit Beobachtungen von Jodal et al. [30] und zudem mit Ergebnissen einer Studie von Jantunen et al., bei der neben weiteren Parametern als ein wichtiger prädiktiver Wert für das Vorliegen einer Harntraktanomalie bei Kindern mit Pyelonephritis der Nachweis von anderen Erregern als E. coli beschrieben wurde [29].

Um eine Infektion der Nieren und Harnwege initial möglichst zielsicher antibiotisch behandeln zu können, ist es nicht nur wichtig, die häufigsten Krankheitserreger zu bedenken, sondern zudem eine möglichst genaue Vorhersage über die Rate an resistenten Keimen machen zu können. Die Urinkulturen der Kinder mit fieberhafter Harnwegsinfektion dieser Studie wurden aus diesem Grund nicht nur nach der Art der Erreger ausgewertet, sondern es wurde darüber hinaus eine aktuelle Resistenzlage für die Rhein-Main-Region erstellt. Zunächst wurden lediglich die Urinkulturen betrachtet, in denen sich ein Keim in Monokultur nachweisen ließ. Die detaillierten Angaben zu den getesteten Antibiotika sind aus den Tabellen 9 bis 15 zu entnehmen. Im folgenden sollen zunächst die Resistenzlagen der drei in unserer Auswertung am häufigsten aufgetretenen Erreger angeführt werden: Escherichia coli, Enterokokken und Proteus. Escherichia coli zeigte eine Resistenzrate von nahezu 60 % gegenüber Aminopenicillinen und somit dem in der kinderärztlichen Praxis sehr häufig eingesetzten Amoxicillin. Gegen Trimethoprim waren immerhin noch  $\frac{1}{4}$  der Keime resistent. Hohe Sensibilitätsraten zeigten sich bei Cephalosporinen. Bei Cefaclor zeigten sich noch 13,9 % resistente Keime, bei den Cephalosporinen der II. bzw. III. Generation noch lediglich 5,7 % bzw. 1,6 %. Cephalosporine der dritten Generation zeigten mit 98,4 % die höchste Sensibilitätsrate aller getesteten Antibiotika. Enterokokken zeigten im Gegensatz zu E. coli eine breite Resistenz gegenüber Cephalosporinen (Ceph. I. Gen. 85,7 %, II. Gen. 100 %, III. Gen. 57,1 %). Auf Aminopenicilline hingegen waren alle 7 in den Urinkulturen isolierten Bakterienstämme in vitro sensibel, Trimethoprim erreichte 6 von 7 Keimen. Proteus war insgesamt gut zu behandeln. Die höchste Resistenzrate lag vor gegen Nitrofurantoin (60 %), gefolgt mit jeweils 20 % Resistenzraten von Cephalosporinen der I. Generation, Aminopenicillinen, Trimethoprim und Acylaminopenicillinen. Keine resistenten Stämme zeigten sich gegen Cephalosporine sowohl der zweiten als auch der dritten Generation.

Für eine kalkulierte initiale antibiotische Behandlung ist jedoch darüber hinaus interessant zu wissen, welche Gesamtresistenzlage aller Urinkeime für die jeweiligen antibiotischen Substanzen vorliegt, da der Keimnachweis bei Einleiten der Therapie nicht vorliegt. Bei der Betrachtung des Gesamtresistenzspektrum aller in Monokultur isolierten Bakterienstämme ergab sich die in Tabelle 9 aufgeführte Verteilung. Die häufigsten Resistenzen lagen vor gegen Aminopenicilline mit 57,6 %. Die zweithäufigsten Resistenzraten bestanden gegenüber Acylaminopenicillinen mit 39,6 %, gefolgt von Trimethoprim mit 26,4 %. Trimethoprim, das sehr häufig als Antibiotikum der ersten Wahl zur kalkulierten ambulanten Behandlung von Harnwegsinfektionen verwendet wird, steht somit an dritter Stelle der Resistenzrangliste. In anderen publizierten Analysen wurden lediglich Resistenzraten gegenüber Trimethoprim von 11 % (bei einem italienischen Kollektiv [18]) bzw. 20 % [25] beschrieben. Es scheint also zuverlässiger zu sein, für eine orale Behandlung einer Harnwegsinfektion als kalkuliertes Antibiotikum anstelle von Trimethoprim ein Cephalosporin zu verwenden. Sehr wenige resistente Keime zeigten sich in unserer Auswertung gegen Cephalosporine der zweiten bzw. dritten Generation. Hier lagen Resistenzraten von lediglich 13,9 % bzw. 5,6 % vor. Die höchste Sensibilitätsrate der getesteten Antibiotika auf die Gesamtheit der in Monokultur nachgewiesenen Keime zeigten Aminoglycoside mit einer Resistenzrate von lediglich 4,2 %.

Die Betrachtung der Gesamtresistenzlage aller in den Urinkulturen nachgewiesenen Keime lässt sich aus Graphik 13 entnehmen. Es zeigte sich eine diskrete durch das Vorhandensein mehrerer Keime in einer Urinkultur erklärbare vermehrte Resistenzquote gegenüber Substanzen aller Stoffgruppen. Die Rangfolge der häufigsten Resistenzraten wurde nicht beeinflusst (Aminopenicilline → Acylaminopenicilline → Trimethoprim → Cephalosporine der I. Generation → Ceph. II. Gen. → Ceph. III. Gen).

Bei 73,9 % der Patienten wurde eine Blutkultur entnommen, davon waren 89,5 % steril. Lediglich bei 14 Kulturen zeigte sich ein bakterielles Wachstum. Zehn dieser Kulturen müssen jedoch als kontaminiert betrachtet werden. Bei der einzigen Blutkultur, in der Enterokokken nachweisbar waren, zeigte sich in der Urinkultur ein Proteusstamm, die pathogene Relevanz bleibt in diesem Fall offen.

Es findet sich somit bei lediglich 4 Patienten (entsprechend 2,2 % des Gesamtkollektivs bzw. 3 % der Patienten mit entnommener Blutkultur) eine laborchemisch nachweisbare Bakteriämie. Unsere Daten liegen damit deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten für positive Blutkulturen von bis zu 30 % [5, 16, 52]. Es handelte sich jedoch entsprechend den in der Literatur zu findenden Angaben einer vermehrten Häufigkeit positiver Blutkulturen bei Neugeborenen und Säuglingen bei unserem Kollektiv ausschließlich um Säuglinge, die jünger waren als 4 Monate. Korrelierend mit einer finnischen Studie von Honkinen et al. aus dem Jahr 2000 [27] zeigte sich bei unseren 4 Patienten mit positiver Blutkultur ein im Mittel deutlich erhöhter CRP-Wert (20,2 mg/dl vs. 9,65 mg/dl im Gesamtkollektivmittel). Eine erhöhte Rate von Nieren- bzw. Harnwegsanomalien bei den Kindern mit positiver Blutkultur, wie von Honkinen et al. beschrieben, konnten wir in unserem Patientengut nicht beobachten.

Vier Kinder des Patientenkollektivs waren bereits wegen einer bekannten Erkrankung der Nieren und ableitenden Harnwege mit einer kontinuierlichen antibiotischen Infektionsprophylaxe behandelt worden. Von den in Frage kommenden Medikamenten wurde lediglich Trimethoprim verwendet. Zwei Patienten wiesen einen bekannten vesikoureteralen Reflux auf, ein Kind wurde bereits wegen einer Ureterabgangsstenose mit einer Nierenbeckenplastik versorgt. Das vierte Kind war bereits in der Vorgeschichte an einer Harnwegsinfektion erkrankt. Bei dreien dieser Kinder wurde bereits neonatal ein auffälliger sonographischer Befund erhoben.

Bei einer Harnwegsinfektion unter antibiotischer Prophylaxe muss bei einer initialen kalkulierten Therapie auch insbesondere an Problemkeime gedacht werden. Bei den vier Durchbruchinfektionen war bei einem Kind, das bereits vor der stationären Aufnahme ein orales Cephalosporin der I. Generation eingenommen hatte die Urinkultur steril. Die Urinkulturen der anderen drei Patienten wiesen jeweils multiresistente Bakterienstämme auf: Zweimalig Enterokokken sowie einmalig Pseudomonas.

#### 4.1.6 Antibiotische Therapie

Von den 180 Patienten dieser Studie wurden lediglich 6 Patienten initial mit einem oral applizierten Antibiotikum behandelt (3malig Cefaclor, 3malig Trimethoprim). Über das verwendete Antibiotikum eines weiteren Patienten lagen in der Patientenakte keine Angaben vor. Bei den initial parenteral applizierten Antibiotika wurden in 77,8 % der Fälle Cephalosporine der zweiten bzw. dritten Generation in Monotherapie verwendet. Eine Kombinationstherapie mit zwei Antibiotika wurde bei 16,1 % der Patienten und eine Dreifachkombination in lediglich 5 Fällen (entsprechend 2,8 %) angewandt.

Obwohl in den letzten Jahren neue Studien über die Inzidenz von Nierennarben in Abhängigkeit des Behandlungsregimes veröffentlicht wurden, besteht derzeit weder Einigkeit über die Applikationsform noch über die Dauer einer antibiotischen Therapie bei fieberhafter Harnwegsinfektion im Kindesalter. Eine 2001 veröffentlichte Studie von Levtchenko et al. zeigte, bei allerdings kleinem Patientenkollektiv, keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer siebentägigen im Vergleich zu einer dreitägigen intravenösen antibiotischen Therapie mit jeweils oraler Nachbehandlung [39]. Eine weitere Studie von Benador et al. zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung von Nierenparenchymnarben in Gegenüberstellung einer 10tägigen und einer 3tägigen intravenösen Behandlung mit oraler Nachbehandlung bis zu einer Gesamttherapiedauer von 15 Tagen [7]. In einer 1999 veröffentlichten Studie von Hoberman et al. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Sterilität des Urin, Zeitspanne bis zur vollständigen Entfieberung, Inzidenz einer Reinfektion oder der Entwicklung von Nierenparenchymnarben im Vergleich zwischen einer initialen 3tägigen parenteralen mit oraler antibiotischer Nachbehandlung und einer bereits initialen oralen Behandlung mit einer Gesamtbehandlungszeit von jeweils 14 Tagen [24].

In den vier an dieser Studie beteiligten Kinderkliniken der Rhein-Main-Region fand sich ebenfalls kein einheitliches therapeutisches Konzept. Von den 6 Patienten, die bereits initial mit einem oral applizierten Antibiotikum behandelt wurden, betrug die dokumentierte Gesamtbehandlungszeit zwischen 4 und 14 Tagen. Ungeachtet der obigen Studien wurden insgesamt 96,1 % der Patienten initial intravenös behandelt. Die mittlere

re Behandlungszeit lag bei 9,61 Tagen, 95 % der Patienten wurden zumindest 7 Tage und zwei Drittel der Patienten zumindest 10 Tage parenteral behandelt. Über die Dauer der oralen Nachbehandlung lässt sich aufgrund unvollständiger Dokumentation in den Patientenakten keine verlässliche Aussage treffen.

Von besonderem Interesse für die therapeutische Qualitätssicherung ist die Untersuchung, ob sich der im Verlauf aus dem Urin isolierte Keim in der Resistenztestung auf das initial kalkuliert verwendete Antibiotikum als sensibel erweist. Eine sensible Reaktion *in vitro* zeigten 87 % der isolierten Bakterienstämme ( $n = 156$ ). Bei acht der 29 mit einer Kombination zweier Antibiotika behandelten Patienten lag eine Teilresistenz gegen eine der beiden verwendeten Substanzen vor. Lediglich bei 13 % der Patienten ( $n = 20$ ) lag eine vollständige Resistenz des harnwegsinfektionsauslösenden Keimes vor. Es handelte sich hierbei um 14 Monokulturen mit dreimalig *E. coli*, 8malig Enterokokken, 2malig *Pseudomonas* sowie einmalig Enterobakter. Die resistenten *E. coli* Stämme zeigten eine Sensibilität für Cephalosporine der dritten Generation. Sämtliche Enterokokkenstämme hätten mit Aminopenicillinen behandelt werden können. Bei weiteren 6 Urinkulturen lag ein mikrobielles Mischwachstum vor (vgl. Tabelle 17).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde weiterhin untersucht, ob eine Erhöhung der Sensibilitätsrate der identifizierten Urinkeime durch eine initiale antibiotische Kombinationstherapie hätte erreicht werden können. Da sich in der Auswertung zeigte, dass insgesamt niedrige Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen der III. Generation vorlagen, wurden diese Zahlen als Referenzwerte verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass die primäre Kombination zweier antibiotischer Substanzen keine signifikant höhere *in vitro* Ansprechrate erzielt hätte. Eine generelle antibiotische Kombinationsbehandlung vor Erhalt der Erregerbestimmung und der Resistenztestung scheint somit keine wesentlichen Vorteile zu erbringen. Von verschiedenen Autoren [5, 25] wird eine Kombinationstherapie bei Neugeborenen und jungen Säuglingen vor dem vollendeten 3. Lebensmonat empfohlen. In unserer Auswertung zeigte sich jedoch, dass in diesem Alter insbesondere *Escherichia coli* (86,3 %, vgl. Tabelle 8) als ursächlicher Keim in Betracht kam, der in der Resistenztestung (vgl. Tabelle 10) eine Sensibilität gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation von 98,4 % aufwies.



Eine initiale antibiotische Kombinationstherapie scheint jedoch bei Patienten mit Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege sinnvoll. Ebenfalls bei denjenigen Patienten, die unter einer antibiotischen Infektionsprophylaxe stehen. Hierbei muss insbesondere an ein breiteres Erregerspektrum gedacht werden (vgl. Tabelle 7). Bei den Kindern des untersuchten Patientenkollektivs, die eine angeborene Anomalie der Nieren und Harnwege aufwiesen, war *E. coli* lediglich bei 65,8 % der Patienten der Harnwegsinfektionserreger.

## 4.1.7 Apparative Untersuchungen

### 4.1.7.1 Sonographische Diagnostik

Im Rahmen der stationären Behandlung der Patienten des in der vorliegenden Studie untersuchten Patientenkollektivs wurde bei 177 Kindern, entsprechend 98,3 %, eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt. Aufgrund der mittlerweile ubiquitären Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten ist bei jedem Verdacht auf eine Pyelonephritis bzw. jeder gesicherten Harnwegsinfektion eine sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege zu fordern. Ein sonographischer Normalbefund schließt zwar eine Mitbeteiligung des Nierenparenchyms an der Infektion nicht sicher aus. Ein auffälliger Befund jedoch kann zum einen die Verdachtsdiagnose einer Harnwegsinfektion bis zum Erhalt der entnommenen Urinkultur stärken, zum anderen Anlass zu weiterführenden Untersuchungen geben. Als sonographische Zeichen für das Vorliegen einer Nierenparenchymbeteiligung sind gemeinhin anerkannt eine Vergrößerung der Nieren (bezogen auf den körperrgewichtbezogenen Mittelwert), eine verminderte oder aufgehobene Abgrenzung von Nierenrinde gegenüber dem Nierenmark, eine Echogenitätserhöhung des Nierenparenchyms, eine deutlich verdickt darzustellende Pyelonwand sowie flottierende Reflexe im Nierenbeckenkelchsystem [13, 14, 53]. In einer Studie von Jantunen et al. aus dem Jahr 2001 wurde zudem beschrieben, dass ein abnormer Ultraschall der Nieren während der akuten Infektionsphase einen Risikofaktor für das Vorhandensein von Harnwegsanomalien darstellt [29].

In einer aktuellen Studie von Hoberman et al. zeigte die Sonographie der Nieren während der Akutphase in 88 Prozent der Fälle (n=309) keinen auffälligen Befund [22]. Hingegen waren in einer Studie von Lavocat et al. aus dem Jahre 1997 in 45 % der Fälle (n=55) auffällige sonographische Befunde zu erheben [37]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 177 der 180 Patienten eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege während der akuten Erkrankungsphase durchgeführt. Bei 120 von 177 Patienten, entsprechend 67,8 %, zeigte sich in der Akutphase ein auffälliger Befund: Bei 15 Kindern (= 12,5 %) eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems, bei 71 Kindern (= 59,2 %) isolierte sonographische Zeichen für eine Parenchymbeteiligung und bei 34 Patien-

ten (= 28,3 %) sowohl eine Nierenhohlraumektasie als auch Hinweise auf eine Parenchymbeteiligung.

Es lag demnach bei 49 der sonographisch untersuchten Patienten (= 27,7 %) eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems vor (vgl. Tabelle 20). Werden die lediglich erstgradigen Erweiterungen als intermittierender infektassoziierter Zustand gedeutet, bleiben 16 Patienten (= 9 %) mit einer Nierenbeckenerweiterung von zumindest Grad 2 nach Hofmann. Neun Kinder (= 5,1 %) zeigten mit einer dritt- bzw. viertgradigen Nierenbeckenkelcherweiterung einen sicher pathologischen Befund. Lediglich bei 2 dieser Kinder war eine Anomalie der Harnorgane zuvor bekannt.

Bezüglich der sonographischen Infektionshinweise des Nierenparenchyms wurden von den verschiedenen Untersuchern der an der Studie beteiligten Kinderkliniken im wesentlichen einseitige Nierenvergrößerungen sowie Nierenparenchymechogenitätserhöhungen zumeist in Kombination mit einer verminderten kortikomedullären Differenzierung beschrieben. Isolierte Pyelonwandverdickungen oder Pyonephrosen wurden nicht dokumentiert. 102 der sonographisch untersuchten Kinder (= 58 %) zeigten auffällige Befunde im Sinne einer renalen Beteiligung an der Infektion. 37 Patienten (= 20,9 %) wiesen Echogenitätserhöhungen, 22 Patienten (= 12,4 %) eine einseitige Nierenvergrößerung und 43 Patienten (= 24,3 %) sowohl Parenchymveränderungen als auch eine einseitige Nierenvolumenzunahme auf.

Zusammenfassend zeigte sich somit bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv lediglich bei jedem dritten Kind mit gesicherter fieberhafter Harnwegsinfektion in der Akutphasesonographie ein unauffälliger Befund. Von 177 sonographisch untersuchten Kindern zeigten 28 % der Patienten eine Nierenhohlraumerweiterung von denen ca. 20 % als sicher pathologisch anzusehen sind. 58% der Patienten zeigten im Ultraschall Zeichen für eine renale Beteiligung an der Infektion. Diese Untersuchungsergebnisse korrelieren somit am ehesten mit den Daten, die von Lavocat et al. publiziert wurden. Den niedrigen Stellenwert, den Hoberman der Sonographie während der Akutphase einer fieberhaften Harnwegsinfektion zuspricht, können wir aufgrund unserer Auswertung nicht nachvollziehen.

#### 4.1.7.2 Miktionszysturographie

In Abhängigkeit vom Alter des Patienten, des Geschlechts sowie der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen unter Rücksichtnahme auf die erhobenen sonographischen Befunde wird im Anschluss an eine fieberhafte Harnwegsinfektion im Kindesalter eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Eine Miktionszysturographie wird durch die Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaften der pädiatrischen Nephrologie, der Kinderurologie sowie der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der Kinderchirurgie empfohlen, sofern der Verdacht auf einen vesikoureteralen Reflux besteht, bei Knaben der Verdacht auf das Vorhandensein von Harnröhrenklappen besteht sowie nach stattgefundenen fieberhaften Harnwegsinfektionen. In der Literatur wird eine Korrelation fieberhafter Harnwegsinfektionen mit dem Vorhandensein eines vesikoureteralen Refluxes von 30 % bis 50 % angegeben [18, 25, 42, 45, 47]. In unserem Kollektiv betrug diese Rate lediglich 12,2 %. Mädchen überwiegen in den Angaben der Literatur mit einem Verhältnis von 4:1. In einer aktuellen Studie von Hoberman et al. zeigten 39 % der untersuchten Kinder (n=309) bei denen eine Miktionszysturographie durchgeführt wurde (n=117) einen vesikoureteralen Reflux, 96 % dieser Kinder (n=112) hatten einen Refluxgrad von I bis III [22]. Es gibt viele Hinweise darauf, dass bei Vorhandensein eines VUR > Grad III ein deutlich erhöhtes Risiko besteht, im Rahmen einer fieberhaften Harnwegsinfektion Nierenparenchymnarben zu entwickeln [11, 19, 37, 46]. In einer Studie von Lavocat et al. korrelierte das Ausmaß des mittels statischer Nierenszintigraphie nach 6 Monaten diagnostizierten Nierenparenchymschadens mit dem Refluxgrad [37]. In Studien von Cascio et al. [11], Goldman et al. [19] sowie Nuutinen et al. [46] zeigten sich lediglich Nierennarben bei Patienten, bei denen ein Refluxgrad von  $\geq$  III vorlag. Dies beträfe aus dem Kollektiv der vorliegenden Studie 10 Patienten (entsprechend 5,6 % des Gesamtkollektiv). Weiterhin zeigten Patienten der obigen Studien bei vorliegendem hochgradigen vesikoureteralen Reflux eine signifikant erhöhte Rezidivrate für fieberhafte Harnwegsinfektionen [46]. In einer polnischen Studie von Krzemien et al. wird für die Patientengruppe mit hochgradigem vesikoureteralen Reflux eine Rezidivrate von 15,6 % angegeben [36].

Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurde ebenfalls analysiert, in wie vielen Fällen eine Miktionszysturographie durchgeführt wurde und welche Häufigkeit pathologischer Befunde bestand. Bei 100 der Patienten (= 55,6 %) wurde eine Miktionszysturographie durchgeführt. Bei zweien der nicht untersuchten Patienten lag ein bereits bekannter Reflux vor, so dass auf eine erneute Kontrolle verzichtet wurde. Diese beiden Kinder eingeschlossen, wiesen insgesamt 22 Patienten einen vesikoureteralen Reflux auf (entsprechend 12,2 % des Gesamtkollektiv (n=180) bzw. 22 % der miktionszysturographisch untersuchten Patienten (n=100)). Es handelte sich hauptsächlich um niedriggradige Refluxe, lediglich vier Refluxe Grad IV und ein Reflux Grad V wurden diagnostiziert. Die aus unserem Patientengut ermittelten Werte liegen somit deutlich unter den in der aktuellen Literatur angegebenen Quoten. Eine Mädchenwendigkeit zeigte sich in unserem Kollektiv nicht.

Insgesamt 49 Patienten des in der vorliegenden Studie untersuchten Kollektivs wiesen in der stationär durchgeführten Sonographie eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems auf. Ursächlich in Frage hierfür kämen ödematös bedingte passagere Abflussstörungen, eine Ureterabgangsstenose, eine Uretermündungsstenose oder ein vesikoureteraler Reflux. Lediglich bei 12 dieser 49 Patienten (= 24,5 %) zeigte sich nach Miktionszysturographie ein vesikoureteraler Reflux.

10 der 22 Patienten mit miktionszysturographisch nachgewiesenem vesikoureteralen Reflux zeigten in der Sonographie keine Nierenhohlraumerweiterungen (vgl. Tabelle 23). Von den 5 Kindern mit einem Reflux von Grad IV oder V war lediglich eines während der Akutphase sonographisch unauffällig. Trotz unauffälligem Ultraschallbefund kann ein vesikoureteraler Reflux vorliegen, in Einzelfällen sogar ein hochgradiger.

#### 4.1.7.3 Nierenszintigraphie

Eine Technetium-MAG-III-Nierenfunktionsszintigraphie wird zur Darstellung der seitengetrennten Nierenfunktion bzw. zur Diagnose resp. Ausschluss einer obstruktiven Uropathie durchgeführt. Als Indikation wird nach Auffassung der Konsensusgruppe der

pädiatrischen Nephrologie ein sonographisch deutlich erweitertes Nierenbeckenkelchsystem von  $> 12\text{mm}$  sowie morphologisch eine Erweiterung zumindest Grad II (modifiziert nach Hofmann [4]) angesehen. Bei den in unserer Studie analysierten Patienten wurde lediglich bei 11 Kindern (= 6,1 %) eine Nierenszintigraphie durchgeführt. Davon zeigten 7 Kinder (= 64 %) einen unauffälligen Befund, bei vier Kindern wurde eine Ureterabgangsstenose diagnostiziert. Berechnet man die beiden Patienten mit bekannter und daher nicht erneut szintigraphisch untersuchter subpelviner Stenose hinzu, lässt sich für unser Patientenkollektiv die Prävalenz einer Ureterabgangsstenose mit 2,8 % angeben.

Rechnet man zudem die Patienten mit prävesikaler Ureterstenose hinzu, lässt sich eine Anzahl von insgesamt 8 Patienten mit obstruktiver Uropathie ermitteln. Dies entspricht 3,3 % des Patientenkollektivs. Die Häufigkeit von Harnwegsobstruktionen bei Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen wird in der Literatur sehr variabel angegeben. Die Werte schwanken zwischen 1-9 % [27] und 15-25 % [25, 45].

Die Methode der Wahl zur Identifizierung von Nierenparenchymschäden nach abgelauener Pyelonephritis ist die Durchführung einer statischen DMSA-Szintigraphie. Diese Untersuchung ist deutlich sensitiver für die Diagnose von Nierenschäden als eine Computertomographie [34, 37]. Bei den in dieser Arbeit untersuchten 180 Kindern ist weder eine DMSA-Szintigraphie noch eine renale Computertomographie durchgeführt worden. Auch diagnostische Empfehlungen in dieser Hinsicht wurden in den Patientenakten nicht dokumentiert. Generell wird in der Bundesrepublik Deutschland, anders als in den USA, aufgrund der hohen Strahlenbelastung nur in Ausnahmefällen eine DMSA-Szintigraphie im Anschluss an eine fieberhafte Harnwegsinfektion durchgeführt, zumal sich hieraus keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. Insbesondere kurz nach der akuten Infektion zeigten sich in klinischen Studien eine große Anzahl von Nierennarben, die in Folgeuntersuchungen nach 6 Monaten nicht mehr nachzuweisen waren und als intermittierend infektassoziiert zu betrachten sind [6]. Eine Aussage über die Inzidenz von Parenchymnarben bei unserem Kollektiv ist somit nicht möglich.

#### 4.1.8 Postinfektiöse weiterführende Therapie

Eine postinfektiöse weiterführende Behandlung erhielten im wesentlichen jene Patienten, bei denen Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege diagnostiziert wurden. Einheitliche sonographische Kontrollempfehlungen ließen sich aus den Patientenakten nicht entnehmen.

Bei 6 Patienten (= 3,3 %) des Kollektivs wurde nach antibiotischer Therapiebeendigung der Harnwegsinfektion und abschließender Diagnostik eine operative Intervention durchgeführt. Zwei Patienten wurden bei Ureterabgangsstenose mit einer Nierenbeckenplastik versorgt, vier Patienten erhielten bei bestehendem vesikoureteralen Reflux eine Antirefluxplastik. Insgesamt wurde die Indikation zu einer operativen Therapie sehr zurückhaltend gestellt.

Um ein Harnwegsinfektionsrezidiv zu vermeiden, wird bei bestimmten Befundkonstellationen postinfektiös eine kontinuierliche orale antibiotische Reinfektionsprophylaxe empfohlen. Indikationen stellen nach den Leitlinien der Konsensusgruppe dar: Urethralklappen bis zur operativen Korrektur, Zustand nach Pyelonephritis bei Dilatation der oberen Harnwege, transurethraler Katheterismus, vesikoureteraler Reflux sowie ein primärer Megaureter [4]. Die Therapieentscheidung wird in der Regel individuell getroffen und ist zudem von klinikinternen Therapieschemata abhängig. Empfohlene Substanzen für eine Chemoprophylaxe sind Cephalosporine (in der Regel Cefaclor), Trimethoprim sowie Nitrofurantoin in jeweils einer abendlichen Einzeldosis. Bei den Patienten dieser Studie wurden 29 Kinder (= 16,1 %) nach Abschluss der antibiotischen Infektionstherapie mit einer Chemoprophylaxe behandelt. Fünf dieser Patienten erhielten die Prophylaxe lediglich bis zum geplanten Operationstermin. Somit wurden 24 Patienten (= 13,3 %) mit einer antibiotischen Dauerprophylaxe versorgt. Mit Ausnahme zweier Patienten mit erstem Pyelonephritisrezidiv bestand bei diesen Kindern eine Anomalie der Nieren und ableitenden Harnwege (vgl. Tabelle 24). Als Wirkstoffe wurden lediglich Cefaclor (8 Patienten = 33,3 %) und Trimethoprim (16 Patienten = 66,7 %) verordnet. Über die empfohlene Dauer der Prophylaxe fanden sich in den Patientenakten keine ausdrücklichen Empfehlungen.

Kontrovers diskutiert wird die Empfehlung, bei Kindern nach fieberhaften Harnwegsinfektionen bzw. mit Anomalien der Nieren und Harnwege regelmäßige Urinkontrollen mittels Streifentests durchzuführen. Zwar weisen die Teststreifen eine hohe Sensitivität auf, stellen jedoch lediglich eine Momentaufnahme dar. Eine minimal- oder asymptomatische Harnwegsinfektion zwischen den Testintervallen kann nicht erkannt werden. Des Weiteren schließt ein negativer Urin-Teststreifen eine Harnwegsinfektion nicht sicher aus: In einer Studie von Doley et al. zeigte sich insbesondere bei Kindern mit einem Alter von unter 2 Jahren ein deutlich verminderter negativer Vorhersagewert [15]. In einer Arbeit von Nuutinen et al. werden monatliche Urinkulturen bei Kindern mit bestehendem vesikoureteralem Reflux Grad III-V für die Dauer von 6 Monaten empfohlen [46]. Eine plausible Empfehlung zur Früherkennung einer Harnwegsinfektion ist die Durchführung von Urin-Teststreifenkontrollen bei der Entwicklung von febrilen Körpertemperaturen oder anderen Symptomen, die auf eine Harnwegsinfektion hinweisen können. Die Patienteneltern sollten eingehend auf die Erkennung früher Symptome von Harnwegsinfektionen sensibilisiert werden. Bei der Entlassung der 180 Kinder dieser Studie aus der stationären Behandlung wurden insgesamt 46 Patienten (= 25,6 %) regelmäßige Urinkontrollen empfohlen.



## **4.2 Sonographisches Neugeborenen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege einschließlich bei der U3 generierter Ultraschallbefunde**

Die vorliegende Studie zu fieberhaften Harnwegsinfektionen im Kindesalter bei Patienten vor dem vollendeten zweiten Lebensjahr wurde initiiert im Rahmen einer Auswertung des in den Jahren 1995 bis 2003 durchgeführten sonographischen Neugeborenen-Screening-Projekts der Nieren und ableitenden Harnwege in der Rhein-Main-Region. Das Screening-Projekt erfolgte auf Initiative des Fördervereins zur Früherkennung von Nierenerkrankungen e.V. in Kooperation mit der allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK Hessen). Die Untersuchungen erfolgten in dieser Zeit an insgesamt siebzehn Geburtskliniken in der Rhein-Main-Region. Die Neugeborenen wurden zwischen dem zweiten Lebenstag und der vierten Lebenswoche sonographisch untersucht. Die 180 Patienten, auf die sich die Auswertung der vorliegenden Studie bezieht, wurden in den Jahren 1999 bis 2002 in insgesamt vier Kinderkliniken der Rhein-Main-Region stationär behandelt. Diese vier Kinderkliniken waren ebenfalls am sonographischen Screening-Projekt beteiligt. Ziel der Auswertung über fieberhafte Harnwegsinfektionen war es, Aussagen über den Nutzen eines neonatal durchgeführten sonographischen Screenings der Nieren und ableitenden Harnwege im Hinblick auf Folgeerkrankungen und Komplikationen zu gewinnen. Die vorliegende Arbeit stellt somit lediglich einen Teilaspekt der Auswertung des Modellprojektes Neugeborenen-Screening dar. Präzise Aussagen über den Nutzen eines sonographischen Neugeborenen-Screening können nur in einer Gesamtauswertung unter Berücksichtigung aller Aspekte und gesundheitsökonomischer Analysen getroffen werden.

Weiterhin bezieht sich diese Auswertung über Harnwegsinfektionen auf ein eng definiertes Patientenkollektiv. Es wurden lediglich Kinder erfasst, die bei Auftreten der Harnwegsinfektion nicht älter als zwei Jahre waren. Die Studie ist beschränkt auf die Jahre 1999 bis 2002 und liefert somit lediglich für einen Zeitraum von etwa drei Jahren Daten zu Epidemiologie und Morbidität. Es wurden zudem nur jene Patienten erfasst, die in einer der vier ausgewählten Kliniken der Rhein-Main-Region stationär aufgrund

einer fieberhaften Harnwegsinfektion behandelt wurden. Patienten mit Anomalien der Nieren oder Harnwege, die aufgrund des neonatal durchgeführten Screening erkannt werden konnten und bei denen im weiteren Verlauf keine Infektion des Urogenitaltraktes auftrat, sind in dieser Auswertung nicht erfasst.

Einer detaillierten Auswertung der Daten aus dem Screening-Projekt in Bezug auf fieberhafte Harnwegsinfektionen voranzustellen ist die Anmerkung, dass an ein sonographisches Nierenscreening in der Neonatalzeit nicht die Anforderung gestellt werden darf, das Auftreten von Infektionen im Einzelfall verhindern zu können. Eine unauffällige sonographische Untersuchung schließt das Vorliegen einer Anomalie des Harntraktes nicht sicher aus. Wiederum können auch sonographisch auffällige Befund ohne eine klinische Relevanz oder passager auftreten. Hauptziel eines neonatal durchzuführenden sonographischen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege muss es sein, Patienten mit Hinweisen auf urogenitale Anomalien sofern möglich zu erkennen und die Weichen für eine rationelle weiterführende Diagnostik zu stellen. Weiterhin können Patienteltern bei auffälligen Befunden sensibilisiert werden, frühzeitig Symptome für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion zu erkennen.

Aus dem Gesamtkollektiv von 180 Patienten mit febrilen Harnwegsinfektionen der vorliegenden Studie wurden 88 Kinder (= 49 %) als Neugeborene sonographisch im Rahmen des Screening-Projektes untersucht. Bei 14 Patienten (= 16 %) konnte neonatal ein auffälliger Befund erhoben werden. Diese 14 Patienten zeigten neonatal ausnahmslos eine Erweiterung im Nierenhohlraumsystems. Bei jeweils einem Patienten bestand zudem eine doppelte Nierenanlage bzw. ein darstellbarer Megaureter.

Die bei der neonatalen Untersuchung erhobenen Messwerte wurden im Rahmen der Auswertung der vorliegenden Studie in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: Erweiterung des Nierenbeckens  $\leq 5$  mm, Gruppe 2: Erweiterung 6-11 mm und Gruppe 3: Erweiterung  $\geq 12$  mm. Eine sonographische Kontrolle des neonatal erhobenen Befundes wurde von den Untersuchern des Screening-Projektes in der Regel empfohlen, wenn eine Erweiterung des Nierenbeckens von  $\geq 6$  mm vorlag bzw. ein anderer oder zusätzlicher auffälliger Befund vorlag. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Konsensus-

gruppe der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie [4] wäre dies mit einem kontrollbedürftigen Befund zu vereinbaren. Auch in anderen Studien wurde mit einem vergleichbaren Grenzwert der physiologischen Nierenbeckenweite gearbeitet [26]. Bei den neonatal sonographisch untersuchten Patienten des Screening-Projekts fanden sich 2 Patienten mit einer Erweiterung des Nierenhohlraumsystem von  $\geq 12$  mm und somit einem pathologischen Befund. Im weiteren Verlauf wurde bei jeweils einem Kind im Rahmen der weiterführenden Diagnostik eine Ureterabgangsstenose bzw. ein vesikoureteraler Reflux Grad II festgestellt.

#### **4.2.1 Nierenbeckenkelchdilatationen**

Während der Durchführung diagnostischer Maßnahmen im Rahmen der stationären Behandlung aufgrund einer fieberhaften Harnwegsinfektion wurde bei 16 Patienten dieser Studie sonographisch eine zumindest zweitgradige und somit relevante Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems nach Hofmann diagnostiziert. Entsprechend dem Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie [4] ist eine szintigraphische Abklärung im Falle einer Nierenbeckenweite von  $\geq 12$  mm empfohlen. Von diesen 16 Patienten waren 10 Kinder bereits neonatal sonographisch auf Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege untersucht worden. Die Untersuchungen fanden zum einen im Rahmen des Screening-Projektes und zum anderen im Rahmen der U3 Vorsorgeuntersuchung statt. Bezüglich der 4 Patienten, die vom behandelnden Kinderarzt bei der U3 untersucht wurden, war aus den Behandlungsakten lediglich zu entnehmen, dass eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems bestand. Sechs der 10 Patienten mit einer zumindest zweitgradigen Nierenhohlraumerweiterung während der Akutphasesonographie wurden im Rahmen des Screening-Projektes sonographisch untersucht. Fünf dieser Patienten wiesen bereits neonatal eine Nierenbeckenkelchektasie auf. Bei einem dieser fünf Patienten lagen aus dem Screening keine Messwerte vor, die anderen vier hatten ausnahmslos eine Nierenbeckenweite von zumindest 6 mm, zwei Patienten wiesen mit einer Nierenbeckenweite von  $\geq 12$  mm einen pathologischen Befund auf. Lediglich ein Patient zeigte neonatal eine unauffällige Sonographie. Da bei diesem Patienten postinfektiös eine unauffällige Miktionszysturographie durchgeführt

wurde, handelt es sich am ehesten um eine infektassoziierte passagere Hohlräumerverweiterung.

Insgesamt 6 der 16 Patienten, die eine Nierenhohlräumerverweiterung in der Akutphasensonographie zeigten, wurden im Rahmen der fieberhaften Harnwegsinfektion erstmals sonographisch untersucht. Es lag jeweils eine zumindest drittgradige Nierenbeckenkelcherweiterung vor. Bei 2 Patienten war den Behandlungsakten keine zugrundeliegende Harntraktanomalie zu entnehmen, bei jeweils 2 Patienten bestand eine Uretermündungsstenose bzw. ein vesikoureteraler Reflux.

Zusammenfassend konnte bei 13 der 16 Patienten (= 81 %) mit einer sonographisch darstellbaren Erweiterung des Nierenhohlraumsystems von zumindest Grad 2 nach Hofmann eine zugrundeliegende Anomalie des Harntraktes beschrieben werden (5malig Ureterabgangsstenose, 2malig Uretermündungsstenose sowie 6malig vesikoureteraler Reflux). Bei 3 Patienten war in den Behandlungsunterlagen keine Anomalie vermerkt, bei zwei dieser Kinder wurde eine unauffällige Miktionszysturographie durchgeführt, das dritte Kind erhielt keine weiterführende Diagnostik.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt ausgeführt, wurde im Rahmen des Screening-Projektes bei insgesamt 14 Patienten (= 16 % bei n=88) dieser Studie neonatal eine Nierenbeckenerweiterung beschrieben. Interessant ist der weitere Verlauf: Lediglich bei zweien dieser 14 Patienten (= 14,3 %) konnte bei der Akutphasensonographie im Rahmen der stationären Behandlung keine Erweiterung mehr dargestellt werden. Dies deckt sich mit Befundnormalisierungsraten (ca. 15 %) anderer Studien [26, 49]. Die beiden Patienten zeigten im Screening-Projekt neonatal eine mit maximal 8 mm gemessene kontrollbedürftige Nierenbeckenerweiterung.

Bei den übrigen 12 Patienten mit neonatal erweitertem Nierenhohlraumsystem zeigten sich auch in der periinfektiösen Sonographie weiterhin eine Nierenbeckenerweiterung. Bei 7 Patienten zeigte sich lediglich eine erstgradige Nierenhohlraumektasie. Einen konstant darzustellenden relevanten Befund wiesen 5 Patienten auf (viermalig Erweiterung Grad 2, einmalig Erweiterung Grad 4). Bei 4 dieser Patienten sind aus dem Scree-

ning-Projekt neonatale sonographische Messwerte bekannt: Bei allen vier Kindern bestand eine Erweiterung auf zumindest 8 mm, zwei Kinder zeigten mit einer Erweiterung von  $\geq 12$  mm bereits neonatal einen pathologischen Befund. Mit der Empfehlung, Befunde von neonatal erweiterten Nierenhohlraumssystemen  $\geq 6$  mm sonographisch zu kontrollieren, wurde somit kein Patient mit einer im Verlauf konstant darzustellenden relevanten Erweiterung übersehen. Patienten mit einer neonatal sonographisch gemessenen Nierenbeckenweite von max. 5 mm zeigten in der periinfektiösen Sonographie lediglich eine erstgradige Erweiterung des Nierenbeckens (modifiziert nach Hofmann). Dennoch lag auch bei einem dieser Patienten ein nichtrefluxiver Megaureter vor. Entsprechend den Empfehlungen der Konsensusgruppe sollte demnach die sonographisch gemessene Weite des Nierenbeckensystems nicht alleiniges Kriterium für eine erneute Kontrolluntersuchung darstellen.

#### **4.2.2 Megaureteren**

Aus den vorliegenden Daten des sonographischen Neugeborenen-Screening-Projektes geht eine Prävalenz von Megaureteren von 0,17 % (76 bei  $n= 44.233$ ) hervor. Die Zahl liegt etwa um den Faktor 10 höher, als in den Daten der Literatur beschrieben wird [5]. Als pathologischer Grenzwert eines Ureters wird von der Konsensusgruppe eine Weite von 6 mm angesehen. Bei insgesamt 14 der 180 Patienten (= 7,8 %) dieser Studie wurde nach der im Anschluss an die fieberhafte Harnwegsinfektion durchgeführten Diagnostik ein Megaureter beschrieben. Von diesen vierzehn Patienten waren neun (= 69 %) neonatal im Rahmen des Screening-Projektes der Nieren und ableitenden Harnwege sonographisch untersucht worden. Dabei zeigten sich in 5 Fällen sonographische Normalbefunde. Eine Differenzierung des Megaureters in primär/sekundär bzw. obstruktiv/nichtobstruktiv wurde in den Behandlungsakten nicht dokumentiert. Bei allen fünf Patienten wurde eine Miktionszysturographie durchgeführt, ein Patient zeigte einen vesikoureteralen Reflux Grad II, bei den 4 anderen Kindern bestand kein Reflux. Über Folgeuntersuchungen oder sonographische Verlaufskontrollen fanden sich keine dokumentierten Empfehlungen.

Bei drei der 14 Kinder mit Megaureter, die im Rahmen des Screening-Projekts neonatal sonographiert wurden, wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens beschrieben (maximale Nierenbeckenweite 8mm), zwei davon hatten nach abschließender Diagnostik postinfectionem einen nichtrefluxiven Megaureter und eines einen vesikoureteralen Reflux Grad II. Lediglich bei einem der 9 neonatal im Screening-Projekt untersuchten Kinder konnte im Screening eine Nierenbeckenkelchektasie mit distal darzustellendem Megaureter diagnostiziert werden, es lag ein vesikoureteraler Reflux Grad II vor.

Abschließend betrachtet wurde bei lediglich einem der 9 im Screening-Projekt sonographisch untersuchten Patienten neonatal ein Megaureter beschrieben. Mit Ausnahme der in Verbindung mit einem vesikoureteralen Reflux vorliegenden Megaureteren muss am ehesten von einem im Rahmen der Harnwegsinfektion passager vorliegendem Megaureter ausgegangen werden. Ursachen für das infektassoziierte Vorliegen eines Megaureters sind Wandödeme, relative Stenosen oder eine Paralyse.

#### **4.2.3 Vesikoureterale Refluxe**

In der Literatur findet man zur Inzidenz eines vesikoureteralen Refluxes Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen Angaben zwischen 25 % und 50 % [45, 60]. In einer Studie von Mcheik et al. (2002) zeigte sich, dass 77 % der vesikoureteralen Refluxen in der Regel erst im Zusammenhang mit einer akuten Harnwegsinfektion diagnostiziert werden. Lediglich 16 % der VUR werden bei weiterführenden Untersuchungen bei neonatal auffälliger Nierensonographie entdeckt [41]. In dem Patientengut der vorliegenden Studie zeigte sich bei 22 Patienten (= 12,2 %) ein vesikoureteraler Reflux. Die Häufigkeit eines VUR liegt somit deutlich unter den in der Literatur zu findenden Angaben. Lediglich bei zwei Kindern aus der vorliegenden Studie war bereits vor Auftreten der Harnwegsinfektion ein Reflux bekannt.

Somit wurde bei 20 Patienten ein vesikoureteraler Reflux erstmalig per Miktionszystu-  
rographie postinfectionem diagnostiziert. Über 11 der insgesamt 22 Refluxpatienten liegen Daten aus dem sonographischen Screening-Projekt vor. Zwar zeigten acht dieser

11 Patienten (= 73 %) neonatal einen unauffälligen Befund. Es lag jedoch kein miktioniszysturographisch diagnostizierter Reflux  $\geq$  Grad IV vor. Bei den drei Patienten mit VUR und auffälliger neonataler Sonographie im Rahmen des neonatalen Screening-Projektes lag ebenfalls kein vesikoureteraler Reflux Grad IV oder V vor. Neonatal zeigten diese 3 Patienten jeweils eine Erweiterung des Nierenbeckensystems von  $\leq 5$  mm, 6-11 mm bzw.  $\geq 12$  mm.

In der Kontrollgruppe der 11 Non-Screening Patienten zeigten sich im Gegensatz zu den neonatal im Screening-Projekt sonographierten Patienten 5 Kinder mit einem vesikoureteralen Reflux  $\geq$  IV. Nur bei zweien dieser Patienten wurde vom behandelnden Kinderarzt im Rahmen der U3 eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt, bei beiden Patienten lag eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems vor.

Abschließend beurteilt konnten durch die neonatale Untersuchung im Rahmen des Screening-Projektes 8 von 11 Patienten (= 73 %) mit einem Reflux  $\leq$  Grad III nach Heikel und Parkkulainen nicht durch eine Erweiterung im Nierenbeckensystem erkannt werden. Auch in anderen Studien konnten Patienten mit einem niedriggradigen vesikoureteralen Reflux nicht ausreichend durch ein neonatales Ultraschallscreening erfasst werden [26, 51, 54]. Besondere Bedeutung jedoch kommt den Patienten mit einem hochgradigen vesikoureteralen Reflux zu ( $\geq$  Grad IV). Diese sind durch Nierenparenchymschäden im Rahmen einer Infektion besonders gefährdet. Unter den Patienten mit bestehendem vesikoureteralem Reflux und in der vorliegenden Studie erfassten fieberhaften Harnwegsinfektion fand sich in der Screening-Gruppe kein Kind mit einem vesikoureteralen Reflux  $\geq$  Grad IV. In der Kontrollgruppe der Non-Screening-Patienten hingegen bestand viermalig ein VUR Grad IV und einmalig ein VUR Grad V. Zwei dieser 5 Patienten waren jedoch bei einer Sonographie im Rahmen der U3 sonographisch aufgefallen. Es bleibt also festzuhalten, dass ein hochgradiger Reflux von  $\geq$  Grad IV einer neonatalen sonographischen Untersuchung nicht entgangen ist.

### 4.3 Schlussfolgerung

Für eine Beurteilung des Nutzen eines neonatalen sonographischen Screening der Nieren und ableitenden Harnwege kann diese Auswertung nur zu einem Teil beitragen. Es handelt sich in dieser Arbeit um eine Auswahl von Patienten, die an einer fieberhaften Harnwegsinfektion erkrankt sind. 88 Patienten (= 49 %) aus dem Kollektiv von 180 Kindern wurden neonatal im Rahmen des Screening-Projektes sonographisch untersucht. Von diesen 88 Patienten zeigten 14 (= 16 %) neonatal eine Erweiterung des Nierenhohlraumsystems. Lediglich die Befunde von 2 dieser Patienten waren im Verlauf normalisiert. Die übrigen 12 Kinder zeigten auch in der periinfektiösen Sonographie eine Nierenbeckenektasie. Fünf dieser 12 Patienten zeigten während der Infektionsphase eine Erweiterung des Nierenbeckens von  $\geq$  Grad 2, neonatal war die Erweiterung bei jedem dieser 5 Kinder  $\geq$  8 mm. Mit der Empfehlung, neonatal erweiterte Hohlraumsysteme von  $\geq$  6 mm sonographisch zu kontrollieren, wurde somit kein Patient mit einer im Verlauf konstant darzustellenden relevanten Erweiterung übersehen. Andersherum zeigten 5 der 6 Patienten der Screening-Gruppe mit einer in der Akutphasesonographie darstellbaren Nierenbeckenerweiterung  $\geq$  Grad II nach Hofmann bereits neonatal eine zumindest kontrollbedürftige Hohlraumektasie von  $\geq$  6 mm.

Bezüglich des Vorliegens eines vesikoureteralen Refluxes fand sich bei den Patienten der Screening-Gruppe kein Kind mit einem VUR  $\geq$  Grad IV. In der Non-Screening-Gruppe hingegen bestand bei insgesamt 5 Kindern ein vesikoureteraler Reflux  $\geq$  Grad IV. Zwei dieser 5 Patienten der Non-Screening-Gruppe waren bei der Sonographie im Rahmen der U3 beim behandelnden Kinderarzt sonographisch auffällig. Somit kann festgehalten werden, dass ein hochgradiger Reflux von  $\geq$  Grad IV einer neonatalen sonographischen Untersuchung nicht entgangen ist.

An ein sonographisches Neugeborenen-Screening der Nieren und ableitenden Harnwege kann nicht die Anforderung gestellt werden, das Auftreten von Harnwegsinfektionen vermeiden zu können. Auch schließt eine unauffällige neonatale Sonographie das Vorliegen einer urogenitalen Anomalie nicht sicher aus. Hauptziel einer neonatalen Sonographie der Nieren und Harnwege muss es sein, Patienten mit Hinweisen für das Vor-



liegen einer Harntraktanomalie zu erkennen und zeitgerecht einer rationellen erweiterten Diagnostik zuzuführen. Durch eine Sensibilisierung von Patienteltern und behandelnden Pädiatern können frühzeitig Symptome für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion erkannt werden, so dass eine zeitgerechte Therapie eingeleitet werden kann. Dadurch können langfristig Komplikationen und Folgeerkrankungen gemindert bzw. verhindert werden [28, 56].

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie galt es verschiedene Sachverhalte zu überprüfen. Zum einen sollten bei dem erhobenen Patientenkollektiv mit febrilen Harnwegsinfektionen in bezug auf Epidemiologie, Erregerspektrum und die regionale Resistenzlage der Infektionserreger aktuelle Erkenntnisse gewonnen werden. Weiterhin wurde die Inzidenz von Harnwegsanomalien im Patientenkollektiv ermittelt und überprüft, welchen Einfluss ein neonatal durchgeführtes sonographisches Screening der Nieren und ableitenden Harnwege nehmen kann.

In der Studie wurden insgesamt 180 Neugeborene und Kleinkinder unter 2 Jahren erfasst (97 Knaben (= 53,9 %) und 83 Mädchen (= 46,1 %), die in den Jahren 2000 bis 2002 aufgrund einer fieberhaften Harnwegsinfektion in der Rhein-Main-Region stationär behandelt wurden. Das Altersmittel bei Erkrankung war 7,9 Monate, 48,3 % der Patienten waren jünger als 6 Monate. Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wurde in der Regel innerhalb der ersten vier Tage gestellt, Neugeborene und junge Säuglinge wurden entgegen den in der Literatur angegebenen Daten deutlich früher diagnostiziert als ältere Kleinkinder. Obwohl für die Altersgruppe der Patienten unter 2 Jahren als Methode der Wahl zur Uringewinnung die suprapubische Blasenpunktion angesehen wird, wurden lediglich in ca. 21 % der Fälle Blasenpunktionen durchgeführt. Eine positive Urinkultur zeigte sich bei 88,3 % der Patienten des Gesamtkollektivs. Analog zu anderen Studien war *Escherichia coli* der häufigste Erreger der Harnwegsinfektion (85 % bei 144 Patienten mit bakterieller Monokultur). Weitere häufige Erreger waren Enterokokken (4,9 %), *Proteus* (3,5 %), *Pseudomonas* (2,8 %) und Klebsiellen (1,4 %). In den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich bei der Rangfolge der Erreger keine wesentlichen Abweichungen, lediglich bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen zeigten andere Keime als *E. coli* eine vermehrte Bedeutung. Bei der Resistenztestung zeigte *E. coli* insgesamt eine gute Sensibilität für Cephalosporine (z.B. Cefaclor 83,6 %). Die Resistenzrate der bei einer ambulanten Behandlung von Harnwegsinfektionen häufig verwendeten Aminopenicilline (59 %) und Trimethoprim (25,4 %) hingegen war hoch. Bei lediglich 4 der 180 Patienten konnte durch die Blutkultur eine Bakteriämie nachgewiesen werden.

Während oder nach Abschluss der stationären Therapie der Harnwegsinfektion wurden bei 177 der 180 Patienten zusätzliche apparative Untersuchungen durchgeführt. Es zeigte sich bei insgesamt 23,3 % des Gesamtkollektivs eine angeborene Anomalie der Nieren und/oder ableitenden Harnwege. Mehrheitlich zeigten sich vesikoureterale Refluxe (22 Patienten), Megaureteren (14 Patienten) sowie Ureterabgangsstenosen (6 Patienten). Bei 20 der 22 Patienten mit vesikoureteralem Reflux war die Erkrankung zuvor nicht bekannt. Insgesamt 6 Patienten wurden im Verlauf operativ behandelt.

Aufgrund der Fragestellung dieser Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf die Sonographie während der stationären Behandlung gelegt. 98,3 % der Patienten wurden sonographisch untersucht, über zwei Drittel dieser Kinder zeigten einen auffälligen Befund. Zum einen handelte es sich um akute sonographische Infektionshinweise des Nierenparenchyms (57,6 % der Untersuchungen). Weiterhin bestand bei 49 Patienten (23,7 %) eine Dilatation des Nierenhohlraumsystems, von denen mit einer Erweiterung zumindest zweiten Grades nach Hofmann nach vorherrschender Lehrmeinung 16 Befunde als relevant einzustufen sind. Lediglich 9 dieser Befunde waren vorbekannt.

Um Erkenntnisse über den Nutzen eines sonographischen Neugeborenen-Screening der Nieren und ableitenden Harnwege zu gewinnen, wurden die während der stationären Behandlung erhobenen sonographischen Befunde mit den vorliegenden neonatalen Untersuchungsergebnissen verglichen. Etwa die Hälfte der Patienten dieser Studie (entsprechend 88 Patienten von n=180) wurde neonatal im Rahmen eines in den Jahren 1995 bis 2003 in der Rhein-Main-Region flächendeckend durchgeführten Screening-Projektes sonographisch untersucht. Bei 14 Patienten (= 16 % bei n=88) konnte neonatal ein auffälliger Befund erhoben werden. Lediglich bei zweien dieser 14 Kinder konnte bei der stationär durchgeführten Sonographie keine Pathologie mehr dargestellt werden.

Von 10 Patienten, die während der stationären Therapie aufgrund der Harnwegsinfektion eine sonographische Nierenbeckenerweiterung zumindest zweiten Grades nach Hofmann aufwiesen, zeigte lediglich einer neonatal einen unauffälligen Befund.

Mit der bereits in anderen Studien abgegeben Empfehlung, neonatal erweiterte Nierenhohlraumssysteme von  $\geq 6$  mm sonographisch im Verlauf zu kontrollieren, wurde somit kein Patient mit einer im Verlauf konstant darzustellenden relevanten Pyelonektasie übersehen. Bei 13 der 16 Patienten, die während der stationären Sonographie eine zumindest zweitgradige Erweiterung aufwiesen, konnte nach weiterer Diagnostik eine ursächliche Anomalie beschrieben werden.

In Bezug auf das Vorliegen eines Megaureters zeigte sich in der Auswertung die Aussagekraft eines neonatalen sonographischen Screening als nicht sicher verlässlich. Mehr als die Hälfte der Patienten der Screening-Gruppe (5 bei  $n=9$ ), bei denen während der stationären Behandlung ein Megaureter sonographisch diagnostiziert werden konnte, zeigte neonatal Normalbefunde.

Bei 22 Patienten des Gesamtkollektivs wurde nach der stationären Therapie die Diagnose eines vesikoureteralen Refluxes gestellt. 11 dieser Patienten wurden neonatal im Rahmen des Screening-Projektes untersucht. Zwar zeigten 8 dieser 11 Patienten neonatal einen unauffälligen Befund, der Refluxgrad betrug maximal Grad III. Jedoch fand sich bei den Patienten der Screening-Gruppe kein Kind mit einem VUR  $\geq$  Grad IV. In der Non-Screening-Gruppe hingegen bestand bei insgesamt 5 Kindern ein vesikoureteraler Reflux  $\geq$  Grad IV. Zwei dieser 5 Patienten der Non-Screening-Gruppe waren bei der Untersuchung im Rahmen der U3 beim behandelnden Kinderarzt sonographisch auffällig. Ein hochgradiger Reflux von  $\geq$  Grad IV ist somit einer neonatalen sonographischen Untersuchung nicht entgangen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] H.I. Al-Daghistani, M. Abdel-Dayem: Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection; *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002 Oct; 40(10): 1048-51
- [2] R. Bachur, M.B. Harper: Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children; *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001 Jan; 155 (1): 60-5
- [3] L.J. Baraff: Management of fever without source in infants and children; *Ann. Emerg. Med.* 2000 Dec; 36(6): 602-14
- [4] R. Beetz, A. Bökenkamp, M. Brandis, P. Hoyer, J. John, M.J. Kemper, M. Kirschstein, E. Kuwertz-Bröking, J. Misselwitz, D.-E. Müller-Wiefel, W. Rascher; Diagnostik bei kongenitalen Dilatationen der Harnwege; *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 2002 150: 76-84
- [5] R. Beetz, W. Mannhardt-Laakmann, O. Schofer: *Kinderurologische Sprechstunde*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998: 73-89
- [6] D. Benador, N. Benador, D. Slosman, B. Mermillod, E. Girardin: Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis?; *Lancet* 1997, 349: 17-19
- [7] D. Benador, T.J. Neuhaus, J.-P. Papazyran, U.V. Willi, I. Engel-Bicik, D. Nadal, D. Slosman, B. Mermillod, E. Girardin: Randomized controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring; *Arch. Dis. Child* 2001 Mar;84(3): 241-246

- [8] A. Blachar, Y. Blachar, P.M. Livne, L. Zurkowski, D. Pelet, B. Mogilner: Clinical outcome and follow-up of prenatal hydronephrosis; *Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 30-35
- [9] F. Blöker: Harnwegsinfektionen in D. Palitzsch: Pädiatrie; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1992: 426-427
- [10] I. Bollgren, J. Winberg: The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls; *Act. Paed. Scand.* 1976; 65: 74-80
- [11] S. Cascio, B. Chertin, E. Colhoun, P. Puri, Renal parenchymal damage in male infants with high grade vesicoureteral reflux diagnosed after first urinary tract infection; *J. Urol.* 168 (4 Pt 2): 1708-10
- [12] N.W. Clarke, D.C. Gough, S.J. Cohen: Neonatal urological ultrasound: diagnosis inaccuracies and pitfalls; *Arch. Dis. Child.* 1998; 64: 578-580
- [13] J.N. Dacher, F. Avni, A. Francois, F. Rypens, M. Monroc, D. Eurin, P. Le Dosseur: Renal sinus hyperechogenicity in acute pyelonephritis: description and pathological correlation; *Pediatr. Radiol.* 1999 Mar; 29(3): 179-82
- [14] K.-H. Deeg, H. Peters, R. Schumacher, D. Weitzel: Die Ultraschalluntersuchung des Kindes; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1997: 289-324
- [15] A. Doley, M. Nelligan: Is a negative dipstick urinalysis good enough to exclude urinary tract infection in paediatric emergency department patients?; *Emerg. Med. (Fremantle)*. 2003 Feb; 15(1): 77-80
- [16] A. G. Egland, T. K. Egland: Pediatrics, Urinary Tract Infections and Pyelonephritis; [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com), Inc, June 2001: 1-10

- [17] B. Foxman: Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity and economic costs; *Dis. Mon.* 2003 Feb; 49(2): 53-70
- [18] L. Ghiso, A.T. Cracco, M. Sartor, S. Comacchio, G. Zacchello, R. Dall'Amico: Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies; *Nephron* 2002 Jan; 90(1):8-15
- [19] M. Goldman, T. Bistrizter, T. Horne, I. Zoareft, M. Aladjem: The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux; *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 385-388
- [20] M.H. Gorelick, K.N. Shaw: Screening tests for urinary tract infection in children: A metaanalysis; *Pediatrics* 1999 Nov; 104(5): e54
- [21] S. Hansson, I. Bollgren, E. Esbjorner, B. Jakobsson, S. Marild: Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. The Swedish Pediatric Nephrology Association; *Acta Paediatr.* 1999 Mar; 88(3): 270-4
- [22] A. Hoberman, M. Charron, R.W. Hickey, M. Baskin, D.H. Kearney, E.R. Wald: Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children; *N. Engl. J. Med.* 2003 Jan 16;348(3): 195-202
- [23] A. Hoberman, E.R. Wald: Urinary tract infections in young febrile children; *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997 Jan ; 16(1) : 11-7
- [24] A. Hoberman, E.R. Wald, R.W. Hickey, M. Baskin, M. Charron, M. Majd, D.H. Kearney, E.A. Reynolds, J. Ruley, J.E. Janosky: Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection in young febrile children; *Pediatrics* 1999;104:79-86

- [25] R. Hohenfellner, J.W. Thüroff, H. Schulte-Wissermann: Kinderurologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1986: 219-235
- [26] K. Hohenfellner, S. Seemayer, G. Stolz, W. Mannhardt, P. Habermehl, M. Knuf, A. Queisser-Luft: Prä- und postpartale Ultraschalluntersuchungen zur Diagnostik von Urogenitalfehlbildungen; Klinische Pädiatrie 2000; 212: 320-325
- [27] O. Honkinen, T. Jahnukainen, J. Mertsola, J. Eskola, O. Ruuskanen: Bacteremic urinary tract infection in children; Pediatr. Infect. Dis. J. 2000 Jul ; 19 (7) : 630-4
- [28] S.H. Jacobson, O. Eklof, C.G. Eriksson, L.E. Lins, B. Tidgren, J. Winberg: Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up; Brit. Med. J. 1989; 299: 703-706
- [29] M.E. Jantunen, A. Siitonen, M. Ala-Houhala, P. Ashorn, A. Fohr, O. Koskimies, S. Wikstrom, H. Saxen: Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis; Pediatr. Infect. Dis. J. 2001 Jun ; 20(6) : 597-601
- [30] U. Jodal, S. Hansson: Harnwegsinfektionen in: K. Schärer, O. Mehls: Pädiatrische Nephrologie; Springer Verlag, 2002: 269-287
- [31] B. Johansen: Diagnosis and imaging in urinary tract infections; Current opinion in urology, 2002, Vol. 12(1) : 39-43
- [32] P. Jungers, P. Houillier, D. Chaveau et al.: Pregnancy in woman with reflux nephropathy; Kidney Int. 1996; 50: 593-599
- [33] T. Karow, R. Lang: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2001: 533 - 576



- [34] A. Kawashima, A.J. LeRoy: Radiologic evaluation of patients with renal infections; *Infectious disease clinics of North America*, 2002, Vol. 17 (2) : 433-56
- [35] H. Kitagawa, K.C. Pringle, P. Stone, J. Flower, N. Murakami, R. Robinson: Postnatal follow-up of hydronephrosis detected by prenatal ultrasound: the natural story; *Fetal. Diagn. Therapy* 1998; 13: 19-25
- [36] G. Krzemien, M. Roszkowska-Blaim, I. Kostro, M. Karpinska, M. Brzewski: Vesicoureteral refluxes in children during the first two years of life; *Pol. Merkurusz Lek.*, 2001 Apr; 10(58): 227-228
- [37] M. P. Lavocat, D. Granjon, D. Allard, C. Gay, M.T. Freycon, F. Dubois : Imaging of pyelonephritis; *Pediatr. Radiol.* 1997; 27: 159-165
- [38] M.J. Lentze, J. Schaub, F.J. Schulte, J. Spranger: *Pädiatrie*; Springer Verlag Stuttgart, 2001: 1266-1270
- [39] E. Levtchenko, C. Lahy, J. Levy, H. Ham, A. Piepsz: Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study; *Pediatr. Nephrol.* (2001) 16:878-884
- [40] J. Martinell, U. Jodal, G. Lindin-Janson: Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood, *British Med. J.* 1990, 300: 840-844
- [41] J.N. Mcheik, G. Levard: Reflux vésico-urétéral: Diagnostic et prise en charge chez l'enfant; *Progres en urologie : Journal de l'Association française d'urologie et de la Societe française d'urologie*, 2002 : Vol. 12 (4) : 646-50
- [42] A. Mersdorf, P. Jung, J.E. Wildberger, G. Alzen, G. Jaske: Der Harnwegsinfekt; *Pädiatrische Praxis*, 1997; 53: 267-278

- [43] D. Michalk: Harnwegsinfektionen in F. C. Sitzmann: Pädiatrie; Hippokrates Verlag Stuttgart, 1995: 462-464
- [44] D. V. Michalk: Kinderneurologie in A. Sigel, R.-H. Ringert: Kinderurologie; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2001 : 49-58
- [45] J. Misselwitz, U. John, S. Vogt: Follow-up and prognosis of pyelonephritis in infancy; Kinderärztliche Praxis 1993, Jun;61(4-5):134-138
- [46] M. Nuutinen, M. Uhari: Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year; Pediatr. Nephrol. 2001 Jan;16(1) : 69-72
- [47] H. Olbing: Vesikoureteraler Reflux in K. Schärer, O. Mehls: Pädiatrische Nephrologie; Springer Verlag; 2002 : 289-300
- [48] QuaSi-Niere gGmbH: Jahresbericht 2001/2002; [www.quasi-niere.de](http://www.quasi-niere.de)
- [49] P.G. Ransley, H.K. Dhillon, I. Gordon, P.G. Duffy, M.J. Dillon, T.M. Barratt: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound; Journal Urology 1990; 144: 584-587
- [50] A. Ronald, The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens; Dis. Mon. 2003 Feb; 49(2):71-82
- [51] J.E. Scott, R.E. Lee, E.W. Hunter, M.G. Coulthard, J.N. Mathews: Ultrasound screening of newborn urinary tract. Lancet 1991; 338: 1571-1573
- [52] H. Scholz, B.H. Belohradsky, U. Heininger, W. Kreth, R. Roos; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI): Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Futuramed Verlag München, 2003 : 841- 856

- [53] C. Schröder, H.-C. Oppermann: Pädiatrische Sonographie; Urban & Schwarzenberg Verlag, 1997 : 105-145
- [54] J.E. Scott, V. Swallow, M.G. Coulthard, H-J- Lambert, R.E. Lee: Screening of newborn babies for familial ureteric reflux; Lancet 1997; 350: 396-400
- [55] K.N. Shaw, M.H. Gorelick: Urinary tract infection in the pediatric patient; Pediatr. Clin. North. Am. 1999 Dec; 46(6) : 1111-1124
- [56] J.M. Smellie: Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections; J. Urol. 1991; 146: 665-668
- [57] S. Sood, P. Upadhyaya, A. Kapil, R. Lodha, Y. Jain, A. Bagga: An indigenously developed nitrite kit to aid in the diagnosis of urinary tract infection; Indian Pediatr. 1999 Sep; 36(9): 887-90
- [58] J. O. Steiss, W. Rascher: Akute Pyelonephritis im Säuglingsalter; Pädiatrische Praxis März 1998; 54 : 89-95
- [59] D. Weitzel, H. Peters, C. Humburg: Sonographisches Neugeborenen-Screening; Ultraschall 1984; 5 : 277
- [60] J. Winberg, J. Bollgren, G. Kallenius, R. Möllby, S.B. Svenson: Clinical Pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention and prognosis; Pediatr. Clin. North Am 1982; 29 : 801-814
- [61] R. Winkens, H. Nelissen-Arets, E. Stobberrigh: Validity of the urine dipslide under daily practice conditions; Fam. Pract. 2003 Aug; 20(4): 410-412
- [62] H.W.H. Wolf: Sonographische Screeninguntersuchung der Nieren beim Neugeborenen, Eine Studie an 2551 Neugeborenen; 1993, Dissertationsschrift

[63] R. P. Wüthrich: Das abnorme Urinsediment; Schweiz. Med. Forum, Okt. 2001;  
40 : 990-997

## 7. Graphik- und Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf die behandelnden Kinderkliniken.....  | 14 |
| Tabelle 2: Stationäre Behandlungsdauer .....  | 15 |
| Tabelle 3: Aufnahmediagnosen.....   | 16 |
| Tabelle 4: Methoden der Uringewinnung .....   | 26 |
| Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Zellzahlen im Urin.....  | 28 |
| Tabelle 6: Keimspektrum der positiven Urinkulturen.....   | 31 |
| Tabelle 7: Keimspektrum der Urinkulturen komplizierter Harnwegsinfektionen .....  | 33 |
| Tabelle 8: Keimspektrum der Patienten $\leq 3$ Monate.....  | 34 |
| Tabelle 9: Resistenzspektrum bei positivem Keimnachweis im Urin.....  | 35 |
| Tabelle 10: Resistenzspektrum von E. coli .....   | 36 |
| Tabelle 11: Resistenzspektrum von Enterokokken .....  | 37 |
| Tabelle 12: Resistenzspektrum von Klebsiellen.....  | 38 |
| Tabelle 13: Resistenzspektrum von Enterobacteriaceae .....  | 39 |
| Tabelle 14: Resistenzspektrum von Proteus.....  | 40 |
| Tabelle 15: Resistenzspektrum von Pseudomonas aeruginosa.....   | 41 |
| Tabelle 16: Häufigkeit der initial verwendeten Antibiotika.....   | 44 |
| Tabelle 17: Urinkulturen mit gegen das initial verwendete Antibiotikum<br>resistenten Keimen und getestete Sensibilität alternativer Substanzen ..... | 46 |
| Tabelle 18: Auswertung der Blutkulturen .....   | 51 |
| Tabelle 19: Strukturelle Anomalien der Nieren und Harnwege .....  | 53 |
| Tabelle 20: Grad der Nierenbeckenkelchdilatation in der Akutphasesonographie .....  | 55 |
| Tabelle 21: Häufigkeit sonographischer Veränderungen als Infektionshinweis<br>des Nierenparenchyms.....   | 56 |
| Tabelle 22: Sonographische Befunde bezüglich Hinweisen auf Beteiligung<br>des Nierenparenchyms und radiologische Refluxbefunde .....                  | 59 |
| Tabelle 23: Sonographische Befunde bezüglich Nierenbeckenkelchdilatationen<br>und radiologische Refluxbefunde.....                                    | 59 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 24: Indikation und verwendete Substanz zur oralen antibiotischen<br>Reinfektionsprophylaxe .....  | 61 |
| Tabelle 25: Empfehlungen zu prophylaktischen Maßnahmen .....  | 62 |
| Tabelle 26: Sonographische Befunde aus dem neonatal durchgeführten<br>Screening-Projekt .....   | 64 |
| Tabelle 27: Neonatale sonographische Messwerte der Nierenbeckenweite<br>aus dem Screening-Projekt .....   | 66 |
| Tabelle 28: Urogenitale Anomalien bei 9 Patienten mit vom sonographischen<br>Neugeborenen-Screening-Projekt unabhängigen Vorbefunden .....  | 68 |
| Tabelle 29: Gegenüberstellung stationär und neonatal erhobener sonographischer<br>Befunde von 16 Patienten mit Nierenbeckenkelchdilatation .....                                      | 70 |
| Tabelle 30: Neonatal erhobene sonographische Befunde bei 10 von 14 Patienten mit<br>Megaureter im Rahmen einer fieberhaften Harnwegsinfektion .....                                   | 72 |
| Tabelle 31: Neonatal erhobene sonographische Befunde bei 13 von 22 Patienten mit<br>vesikoureteralem Reflux .....   | 75 |
| Tabelle 32: Vesikoureterale Refluxgrade von 22 Patienten in Gegenüberstellung,<br>ob eine neonatale sonographische Untersuchung der Nieren und<br>ableitenden Harnwege erfolgte ..... | 76 |

|  |    |
|--|----|
| Graphik 1: Altersverteilung des Patientenkollektiv .....   | 13 |
| Graphik 2: Aufnahmediagnosen in Abhängigkeit des Patientenalters .....                             | 17 |
| Graphik 3: Altersbezogene mittlere Anamnesezeiten .....  | 19 |
| Graphik 4: Höhe des Fiebers in Abhängigkeit des Patientenalters .....                              | 20 |
| Graphik 5: Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit der Fieberhöhe.....                        | 21 |
| Graphik 6: Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit des Patientenalters.....                   | 22 |
| Graphik 7: Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit der Anamnesezeit.....                      | 22 |
| Graphik 8: Höhe des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit des Wertes der<br>Gesamtleukozyten.....    | 23 |
| Graphik 9: Höhe der Gesamtleukozyten in Abhängigkeit des Patientenalters.....                      | 24 |
| Graphik 10: Methoden der Uringewinnung .....   | 25 |
| Graphik 11: Methoden der Uringewinnung in den einzelnen Kinderkliniken .....                       | 27 |
| Graphik 12: Keimspektrum der Urin-Monokulturen .....   | 32 |
| Graphik 13: Gesamtresistenzspektrum aller positiven Urinkulturen .....                             | 42 |
| Graphik 14: Anzahl und prozentualer Anteil struktureller Anomalien<br>der Nieren und Harnwege..... | 54 |
| Graphik 15: Vesikoureterale Refluxgrade .....  | 58 |

## 8. Anhang

### Antibiotika und Stoffgruppen

| Stoffgruppe                    | Antibiotikum (Wirkstoff)                      |
|--------------------------------|---|
| Aminopenicilline               | Amoxicillin, Ampicillin                       |
| Acylaminopenicilline           | Mezlocillin, Piperacillin                     |
| Cephalosporine I. Generation   | Cefaclor                                      |
| Cephalosporine II. Generation  | Cefuroxim, Cefotiam                           |
| Cephalosporine III. Generation | Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Ceftizoxim |
| Aminoglycoside                 | Gentamycin, Tobramycin, Neomycin              |
| Glycopeptide                   | Vancomycin                                    |
| Carbapeneme                    | Imipenem                                      |
| Gyrasehemmer                   | Ciprofloxacin                                 |
| Trimethoprim                   | Trimethoprim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol    |
| Nitrofurantoin                 | Nitrofurantoin                                |



## **Danksagung**

Meine Liebe und mein größter Dank für Verständnis, Nachsicht und Ausdauer geht an meine Familie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Schrod für die freundliche Überlassung des Themas, für Anregungen, Kritik und für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke den vielen Menschen, die mich unterstützt und beraten haben in fachlichen wie organisatorischen Angelegenheiten:

### **Kinderklinik Städtische Kliniken Frankfurt / Main-Höchst**

Herr Oberarzt Dr. med. M. Klöckner

Herr Dr. med. H. Köppen

Frau B. Bender

### **Pädiatrische Abteilung der Deutschen Klinik für Diagnostik / Wiesbaden**

Herr Professor Dr. med. D. Weitzel

Frau Dr. med. D. Silber

Herr Dr. M. Schürer

### **Clementine Kinderhospital / Frankfurt**

Herr Professor Dr. med. J. Dippel

Frau Dr. med. B. Emde

### **Kinderklinik der Dr. Horst Schmidt Kliniken / Wiesbaden**

Herr Professor Dr. med. M. Albani

Herr Oberarzt Dr. med. J. Dechent

### **Kinderklinik der J.W. Goethe Universitätsklinik Frankfurt am Main**

Frau Professor Dr. med. H. Schmid

Frau D. Kasfiki

## Lebenslauf

|                          |                      |   |
|--------------------------|----------------------|---|
| <b>Persönliche Daten</b> | Name:                | Birger Christiansen   |
|                          | Anschrift:           | Burgstrasse 19<br>61440 Oberursel<br>Tel.: 06171 / 50 37 44<br>e-mail: birger.christiansen@12move.de            |
|                          | Geburtstag:          | 03.11.1972, Husum/Nordsee   |
|                          | Staatsangehörigkeit: | deutsch   |
|                          | Familienstand:       | verheiratet   |
|                          | Kinder:              | Lasse Christiansen, geb. 23.05.1999<br>Joris Christiansen, geb. 24.05.2002<br>Mia Christiansen, geb. 22.12.2004 |
|                          |                      |   |
| <b>Schulausbildung</b>   | 08/1979 - 07/1981    | August-Jaspert-Grundschule,<br>Frankfurt am Main  |
|                          | 08/1981 - 01/1983    | Burg-Schule, Grundschule,<br>Eppstein-Vockenhausen  |
|                          | 01/1983 - 07/1983    | Adolf-Reichwein-Schule, Grundschule,<br>Neu-Anspach   |
|                          | 08/1983 - 07/1989    | Adolf-Reichwein-Schule, Gesamtschule,<br>Neu-Anspach  |
|                          | 08/1989 - 07/1992    | Feldbergschule Oberursel, berufliches<br>Gymnasium, Fachrichtung Wirtschaft,<br>Abitur                          |
|                          |                      |   |
| <b>Zivildienst</b>       | 09/1992 - 11/1993    | Evangelische Diakoniestation Usinger<br>Land, Neu-Anspach, mobile Alten- und<br>Krankenpflege                   |
|                          |                      |   |
| <b>Studium</b>           | 04/1994 - 03/1996    | Vorklinisches Studium, Universität Frankfurt  |
|                          | 04/1996 - 03/2000    | Klinisches Studium, Universität Frankfurt   |
|                          | 04/2000 - 03/2001    | Praktisches Jahr in den Städtischen<br>Kliniken Frankfurt am Main-Höchst,<br>Wahlfach Pädiatrie                 |
|                          | 21.06.2001           | Abschluss des Medizinstudiums durch die<br>ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote gut (2,33)                      |

|  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| <b>Tätigkeit als<br/>Arzt im Praktikum</b> | 08/2001 – 01/2003 | Kinderklinik der Städtischen Kliniken<br>Frankfurt am Main-Höchst                      |
| <b>Ärztliche Tätigkeit</b>                 | Seit 01.02.2003   | Assistenzarzt in der Kinderklinik der<br>Städtischen Kliniken Frankfurt am Main-Höchst |
| <b>Sonstige Kenntnisse</b>                 | Sprachen:         | Gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift<br>Grundkenntnisse in Französisch          |
|  | EDV:              | Umfangreiche Kenntnisse in MS-Office<br>(Word, Excel, Access, Power Point)             |

Oberursel, 25.04.2006