

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Ch. Speer**

# **Keimspektrum bei erster Harnwegsinfektion im Kindesalter**



**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Elisabeth Mutterer

aus Giebelstadt – Eßfeld

Würzburg, August 2009

Referent: Prof. Dr. N. Gordjani

Korreferentin: Prof. Dr. Dr. M. Abele-Horn

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Zielsetzung</b>	1
<b>1.1. Definitionen</b>	1
1.1.1. Harnwegsinfektionen	1
1.1.2. Zystitis	2
1.1.3. Pyelonephritis	2
1.1.4. Komplizierte Harnwegsinfektionen	2
1.1.5. Asymptomatische Bakteriurie	3
<b>1.2. Pathogenese</b>	3
1.2.1 Wirtsfaktoren	4
1.2.2. Virulenzfaktoren	5
1.2.3. Virulenzfaktoren von <i>Escherichia coli</i>	8
1.2.4. Tamm-Horsfall-Protein	11
<b>1.3. Antibiotika</b>	12
1.3.1. Allgemeine Definitionen	12
1.3.2. Einteilung der Antibiotika	13
1.3.3. Antibakterielle Aktivität	14
1.3.4. Resistenzbestimmungen durch Antibiogramme	15
1.3.5. Bakterieller Resistenzverhalten	16
1.3.6. Resistenzmechanismen der Keime	18
1.3.7. Grundsätze der antibiotischen Therapie	18
<b>1.4. Zielsetzung der Studie</b>	21
<b>2. Patienten und Methoden</b>	23
<b>2.1. Patienten</b>	23
2.1.1. Datenerhebung	23
2.1.2 Erhebungsbogen	23
2.1.3. Die erste Harnwegsinfektion	24
2.1.4. Pathologischer Harntrakt und Durchbruchinfektionen	25
2.1.5. Rezidive	25

2.1.6. Diagnostik und Therapie	26
<b>2.2. Methoden</b>	27
2.2.1. Uringewinnung	27
2.2.2. Keimtestung	28
2.2.3. AntibioGramme	29
<b>2.3. Statistische Auswertung</b>	30
<b>3. Ergebnisse</b>	31
<b>3.1. Patienten</b>	31
3.1.1. Geschlechtsverteilung	31
3.1.2. Altersverteilung	31
3.1.3. Diagnosen	33
3.1.4. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie	33
3.1.5. Wohnorte	35
3.1.6. Stationärer Aufenthalt und Überweisung	35
3.1.7. Diagnostik	36
3.1.8. Therapie	36
3.1.9. Antibiotische Vortherapie und Infektionen	38
<b>3.2. Keimspektrum</b>	40
3.2.1. Häufigkeiten der einzelnen Erreger	40
3.2.2. Geschlechtsverteilung	41
3.2.3. Altersverteilung	43
3.2.4. Diagnosen	44
3.2.5. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie	45
3.2.6. Art der Betreuung	47
<b>3.3. Antibiotikaempfindlichkeiten</b>	48
3.3.1. Ausgewählte Keime	48
3.3.2. Diagnosen	52
3.3.3. Normaler Harntrakt	56
3.3.4. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie	57
3.3.5. Antibiotische Dauerprophylaxe	61

3.3.6. Antibiotische Vortherapie	65
3.3.7. Art der Betreuung	72

## **4. Diskussion** \_\_\_\_\_ 75

### **4.1. Erregerspektrum** \_\_\_\_\_ 75

### **4.2. Antibiotikaempfindlichkeiten** \_\_\_\_\_ 78

#### 4.2.1. Antibiotikagruppen \_\_\_\_\_ 78

#### 4.2.2. *Escherichia coli* \_\_\_\_\_ 83

#### 4.2.3. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie \_\_\_\_\_ 83

#### 4.2.4. Diagnosen \_\_\_\_\_ 84

#### 4.2.5. Antibiotische Vortherapie \_\_\_\_\_ 86

### **4.3. Schlussfolgerung** \_\_\_\_\_ 87

## **5. Zusammenfassung** \_\_\_\_\_ 94

### **Anhang:**

Erhebungsbögen	96
----------------	----

Tabellenverzeichnis	98
---------------------	----

Abbildungsverzeichnis	99
-----------------------	----

Abkürzungen	100
-------------	-----

Literaturverzeichnis	101
----------------------	-----

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

Im Kindesalter stellen Harnwegsinfektionen (HWI) die zweithäufigsten bakteriellen Infektionen nach den Infektionen der Atmungsorgane dar (Pape et al., 2005). Insgesamt machen etwa 3% der Jungen und 7% der Mädchen bis zu ihrem zehnten Lebensjahr mindestens eine Episode durch (Baciulis & Verrier-Jones, 2002), wobei mehr als die Hälfte dieser Kinder bereits in den ersten drei Lebensjahren ihre erste symptomatische Harnwegsinfektion erleben (DGPI, 2009).

Die erste Harnwegsinfektion ist oftmals die gravierendste und kann bereits zu unabwendbaren Schäden führen. Daher wird heute bei jedem Kind schon bei der ersten HWI eine volle Risikoevaluation gefordert, so dass präventive Maßnahmen wie antibiotische Therapie, operative Korrekturen und die Behandlung funktioneller Störungen zur Risikoausschaltung eingeleitet werden können (Zappel, 2001).

### **1.1. Definitionen**

#### **1.1.1. Harnwegsinfektionen**

Unter einer Harnwegsinfektion (HWI) versteht man eine entzündliche Erkrankung der Harnwege, zu der es durch eine Besiedelung des Harntraktes mit Mikroorganismen kommen kann. Sie wird in der Regel durch Bakterien verursacht, Pilzinfektionen und virale Infektionen sind selten. Bei einer HWI ist der Nachweis einer signifikanten Bakteriurie sowie einer pathologischen Leukozyturie von entscheidender Bedeutung (DGPI, 2009). Zu diesen obligaten Merkmalen können fakultativ klinische Symptome und morphologische Veränderungen hinzukommen (Michalk, 2001). Die erste (bekannte) Harnwegsinfektion verläuft überwiegend fieberhaft (Schulte-Wissermann, 2000).

Die Klassifikation der Harnwegsinfektionen kann nach Lokalisation, Symptomen und dem Vorliegen oder Fehlen komplizierender Faktoren vorgenommen werden in Zystitis, Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (AWMF, 1998). Davon abzugrenzen ist die asymptomatische Bakteriurie. Therapeutisch wichtig ist die Unterscheidung zwischen Infektionen des oberen oder unteren Harntraktes (Michalk, 2001).

### **1.1.2. Zystitis**

Bei einer Zystitis sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase beschränkt; bei einer Mitbeteiligung des unteren Harntraktes (UHT) spricht man von einer Zystourethritis (Michalk, 2001). Typische Symptome beinhalten häufiges Entleeren kleiner Harnmengen, Schmerzen beim Wasserlassen mit krampfhaften Blasenkontraktionen, Einnässen und einer geringen systemischen Beteiligung, die subfebrile Temperaturen (bis 38°C) und allenfalls eine leichte Erhöhung der Entzündungsparameter im Blut beinhaltet (Baciulis & Verrier-Jones, 2002).

### **1.1.3. Pyelonephritis**

Bei einer Pyelonephritis handelt es sich um eine Infektion des oberen Harntraktes (OHT), bei der die Entzündung auf das Pyelon und das Nierenparenchym übergegangen ist (Michalk, 2001). Typische klinische Symptome sind Fieber (in der Regel über 38°C), Schüttelfrost, deutliches Krankheitsgefühl, Erbrechen und Flankenschmerzen. Beschwerden einer Zystitis treten im allgemeinen hinzu (Schulte-Wissermann, 2000).

Mit abnehmendem Alter wird die klinische Symptomatik unspezifischer. Neugeborene und Säuglinge fallen nicht selten durch Fieber, Erbrechen, Trinkschwäche, Irritabilität, Krampfanfälle oder Ikterus auf (Baciulis & Verrier-Jones, 2002).

### **1.1.4. Komplizierte Harnwegsinfektionen**

Diese HWI entstehen auf dem Boden einer Harnwegsfehlbildung, Harntransportstörung oder einer relevanten Blasenentleerungsstörung (AWMF, 1998).

Hierzu gehören beispielsweise Nierendysplasie oder Zystennieren, aber auch Urethralklappen, Ureterabgangsstenosen oder der vesikoureterale Reflux (VUR). Außerdem zählen dazu sonstige Harnabflussbehinderungen, Harnwegskonkremente, neuropathische Blasenfunktionsstörungen sowie Niereninsuffizienz, Immundefizienz oder Fremdkörper wie z.B. transurethrale Katheter (DGPI, 2009).

### 1.1.5. Asymptomatische Bakteriurie

Von einer asymptomatischen Bakteriurie (ABU) wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedelung keinerlei klinische Infektionssymptome bestehen (DGPI, 2009). Beim subjektiv beschwerdefreien Patienten werden also weder mit klinischen Untersuchungsmethoden noch bei der Untersuchung von Blutkörperkungsgeschwindigkeit (BSG) und Blutbild pathologische Befunde erhoben (Olbing, 1979). Es besteht in der Regel keine signifikante Leukozyturie.

Diagnostiziert wird die ABU häufig bei Screening-Untersuchungen (Baciulis & Verrier-Jones, 2002), welche auch zeigen, dass die ABU v.a. bei weiblichen Klein- und Schulkindern mit bis zu 2 % verhältnismäßig weit verbreitet ist (Schulte-Wissermann, 2000). In der Regel liegen relativ avirulente Keime vor, gegen die kaum eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Meist persistiert der Keim ohne Nachteile im Harntrakt und verhindert offenbar die Infektion mit hochpathogenen Erregern und damit die Ausbildung von Symptomen (Schulte-Wissermann, 2000). Pyelonephritische Verläufe entwickeln sich erst dann, wenn durch antibiotische Therapie, z.B. bei Infekten des Respirationstraktes, ein Keimwechsel im Harntrakt induziert wird (Hansson et al., 1989).

## 1.2. Pathogenese

Die Entstehung einer Harnwegsinfektion kann vielfältige Ursachen haben. In der Regel handelt es sich um eine aufsteigende Infektion mit Erregern der Darmflora, dem perianalen Bereich oder der Vagina. Daher sind die meisten Keime *Enterobacteriaceae*, allen voran *Escherichia coli*, und Enterokokken, seltener Staphylokokken oder Streptokokken (Baciulis & Verrier-Jones, 2002). In Ausnahmefällen kann es zu einer hämatogenen Infektion der Niere mit der Bildung von Nierenabszessen und einer darauf folgenden Ausbreitung auf den unteren Harntrakt kommen. Hier sind die häufigsten Erreger *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* und *Mycobacterium tuberculosis* (Heesemann, 2001).

Zwei Faktoren nehmen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und Art der Infektion (Schulte-Wissermann, 2000): die Virulenz des eingedrungenen Bakteriums einerseits und die Abwehrkraft des Patienten andererseits. Im Normalfall eliminieren effektive protektive Mechanismen die Keime (siehe 1.2.1.), erst bei einer Überwindung dieses Schutzes kann es zu einer Ansiedlung im Harntrakt (HT) kommen. Dabei sind beim Gesunden mehr Virulenzfaktoren vonnöten, um die natürliche Infektabwehr zu überwinden. Im Gegensatz dazu reicht beim vorgeschädigten oder missgebildeten und somit „geschwächten“ HT bereits ein geringeres Angriffspotential aus, um eine Harnwegsinfektion auszulösen (Naveen & Mathai, 2004).

Ein höheres Risikopotential stellen beispielsweise Harntraktfehlbildungen, chronische Grunderkrankungen, immunsuppressive Therapien sowie Fremdkörperimplantationen dar, aber auch begünstigende Faktoren wie chronische Obstipation und eine inkomplette Blasenentleerung (Baciulis & Verrier-Jones, 2002).

### **1.2.1. Wirtsfaktoren**

Sowohl im unteren als auch im oberen Harntrakt gibt es eine Reihe lokaler Abwehrfaktoren, die von großer Bedeutung sind. In der Regel geht man davon aus, dass die Mehrzahl der HWI durch eine Aszension von Bakterien entsteht. Eine Ausnahme stellt die hämatogen verursachte Pyelonephritis im Neugeborenenalter dar (Schulte-Wissermann, 2000).

Im UHT wirken zum einen die periurethrale apathogene Keimflora sowie die bakterielle Eradikation durch regelmäßige Miktion protektiv. Hierbei fungiert zusätzlich die Urethra durch ihre Fähigkeit, im Bereich des Durchtritts durch das urogenitale Diaphragma einen besonders hohen Druck aufbauen zu können, als natürliche Barriere gegen bakterielle Aszension (Moore et al., 2002).

Zum anderen schützen die bakterizide Aktivität des Urothels, lokale polymorphe Leukozyten und sekretorisches IgA in Urin und periurethralem Schleim zusätzlich zur mechanischen Schleimhautbarriere vor Infektionen. Aber auch der Urin selbst trägt durch seinen pH-Wert und die Osmolalität dazu bei. Ein weiterer Faktor sind bestimmte

Blutgruppen-Antigene (anti A) in Sekreten, die mit der bakteriellen Adhäsion interferieren (Baciulis & Verrier-Jones, 2002).

Im oberen Harntrakt ist der Schutz vor bzw. die Abwehr der bakteriellen Adhäsion von ganz besonderer Bedeutung, da diese den wichtigsten Virulenzfaktor darstellt. So wird durch die Anheftung der Bakterien an den Epithelzellen eine Signalkaskade von Chemokinen, Zytokinen und eine Aktivierung der zellulären Immunantwort ausgelöst. Eine zentrale Rolle spielt dabei das sogenannte Tamm-Horsfall-Protein (THP). Es handelt sich hierbei um ein Hauptprotein des Urins, das im distalen Teil der Henle-Schleife in der Niere gebildet wird (Säemann et al., 2005) und im Urin unter normalen Umständen reichlich vorhanden ist (Pak et al., 2001).

Der detaillierte Pathomechanismus wird unten dargestellt (siehe 1.2.4.). Zunächst ist es jedoch sinnvoll, die Virulenzfaktoren der Infektionserreger näher zu betrachten.

### **1.2.2. Virulenzfaktoren**

Die bakterielle Virulenz bezeichnet den Grad der Aggressivität, den der Keim im Makroorganismus aufweist und beschreibt somit das Ausmaß seiner Pathogenität, d.h. der Fähigkeit, eine Erkrankung auszulösen (Hof & Dörries, 2005).

Jede Bakterienspezies hat verschiedene Mechanismen, die die Entstehung einer Harnwegsinfektion begünstigen. Wichtig ist hierbei die Fähigkeit zur Anheftung an Wirtszellen (Adhärenz), zur Invasion, zur Vermehrung im Wirtsorganismus (Kolonisation) und zur Schädigung von Zellen und Gewebe (Toxizität) (Marre, 2001).

Dabei ist die Kolonisation abhängig von der spezifischen Adhäsionsfähigkeit des Erregers, den unterschiedlichen Rezeptoren der Epithelien und von dem umgebenden Milieu (Ronald, 2002).

Die Adhäsine sind entweder zellständig (nicht-fimbriell) oder befinden sich an der Spitze von langen Proteinfäden (Fimbrien oder Pili). Zu den zellständigen Faktoren gehören verschiedene Oberflächenproteine wie das M-Protein von Streptokokken, die Aggregationssubstanz von *Enterococcus faecalis* oder auch die Lipoteichonsäure, ein

Zellwandbestandteil von Staphylo- und Streptokokken. Sie binden beispielsweise an Fibronectin, Kollagen und Laminin, also wirtseigenen Fasern (Marre, 2001).

Ebenso interferieren die verschiedenen Fimbrien, die bei *Escherichia coli* am genauesten untersucht worden sind (siehe 1.2.3.), mit bestimmten Strukturen der Wirtszelle. Dies führt zu einer wesentlich besseren Haftung im Vergleich zu unbehaarten Bakterien mit einer schnelleren Überwindung der Schleimhautbarriere, womit oftmals bereits der erste Schritt zu einer Infektion getan ist (Hof & Dörries, 2005). Exprimiert werden Fimbrien neben den uropathogenen *Escherichia coli* (UPEC) auch von *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* (Marre, 2001).

Obwohl hierin einer der wichtigsten Virulenzfaktoren dieser Keime zu sehen ist, wird durch die bakterielle Adhäsion gleichzeitig das Immunsystem des Wirtes induziert (Bäckhed et al., 2002).

Zum Schutz vor Komplementlyse und Phagozytose besitzen einige Bakterien eine Kapsel, wie z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* und *Staphylococcus aureus* (Marre, 2001). Außerdem stellt die Kapsel eine weitere Barriere für den Stoffaustausch dar, wobei in einigen Fällen auch die Penetration von Antibiotika behindert werden kann (Hof & Dorries, 2005).

Ebenso wirken auch bestimmte Oberflächenproteine schützend, wie z.B. das A-Protein von *Staphylococcus aureus*. Mit demselben Ziel haben manche Spezies die Fähigkeit zur Bildung eines sogenannten Biofilmes entwickelt, der die Bakterien mit einer Schleimschicht aus Polysacchariden (*Staphylococcus epidermidis*) oder Alginat (*Pseudomonas aeruginosa*) und wirtseigenen Stoffen umgibt, sie somit schützt und die Vermehrung sichert (Marre, 2001).

Zur Invasion tragen verschiedene Toxine und Enzyme bei, die Wirtszellen und -gewebe schädigen und dadurch das Eindringen ermöglichen.

Von allen Keimen, die häufig eine Harnwegsinfektion verursachen, werden Toxine gebildet, die den Wirtsorganismus auf vielfältige Weise schädigen, Immunzellen zerstören, die physiologische bakterielle Mischflora reduzieren oder Fieber auslösen. Dabei handelt es sich beispielsweise um Zytotoxine, Bakterizide oder pyrogene Exotoxine. Auch Zellwandbestandteile v.a. gramnegativer Bakterien können als Endo-

toxine die typischen Infektionssymptome auslösen und für schwere Schockzustände verantwortlich sein (Marre, 2001).

Zu den invasionsbegünstigenden Enzymen gehören Hyaluronidasen (Entero-, Staphylo-, Streptokokken), DNAsen, Streptokinase, Zytolysine, außerdem Proteasen, Lipasen und Elastasen (Pseudomonaden). Auch die unterschiedlichen Hämolyse von *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken und Streptokokken zählen dazu.

Zusätzlich zu diesen Enzymen produzieren die Bakterien auch solche zum Eigenschutz. Hier wäre zum einen die Katalase zu nennen, die *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und Staphylokokken zur Entgiftung toxischer Sauerstoffverbindungen befähigt. Zum anderen ist die Urease von *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus saprophyticus* erwähnenswert, die die Hydrolyse von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid katalysiert und damit den Harn alkalisiert. Dadurch schaffen sich die Keime optimale Wachstumsbedingungen und mittels der sich bildenden Steine auch eine „Nische“ zur Persistenz (Marre, 2001; Ronald, 2002). Außerdem gehört dazu die Penicillase der Staphylokokken, die den Beta-Laktam-Ring der Antibiotika spaltet und somit ihre Wirkung nihilisiert (Marre, 2001).

Weitere Mechanismen von Antibiotika-Resistenzen (siehe auch 1.3.5.) sind Resistenz-Plasmide, welche sich bei *Escherichia coli*, Klebsiellen und Enterokokken finden. Mittels ihrer Resistenz-Plasmide verfügen sie über die Fähigkeit der horizontalen Weitergabe genetischer Informationen.

Multiple Antibiotika-Resistenzen treten gehäuft bei *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* und *Enterobacter cloacae* auf.

*Escherichia coli* besitzt zusätzlich zu Plasmiden chromosomale mobile Pathogenitätsinseln (in Clustern organisierte pathogene Sekretionssysteme; Marre, 2001).

Ein weiterer Pathogenitätsfaktor liegt in der Beweglichkeit der Erreger begründet, die in der Regel durch Flagellen (Geißeln) ermöglicht wird (siehe 1.2.3.). Bewegliche uropathogene Keime sind neben *Escherichia coli* *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.* und *Morganella morganii* (Marre, 2001).

### 1.2.3. Virulenzfaktoren von *Escherichia coli*

Am Beispiel des Hauptkeimes von Harnwegsinfektionen soll noch einmal näher auf die verschiedenen Virulenzfaktoren eingegangen werden.

Uropathogene *Escherichia coli* unterscheiden sich deutlich von anderen *E.coli*-Spezies, die beispielsweise darmpathogen sind. Ihre Einteilung in die verschiedenen Serovare erfolgt mittels O-, H-, K- und F-Antigenen (Heesemann, 2001).

Die O-Antigene sind Lipopolysaccharide, die in der äußeren Membran fest verankert sind und einen dreiteiligen Aufbau besitzen. Sie bestehen aus Lipid A, das als Endotoxin wirkt, einer variablen Zuckerkette als Kernregion und einer hochvariablen repetitiven Oligosaccharid-Seitenkette, die häufig stammspezifisch ist. Die häufigsten O-Serovare bei UPEC sind O1, O2, O4, O6, O7, O14, O18, O22, O75 und O83 (Baciulis & Verrier-Jones, 2002).

Die H-Antigene stellen die Flagellen (Geißeln) dar, die den Bakterien eine aktiv steuerbare Bewegung erlaubt. Der Rotationsapparat reagiert zusätzlich auf chemotaktische Reize (Heesemann, 2001).

Bei den K-Antigenen (Polysaccharid-Kapseln) werden unter den UPEC am häufigsten die Typen K1, K5, K15 gefunden (Heesemann, 2001).

Die wichtigsten Pathogenitätsfaktoren sind schließlich die F-Antigene, die Fimbrien (Pili), die für die Adhäsion an den Wirtszellen verantwortlich sind. UPEC besitzen P-, Typ1-, F1C- und S- Fimbrien, sowie Dr-Adhäsine (Naveen & Mathai, 2004).

P-Fimbrien, die stark mit der kindlichen Pyelonephritis assoziiert sind (Ronald, 2002), binden an das Disaccharid  $\alpha$ -D-Galaktose-(1-4)-Galaktose. Hierbei handelt es sich um einen Bestandteil der Blutgruppensubstanz P, die auch auf Epithelzellen des Harntraktes, insbesondere in den Nieren, vorkommt (Roberts et al., 1994).

Typ1-Fimbrien binden an die Urothel-Glykoproteine Uroplakin Ia und Ib (Wu et al., 1996) (siehe auch 1.2.4.), die vor allem im unteren HT reichlich vorhanden sind. Diese Fimbrien spielen nicht nur bei der bakteriellen Adhäsion, sondern auch bei der Invasion

der Keime, beispielsweise ins Blasenepithel, eine Rolle (Sämman et al., 2005). Sie werden regelmäßig bei Zystitis, nicht jedoch bei Pyelonephritis beobachtet (Naveen & Mathai, 2004). Sie scheinen aber insofern einen entscheidenden Beitrag an der Entstehung einer Pyelonephritis zu leisten, da ihre Rezeptoren im gesamten Urogenitaltrakt zu finden sind. So ist es ihnen möglich, im UHT an die Uroplakine zu binden und in den OHT zu ascendieren. In der Niere übernehmen die P-Fimbrien ihre Funktion in der Auslösung einer Pyelonephritis. Dies zeigt eine Kooperation beider Fimbrien-Arten und deutet gleichzeitig auf eine gewisse Selektivität in der Funktion hin, die deren Auffinden an unterschiedlichen Orten im HT erklärt (Wu et al., 1996).

Das Vorhandensein von Typ1-Fimbrien bestimmt den Schweregrad der Erkrankung, kann aber möglicherweise auch als Angriffspunkt in der Prävention von HWI dienen (Connell et al., 1996), beispielsweise in der Entwicklung von Impfstoffen (siehe 4.3.).

F1C-Fimbrien binden hauptsächlich an zwei verschiedene Glykosphingolipide, von denen eines in der Blase, den Ureteren und der Niere vorhanden ist, das andere dagegen nur in der Niere zu finden ist (Bäckhed et al., 2002; Khan et al., 2000).

Die eben beschriebenen Fimbrien sind durch ihre Anheftung an bestimmten Rezeptoren essentiell für die Auslösung der proinflammatorischen Reaktion, insbesondere in der Niere. Im Gegensatz zu den Epithelzellen der Blase, wo bakterielle Bestandteile über Toll-like-Rezeptoren eine Entzündungsreaktion auslösen können, sind die Nierenzellen aufgrund fehlender Rezeptoren angewiesen auf die bakterielle, fimbrienvermittelte Adhäsion (Bäckhed et al., 2002).

S-Fimbrien spielen bei HWI keine große Rolle. Sie erkennen sialylsäurehaltige Rezeptoren, u.a. auch im Gehirn (Khan et al., 2000), und sind assoziiert mit Sepsis und Meningitis durch *Escherichia coli* im Neugeborenenalter (Bäckhed et al., 2002).

Weitere besondere Eigenschaften der UPEC sind das Vorhandensein von porenbildenden Toxinen, wie dem Hämolyysin, und die Siderophorproduktion über Aerobactin und Yersiniabactin, wodurch die Eisenversorgung des Bakteriums sichergestellt wird. Es erfolgt eine Eisennutzung aus Transferrin und Laktoferrin des Wirtes (Heesemann, 2001). Außerdem kann durch Hämolyysin eine Zerstörung von Phagozyten und Epithelzellen erfolgen, was die Pathogenität erheblich steigert. Dadurch

können *Escherichia coli* im Nierenparenchym überleben oder in die Blutbahn gelangen (Naveen & Mathai, 2004).

Die Ausstattung der UPEC mit Virulenzfaktoren zeigt signifikante Unterschiede in Isolaten unterschiedlicher Patientengruppen. So konnten bei der ambulant erworbenen Harnwegsinfektion mehr *Escherichia coli* mit P-Fimbrien (und somit höherer Virulenz), eine höhere Hämolyisin-Produktion und eine bessere Sensibilität auf Antibiotika gefunden werden. Im Vergleich dazu wiesen Keime, die bei Patienten mit Harntraktfehlbildungen auftraten, eine geringere Virulenz bei höheren Antibiotika-Resistenzen auf (Naveen & Mathai, 2004). Dies zeigt, dass beim Gesunden wesentlich mehr Virulenzfaktoren nötig sind, um die natürlichen Barrieren überwinden zu können. Im Gegensatz dazu kann beim bereits geschwächten, anomalen HT ein geringeres Angriffspotential bereits eine HWI auslösen. Zudem steigert der gehäufte, oft auch schon prophylaktische Einsatz von Antibiotika die Anzahl der Resistenzen.

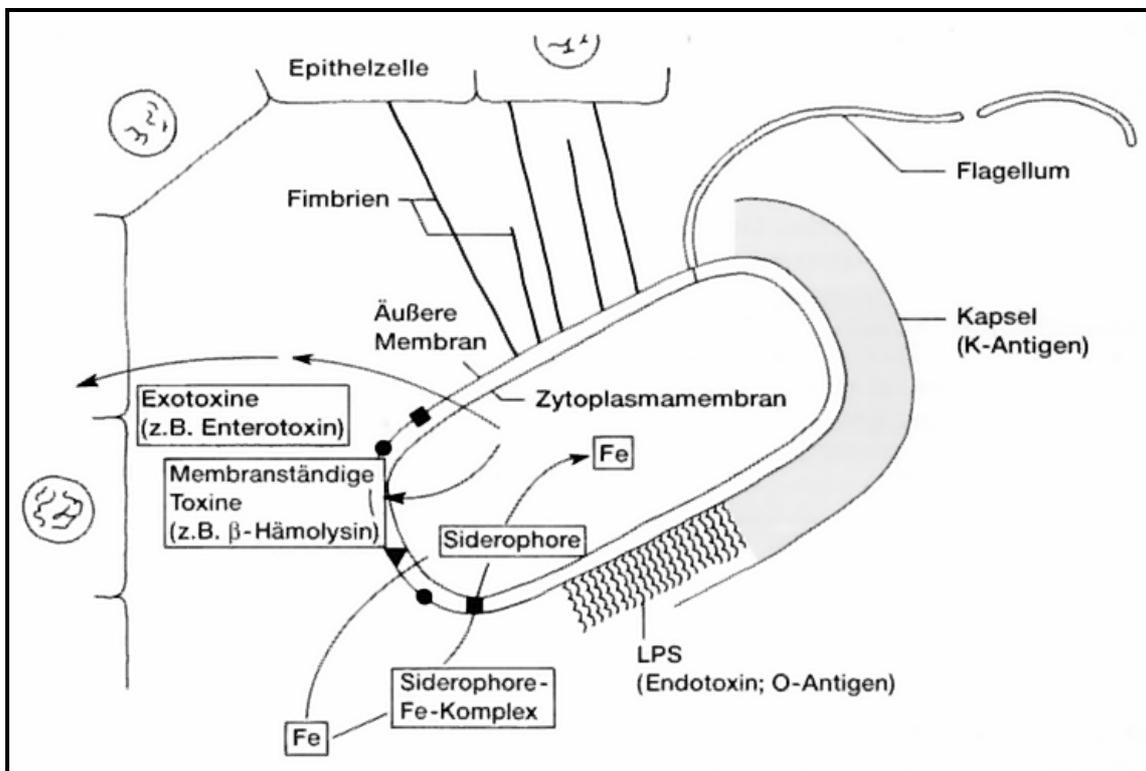


Abbildung 1: Virulenzfaktoren von *Escherichia coli* (Beetz et al., 1998; S.77)

#### 1.2.4. Tamm-Horsfall-Protein

Die Schleimhaut des Harntraktes besitzt keine klassische physikalische Barrierefunktion im Sinne einer sekretorischen Schutzfunktion, so dass dieser auf lösliche Mediatoren mit potenten immunmodulatorischen Kapazitäten angewiesen ist (Säemann et al., 2005). Der Harnfluss hat bei der Prävention von Harnwegsinfektionen eine entscheidende Stellung durch die Ausschwemmung von Mikroorganismen, bevor diese an die direkt ins Lumen exprimierten Rezeptoren des Urothels binden (Pak et al., 2001).

Das wichtigste Urinprotein, das die *Escherichia coli* -Adhärenz an Urothel-Rezeptoren blocken kann, ist das Tamm-Horsfall-Protein oder Uromodulin. Es bindet spezifisch mit den Charakteristika einer Ligand-Rezeptor-Interaktion an die Typ1-Fimbrien von *Escherichia coli*. Dadurch wird die Bindung der Erreger an Uroplakin Ia und Ib (vgl. 1.2.3.) effektiv verhindert und eine Elimination aus dem Urogenitaltrakt erleichtert. Das Bindungsverhalten von THP ist konzentrationsabhängig. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei der physiologischen Konzentration von THP im gesunden Harntrakt eine fast komplette Inhibition erreicht wird und somit ein wirksamer Schutz vor Infektionen gegeben ist (Pak et al., 2001).

Zusätzlich besitzt das THP eine direkte antimikrobielle und eine starke immunmodulatorische Aktivität. So vermag es die Aktivitäten von Immunzellen wie Granulozyten, Monozyten und dendritischen Zellen zu triggern, T-Zellen zu stimulieren und eine Vielzahl von Zytokinen zu stimulieren, wie z.B. IL-8, TNF $\alpha$ , IL-12 (Säemann et al., 2005).

Wie wichtig die Rolle des THP ist, verdeutlichen Daten von Patienten, die kein THP bilden konnten oder Antikörper dagegen bildeten. Hier zeigten sich deutlich schwerere Verläufe der Infektionen mit teilweise letalen Ausgängen. Auch bei der Chronifizierung von Harnwegsinfektionen und der Bildung von Nierenparenchym-Narben scheint dieser Mechanismus eine Rolle zu spielen (Säemann et al., 2005).

## 1.3. Antibiotika

### 1.3.1. Allgemeine Definitionen

Als antimikrobielle Chemotherapie bezeichnet man allgemein die Behandlung vermehrungsfähiger, krankheitserregender Mikroorganismen, wie z.B. Bakterien und Viren, mit selektiv angreifenden Arzneimitteln (Stahlmann & Lode, 2001).

Hierbei sind in der ursprünglichen Definition Antibiotika primär von Mikroorganismen gebildete Naturstoffe, die andere Mikroorganismen im Wachstum hemmen oder abtöten (Karow & Lang-Roth, 2006). Dazu gehören u.a. die Penicilline, deren Grundgerüst von *Penicillium notatum*, einem Schimmelpilz, gewonnen wird. Außerdem zählen Monobactame, die in der Natur von gramnegativen Stäbchen als monozyklische  $\beta$ -Laktam-Antibiotika produziert werden, dazu, ebenso wie Aminoglykoside, wie z.B. Streptomycin, die von *Streptomyces*-Arten oder *Micromonospora*-Arten gewonnen werden, – um nur einige Beispiele zu nennen (Stahlmann & Lode, 2001).

Im Gegensatz dazu sind Chemotherapeutika synthetisch hergestellte Substanzen mit antimikrobieller Wirkung, die sich gegen Bakterien, Parasiten, Pilze und zunehmend auch Viren und Tumorzellen richten (Karow & Lang-Roth, 2006). Die Herstellung dieser Stoffe wurde mit der Entdeckung der Sulfonamide eingeleitet, als man in systematischen Untersuchungsprogrammen die herausragende Heilwirkung des Farbstoffes Prontosil rubrum auf Streptokokkeninfektionen im Tierversuch feststellte (Stahlmann & Lode, 2001).

Inzwischen werden eine Vielzahl von antibiotischen Substanzen synthetisch oder halbsynthetisch durch eine Modifikation des Naturstoffes hergestellt, so dass die traditionelle Abgrenzung zunehmend schwierig wird (Stahlmann & Lode, 2001). Auch im allgemeinen Sprachgebrauch ist der Übergang zwischen beiden Begriffen inzwischen fließend, so dass im Folgenden auf eine Unterscheidung verzichtet wird.

### 1.3.2. Einteilung der Antibiotika

Man kann die verschiedenen antibiotischen Substanzen zum einen nach den Angriffsmöglichkeiten, zum anderen nach der antibakteriellen Aktivität (1.3.3.) einteilen.

Die Antibiotika greifen auf verschiedenartige Weise an bakteriellen Strukturen an. Sie hemmen die Zellwand- oder Zytoplasmasythese, die bakterielle Nukleinsäuresynthese oder stören die Zytoplasmamembranpermeabilität (Karow & Lang-Roth, 2006).

Die Zellwandsynthese wird durch Betalaktamantibiotika und Peptidantibiotika gestört. Zu den Betalaktamen gehören die verschiedenen Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme. Sie verhindern den Wandaufbau durch eine irreversible Hemmung der dafür notwendigen Enzyme. Die Peptid-Antibiotika dagegen blockieren die dazu notwendigen Bausteine. In diese Gruppe gehören Vancomycin, Teicoplanin und Fosfomycin.

Vergleichbare Wirkweisen an der Zytoplasmamembran zeigen Colistin, Polymyxin B, Nystatin und Amphotericin B.

Die Hemmung der Zytoplasmasythese erfolgt über die Inhibition der Protein-Biosynthese. Dies geschieht zum einen über eine Blockierung verschiedener ribosomaler Untereinheiten, was einer Bakteriostase entspricht. Beispiele dafür sind Chloramphenicol, Tetrazykline, Makrolide, Lincomycine und Fusidinsäure. Zum anderen wird durch die Bindung von Antibiotika an die Ribosomen eine fehlgesteuerte Produktion von Nonsense-Proteinen mit bakterizider Wirkung ausgelöst, wie es bei den Aminoglykosiden der Fall ist.

Die Inhibition der Nukleinsäuresynthese kann durch einen Angriff an dazu notwendigen Enzymen oder durch die Behinderung der Bereitstellung von Bausteinen erfolgen. Die enzymatische Hemmung erfolgt durch Fluorchinolone (Gyrasehemmer) bei der DNA-Replikation und durch Rifampicin bei der RNA-Synthese. Beide wirken bakterizid. Sulfonamide und Trimethoprim blockieren Enzyme, die zum Aufbau der Nukleinsäure-Bestandteile benötigt werden. Ihre Wirkung ist bakteriostatisch; in Kombination kommt es jedoch zu einem Synergismus, der in der Regel eine Bakterizidie bewirkt (Stahlmann & Lode, 2001).

### 1.3.3. Antibakterielle Aktivität

Antimikrobielle Substanzen besitzen zwei Wirkweisen, mit denen sie eine Ausbreitung der Krankheitserreger im Organismus verhindern.

Zum einen geschieht dies durch Bakteriostase, also durch eine reversible Hemmung der Bakterienvermehrung. Dazu ist die minimale Hemmkonzentration (MHK) notwendig. Dies stellt diejenige Konzentration eines Antibiotikums dar, die unter standardisierten Bedingungen das Wachstum eines Erregers gerade noch hemmt. In diese Gruppe gehören Tetracykline, Makrolide, Sulfonamide, Chloramphenicol, Lincosamide und Fusidinsäure (Bauernfeind & Peters, 2001).

Zum anderen kommt die Bakterizidie zum Tragen, bei der die Bakterien irreversibel geschädigt und abgetötet werden. Hierbei wird die minimale bakterizide Konzentration (MBK) benötigt. Das ist die niedrigste Konzentration, unter der mindestens 99,9 % der Erreger unter Standardbedingungen gerade noch abgetötet werden. Hierunter zählen Betalaktame, Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Glykopeptide, Fosfomycin, Polymyxine und Rifampicin (Bauernfeind & Peters, 2001). Eine weitere Unterteilung dieser Gruppe kann über die selektive Abtötung proliferierender Erreger oder eine degenerative Bakterizidie, dem Abtöten aller Entwicklungsstufen, erfolgen. Auf proliferierende Keime wirken die Betalaktame, degenerativ bakterizid sind Aminoglykoside (Karow & Lang-Roth, 2006).

Diese Unterteilung gewinnt bei der Auswahl des für eine Infektion geeigneten Antibiotikums an Bedeutung. So kann bei gut durchbluteten Infektionsherden und einem intakten Immunsystem ein bakteriostatisch wirkendes Mittel ausreichen. Die gehemmten Bakterien werden schließlich durch die körpereigene Abwehr eliminiert.

Eine bakterizide Wirkung wird jedoch dann gefordert, wenn der Erreger am Infektionsort für die Immunabwehr schwer erreichbar ist, bei Sepsis oder schwerer Immundefizienz des Patienten (Stahlmann & Lode, 2001).

### **1.3.4. Resistenzbestimmungen durch Antibiogramme**

Da der Therapieerfolg aus dem Zusammenspiel von antibiotischer Wirkung und Infektabwehrmechanismen des Patienten resultiert, ist eine Resistenzbestimmung der vorliegenden Keime notwendig. Nur so kann abgeschätzt werden, ob die Mindestvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, nämlich das Erreichen einer bakteriostatischen Konzentration der antimikrobiellen Substanz am Wirkort, gegeben ist. Dazu wird die MHK des Erregers mit einer orientierenden Grenzkonzentration (GK) verglichen. Ist die MHK kleiner oder gleich der GK, gilt der Erreger als sensibel. Bei einer MHK über der GK, wird er als resistent gegenüber dem getesteten Antibiotikum angesehen. Bei der dazwischenliegenden Bewertungsstufe wird das Verhalten des Keims als intermediär bezeichnet (Bauernfeind & Peters, 2001).

Wie gut die Behandlung anspricht, hängt davon ab, ob der Erreger Gene für einen Resistenzmechanismus exprimiert und ob die Infektion in einem leicht zugänglichen Bereich (Harnwege) oder einem nur schwer erreichbaren (Atemwege, Lunge) lokalisiert ist. Im ersten Fall kann die Herdsanierung mit einer Regeldosis erreicht werden, im zweiten selbst nicht mit der zugelassenen Höchstdosis.

Die Grenzkonzentration des jeweiligen Stoffes stellt einen prädiktiven Wert dar, der aus verschiedenen Studien und Untersuchungen gewonnen wird und versucht, möglichst viele Einflussfaktoren auf die Wirkung im menschlichen Organismus mit einzubeziehen. Diese Grenzwerte werden nach DIN oder vom CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) der USA vorgeschlagen (Bauernfeind & Peters, 2001).

Die Testung erfolgt über sogenannte Antibiogramme, bei denen durch Plattendiffusion oder Reihenverdünnung die Wirksamkeit verschiedener antibiotischer Substanzen auf die Keime untersucht wird.

Beim Agardiffusionstest (Blättchentest) werden ein Nährmedium mit den Bakterien beimpft und anschließend verschiedene Antibiotika im Normalfall in Form von kleinen Filterpapierscheiben an bestimmten Stellen aufgelegt. Anhand der Bildung von Hemmhöfen, in denen durch die Wirkung der antimikrobiellen Substanz das Bakterienwachstum verhindert wird, dem Durchmesser derselben bzw. deren Ausbleiben kann die

Einteilung in sensibel, intermediär oder resistent vorgenommen werden. Dieser Test wird routinemäßig angewendet.

Beim Reihenverdünnungstest wird einer geometrischen Verdünnungsreihe des Wirkstoffes eine bestimmte Bakteriendosis zugegeben, bis kein Bakteriennachweis mehr möglich ist. Mit dieser Methode kann die MHK und MBK sehr genau bestimmt werden. In der Praxis wird sie jedoch nur sehr selten eingesetzt, da sie sehr aufwendig ist (Schaal & Kühn, 2001).

### **1.3.5. Bakteriellresistenzverhalten**

Alle Antibiotika weisen Lücken im Spektrum der humanpathogenen Erreger auf (Bauernfeind & Peters, 2001). Dabei bedeutet Resistenz eine Erregervermehrung trotz wirksamer Konzentration des Antibiotikums am Wirkort (Karow & Lang-Roth, 2006). Es können verschiedene Resistenzarten unterschieden werden, nämlich die primäre und die sekundäre Resistenz, die beide chromosomal codiert sind, von der extra-chromosomal Resistent, die durch R-Plasmide oder Transposons bedingt ist.

Die primäre Resistenz stellt eine natürliche Unempfindlichkeit von allen Stämmen einer Spezies gegen bestimmte Antibiotika dar; es resultieren definierte Lücken im Wirkungsspektrum der Substanz (Stahlmann & Lode, 2001). Dazu gehört zum Beispiel die Resistenz von gramnegativen Stäbchen gegenüber Vancomycin oder Bacitracin (Bauernfeind & Peters, 2001).

Bei sekundären oder erworbenen Resistenzen ist nur ein Teil der Stämme der natürlichen Population resistent. Diese können auf verschiedenste Art und Weise erlangt werden. Häufig treten Spontanmutationen auf, die dann an Bedeutung gewinnen, wenn durch eine antibiotische Therapie die mutierten Stämme einen Selektionsvorteil gegenüber den anderen Stämmen besitzen. Daraus resultiert eine weitere Zunahme der Mutationshäufigkeit mit einer anschließenden vertikalen Weitergabe der Resistenzgene bei der Zellteilung. In der Regel handelt es sich hierbei um einzelne Resistenzen (Bauernfeind & Peters, 2001).

Weitere Möglichkeiten zu spontanen Mutationen sind durch eine horizontale Genweitergabe resistenter Erreger gegeben. Dazu gehören Transformation, Transduktion, Konjugation und Transposition.

Die Transformation bedeutet die Aufnahme von freier DNA aus lysierten Spenderzellen durch das Bakterium mit darauffolgendem Einbau ins eigene Genom. Diese natürliche Kompetenz wurde beispielsweise bei den Pneumokokken beschrieben.

Bei der Transduktion wird die fremde DNA von Bakteriophagen (Viren) auf den Keim übertragen und entweder ins Genom eingebaut oder Plasmid-ähnlich eigenständig gelagert. Ein Beispiel hierfür ist die Toxinweitergabe einiger *Escherichia coli*-Stämme, z.B. des Shiga Toxins von EHEC (*Enterohämorrhagische E.coli*).

Für die Konjugation werden sogenannte F(fertility)-Pili benötigt, durch die eine Plasmabrücke zwischen zwei Bakterien geschaffen werden kann. Hierbei kommt es zum Austausch genetischer Information in Form von Plasmiden (Bauernfeind & Peters, 2001).

Transposons sind DNA-Fragmente, die sich in bakteriellen Chromosomen oder Plasmiden befinden und von einem Plasmid auf das andere oder auch auf das Chromosom überspringen können. Durch den damit verbundenen Genaustausch sind vielfältige rasche Veränderungen der genetischen Information möglich (Stahlmann & Lode, 2001).

Einen weiteren wichtigen Faktor bei der Entwicklung und Weitergabe von Resistenzen stellen die R-Plasmide dar. Es handelt sich hierbei um extrachromosomal gelegene ringförmige Substanzen, die sich unabhängig von der Teilung des Bakteriums vermehren und in mehreren Kopien im Zytoplasma vorliegen (Stahlmann & Lode, 2001). Dadurch wird eine rasche Ausbreitung von Resistenzen innerhalb einer Population gewährleistet, häufig gekoppelt mit anderen Virulenzfaktoren, wie z.B. Toxinen oder Adhäsinen. Auch das Auftreten von Multiresistenzen gehört durch die Codierung der genetischen Informationen auf einer Kopplungsgruppe dazu (Bauernfeind & Peters, 2001). Dies spielt auch eine Rolle bei der Resistenzzunahme nosokomialer Problemkeime, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, MRSA-Stämme und Vancomycin-resistenter Enterokokken (Stahlmann & Lode, 2001).

### **1.3.6. Resistenzmechanismen der Keime**

Die effektive Wirkung einer antimikrobiellen Substanz setzt deren Vordringen zu ihrem Angriffspunkt in aktiver Form voraus. Somit stellen sinnvolle Schutzmaßnahmen der Keime alle Mechanismen dar, die das Eindringen des Antibiotikums in die Zelle erschweren, die Bindefähigkeit verringern oder es inaktivieren.

Die Impermeabilität der bakteriellen Membran kann durch eine Abwandlung ihrer Zusammensetzung oder aber der Bindeproteine für Antibiotika, z.B. der Penicillin-bindenden Proteine (PBP) erreicht werden. Hierdurch findet eine effektive Abwehr von  $\beta$ -Laktamen, Aminoglykosiden, Chloramphenicol, Sulfonamiden, Trimethoprim, Tetrazyklinen, Vancomycin und Polymyxin statt.

Ein aktiver Schutz geschieht durch Efflux, bei dem der Wirkstoff über spezielle Pumpen wieder aus der Zelle heraustransportiert wird. Dies wird bei Makroliden, Tetrazyklinen und Chinolonen beschrieben.

Des Weiteren führt eine Variation der antibakteriellen Angriffspunkte im Erreger zum Wirkverlust. Eine Strukturänderung des Ribosoms kann einen Schaden durch Aminoglykoside, Chloramphenicol, Makrolide und Tetrazykline verhindern. Andersartige Zielenzyme spielen bei  $\beta$ -Laktamen, Sulfonamiden, Trimethoprim und Chinolonen eine Rolle.

Die enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums findet durch  $\beta$ -Laktamasen statt, die den  $\beta$ -Laktam-Ring des Wirkstoffes spalten und somit die Wirkung aufheben. Eine weitere Möglichkeit stellt eine Modifikation durch Anlagerung bestimmter Moleküle oder Stoffgruppen dar. Dieser Mechanismus wird gegen  $\beta$ -Laktame, Aminoglykoside, Chloramphenicol und Makrolide angewandt (Bauernfeind & Peters, 2001).

### **1.3.7. Grundsätze der antibiotischen Therapie**

Zur Vermeidung der Entwicklung neuer und weiterer Ausbreitung vorhandener Resistenzen ist es unerlässlich, bestimmte Leitregeln für eine Behandlung mit Antibiotika

einzuhalten. Eine besondere Gefahr besteht in der Ausbildung von Multiresistenzen, die eine effektive Therapie massiv erschweren und das Zurückgreifen auf wenige Reservemittel erzwingen. Eine Entwicklung von Unempfindlichkeiten gegen eine solche Ausweichsubstanz käme einer Katastrophe gleich und muss unbedingt verhindert werden. Das bekannteste Beispiel hierzu sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), die in der Regel nur noch einer Therapie mit Vancomycin zugänglich sind. Auch *Pseudomonas aeruginosa* zählt zu den „Problemkeimen“, die zur Multi-resistenz neigen. Allerdings können ebenso vereinzelte Resistenzmechanismen Bakterien bei unzureichender Behandlung zu Persistenz machen und ein Therapieproblem darstellen (Bauernfeind & Peters, 2001).

Daher ist primär eine eindeutige klinische Indikationsstellung mit einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung unabdingbar. Eine unnötige antimikrobielle Therapie von viralen oder auch banalen Infekten sollte vermieden werden, da sonst die Selektion resistenter Mikroorganismen zu stark zunimmt. Ebenso ist es wichtig, vorliegende Keime gezielt mit „Schmalspektrum-Antibiotika“ zu bekämpfen, möglichst unter Zuhilfenahme eines Antibiogramms, und eine Breitspektrumbehandlung nur dann einzusetzen, wenn sie nicht zu vermeiden ist (Stahlmann & Lode, 2001).

Sollte die Entscheidung für die Verwendung eines Antibiotikums gefallen sein, so ist das Augenmerk auf eine ausreichend hohe Dosierung und ein suffizientes Zeitintervall zu richten. Die Gefahr einer sekundären Resistenz ist besonders groß, wenn Antibiotika unterdosiert verabreicht, nur intermittierend oder sporadisch eingenommen werden. Zeigt die begonnene Behandlung jedoch keinen Erfolg im Sinne einer klinischen Besserung des Zustandes des Patienten oder eines Absinkens der erhöhten Körpertemperatur, so müssen Diagnose und Therapiekonzept neu überdacht werden. Sollte offenkundig werden, dass eine antimikrobielle Substanz doch nicht vonnöten ist, ist ein sofortiges Absetzen des Mittels anzuraten. Die Meinung, wonach zur Vermeidung von Resistenzen eine begonnene Therapie über mindestens 5-7 Tage weitergeführt werden sollte, ist unbegründet. Falls sich ein Wirkstoff-Wechsel nahe legt, empfiehlt sich das Erstellen eines Antibiogramms, um möglichst gezielt therapieren zu können. Keinesfalls sollte wahllos ein anderes Antibiotikum ausprobiert werden (Kreth, 1997).

Der Idealfall besteht in der Verwendung einer Monotherapie. Dennoch kann – zumal in Unkenntnis des Erregers – eine Kombination verschiedener Substanzen sinnvoll sein, durch eine Erweiterung des Wirkspektrums, eine Verzögerung der Resistenzentwicklung oder eine Reduzierung der Toxizität infolge einer niedrigeren Dosierung der Einzelkomponenten (Stahlmann & Lode, 2001). Dabei ist unbedingt darauf zu achten, nicht eine bakterizid wirkende mit einer bakteriostatischen Substanz zu kombinieren, da hierdurch in der Regel ein Antagonismus ausgelöst wird. Durch die Wachstumshemmung der Keime verlieren manche Bakterizide den Angriffspunkt in ihrer alleinigen Wirkung auf proliferierende Organismen (Bauernfeind & Peters, 2001).

Effektiv ist dagegen die Kombination zweier bakterizider oder zweier bakteriostatischer Antibiotika, v.a. beim Vorliegen eines Synergismus. Dazu zählt die gleichzeitige Verabreichung von  $\beta$ -Laktamen und Aminoglykosiden bei *Pseudomonas*-Infektionen oder Sulfamethoxazol und Trimethoprim bei HWI (Stahlmann & Lode, 2001).

Fixe Kombinationspräparate sind nicht sinnvoll, da die Dosis der einzelnen Komponenten meist nicht adäquat ist und dadurch die Selektion multiresistenter Keime begünstigt. Eine Ausnahme hiervon war bisher Cotrimoxazol, bestehend aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim, das eine wichtige Rolle in der Behandlung von Harnwegsinfektionen spielte.

Eine besonders enge Indikationsstellung wird für die prophylaktische Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen gefordert. Sollte sie nötig sein, ist die Verwendung geeigneter Substanzen unter Berücksichtigung von Alter, vorangegangenen Infektionen und anderen Gegebenheiten zu prüfen (Bollgren, 1999). Es sollte ein möglichst geringer Selektionsdruck auf die körpereigene Flora ausgeübt werden. Beispiele hierfür sind die Endokarditisprophylaxe mit Penicillin oder Amoxicillin bei zahnärztlichen, gastroenterologischen und urologischen Eingriffen, aber auch die Reinfektionsprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen durch Cefaclor, Nitrofurantoin oder Cotrimoxazol (Bauernfeind & Peters, 2001).

Unerlässlich sind für eine erfolgreiche Therapie neben der Auswahl einer geeigneten Substanz auch begleitende Maßnahmen wie die Kontrolle einer regelmäßigen, vollständigen Blasenentleerung oder die Beachtung von korrektem Hygieneverhalten (Bartels & Müller, 1997).

## 1.4. Zielsetzung der Studie

Die antibiotische Therapie wird ständig komplexer durch eine steigende Anzahl an resistenten Stämmen, neue Resistenzmechanismen, eine Vielzahl an verfügbaren Präparaten und eine Zunahme an immungeschwächten oder intensivpflichtigen Patienten (Stahlmann & Lode, 2001). Erregerisolate pädiatrischer Harnwegsinfektionen zeigen sich zunehmend resistent gegenüber gebräuchlichen Antibiotika, insbesondere bei vorliegender Nierenproblematik (Ladhani, 2003).

Das Ziel einer antibiotischen Therapie bei Kindern mit einer Harnwegsinfektion ist zum einen eine möglichst rasche Behebung von Schmerzen und Krankheitsgefühl und zum anderen das Verhüten von Nierenschäden. Dies kann umso zuverlässiger erreicht werden, je früher der Behandlungsbeginn erfolgt (Jodal & Hansson, 2002). Eine verzögerte Therapie von über 24 Stunden geht signifikant häufiger mit einer Nierenbeteiligung einher. Dies zieht zwar nicht in allen Fällen renale Langzeitschäden nach sich, steigert jedoch das Risiko beträchtlich (Doganis et al., 2007). Dennoch zeigt sich eine Assoziation mit einer erhöhten Rate an Nieren-Narben (Larcombe, 1999), deren Häufigkeit mit zunehmender Sorgfalt in Diagnostik und Therapie abnimmt (Jakobsson et al., 1999). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, bei einem Fieber unklarer Genese im Säuglings- und Kleinkindesalter eine Harnwegsinfektion sicher auszuschließen (American Academy of Pediatrics, 1999; Downs, 1999).

Besondere Dringlichkeit liegt bei einer Pyelonephritis vor, da das Risiko irreversibler Nierenparenchym-Schäden mit jedem Tag ohne Verabreichung eines adäquaten Antibiotikums steigt (Welling & Olbing, 1990). Hierbei weisen Kinder unter einem Jahr das größte Risikopotential der Entwicklung einer Pyelonephritis mit resultierender Nierenschädigung auf (Doganis et al., 2007).

Daher sollte bereits vor Keimidentifikation und dazugehöriger Resistenztestung eine kalkulierte antimikrobielle Therapie begonnen werden. Hierbei werden empirisch Antibiotika ausgewählt, deren Wirksamkeit sich auf die vermuteten, in der jeweiligen Altersgruppe häufigsten Erreger erstreckt. Eine gezielte Therapie ist erst nach Keim-

bestimmung möglich. Auf die Ergebnisse der Resistenzuntersuchung kann jedoch nicht gewartet werden.

Daher ist es sinnvoll, das regionale Keimspektrum zu erfassen und eine Standardisierung der Therapierichtlinien unter Einbeziehung der lokalen Resistenzlage der Keime zu erstellen. Nur so kann durch eine gezielte Behandlung der Selektionsdruck so niedrig wie möglich gehalten werden und weitere Resistenzentwicklungen verhindert werden.

Da sich das Keimspektrum der Harnwegsinfektionen und deren Resistenzlage jedoch ständig ändert und auch regional signifikante Unterschiede aufweist, sollte in regelmäßigen Abständen eine ortsbezogene Evaluation mit daraus resultierenden Therapieempfehlungen erfolgen.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist eine regionale Definition von Keimspektrum und Antibiotika-Resistenzen bei einer ersten Harnwegsinfektion im Kindesalter für den Raum Würzburg, speziell für die Kinderklinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Erfasst wurden jeweils die auslösenden Keime der ersten Harnwegsinfektion der Patienten mit ihrer Resistenzlage in Abhängigkeit von Altersgruppe, Geschlecht und Diagnose, um prädisponierende Faktoren wie anatomische und funktionelle Harntransportstörungen getrennt bewerten zu können.

Ein besonderes Augenmerk soll auch auf antibiotische Vortherapien aufgrund anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel Atemwegsinfektionen oder Otitis media, gerichtet werden, da diese das Resistenzmuster der Mikroorganismen beeinflussen können.

Unter Auswertung der gewonnenen Daten soll eine Therapieempfehlung für die effektive Behandlung von erstmals auftretenden Harnwegsinfektionen in der Universitätskinderklinik (UKK) Würzburg, gestaffelt nach Alter, Geschlecht und Risikoprofil, erstellt werden. Eine solche Leitlinie stellt eine wichtige Hilfe für die Auswahl des geeigneten Antibiotikums dar und ermöglicht dadurch die Optimierung der Behandlung uropathogener Keime in der UKK Würzburg.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten**

#### **2.1.1. Datenerhebung**

Vorliegende retrospektive Studie wertet Patientendaten des Archivs der Universitätskinderklinik Würzburg aus, einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit 117 Betten und einem Patientenkollektiv vom Hochrisiko-Frühgeborenen bis zum Jugendlichen.

Zur Gewinnung der Daten wurden mit einer Patientensoftware (NEODAT®) diejenigen Patienten erfasst, die im Zeitraum von 1999 bis 2004 aufgrund verschiedener Harnwegsinfektionen behandelt wurden. Verwendet wurden die Diagnosen Harnwegsinfektion n.n.bez. (N39.0), Zystitis (N30.0), Pyelonephritis (N10.0), tubulointerstitielle Nephritis (N12) und Urethritis (N34). So konnte zunächst ein Kollektiv von 400 Patienten gefunden werden. Eine Untersuchung ihrer anamnestischen Angaben zum Vorliegen einer ersten Harnwegsinfektion ergab eine Probandenzahl von 140. Somit hatten 35 % der aufgrund einer Infektion der Harnwege behandelten Kinder eine Erstinfektion.

#### **2.1.2. Erhebungsbogen**

Zur Erfassung der Patientendaten wurde mittels EXCEL ein Erhebungsbogen (Abb. 29 und 30 im Anhang, S.96f.) erstellt, der – anonymisiert – neben den Stammdaten der Patienten verschiedene andere Informationen tabellarisch zusammenfasst.

Zu den Stammdaten gehörten Initialen, Geschlecht und Geburtsdatum. Außerdem wurden der Wohnort und die Betreuung der Kinder im häuslichen Umfeld sowie die Zeitdauer des stationären Aufenthaltes festgehalten.

Des Weiteren wurden eine Überweisung aus einem anderen Krankenhaus sowie eine antibiotische Vortherapie aufgrund anderer Infektionen dokumentiert. Weiterhin wurden die durchgeführte Diagnostik und Therapie detailliert aufgelistet.

In Bezug auf die erste Harnwegsinfektion wurde der Zeitpunkt, die Häufigkeit späterer Rezidive, die Methode der Uringewinnung, die Keimart, -zahl, Keimgemische und die Anzahl der Resistenzen, die der jeweilige Erreger aufwies, aufgeführt. Die Unterscheidung erfolgte in Zystitis, Pyelonephritis und Durchbruchinfektion, wobei verschiedene Anomalien des Harntraktes berücksichtigt wurden.

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Antibiogramme der Keime in einer getrennten Tabelle erfasst. Dabei wurden sämtliche getestete Antibiotika mit den jeweiligen Empfindlichkeiten der Keime (sensibel, intermediär und resistent) aufgelistet.

### **2.1.3. Die erste Harnwegsinfektion**

Bei der Evaluierung der ersten Harnwegsinfektion wurden zum einen die allgemeinen klinischen und laborchemischen Kriterien einer Harnwegsinfektion herangezogen mit der Unterscheidung zwischen Zystitis und Pyelonephritis bei normalem bzw. pathologischem Harntrakt. Dazu gehören eine signifikante Bakteriurie, Leukozyturie und klinische Beschwerden, wie beispielsweise Dysurie, Fieber, Flankenschmerz, Enuresis, ein beeinträchtigter Allgemeinzustand und erhöhte Entzündungsparameter (CRP > 20 mg/l, erhöhte BSG und Leukozytose).

Die Keimzahl wurde in Abhängigkeit von der Uringewinnung betrachtet, wobei eine Menge von mindestens  $10^5$  Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) /ml beim Mittelstrahlurin,  $10^4$  /ml beim Katheterurin,  $>10^5$  /ml beim Beutelurin und jegliche Keimzahl beim Punktionsurin als pathologisch gewertet wurden (DGPI, 2009; Pape et al., 2004 & 2005). Niedrigere Keimzahlen wurden akzeptiert, wenn die HWI bereits antherapiert war (n = 16) oder eine Infektion der Harnwege aufgrund klinischer Kriterien oder Nachuntersuchungen zweifelsfrei vorlag. Berücksichtigt wurde auch, dass v.a. bei Säuglingen bei eindeutigen, symptomatischen HWI eine niedrigere Keimzahl zu finden ist (Schulte-Wissermann, 2000).

Als Verunreinigung gewertet und daher ausgeschlossen wurden Keimzahlen  $< 10^3$  /ml sowie Mischkulturen. Allerdings kann unter Umständen von einer pathologischen Relevanz beider Keime ausgegangen werden, wenn zwei Erreger eine pathologische

Keimzahl aufweisen (Pape et al., 2004). Dies trifft insbesondere für komplizierte Harnwegsinfektionen zu (DGPI, 2009).

Als Zeitpunkt der ersten Harnwegsinfektion wurde das Datum der Keimtestung verwendet. Zur Definition der ersten Episode wurden anamnestische Angaben der Eltern und stationäre Vor-Aufenthalte zugrunde gelegt, wobei der Vorbefund „auffälliger Urin“ ebenso wie bereits ambulant behandelte HWI als Ausschlusskriterien einer ersten Harnwegsinfektion gewertet wurden. Außerdem wurden asymptomatische Bakteriurien, nicht getestete Keime sowie durch antibiotische Vorbehandlung nicht mehr nachweisbare Erreger von der Studie ausgeschlossen.

#### **2.1.4. Durchbruchinfektionen und Pathologischer Harntrakt**

Bei einer antibiotischen HWI-Prophylaxe aufgrund von Fehlbildungen der Harnwege oder einer Immunsuppression im Rahmen einer onkologischen Therapie wurden dieselben Kriterien angewandt. Als Durchbruchinfektion wird eine Harnwegsinfektion bezeichnet, die unter regelrecht durchgeführter Antibiotika-Dauerprophylaxe auftritt und durch resistente Erreger zustande kommt (Jodal & Hansson, 2002).

Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf anatomische und funktionelle Pathologien des Harntraktes gelegt. Es erfolgte eine Unterscheidung zwischen vesikoureteralem Reflux (VUR), Ureterabgangsstenosen (UAS), neurogener Blasenentleerungsstörung (NBEL) und sonstigen Fehlbildungen.

#### **2.1.5. Rezidive**

Anhand späterer Aufenthalte in der Universitätskinderklinik und anamnestischer Daten konnten auch spätere Rezidive einer Harnwegsinfektion erfasst werden. Es wurden bei 33 Patienten (entspricht etwa 24 %) mindestens eine spätere Episode gefunden. Für die Häufigkeitsverteilung sei auf folgende Tabelle verwiesen.

Rezidivanzahl	Häufigkeit	Prozent
1	12	36
2	9	27
3	2	6
4	3	9
5	4	12
7	2	6
13	1	3

Tabelle 1: Rezidive der ersten Harnwegsinfektion

### **2.1.6. Diagnostik und Therapie**

Berücksichtigt wurde als Basisdiagnostik die Sonographie der Nieren und Harnwege. Als weiterführende Diagnostik zur Überprüfung der Nierenfunktion wurden Ausscheidungsurographie (AUG) und die nuklearmedizinische MAG<sub>3</sub>-Clearance erfasst.

Zur Refluxprüfung und Testung der Blasenentleerung wurden radiologische (MCU) und sonographische (MUS) Methoden angewandt. Kernspintomographische Methoden (MRU) wurden ebenfalls zur weiteren Evaluation der Morphologie des Harntraktes vorgenommen. Dabei konnte auch ein Vergleich in der Verwendung der verschiedenen Verfahren Miktionscysturographie (MCU) und Miktionsurosonographie (MUS) und Magnetresonanz-Urographie (MRU) angestellt werden (siehe 3.1.7.).

Bei der Erfassung der Daten erfolgte eine Differenzierung nach der Durchführung der Untersuchung noch während des ersten Aufenthaltes, in der Nachsorge oder im weiteren Krankheitsverlauf.

In der Therapie galt es, die antibiotische Akuttherapie und eine Langzeitprophylaxe zu unterscheiden. Zusätzlich wurden operative Maßnahmen berücksichtigt. Sowohl bei Prophylaxe als auch Therapie wurden jeweils die Wirkstoffe der verabreichten Medikamente verwendet (siehe 3.1.8.).

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Uringewinnung**

Als Methoden der diagnostischen Gewinnung von Urin kam die Gewinnung von Mittelstrahl-, Katheter- und Punktionsurin zur Anwendung.

Bei Kindern, die über eine willkürliche Blasenentleerung verfügen, sollte prinzipiell Mittelstrahlurin gewonnen werden (Schärer, 2002). Dazu ist es notwendig, das Genitale zunächst mit Wasser und Seife gründlich zu reinigen, anschließend sollten bei Mädchen die äußeren Schamlippen gespreizt und bei Knaben soweit möglich die Vorhaut zurückgeschoben werden. Während der Miktion verwirft man die erste Urinportion, um dann den restlichen Urin in einem geeigneten Gefäß aufzufangen (Olbing & Palitzsch, 1981). Da kleinere Kinder dazu nicht in der Lage sind, gehört einiges an Geschick von Seiten der Schwester oder des Arztes dazu, im geeigneten Moment das Gefäß vorzuhalten, wenn die Kinder miktionieren. Die Praxis hat gezeigt, dass hierbei durchaus gute Erfolge erzielt werden können (Olbing, 1979). Alternativ kann auch ein speziell dafür konstruierter Sammeltopf mit sterilem Plastikeinsatz verwendet werden (Schärer, 2002).

Der Auffangbeutel ist besonders gut für Säuglinge geeignet. Auch hier ist das Säubern des äußeren Genitales von großer Bedeutung. Nach der Reinigung wird der Klebebeutel auf der trockenen Haut befestigt und alle 30-45 Minuten gewechselt. Bei dieser Methode besteht die größte Gefahr der Verunreinigung; ein negativer Befund hat jedoch denselben Aussagewert wie der einer Blasenpunktion (Schulte-Wissermann, 2000). Ein positiver Befund sollte allerdings stets in Form einer zweiten Urinprobe bestätigt werden, möglichst mittels Blasenpunktion oder Katheterisierung (Schärer, 2002).

Die suprapubische Blasenpunktion ist „der Goldstandard“ der sterilen Uringewinnung (Schulte-Wissermann, 2000). Diese stellt die beste Möglichkeit dar, bakterielle Kontamination zu vermeiden und auch HWI mit niedrigen Keimzahlen sicher zu detectieren (Jakobsson et al., 1999). Vor der Punktion wird dem Kind reichlich Flüssigkeit verabreicht, um die Blasenfüllung zu gewährleisten (Kunin, 1997). Unter Umständen kann

man die Punktionsstelle anästhesieren, z.B. mit Emla®-Salbe. Die Überprüfung der Blasenfüllung erfolgt anhand Palpation oder Sonographie. Anschließend wird unmittelbar bis ein Zentimeter über der Symphyse in einem leicht nach kranial geneigten Winkel in die gefüllte Blase eingestochen (Schulte-Wissermann, 2000; Olbing & Palitzsch, 1981; Schärer, 2002).

Bei der Katheterisierung wird unter sterilen Kautelen ein Katheter aus Silikon oder Latex über die Harnröhre in die Blase vorgeschoben und der Urin in einem sterilen Gefäß aufgefangen (Olbing & Palitzsch, 1981). Diese Methode sollte aufgrund der Gefahr von Sekundärinfektionen und Verletzungen v.a. bei Knaben nur zurückhaltend durchgeführt werden (Schulte-Wissermann, 2000). Dennoch hat bei ordnungsgemäßer Durchführung eines erfahrenen Untersuchers ein auf diese Weise gewonnener Urin eine hohe Aussagekraft mit vergleichsweise niedriger Gefahr, eine Zweitinfektion zu verursachen (American Academy of Pediatrics, 1999).

### **2.2.2. Keimtestung**

Die diagnostische Bearbeitung des Erregermaterials wurde im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt.

Zur Anwendung kam das Eintauchnährmediumträger-System Uricult® plus der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim). Jeder Uricult® beinhaltet drei Agarmedien, jeweils ein CLED-, MacConkey- sowie ein Enterokokken- Nährmedium.

Der CLED-Agar dient der Bestimmung der Gesamtkeimzahl, der MacConkey-Agar dem selektiven Wachstum gramnegativer Keime und der Enterokokkenagar begünstigt das Wachstum von Enterokokken und bestimmten Streptokokken der Gruppe B (Olbing, 1979; DGPI, 2009). Dabei werden die Anzahl der Bakterienkolonien anhand Vergleichstafeln abgeschätzt und in KBE /ml angegeben (Hof & Dörries, 2005). Die Objektträgerkultur ist geeignet zur primären Kultivierung und Keimzahlbestimmung sowie als Transportmedium zum Untersuchungslabor (Schaal & Kühn, 2001).

In der Regel wird zusätzlich zum bestückten Nährbodenträger der Nativurin ins Labor geschickt, so dass eine ausführlichere Urindiagnostik erfolgen kann, wie zum Beispiel eine mikroskopische Untersuchung (Olbing, 1979) oder eine weitere Keimdifferen-

zierung mit der bunten Reihe. Hierbei wird die Probe auf einer Reihe von Nährböden ausgestrichen, die jeweils verschiedene Zusätze erhalten, so dass anhand verschiedener Reaktionen oder Wachstumscharakteristika der Erreger identifiziert werden kann (Schaal & Kühn, 2001).

### 2.2.3. Antibiotogramme

In der folgenden Tabelle sind die Antibiotika aufgelistet, auf deren Wirksamkeit die Erreger überprüft wurden.

Antibiotikagruppen	getestete Antibiotika	
Penicilline	Penicillin G	
	Ampicillin	
	Amoxicillin	
	Flucloxacillin	
	Piperacillin	
	Mezlozillin	
	Amoxicillin-Clavulansäure	
	Ampicillin-Sulbactam	
Cephalosporine – Gruppe 1	Cefazolin	
	Cefaclor	
	– Gruppe 2	Cefuroxim
	Cefotiam	
	Cefoxitin	
	– Gruppe 3	Cefotaxim
	Ceftazidim	
	Cefepim	
	Cefixim	
	Ceftibuten	
Carbapeneme	Imipenem	
	Meropenem	
Aminoglykoside	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
Tetrazykline	Tetrazyklin	
Makrolide	Erythromycin	
Lincosamine	Clindamycin	
Glukopeptide	Vancomycin	
	Teicoplanin	
Fluorchinolone	Ofloxacin	
	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Sulfonamide	Cotrimoxazol	

Tabelle 2: Getestete Antibiotika

Zur Resistenztestung wurde der Agardiffusionstest verwendet (siehe 1.3.3.). Dabei kamen je nach vorliegendem Keim festgelegte Antibiotikastempel zum Einsatz. Bei gramnegativen Stäbchen (zu denen auch *Escherichia coli* gehört) wurden beispielsweise Ampicillin, Piperacillin, Imipenem, Cefuroxim, Cefotaxim, Gentamicin, Ampicillin mit Sulbactam, Meropenem, Cefazolin, Levofloxacin, Cotrimoxazol und Tobramycin getestet. *Pseudomonas* wurde auf Piperacillin, Imipenem, Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Gentamicin, Levofloxacin und Meropenem untersucht, Enterokokken auf Levofloxacin, Ampicillin, Clindamycin, Erythromycin, Teicoplanin und Vancomycin.

Diese Leitlinien der Resistenztestung seien als wichtigste Beispiele genannt; im untersuchten Zeitraum der Studie zeigten die bei den jeweiligen Keimen getesteten Antibiotika eine gewisse Variationsbreite.

### **2.3. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS). Dabei wurde die statistische Unabhängigkeit der Daten mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson überprüft. Außerdem kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Anwendung, um signifikante Unterschiede in der Verteilung der Daten aufzuzeigen. Da die statistische Testung paarweise erfolgte, waren pro Keim mehrere Tests notwendig, so dass die Bonferroni-Holm-Korrektur zur Anpassung des Signifikanzniveaus durchgeführt wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten

##### 3.1.1. Geschlechtsverteilung

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 140 Patienten mit einer ersten Harnwegsinfektion analysiert. Darunter befanden sich 67 Jungen und 73 Mädchen, was einem nahezu ausgeglichenen Geschlechterverhältnis Mädchen zu Jungen von 1,09 : 1 entspricht.

Geschlecht	Anzahl	Prozent
Jungen	67	48
Mädchen	73	52

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der Patienten

##### 3.1.2. Altersverteilung

Es erfolgte eine Einteilung des Patientenkollektivs in Altersgruppen. Unterschieden wurden Neugeborene bis zu einem Alter von vier Wochen, Säuglinge bis zu einem Jahr, Kleinkinder vom zweiten bis sechsten Lebensjahr und Schulkinder ab sechs Jahren.

Die höchste Inzidenz für eine erste Harnwegsinfektion in beiden Geschlechtern ergab sich im zweiten bis sechsten Lebensjahr mit einer Gesamthäufigkeit von 41 %. Dabei traten bei den Mädchen die häufigsten HWI im Kleinkindesalter, bei den Jungen im Säuglingsalter auf (siehe Tab.4).

Es ergab sich folgende Gesamtverteilung: 8 Neugeborene (6 %), 43 Säuglinge (31 %), 58 Kleinkinder (41 %) und 31 Schulkinder (22 %). Die detaillierte Aufteilung auf beide Geschlechter findet sich in folgender Tabelle (Tab.4) sowie in Abb.2.

Altersgruppen	Jungen		Mädchen	
Neugeborene	7	10 %	1	1 %
Säuglinge	26	39 %	17	23 %
Kleinkinder	19	28 %	39	53 %
Schulkinder	15	22 %	16	22 %

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Patienten

Die männlichen Patienten zeigten eine Häufung von HWI im Säuglingsalter, wo sie die Mädchen deutlich übertrafen. Bei den Neugeborenen kamen auf 1 Mädchen 7 Jungen, unter den Säuglingen betrug die Verteilung noch 1 : 1,5.

Ab dem Kleinkindalter kam es zu einer Umkehrung der Geschlechterverteilung. Hier überwogen die Mädchen im Verhältnis 2 : 1, unter den Schulkindern war es mit 1,1 : 1 nahezu ausgeglichen.

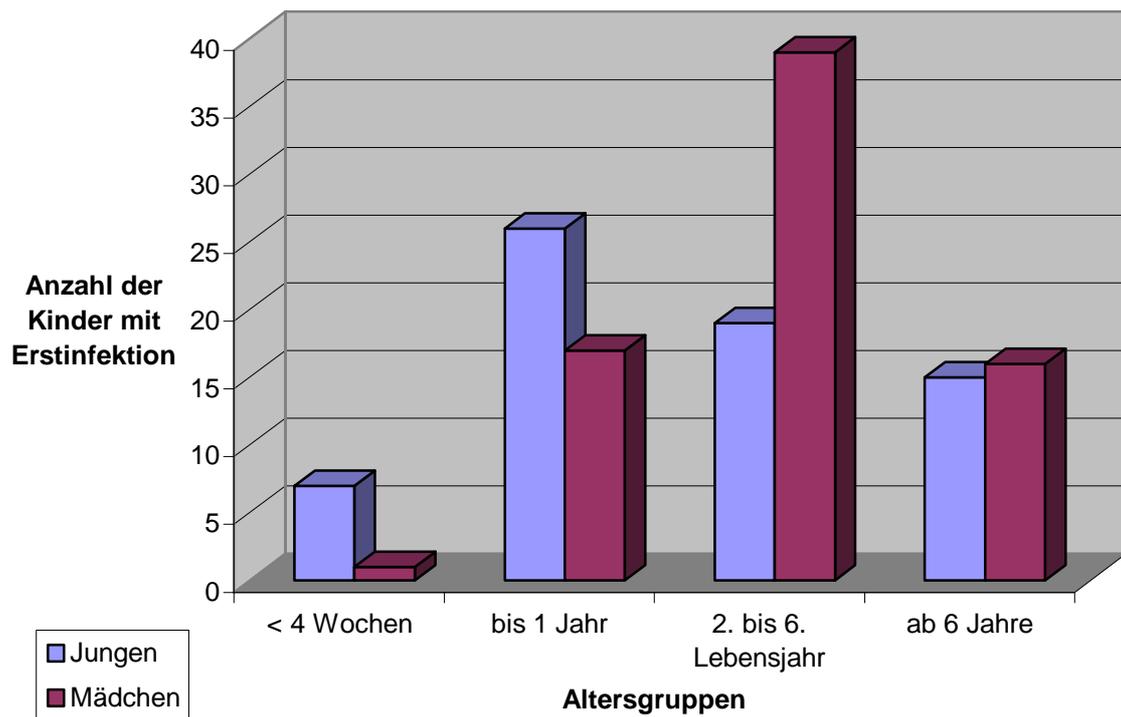


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Altersverteilung

Insgesamt belief sich das Durchschnittsalter auf 3,7 Jahre mit einem Median von 2,0 Jahren. Dabei betrug das Alter des jüngsten Kindes 5 Tage und des ältesten 17 Jahre und 11 Monate.

	Jungen	Mädchen
Durchschnittsalter	3,7 Jahre	3,7 Jahre
Median	1 Jahr 4 Monate	2 Jahre 3 Monate
Jüngstes Kind	6 Tage	5 Tage
Ältestes Kind	17 Jahre 11 Monate	15 Jahre

Tabelle 5: Altersverteilung der Patienten

### 3.1.3. Diagnosen

Von den 140 Patienten erlitten 92 eine Zystitis und 37 eine Pyelonephritis. Zusätzlich fanden sich 11 Durchbruchsinfektionen, die sich ebenso auf Zystitis und Pyelonephritis verteilten.

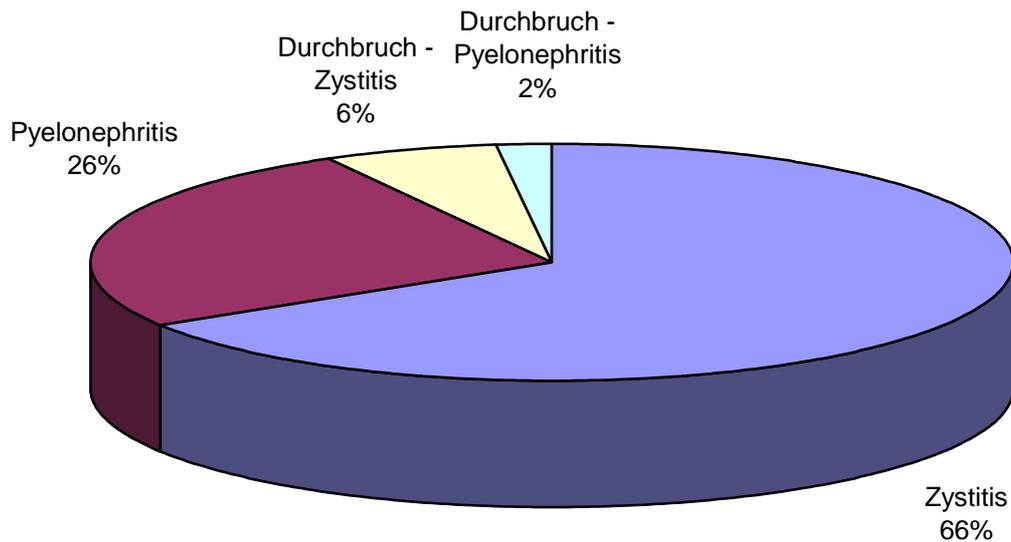


Abbildung 3: Aufteilung der Diagnosen

### 3.1.4. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie

Fast die Hälfte der Patienten wiesen eine Anomalie des Harntraktes auf ( $n = 69$ ), 51 % der Kinder ( $n = 71$ ) besaßen einen normalen Harntrakt. 55 Patienten (39 %) litten unter *einer* Anomalie, bei 14 Kindern (10 %) wurden *zwei* verschiedene Pathologien gefunden.

Im Folgenden wird die Verteilung der einzelnen Fehlbildungen detailliert aufgelistet. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass von einer Gesamtmenge von 83 Fehlbildungen ausgegangen wird, da in einigen Fällen zwei Anomalien pro Kind aufgetreten sind ( $n = 154$ ; siehe Abb. 4).

Ein vesikoureteraler Reflux (VUR) wurde bei 33 Kindern (40 %) festgestellt, davon traten 55 % ( $n = 18$ ) einseitig und 45 % ( $n = 15$ ) beidseitig auf.

Bei den beidseitig auftretenden VUR handelte es sich zu 73 % (n = 11) um dieselbe Gradeinteilung und zu 27 % (n = 4) um unterschiedliche Grade.

Eine Unterscheidung in dilatierenden (Grad III-V) und nichtdilatierenden (Grad I-II) VUR ergab ein nahezu ausgewogenes Verhältnis von 17 nichtdilatierenden (52 %) und 16 (48 %) dilatierenden VUR.

Ureterabgangsstenosen (UAS) fanden sich bei 5 Patienten (6 %), davon 3 (60 %) isoliert und 2 zusammen mit einem VUR (Grad III und V).

Eine neurogene Blasenentleerungsstörung (NBEL) zeigte sich bei 18 Kindern (22 %); diese trat dabei mit 78 % (n = 14) als einzige Anomalie und in 2 Fällen mit einem VUR (Grad II und III) zusammen auf.

27 Patienten (33 %) wiesen sonstige Fehlbildungen auf, davon 17 allein (63 %), 8 mit VUR (30 %) und 2 zusammen mit einer NBEL (7 %).

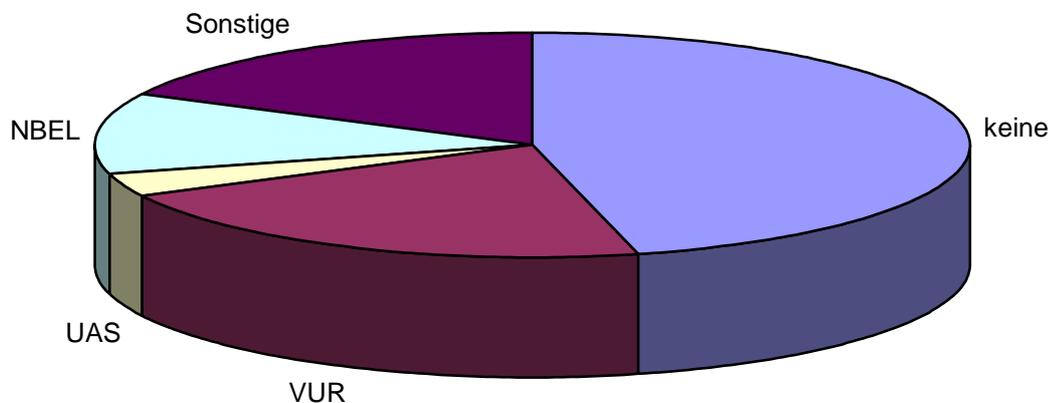


Abbildung 4: Aufteilung der Harntraktpathologien

Bei den 14 Patienten mit *zwei* verschiedenen Fehlbildungen trat ein VUR je zweimal (14 %) mit einer UAS und NBEL auf und achtmal (57 %) mit sonstigen Fehlbildungen. In zwei Fällen (14 %) fand sich eine Kombination von NBEL mit sonstigen Fehlbildungen.

### **3.1.5. Wohnorte**

Zur ortsgebundenen Definition der Resistenzmuster der Keime erfolgte eine Erfassung der Wohnorte der Kinder. Dabei fanden sich wie erwartet gehäuft Patienten aus Unterfranken, die 75 % des Gesamtkollektivs stellten (n = 105). Von diesen stammten fast 60 % aus Würzburg (n = 26) und dem dazugehörigen Landkreis (n = 34). Die unterfränkischen Patienten kamen außerdem zu 12 % aus dem Landkreis Main-Spessart (n = 13), zu jeweils 11 % aus den Landkreisen Schweinfurt und Kitzingen mit ihren Städten (n = 12), zu 4 % aus dem Landkreis Bad Kissingen (n = 4) und zu jeweils 2 % aus Stadt und Landkreis Aschaffenburg und Rhön-Grabfeld (n = 2).

In der Zusammenschau stellten die aus Bayern stammenden Patienten 84 % des Gesamtkollektivs (n = 118), wobei davon knapp 90 % (n = 105) aus Unterfranken kamen.

Die anderen Patienten verteilten sich auf Mittelfranken (n = 5), Schwaben (n = 3), Oberbayern (n = 2), Niederbayern, Oberpfalz und Oberfranken (jeweils n = 1).

An anderen Bundesländern waren Baden Württemberg (n = 12), Hessen, Niedersachsen und Rheinland Pfalz (jeweils n = 2), sowie Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein (jeweils n = 1) vertreten.

Eine Patientin stammte aus dem Ausland, aus Riyad (Saudi Arabien). Sie kam mit ihren Eltern zur Durchführung einer Operation an die UKK Würzburg. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes erlitt sie ihre erste Harnwegsinfektion.

### **3.1.6. Stationärer Aufenthalt und Überweisung**

Die Zeitdauer des stationären Aufenthaltes betrug im Durchschnitt 11 Tage mit einer maximalen stationären Verweildauer von 55 Tagen.

Etwa 40 % der Patienten wurde zuhause noch ambulant weiterbehandelt, 45 % erhielten eine antibiotische Prophylaxe.

Zusätzlich wurde die Überweisung aus einem anderen Krankenhaus mit erfasst, um einen möglichen Zusammenhang zu Keimgemischen aufdecken zu können. Hier ergab sich, dass nur zwei der 15 überwiesenen Patienten ein Keimgemisch aufwiesen, so dass keine statistisch signifikante Aussage gemacht werden konnte.

### 3.1.7. Diagnostik

Als grundlegende Untersuchung wurde in den meisten Fällen eine Sonographie durchgeführt. Weitere Untersuchungen fanden primär, zur Nachkontrolle nach abgeheiltem ersten Infekt oder im Verlauf statt. Zur detaillierten Aufstellung sei auf folgende Tabelle verwiesen (Tab. 6).

Poststationäre Kontrollen wurden mittels MAG<sub>3</sub>-Szintigraphie, Miktionscysturographie (MCU) und Miktionsurosonographie (MUS) durchgeführt.

Vergleicht man die Häufigkeit der durchgeführten Miktionscysturographien und Miktionsurosonographien, stellt man fest, dass bei insgesamt 50 % der Patienten mindestens eine der beiden Untersuchungen durchgeführt wurde. Davon wurden 56 % nur mit MCU, 26 % nur durch MUS und 18 % mit beiden Verfahren getestet.

Die Magnetresonanz-Urographie (MRU) dagegen wurde nur in jeweils 1,4 % bei Erstmanifestation und im Verlauf angewandt. Hier ist sicher noch Aufklärungsarbeit bezüglich der Vor- und Nachteile der MRU im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden zu leisten.

Diagnostik	Zeitpunkt der Untersuchung		
	beim ersten HWI	Nachkontrolle	späterer Zeitpunkt
Sonographie	95 %	-	-
Miktionsurosonographie	14 %	7 %	1 %
Mktioncysturographie	26 %	7 %	4 %
Magnetresonanz-Urographie	1,4 %	-	1,4 %
Ausscheidungsurographie	6 %	-	7 %
MAG <sub>3</sub> -Szintigraphie	6 %	6 %	5 %

Tabelle 6: Zeitpunkt und Häufigkeit der diagnostischen Maßnahmen

### 3.1.8. Therapie

Bei der Untersuchung der antibiotischen Therapien galt es, die Akuttherapie und eine Langzeitprophylaxe zu unterscheiden. Bei der Auswertung wurde dabei jeweils der Wirkstoff des verabreichten Produktes erfasst. Des Weiteren wurden operative Maßnahmen berücksichtigt.

Eine antibiotische Monotherapie erfolgte in 30 % der Fälle, die übrigen Patienten (70 %) bekamen eine zweifach- bzw. dreifach-antibiotische Therapie, oder es fand ein Wechsel aufgrund Unwirksamkeit wegen resistenter Keime statt. Die Ursache für die häufige Verwendung der Mehrfachtherapien liegt in der hohen Zahl an Neonaten und der Häufung von Problemkeimen bei tertiärem Zuweisungszentrum begründet.

In der folgenden Tab. 7 wird die Häufigkeitsverteilung bei der Anwendung der einzelnen Antibiotika dokumentiert:

<b>Antibiotische Therapie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Ampicillin	59	19
Cefotaxim	54	17
Gentamicin	54	17
Cotrimoxazol	53	17
Cefaclor	17	5
Amoxicillin	16	5
Tobramycin	15	5
Cefixim	10	3
Cefuroxim	9	3
Cefotiam	5	2
Ceftazidim	5	2
Piperacillin	4	1
Clarithromycin	2	0,6
Vancomycin	2	0,6
Flucloxacillin	1	0,3
Metronidazol	1	0,3
Nitrofurantoin	1	0,3
Teicoplanin	1	0,3
Trimethoprim	1	0,3
kein Antibiotikum	1	0,3

Tabelle 7: Wirkstoffe der antibiotischen Therapie

Eine antimikrobielle HWI-Prophylaxe erhielten 51 Patienten (36 %), wobei fünf Wirkstoffe zum Einsatz kamen (siehe Tab. 8).

<b>Antibiotische Prophylaxe</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Cotrimoxazol	30	59
Cefaclor	10	20
Trimethoprim	9	18
Cefixim	1	2
Nitrofurantoin	1	2

Tabelle 8: Wirkstoffe der antibiotischen Prophylaxe

Bei der operativen Therapie der Patienten wurden zehn verschiedene Verfahren angewendet, die in folgender Tabelle (Tab. 9) detailliert erfasst sind.

<b>Operative Therapie: Art der Operation</b>	<b>Anzahl</b>
Antirefluxplastik nach Psoas-Hitch	9
Antirefluxplastik nach Lich-Gregoir	5
Ureterotomie	1
Nierenbeckenplastik	1
Ureterrekonstruktion m. Appendixinterponat	1
Blasenrekonstruktion mittels Pouch	1
Meatotomie	1
Hypospadie-Korrektur	1
Epispadie-Korrektur	1
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>

Tabelle 9: Durchgeführte Operationen

### **3.1.9. Antibiotische Vortherapie und Infektionen**

Zur näheren Untersuchung von Resistenzentwicklungen durch gehäufte Verabreichung von Antibiotika wurden Vortherapien aufgrund anderer Infekte in der Anamnese erfasst.

In 13 Fällen (9 %) fehlten nähere Angaben, bei 31 Kindern (22 %) wurde zwar eine Vortherapie bejaht, aber kein Wirkstoff angegeben, so dass letztlich von 96 Patienten ausgegangen werden musste. Davon hatten 48 Kinder (50 %) noch kein Antibiotikum bekommen, der Rest verteilte sich auf 19 verschiedene Wirkstoffe, wobei pro Patient mehrere Angaben möglich waren. Maximal wurden 5 Medikamente angegeben, welche anhand ihrer Wirkstoffe zusammengefasst wurden (siehe Tabelle 10).

<b>Antibiotische Vortherapie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Cotrimoxazol	14	14
Cefotaxim	12	12
Amoxicillin	10	10
Gentamicin	10	10
Cefaclor	9	9
Ampicillin	8	8
Cefotiam	7	7
Erythromycin	5	5
Trimethoprim	5	5
Cefuroxim	4	4
Cefixim	3	3
Penicillin	3	3
Azithromycin	2	2
Clindamycin	2	2
Metronidazol	2	2
Ceftazidim	1	1
Elzogram	1	1
Nitrofurantoin	1	1
Piperacillin	1	1
Vancomycin	1	1

Tabelle 10: Wirkstoffe der antibiotischen Vortherapie

Es fanden sich 15 verschiedene Infekte bzw. Infektgruppen, die eine antibiotische Therapie nötig machten. Hier sind zusätzlich die Infektionen aufgeführt, bei denen keine Wirkstoff- oder Produktangaben gemacht werden konnten.

<b>Infektionen (AB-Vortherapie)</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Harnwegsinfektion, anbehandelt	16	14
Bronchitis	14	12
HWI-Prophylaxe	14	12
Operationen	14	12
Infekt bzw. Fieber unklarer Genese	13	11
Infekt der oberen Luftwege	10	9
neonatale Infektion	10	9
Otitis media	9	8
Pneumonie	9	8
Balanitis	2	2
Tonsillitis	2	2
Lambliasis	1	1
Meningitis	1	1
Phlegmone	1	1
Staphylodermie	1	1

Tabelle 11: Indikationen antibiotischer Vortherapie

## 3.2. Keimspektrum

### 3.2.1. Häufigkeiten der einzelnen Erreger

Der mit Abstand häufigste Erreger aller HWI war mit 69 % *Escherichia coli*. An nächster Stelle folgte *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Außerdem traten *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter cloacae* in mehreren Isolaten auf (Abb. 5). Nur vereinzelt fanden sich *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus saprophyticus*, *Citrobacter koseri* und *freundii*, *Morganella morganii* und *Acinetobacter calcoaceticus*, die unter „sonstige Keime“ zusammengefasst sind (vgl. Tab. 12).

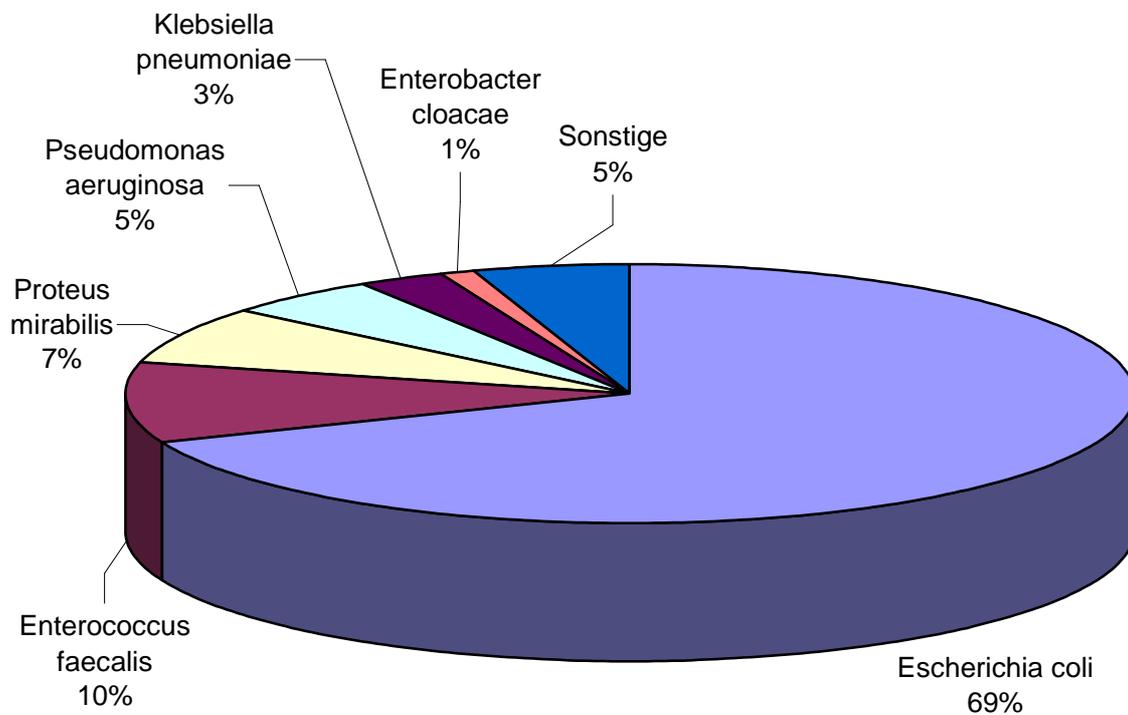


Abbildung 5: Aufteilung des Keimspektrums

Keimart	Häufigkeit	Prozent
<i>Escherichia coli</i>	97	69 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	10 %
<i>Proteus mirabilis</i>	10	7 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5 %

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0,7 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,7 %
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,7 %
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,7 %
<i>Morganella morganii</i>	1	0,7 %
<i>Acinebacter calcoaceticus</i>	1	0,7 %
Gesamt	140	100 %

Tabelle 12: Keimspektrum

### 3.2.2. Geschlechtsverteilung

Bei beiden Geschlechtern war *Escherichia coli* mit Abstand der häufigste Keim.

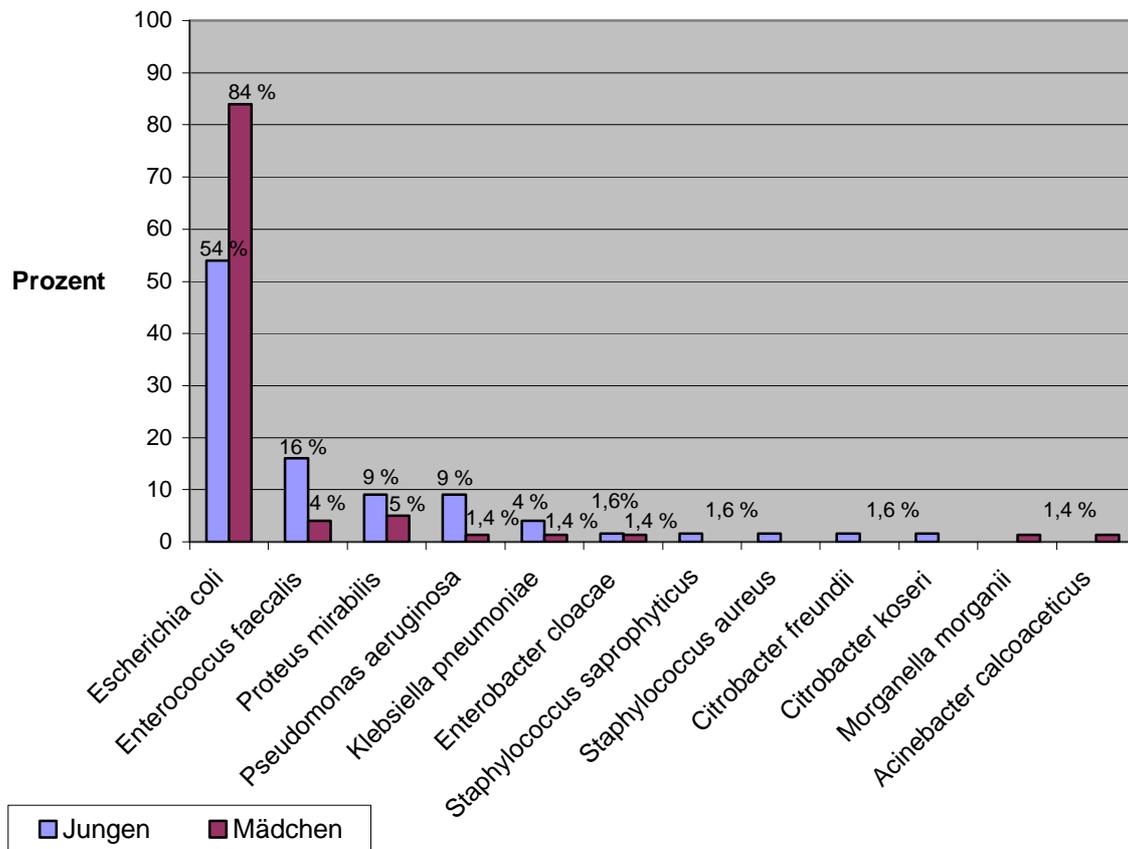


Abbildung 6: Geschlechtsspezifisches Keimspektrum

Die Reihenfolge der vorherrschenden Keime war zwar in der Häufigkeitsverteilung vergleichbar, es bestanden jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Bei den Jungen besaß *Pseudomonas aeruginosa* einen höheren Stellenwert. Er fand sich zusammen mit *Proteus mirabilis* als dritthäufigster Keim im Gegensatz zum Keimspektrum der Mädchen, wo er nur vereinzelt auftrat. Die selteneren Keime waren bei den Knaben häufiger vertreten.

Im Vergleich dazu nahm bei den Mädchen *Escherichia coli* einen erheblich größeren Anteil am Gesamtspektrum ein, welches insgesamt weniger Keime umfasste.

Eine detaillierte Darstellung des Keimspektrums, differenziert nach Alter und Geschlecht findet sich in folgender Tabelle (Tab. 13) sowie in obiger Abb. 6.

Keime	Neugeborene		Säuglinge		Kleinkinder		Schulkinder	
	Jungen	Mädch.	Jungen	Mädch.	Jungen	Mädch.	Jungen	Mädch.
<i>Escherichia coli</i>	5 (5 %)	---	16 (16 %)	16 (16 %)	11 (11 %)	29 (30 %)	6 (6 %)	14 (14 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (7 %)	1 (7 %)	3 (21 %)	---	4 (29 %)	1 (7 %)	3 (21 %)	1 (7 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	---	---	1 (10 %)	---	5 (50%)	4 (40 %)	---	---
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	---	---	2 (29 %)	---	1 (14 %)	---	3 (43 %)	1 (14 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	---	---	2 (50 %)	---	---	1 (25 %)	1 (25 %)	---
<i>Enterobacter cloacae</i>	---	---	1 (50 %)	1 (50 %)	---	---	---	---
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	---	---	---	---	---	---	1 (100%)	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (100%)	---	---	---	---	---	---	---
<i>Citrobacter freundii</i>	---	---	1 (100%)	---	---	---	---	---
<i>Citrobacter koseri</i>	---	---	---	---	---	---	1 (100%)	---
<i>Morganella morganii</i>	---	---	---	---	---	1 (100%)	---	---
<i>Acinebacter calcoaceticus</i>	---	---	---	---	---	1 (100%)	---	---

Tabelle 13: Altersspezifische Verteilung des Keimspektrums

### 3.2.3. Altersverteilung

Die Keimspektren der einzelnen Altersgruppen zeigten eine deutliche Variabilität, abgesehen von der Tatsache, dass *Escherichia coli* am häufigsten vorkam (vgl. Tab. 13 sowie Abb. 7: in den Säulen ist jeweils die Anzahl der Keime aufgeführt).

In der Gruppe der Neugeborenen (bis 4 Wochen; n = 8) erstreckte sich das Keimspektrum auf nur drei Keimarten. *Staphylococcus aureus* wurde nur in dieser Altersgruppe gefunden; erst im Schulkindesalter tauchte noch einmal ein Staphylokokken-Isolat (*Staphylococcus saprophyticus*) auf.

Bei den Säuglingen (bis 1 Jahr; n = 43) zeigte sich das gesamte Keimspektrum der häufigeren Krankheitserreger, wobei *Pseudomonas aeruginosa* einen höheren Stellenwert einnahm als im Gesamtkollektiv. *Enterobacter cloacae* wurde nur in dieser Altersgruppe gefunden.

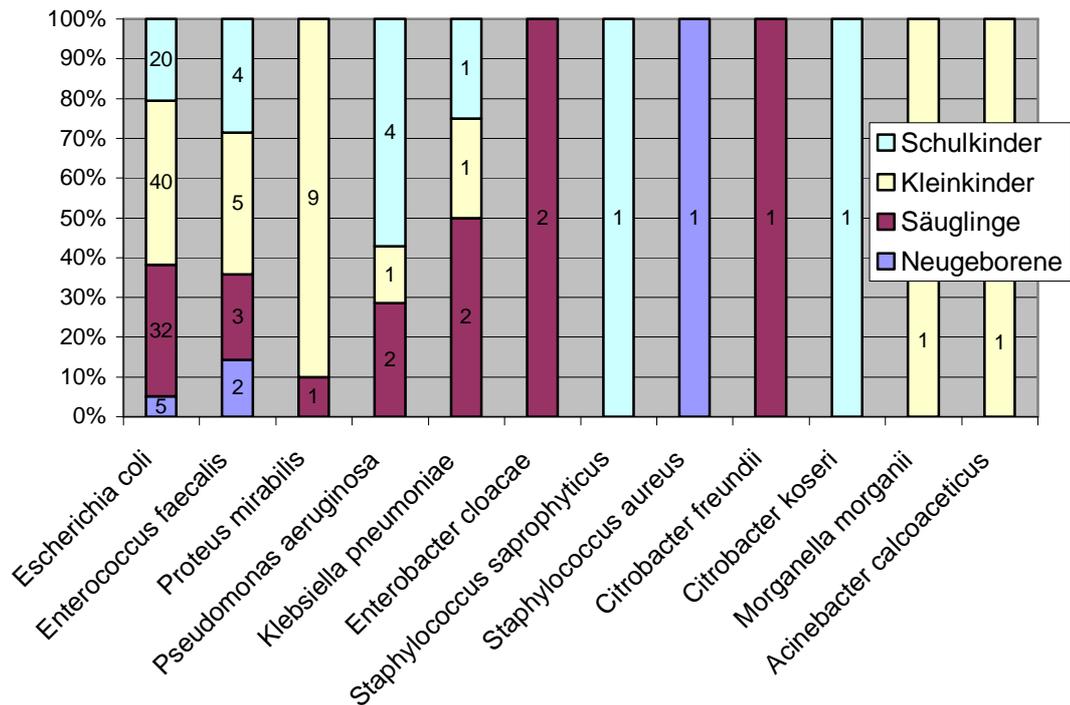


Abbildung 7: Altersspezifische Verteilung des Keimspektrums

Unter den Kleinkindern (2. bis 6. Lebensjahr; n = 58) kamen die meisten der seltenen Keime vor. Außerdem zeigte sich eine Häufung von *Proteus mirabilis* bei beiden Geschlechtern mit einem Vorkommen von 90 % aller *Proteus mirabilis*-Isolate.

Die Schulkinder (ab 6 Jahre; n = 31) zeigten in der Verteilung der Keime ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von *Pseudomonas aeruginosa*.

### 3.2.4. Diagnosen

Im Folgenden wird das Auftreten der verschiedenen Keime bei Zystitis und Pyelonephritis, nach Mädchen und Jungen gegliedert, dokumentiert. Bei beiden war *Escherichia coli* der häufigste Keim.

Keime	Zystitis		Pyelonephritis		Durchbruchsinfektionen			
	Jungen	Mädch.	Jungen	Mädch.	Zystitis		Pyelonephritis	
<i>Escherichia coli</i>	23 (24 %)	36 (37 %)	7 (7 %)	23 (24 %)	3 (3 %)	4 (4 %)	---	1 (1 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (43 %)	3 (21 %)	2 (14 %)	1 (7 %)	---	---	2 (14 %)	---
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (50 %)	5 (50 %)	---	---	---	---	---	---
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (42 %)	1 (14 %)	2 (29 %)	---	1 (14 %)	---	---	---
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	---	---	---	---	---
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (50 %)	1 (50 %)	---	---	---	---	---	---
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (100%)	---	---	---	---	---	---	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	---	---	1 (100%)	---	---	---	---	---
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (100%)	---	---	---	---	---	---	---
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (100%)	---	---	---	---	---	---	---
<i>Morganella morganii</i>	---	1 (100%)	---	---	---	---	---	---
<i>Acinebacter calcoaceticus</i>	---	1 (100%)	---	---	---	---	---	---
<b>Gesamt</b>	43 92 (66 %)	49	13 37 (26 %)	24	4 8 (6 %)	4	2 3 (2 %)	1

Tabelle 14: Diagnosenspezifisches Keimspektrum

Die erfassten Zystitiden (n = 92) spiegelten nahezu das gesamte Keimspektrum wider, mit der Ausnahme von *Staphylococcus aureus*. Sämtliche *Proteus mirabilis* -Isolate

fanden sich hier, gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilt. Dadurch wurde *Proteus mirabilis* zum zweithäufigsten Keim der Zystitiden, dicht vor *Enterococcus faecalis*. Im Übrigen entsprach die Häufigkeitsverteilung dem des Gesamtkollektivs.

Bei den Pyelonephritiden (n = 37) fanden sich fünf verschiedene Keimarten, die sich analog zum Gesamtspektrum in ihrer Häufigkeit verteilten. Als einziger der selteneren Keime wurde hier *Staphylococcus aureus* bei einem der Jungen gefunden. Bis auf eine Infektion mit *Enterococcus faecalis* wurden alle Pyelonephritiden der Mädchen von *Escherichia coli* ausgelöst (siehe Tab.14).

Das Keimspektrum der Durchbruchsinfektionen (n = 14) war bedeutend geringer; es erstreckte sich auf jeweils zwei pro Zystitis (n = 8) und Pyelonephritis (n = 3). Bei den Zystitiden handelte es sich um *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, bei den Pyelonephritiden um *Escherichia coli* und *Enterococcus faecalis*.

Im weiblichen Kollektiv fiel auf, dass nur *Escherichia coli* gefunden wurden (Tab. 14).

### 3.2.5. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie

Bei der Betrachtung der Keimhäufigkeiten in ihrer Verteilung auf verschiedene Fehlbildungen des Harntraktes ( $p < 0,05$ ) wird ein besonderes Augenmerk gerichtet auf den Vesikoureteralen Reflux (VUR), Ureterabgangsstenosen (UAS), die neurogene Blasenentleerungsstörung (NBEL) und seltener Fehlbildungen, die unter „sonstige Fehlbildungen“ zusammengefasst wurden (siehe dazu 3.1.4.).

Keimverteilung	keine FB	VUR	UAS	NBEL	Sonstige
<i>Escherichia coli</i>	62 (61 %)	20 (20 %)	3 (3 %)	8 (8 %)	9 (9 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (17 %)	6 (33 %)	1 (6 %)	2 (11 %)	6 (33 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (36 %)	2 (18 %)	---	1 (9 %)	4 (36 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	---	3 (30 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	4 (40 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (20 %)	1 (20 %)	---	---	3 (60 %)
<i>Enterobacter cloacae</i>	---	---	---	2 (100 %)	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	---	1 (100 %)	---	---	---
<i>Staphylococcus saprophyt.</i>	---	---	---	1 (100 %)	---
<i>Acinebacter calcoaceticus</i>	1 (100 %)	---	---	---	---
<i>Citrobacter koseri</i>	---	---	---	---	1 (100 %)
<i>Citrobacter freundii</i>	---	---	---	1 (100 %)	---
<i>Morganella morganii</i>	---	---	---	1 (100 %)	---

Tabelle 15: Keimspektrum bei pathologischem Harntrakt

Insgesamt zeigte sich in 46 % keine Anomalie (n = 71), in 21 % ein VUR (n = 33), 3 % wiesen eine UAS (n = 5) auf, 12 % litten unter einer neurogenen Blasenentleerungsstörung (n = 18) und in 18 % bestanden sonstige Fehlbildungen (n = 27). Dabei hatten 14 Patienten eine Kombination aus *zwei* Fehlbildungen.

Auffallend war, dass bei allen Fehlbildungen *Escherichia coli* und *Enterococcus faecalis* als häufigste Keime auftraten. *Escherichia coli* war größtenteils mit normalem Harntrakt assoziiert, *Pseudomonas aeruginosa* fand sich nur bei pathologischem Harntrakt. Die größte Anzahl an seltenen Keimen zeigte sich im Zusammenhang mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen (NBEL). Staphylokokken traten nur bei vesikoureteralem Reflux und NBEL auf.

Zur Veranschaulichung möge folgendes Diagramm dienen (Abb. 8), bei dem auf diejenigen Keime verzichtet wurde, die ausschließlich als Einzelisolate bei einer Fehlbildung auftraten. An den Säulen wurde die Anzahl der gefundenen Erreger angegeben.

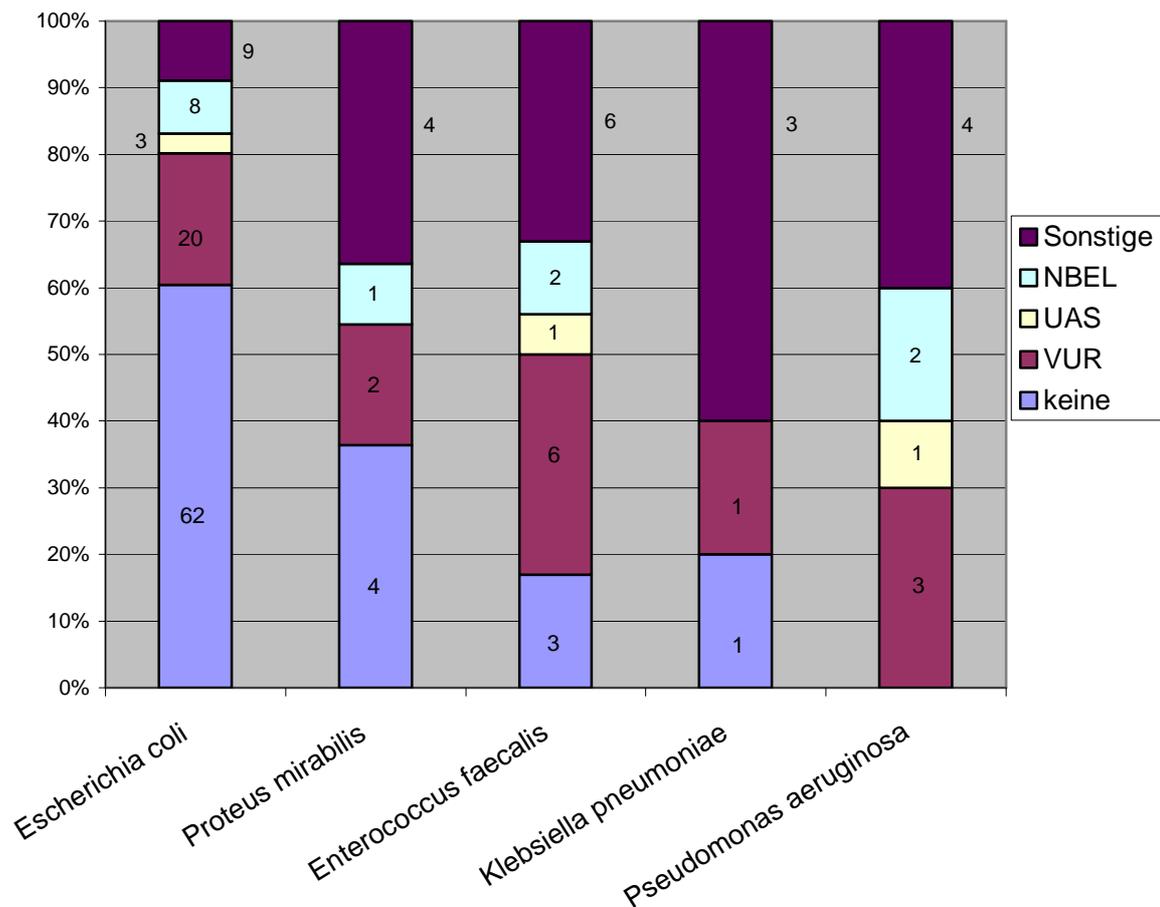


Abbildung 8: Keimspektrum bei pathologischem Harntrakt

Bei den Patienten, die gleichzeitig mehrere Anomalien aufwiesen, zeigten sich 36 % *Escherichia coli* (n = 5), 29 % *Enterococcus faecalis* (n = 4), 21 % *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3) und je 7 % *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* (n = 1).

Es fanden sich Kombinationen von vesikoureteralem Reflux mit Ureterabgangsstenosen, neurogenen Blasenentleerungsstörungen (NBEL) oder sonstigen Fehlbildungen sowie von NBEL mit sonstigen Fehlbildungen.

### 3.2.6. Art der Betreuung

Um mögliche Übertragungswege bei der Entstehung der ersten Harnwegsinfektion zu eruieren, wurde die Art der Betreuung der Kinder zum Zeitpunkt der Erstinfektion erfasst. Dabei erfolgte eine Unterscheidung zwischen Krabbelgruppe, Kindergarten, Schule und der Versorgung durch die Eltern zu Hause (siehe Tab. 16).

	Eltern	Krabbelgruppe	Kindergarten	Schule
<i>Escherichia coli</i>	66 (69 %)	2 (2 %)	7 (7 %)	20 (21 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (65 %)	---	2 (12 %)	4 (24 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (50 %)	1 (10 %)	3 (30 %)	1 (10 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (43 %)	---	---	4 (57 %)
Gesamt	85 (66 %)	3 (2 %)	12 (9 %)	29 (22 %)

Tabelle 16: Betreuungsspezifisches Keimspektrum

Es wurden die vier häufigsten Keime (n = 129) bezüglich Signifikanz und Abhängigkeit ihres Auftretens betrachtet. In der Testung ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede, was eventuell an der geringen Fallzahl lag.

### 3.3. Antibiotikaempfindlichkeiten

#### 3.3.1. Ausgewählte Keime

Da aufgrund nur geringer Testung einige Empfindlichkeiten gegenüber den Wirkstoffen nicht aussagekräftig sind, wird im Weiteren das Augenmerk auf die am häufigsten getesteten Erreger gerichtet. So werden im Folgenden nur die Resistenzen der bereits erwähnten vier häufigsten Keime detailliert dargestellt ( $p < 0,05$ ).

*Escherichia coli* trat 97 mal (zu 69 %), *Enterococcus faecalis* 14 mal (zu 10 %), *Proteus mirabilis* 10 mal (zu 7 %) und *Pseudomonas aeruginosa* 7 mal (zu 5 %) auf.

*Escherichia coli* zeigte die größte Sensibilität gegenüber Cefotaxim und Imipenem, bei denen sich keinerlei Resistenzen fanden. Ähnlich gut verhielten sich die isolierten Keime gegenüber Levofloxacin (98 %) und Gentamicin (92 %) mit Resistenzraten von 2 % bzw. 3 %.

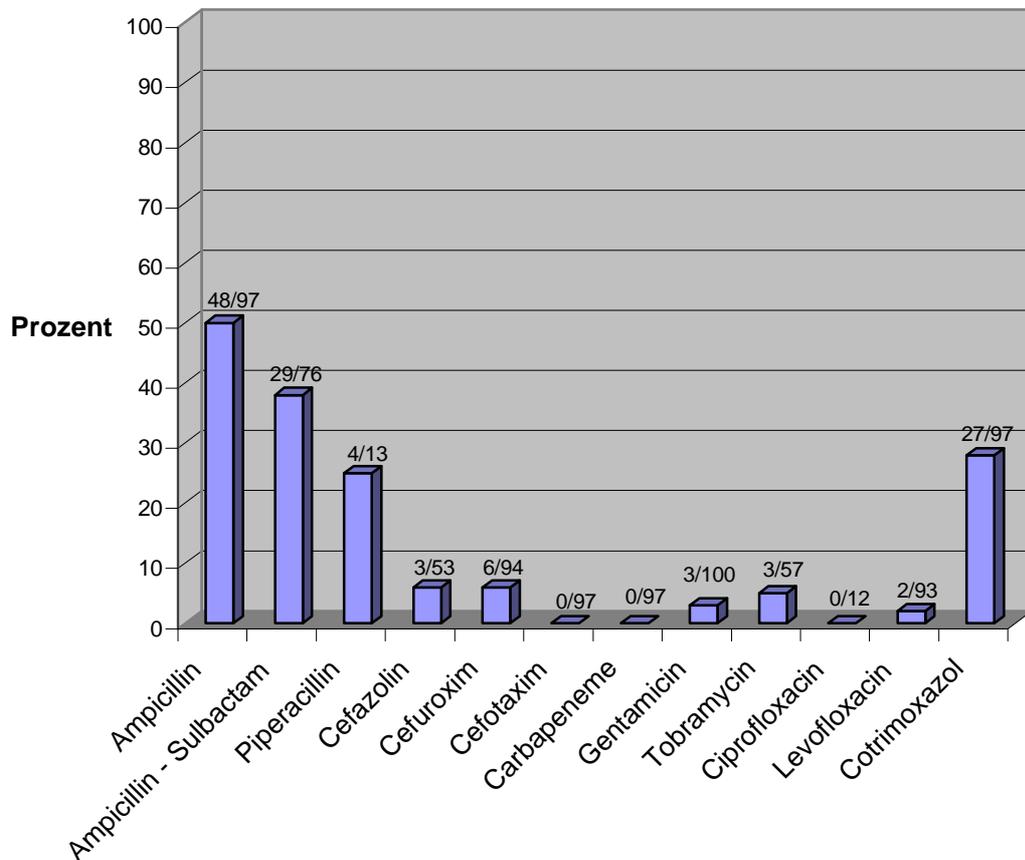


Abbildung 9: Resistenzen von *Escherichia coli*

Gegenüber Cotrimoxazol zeigten sich in 28 % der Fälle Resistenzen. Die höchsten Resistenzwerte wies Ampicillin mit knapp 50 % auf. Bei dem Kombinationspräparat Ampicillin-Sulbactam betrug die Resistenzrate nur 38 %.

Somit zeigten sich die höchsten Empfindlichkeiten in der Gruppe der Carbapeneme, die keine Resistenzen aufwiesen, bei den Fluorchinolonen mit insgesamt 2 % Resistenzen und den Aminoglykosiden mit insgesamt 4 % Resistenzen.

Die schlechtesten Empfindlichkeiten ergaben sich in der Gruppe der Penicilline mit insgesamt 39 % resistenten Reaktionen. Dabei zeigte sich eine bessere Wirkung bei Kombination mit Penicillaseinhibitoren; hier lagen die Resistenzen deutlich niedriger (siehe dazu Abb. 9).

Der nächsthäufige Keim war *Enterococcus faecalis*. Hier ergab sich die größte Sensibilität bei Ampicillin, Vancomycin und Teicoplanin mit vollständiger Wirksamkeit. Mit Resistenzraten um 30 % wurden Erythromycin (31 %) und Cotrimoxazol (36 %) gefunden, bei Cotrimoxazol ist jedoch bei sonst ausschließlich intermediären Reaktionen insgesamt von Unwirksamkeit auszugehen.

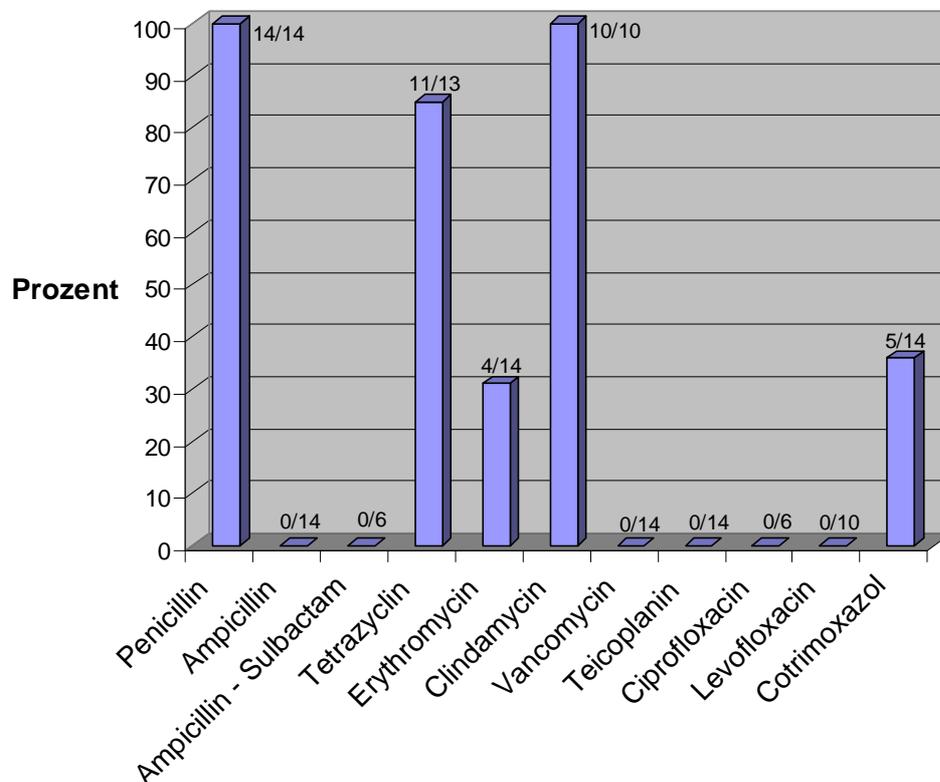


Abbildung 10: Resistenzen von *Enterococcus faecalis*

Die höchsten Resistenzwerte zeigten sich bei Penicillin und Clindamycin mit jeweils 100 %, bei Tetrazyclin betrug der Wert 85 %.

In der Gruppe der Penicilline ergaben sich somit insgesamt 38 % resistente Reaktionen, wobei jedoch die Empfindlichkeit einen eklatanten Unterschied zeigte. So waren alle getesteten Keime gegen Penicillin an sich resistent, wohingegen sie gegen Ampicillin und Ampicillin-Sulbactam vollständig sensibel waren (siehe Abb. 10).

*Proteus mirabilis* als nächsthäufiger Keim wies eine vergleichsweise hohe Empfindlichkeit auf. Nur bei vier der getesteten Antibiotika traten resistente Reaktionen auf, davon waren Ampicillin (20 %), Cotrimoxazol (20 %) und Gentamicin (10 %) aussagekräftig. Die Resistenzrate von 100 % bei Tetrazyclin konnte nicht verwertet werden, da nur ein Isolat getestet wurde.

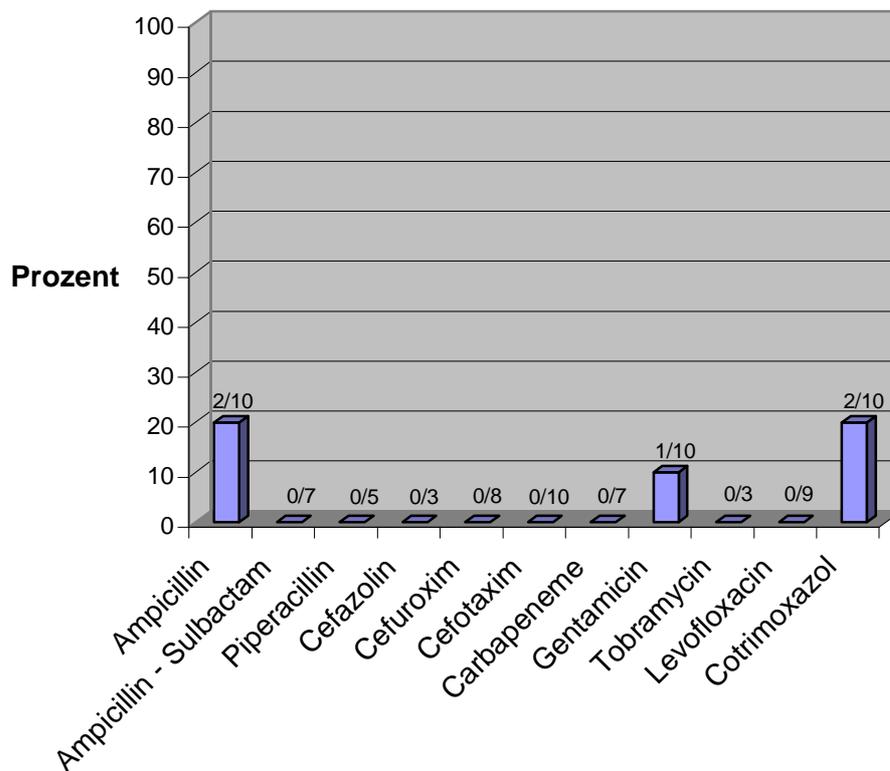


Abbildung 11: Resistenzen von *Proteus mirabilis*

Vollständige Sensibilitäten fanden sich bei Cefotaxim, Cefuroxim, Levofloxacin, Imipenem, Piperacillin und Ampicillin-Sulbactam.

Hier ergaben sich als gruppenspezifische Wirksamkeiten vollständige Sensibilität bei den Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen. Bei den Penicillinen und Aminoglykosiden hatten die Erreger jeweils eine Resistenzrate von insgesamt 7 % (siehe dazu Abb. 11).

Ähnliche Empfindlichkeiten ergaben die Testungen von *Pseudomonas aeruginosa*. Unter den häufigsten Untersuchungsergebnissen fanden sich Resistenzen bis 30 %, so bei Piperacillin (29 %), Ceftazidim (29 %), Gentamicin (11 %). Vollständige Sensibilität wiesen Imipenem, Tobramycin, Ciprofloxacin und Levofloxacin auf. Primärresistenzen zeigten sich erwartungsgemäß gegen Cefotiam, Cefotaxim und Cotrimoxazol.

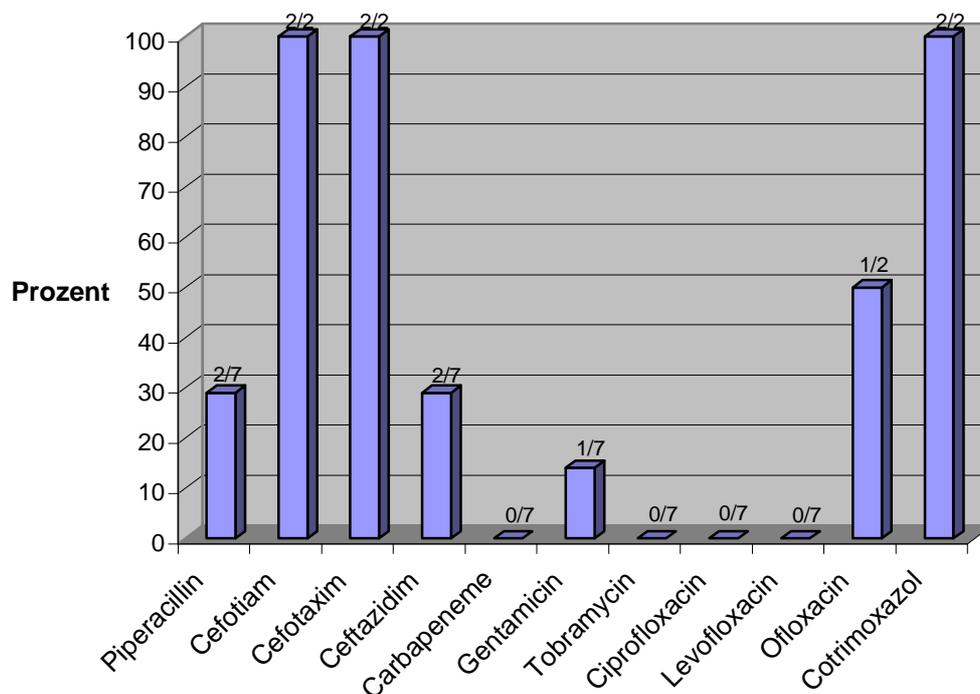


Abbildung 12: Resistenzen von *Pseudomonas aeruginosa*

Dabei war aufgrund der Primärresistenzen die Wirksamkeit der Cephalosporin-Gruppe gegen die getesteten Keime nicht verwertbar – mit Ausnahme von Ceftazidim, welches mit 29 % eine relativ hohe Resistenzrate aufwies. Im Gegensatz dazu zeigten sich Gesamtresistenzen von jeweils 7 % bei den Aminoglykosiden und den Fluorchinolonen. Vollständige Sensibilität wurde gegenüber Carbapenemen gefunden (Abb. 12).

Zum besseren Vergleich des unterschiedlichen Resistenzverhaltens der hier erwähnten vier häufigsten Krankheitserreger von HWI folgt eine Darstellung der Resistenzen dieser Keime gegenüber den antibiotischen Wirkstoffgruppen (Abb. 13). Dabei wurden der Vollständigkeit halber die Primärresistenzen (gekennzeichnet mit \*) von *Enterococcus faecalis* gegen Cephalosporine und von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Cotrimoxazol ebenfalls aufgeführt. Besonders zu erwähnen ist die scheinbar niedrige Resistenzrate von *Enterococcus faecalis* gegenüber Cotrimoxazol aufgrund der sonst intermediären Reaktionen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* wurde wegen der Primärresistenzen unter den Cephalosporinen nur die Resistenzrate von Ceftazidim angegeben.

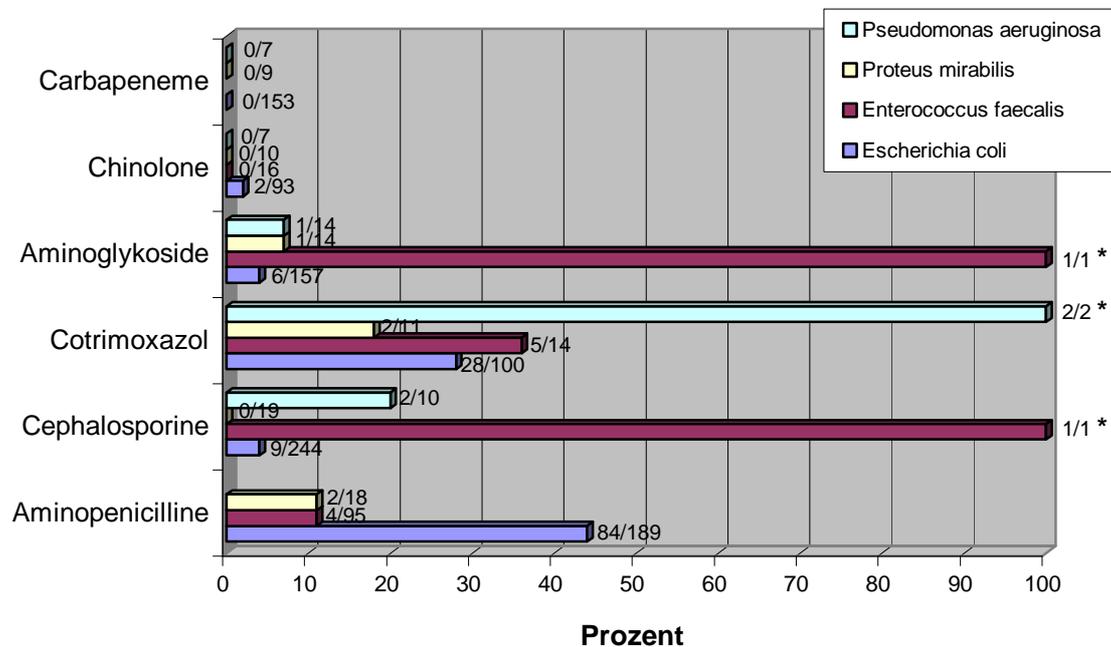


Abbildung 13: Gruppenspezifische Resistenzen ausgewählter Keime

### 3.3.2. Diagnosen

Es folgt eine nähere Betrachtung der Resistenzlage in Bezug auf die verschiedenen Diagnosen Zystitis, Pyelonephritis und deren Durchbruchinfektionen.

Bei Zystitis zeigten die beste Wirksamkeit Imipenem und Levofloxacin mit je 99 % Sensibilität. Gut wirksam waren auch Cefotaxim (94 %), Gentamicin (85 %) und Cotrimoxazol (75 %).

Im Vergleich dazu war die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Ambicillin-Sulbactam und Piperacillin schlechter, die Sensibilitäten erreichten aber immer noch Werte zwischen 50 und 60 %. Insgesamt ergab sich in der Penicillingruppe eine Resistenzrate von 35 %.

Unter den Cephalosporinen fanden sich 11 % resistente Reaktionen, gegen Aminoglykoside 4 % und gegen Fluorchinolone 2 %.

Vollständig sensibel reagierten die Keime auf Carbapeneme und Glykopeptide (siehe dazu Abb. 14 im Vergleich mit Pyelonephritis und Abb.16 im Gesamtvergleich).

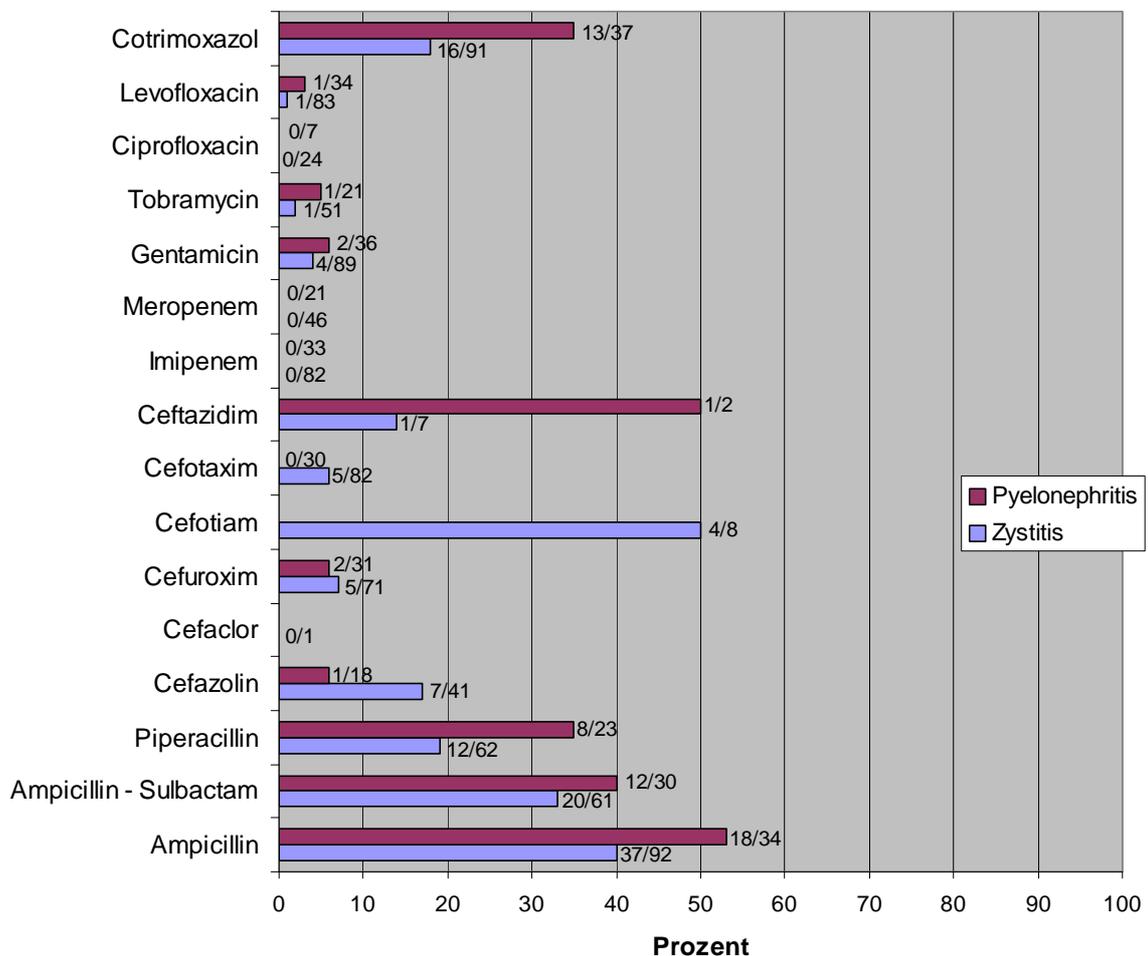


Abbildung 14: Vergleich der Resistenzen bei Zystitis und Pyelonephritis

Die bei Pyelonephritis gefundenen Keime reagierten vollständig sensibel auf Cefotaxim und Meropenem sowie weitgehend sensibel auf Imipenem (97 %), Tobramycin (95 %),

Gentamicin (83 %), Levofloxacin (94 %). Sensibilitäten um 50 % zeigten sich bei Cotrimoxazol (59 %), Cefuroxim (55 %), Ampicillin und Ampicillin-Sulbactam (je 47 %). Unter den am häufigsten getesteten Keimen ergaben sich die höchsten Resistenzwerte bei Ampicillin mit 53 %, Amicillin-Sulbactam mit 40 % und Piperacillin mit 35 %. Somit waren in der Gruppe der Penicilline mit 44 % erneut die häufigsten Resistenzen zu beobachten. Bei den Cephalosporinen und den Aminoglykosiden betrug die Resistenzraten je 5 % und bei den Fluorchinolonen 2 %. Keine Resistenzen fanden sich bei den Carbapenemen und Glykopeptiden (siehe dazu Abb. 14 im Vergleich mit Zystitis und Abb. 16 im Gesamtvergleich).

Abschließend sollen die Empfindlichkeiten der Bakterien bei Durchbruchinfektionen, ebenfalls getrennt in Zystitis und Pyelonephritis, aufgezeigt werden.

Die Erreger der Durchbruchzystitis reagierten vollständig sensibel auf Cefotaxim, Imipenem und Levofloxacin. Noch gute Sensibilität ergab sich auf Gentamicin (88 %) und Cefuroxim (67 %). Dagegen fanden sich hohe Resistenzraten gegen Cotrimoxazol (75 %) und Ampicillin (63 %).

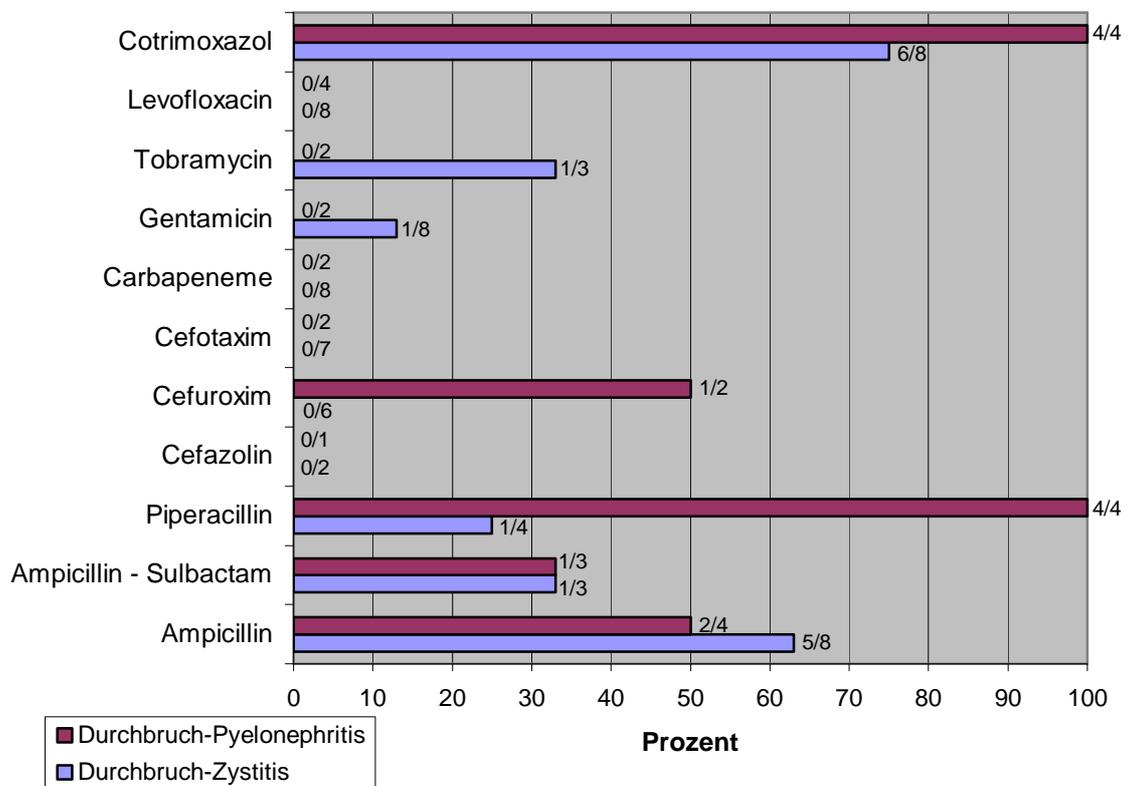


Abbildung 15: Vergleich der Resistenzen bei Durchbruchinfektionen

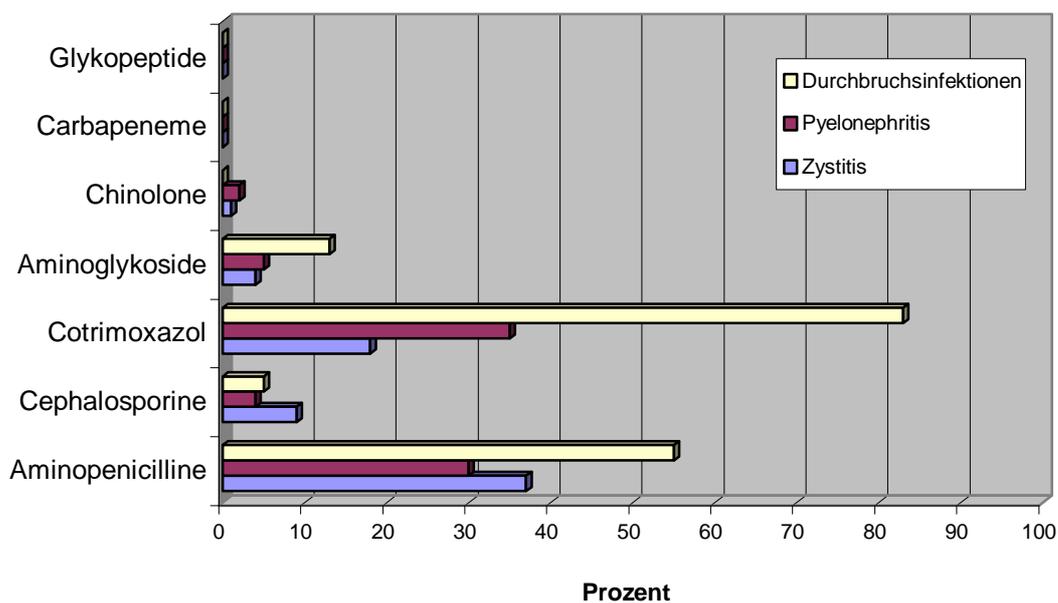
In der Gruppe der Penicilline fanden sich insgesamt 50 % Resistenzen und bei den Aminoglykosiden 18 %. Die Gruppen der Cephalosporine, Carbapeneme, Glykopeptide und Fluorchinolone wiesen keine Resistenzen auf (siehe Abb. 15 und 16).

Die Keime der pyelonephritischen Durchbruchinfektionen reagierten vollständig sensibel auf Levofloxacin, Cefotaxim und die Gruppen der Carbapeneme, Aminoglykoside und Glykopeptide. Zu 50 % resistent war die Empfindlichkeit auf Ampicillin, die Resistenzrate bei der Kombination mit Sulbactam lag bei 33 %.

Beachtung sollte auch die vollständige Resistenz gegenüber Cotrimoxazol finden.

Die Gesamtzahl der Resistenzen ergab in der Gruppe der Penicilline 73 % und bei den Cephalosporinen 20 % (siehe Abb. 15 und 16).

Beide Gruppen von Durchbruchinfektionen sind im folgenden Gesamtvergleich der Resistenzen bei unterschiedlichen Diagnosen der Übersichtlichkeit halber zusammengefasst.



	Amino- penicilline	Cephalo- sporine	Cotrimoxazol	Amino- glykoside	Chinolone	Carba- peneme	Glyko- peptide
Durchbruchinfektionen	55	5	83	13	0	0	0
Pyelonephritis	30	4	35	5	2	0	0
Zystitis	37	9	18	4	1	0	0

Abbildung 16: Gruppenspezifische Resistenzen bei verschiedenen Diagnosen

Obige Grafik verdeutlicht, dass der auffälligste Unterschied in den Resistenzwerten der verschiedenen Diagnosen bei Cotrimoxazol vorlag (50 bzw. 60 % Differenz). Auch bei den Aminopenicillinen zeigten die Resistenzen Unterschiede zwischen 20 und 25 %. In der statistischen Testung der verschiedenen Diagnosen gegenüber den wichtigsten Antibiotikagruppen (siehe dazu auch 4.2.) ergab sich nur bei Cotrimoxazol ein signifikanter Unterschied in der Resistenzlage ( $p < 0,05$ ). Bei den anderen Gruppen war durch das Testergebnis eine unterschiedliche Reaktionsweise wahrscheinlich.

### **3.3.3. Normaler Harntrakt**

Bevor auf die Datenlage bei den verschiedenen Formen der HT-Pathologien näher eingegangen wird, soll zunächst die Antibiotika-Wirksamkeit bei normalem Urogenitaltrakt behandelt werden.

Dabei ergab die statistische Testung beim normalen ebenso wie beim pathologischen Harntrakt lediglich bei den Cephalosporinen und Cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ) signifikante Wirkunterschiede, bei den anderen Gruppen erschienen sie wahrscheinlich.

Bei normalem Harntrakt zeigte sich vollständige Sensibilität gegenüber Cefotaxim und Imipenem, nahezu vollständig gegen Levofloxacin (3 % Resistenzen). Gute Wirksamkeit mit niedrigen Resistenzraten fand sich bei Gentamicin (4 %), Cefuroxim (2 %) und Cotrimoxazol (19 %), hierbei waren jedoch einige intermediäre Reaktionen zu verzeichnen. Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam und Piperacillin waren deutlich weniger wirksam; auch hier zeichnete sich das Kombinationsprodukt Ampicillin-Sulbactam durch deutlich geringere Resistenzen aus (29 % im Vergleich zu 42 %). Die Resistenzen von Piperacillin lagen mit 16 % nochmals deutlich unter denen von Ampicillin pur oder in Kombination.

Die Wirksamkeit der Antibiotikagruppen wurde bei den Penicillinen durch insgesamt 33 % resistente Reaktionen beeinträchtigt; bei den Cephalosporinen lagen die Resistenzwerte unter 1 %, bei den Aminoglykosiden um 5 % und bei den Fluorchinolonen betrug die Resistenzrate 3 %. Vollständige Sensibilität ergab sich gegenüber den Gruppen der Carbapeneme und Glykopeptide.

Eine grafische Darstellung der Resistenzen bei normalem Harntrakt findet sich in Abb. 17, hier den Werten bei pathologischem Harntrakt gegenübergestellt.

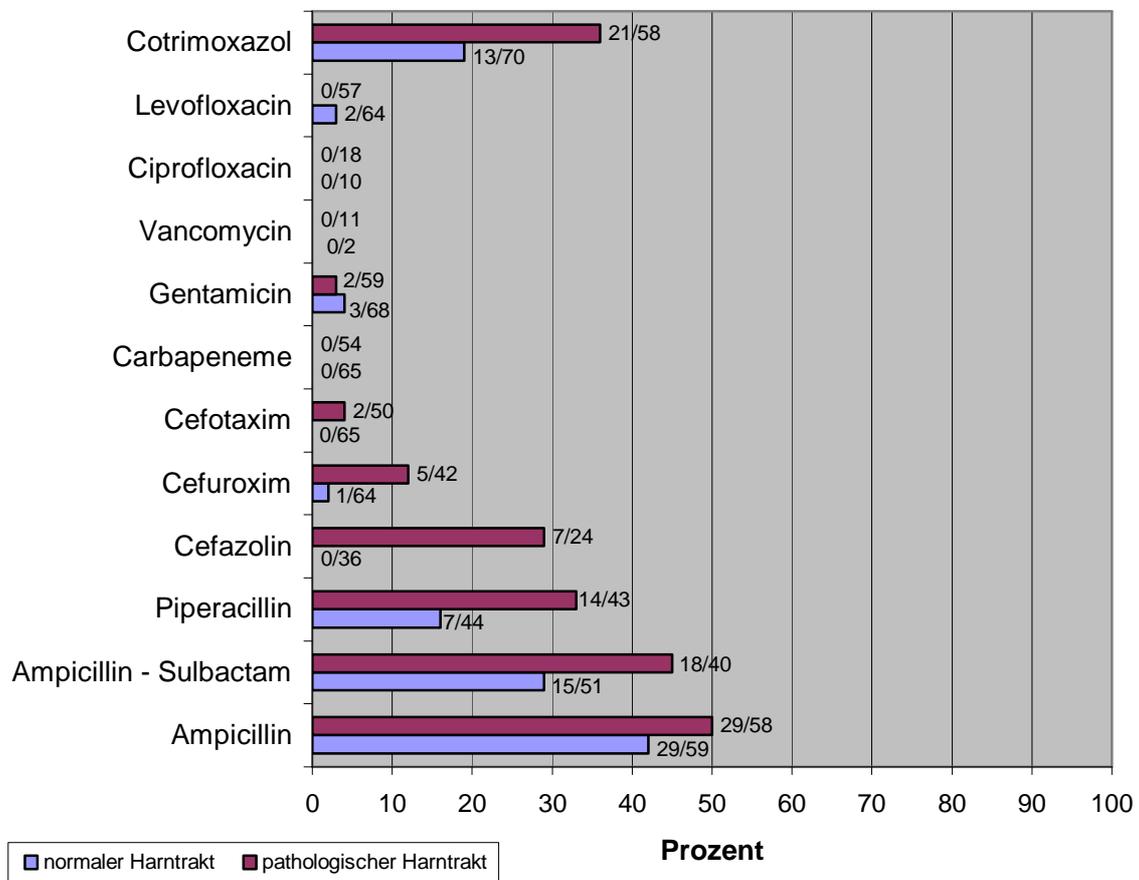


Abbildung 17: Vergleich der Resistenzen bei normalem und pathologischem Harntrakt

### 3.3.4. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie

Nachfolgend sollen die Antibiotika-Resistenzen bei urogenitalen Fehlbildungen differenziert betrachtet werden, aufgeschlüsselt nach nichtdilatierendem (Grad I-II) und dilatierendem (Grad III-V) vesikoureteralen Reflux (VUR), Ureterabgangsstenosen (UAS), neurogenen Blasenentleerungsstörungen (NBEL) und sonstigen Fehlbildungen. Abschließend folgt die Darstellung der Resistenzlage bei Auftreten von mehreren Fehlbildungen (bezüglich der detaillierten Auflistung siehe 3.1.4.).

Beim nichtdilatierendem VUR (°I-II) fand sich vollständige Sensibilität gegen Gentamicin, Meropenem und Levofloxacin. Gegen Imipenem traten ebenfalls keine Resistenzen auf; durch einige intermediäre Reaktionen betrug hier allerdings die

Sensibilitätsrate nur 92 %. Auf Cotrimoxazol reagierten die Keime zu 67 % sensibel, hier war die Resistenzrate 25 %. Gegenüber Cefuroxim fanden sich Empfindlichkeiten von 60 %, wobei die Resistenzrate bei 20 % lag. Bei Piperacillin betrug die Sensibilität nur noch 50 % (bei 30 % Resistenzen). Bei Ampicillin und Ampicillin-Sulbactam nahmen die Resistenzraten im Vergleich zur Sensibilität deutlich zu, so dass Ampicillin alleine zu 58 % resistent und 42 % sensibel, die Kombination mit Sulbactam ausgeglichen mit jeweils 45 % reagierte.

Gegen die Gruppe der Penicilline traten insgesamt 49 % resistente Reaktionen auf und gegen die Cephalosporine 13 %. Vollständige Sensibilität zeigte sich gegenüber Carbapenemen, Aminoglykosiden, Glykopeptiden und Fluorchinolonen (siehe Abb. 18).

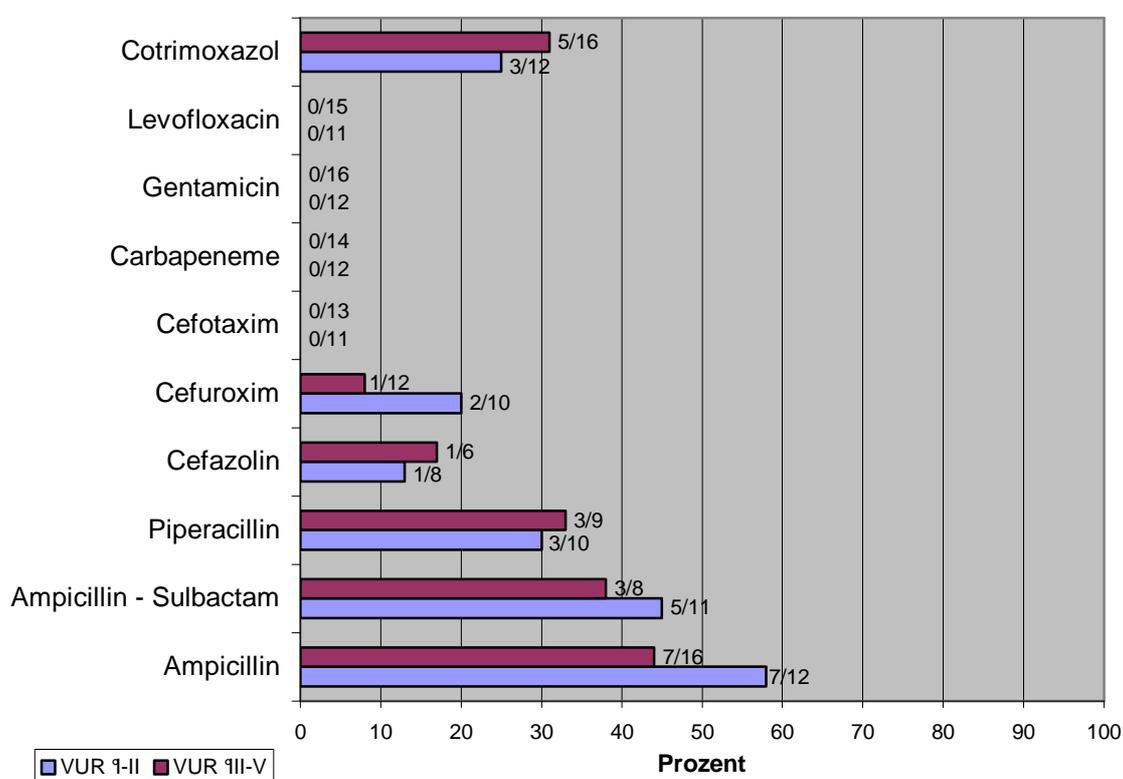


Abbildung 18: Vergleich der Resistenzen bei dilatierendem und nichtdilatierendem VUR

Die Betrachtung der Keimempfindlichkeiten beim dilatierenden vesikoureteralen Reflux (°III-V) ergab vollständige Sensibilitäten gegenüber Cefotaxim, Imipenem und Levofloxacin, nahezu vollständig gegen Gentamicin (94 %).

Die Sensibilität gegenüber Ampicillin lag bei 63 %, gegen Cotrimoxazol bei 56 %; die Resistenzrate bei Ampicillin war dabei mit 38 % höher als bei Cotrimoxazol (31 %).

Gegen die Gruppe der Penicilline ergab sich eine Gesamt-Resistenzrate von 38 %, gegenüber den Cephalosporinen 8 %. Vollständige Sensibilitäten zeigten sich gegen Carbapeneme, Aminoglykoside, Glykopeptide und Fluorchinolone (siehe dazu Abb. 18 im Vergleich mit nichtdilatierendem VUR und Abb. 19: Gemeinsame Darstellung aller Fehlbildungen).

Bei Ureterabgangsstenosen (UAS) zeigten die Erreger komplette Sensibilität gegenüber Imipenem, Gentamicin, Levofloxacin und Meropenem. Jeweils 75 % sensible Reaktionen fanden sich gegen Cotrimoxazol und Ampicillin, welche mit je 25 % auch die höchste Resistenzrate der am häufigsten getesteten Antibiotika aufwiesen.

Vollständig sensibel reagierten die Keime auf Cephalosporine, Carbapeneme, Aminoglykoside, Glykopeptide und Fluorchinolone. Gegen die Gruppe der Penicilline fanden sich insgesamt 20 % Resistenzen (siehe Abb. 19).

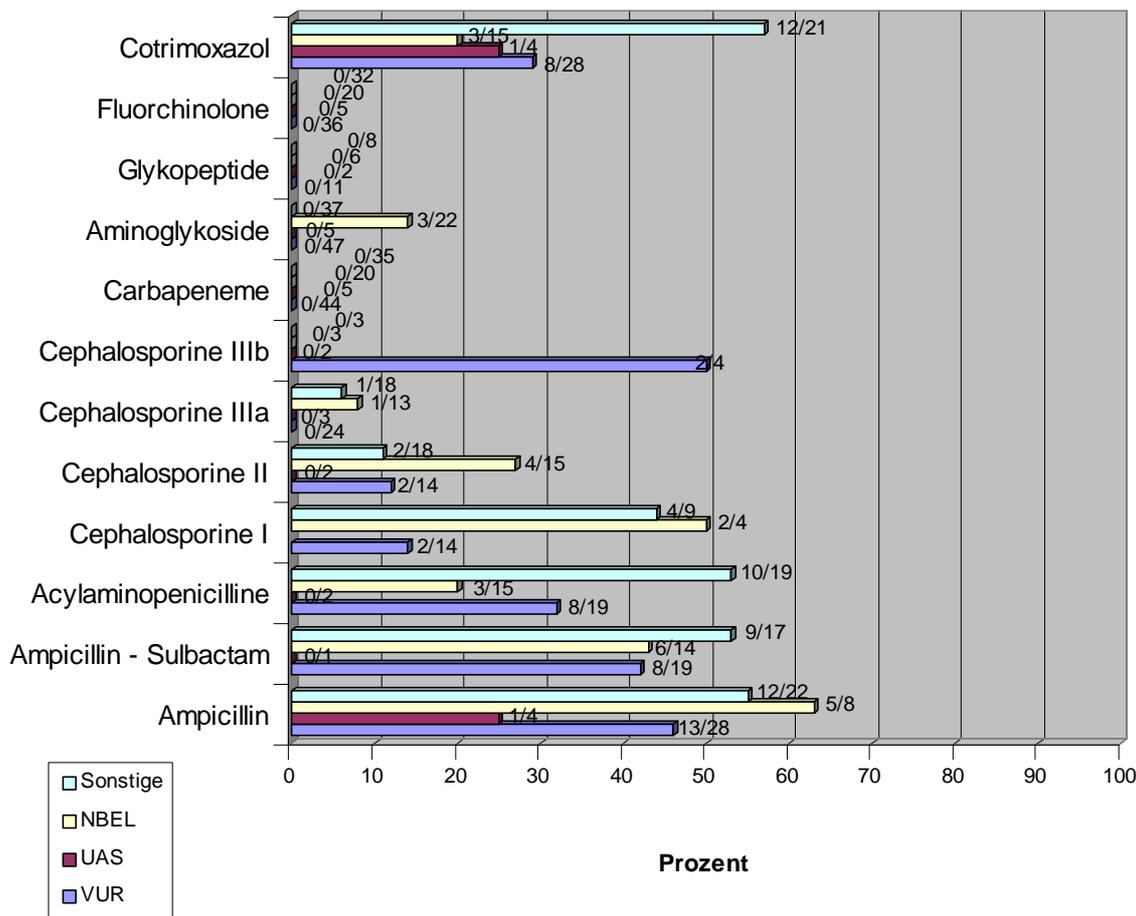
Bei den neurogenen Blasenentleerungsstörungen (NBEL) zeigten die Bakterien vollständige Empfindlichkeit gegenüber Imipenem und Levofloxacin. Hohe Sensibilitätsraten fanden sich gegen Cefotaxim (92 %), Gentamicin (87 %) und Piperacillin (83 %). 67 % sensible Reaktionen bei 20 % Resistenzen ergab die Testung von Cotrimoxazol. Gegen Ampicillin reagierten die Keime zu 63 % resistent im Vergleich zu 43 % gegen Ampicillin-Sulbactam.

Die Gesamt-Resistenzraten betragen gegen die Gruppe der Penicilline 42 %, gegen die Cephalosporine 20 % und gegen Aminoglykoside 13 %. Vollständige Sensibilität ergab sich gegenüber Carbapenemen, Glykopeptiden und Fluorchinolonen (siehe Abb. 19).

In der Gruppe der selteneren Fehlbildungen reagierten die Keime vollständig sensibel auf Levofloxacin. Gute Empfindlichkeiten wiesen Imipenem (95 %), Cefotaxim (94 %) und Gentamicin (83 %) auf. Bei Cefuroxim betrug die Sensibilität 69 % bei 13 % Resistenzen.

Resistente Reaktionen um 50 % wiesen Cotrimoxazol (57 %), Ampicillin (55 %), Ampicillin-Sulbactam (53 %) und Piperacillin (50 %) auf. Hier ist beachtenswert, dass die Resistenzrate von Ampicillin pur kaum von der des Kombinationspräparates mit Sulbactam abweicht.

Auf die Gruppe der Penicilline reagierten 54 % der Erreger resistent, auf Cephalosporine 15 %. Vollständige Sensibilität zeigte sich auf Carbapeneme, Aminoglykoside, Glykopeptide und Fluorchinolone (siehe Abb. 19).



	Ampicillin	Ampicillin - Sulbactam	Acylaminopenicilline	Cephalosporine I	Cephalosporine II	Cephalosporine IIIa	Cephalosporine IIIb	Carbapeneme	Aminoglykoside	Glykopeptide	Fluorchinolone	Cotrimoxazol
Sonstige	55	53	53	44	11	6	0	0	0	0	0	57
NBEL	63	43	20	50	27	8	0	0	14	0	0	20
UAS	25	0	0		0	0	0	0	0	0	0	25
VUR	46	42	32	14	12	0	50	0	0	0	0	29

Abbildung 19: Resistenzen bei Harntraktfehlbildungen

Abschließend erfolgt die Betrachtung der Resistenzlage bei gleichzeitigem Auftreten von zwei verschiedenen Harntraktanomalien.

Hier zeigte sich komplette Sensibilität auf Gentamicin, Imipenem, Levofloxacin und Cefotaxim. Deutlich geringere Empfindlichkeit ergab sich auf Piperacillin (63 %),

Ampicillin (55 %) und Cotrimoxazol (50 %). Ihre Wirksamkeit lag prozentual gesehen immer noch höher als ihre Resistenzrate; Ampicillin wies mit 45 % Resistenz die höchsten Werte auf.

Die Gesamt-Resistenzen betragen gegen Penicilline 43 % und gegen Cephalosporine 8 %. Die Keime reagierten komplett sensibel auf Carbapeneme, Aminoglykoside, Glykopeptide und Fluorchinolone (siehe Abb. 20).

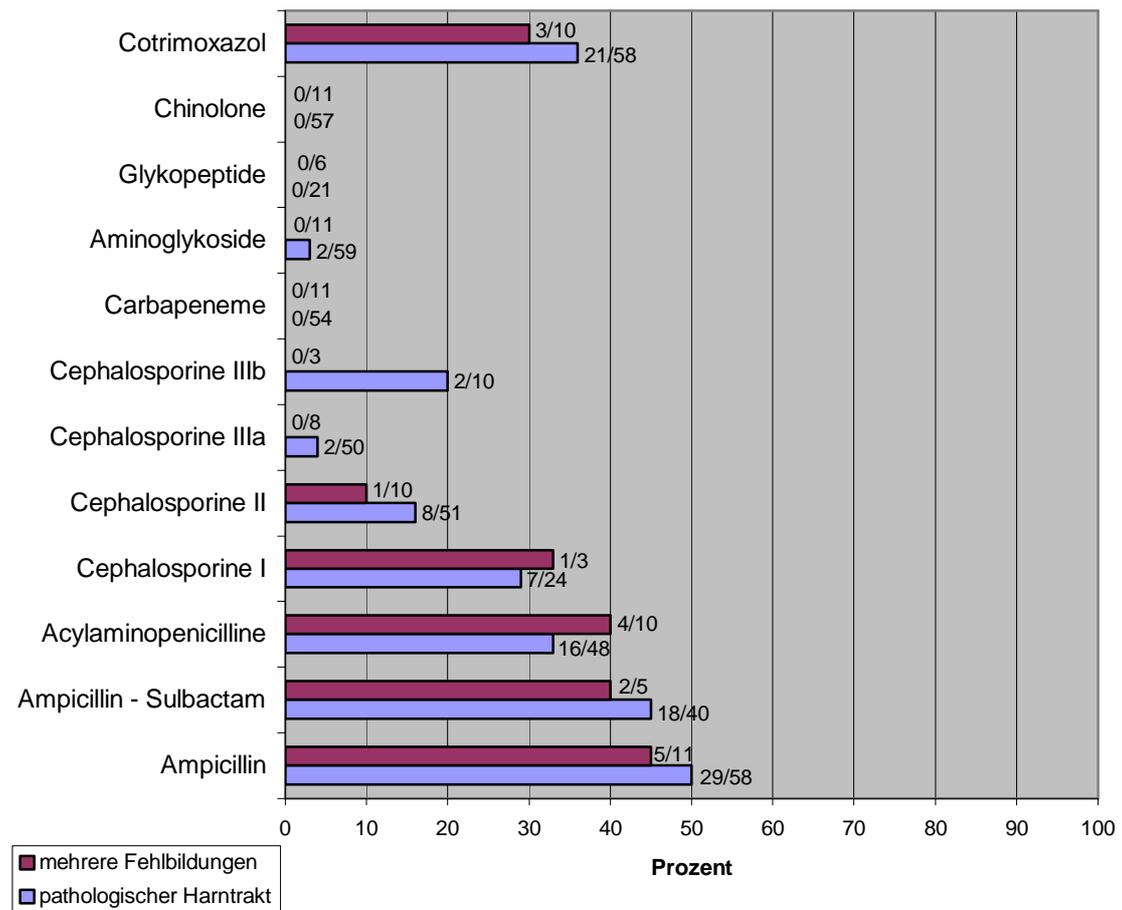


Abbildung 20: Resistenzen bei Mehrfachfehlbildungen im Vergleich

### 3.3.5. Antibiotische Dauerprophylaxe

Einen möglichen Einfluss der antimikrobiellen Prophylaxe auf die Resistenzen des Keimspektrums bei Durchbruchinfektionen kann der Vergleich von nachfolgenden Daten zeigen. Es erhielten 51 Patienten prophylaktisch Antibiotika (siehe auch 3.1.8. Therapie), wobei fünf Wirkstoffe zur Anwendung kamen. Dabei wurden Cefixim und Nitrofurantoin jeweils nur einmal verwendet, so dass hier keine Aussage getroffen

werden konnte und sich daher die Darstellung auf Cotrimoxazol, Trimethoprim und Cefaclor konzentriert. Die statistische Testung war von nur eingeschränkter Aussage, die Annahme der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit erschien jedoch wahrscheinlich.

Bei den Patienten, die keine Prophylaxe erhielten (n = 89), fanden sich die besten Empfindlichkeiten bei Imipenem mit 99 %, Cefotaxim und Levofloxacin mit je 97 %. Weniger sensibel waren die Keime gegenüber Gentamicin (86 %), Cotrimoxazol (74 %) und Cefuroxim (69%). Von diesen hatte Cotrimoxazol mit 21 % die höchste Resistenzrate, die Resistenzen gegenüber Gentamicin (5 %) und Cefuroxim (3 %) lagen niedriger. Bei Ampicillin fanden sich 48 % Sensibilitäten und 45 % Resistenzen. In Kombination mit Sulbactam sanken die Resistenzen nur wenig auf 37 % bei nahezu gleicher Sensibilität (47 %). Geringere Resistenzen (20 %) bei besserer Wirksamkeit (56 %) zeigte Piperacillin (Abb. 21).

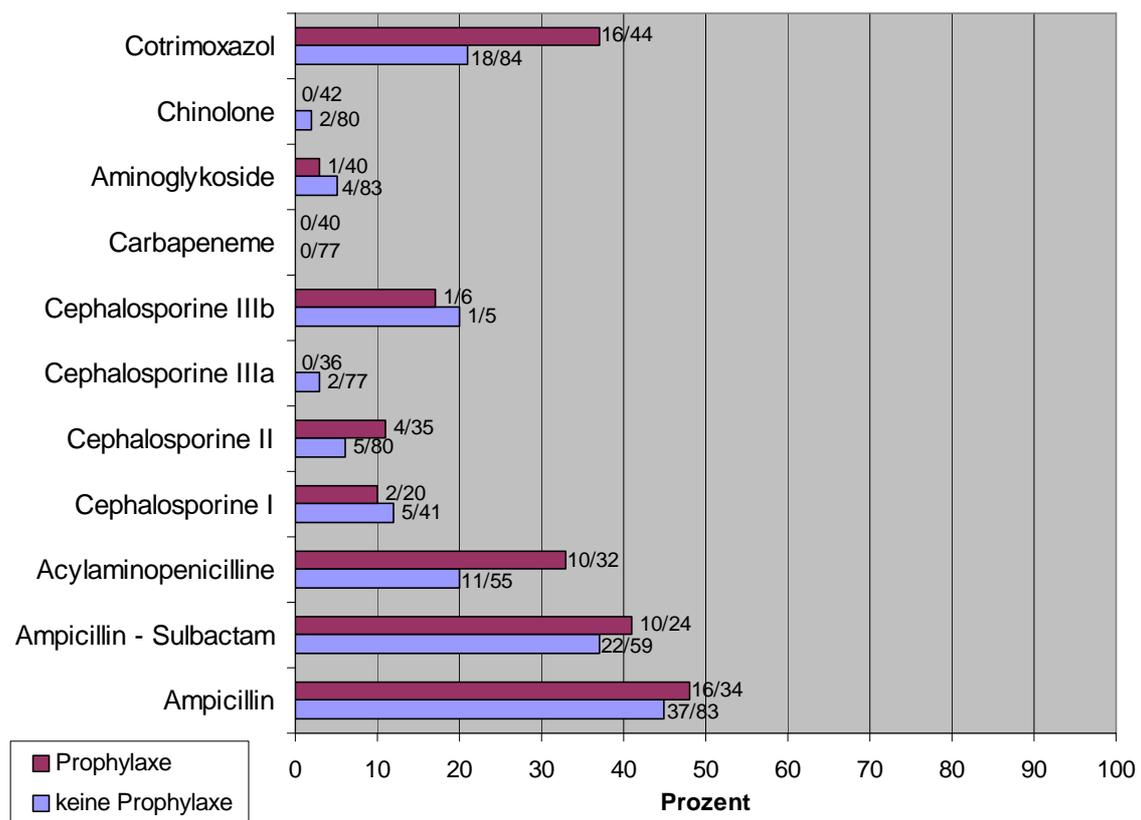


Abbildung 21: Resistenzen nach antibiotischer Prophylaxe

In der Gruppe der Penicilline betrug die Sensibilitätsrate insgesamt 50 % bei 37 % Resistenzen. Gegenüber Cephalosporinen fanden sich 80 % Sensibilitäten und 6 %

Resistenzen. Bei den Carbapenemen ergaben sich keine Resistenzen, die Wirksamkeit betrug 99 %. Ähnlich verhielten sich die Glykopeptide, hier betrug die Sensibilität 100 %. Für Aminoglykoside zeigten sich 89 % sensible und 5 % resistente Reaktionen, bei den Fluorchinolonen 96 % Sensibilität und 2 % Resistenz (siehe Abb. 21).

Als nächstes folgt die Betrachtung der Resistenzlage bei der Verwendung von Cotrimoxazol als antibiotische Dauerprophylaxe (n = 30).

Vollständige Empfindlichkeit fand sich gegenüber Cefotaxim und Levofloxacin. Sehr gute Sensibilitäten ergaben die Testungen von Imipenem und Gentamicin mit jeweils 96 %. Die weiteren Wirksamkeitsraten der am häufigsten getesteten Antibiotika liegen jeweils um 50 % mit Resistenzen zwischen 30 und 40 %, so bei Cotrimoxazol (58 %), Ampicillin (54 %), Ampicillin-Sulbactam (53 %) und Piperacillin (47 %).

In der Gruppe der Penicilline fanden sich insgesamt 51 % Sensibilitäten und 39 % Resistenzen. Bei den Cephalosporinen betrug die Empfindlichkeiten 85 % bei 10 % resistenten Reaktionen. Auf die Carbapeneme reagierten die getesteten Keime vollständig sensibel. Ebenso wurden keine Resistenzen gefunden bei den Aminoglykosiden mit 98 % Sensibilität, bei den Glykopeptiden (100 % sensibel) und den Fluorchinolonen (97 % sensibel). Alle drei Wirkstoffgruppen der antibiotischen Prophylaxe sind in Abb. 22 im Vergleich dargestellt.

In neun Fällen wurde Trimethoprim als antibiotische Prophylaxe verabreicht.

Vollständig sensibel reagierten die getesteten Keime auf Cefotaxim, Imipenem, Meropenem und Levofloxacin. Gegenüber Gentamicin betrug die Empfindlichkeit 88 %, für Cotrimoxazol und Cefuroxim jeweils 67 % und bei Piperacillin 57 %. Die vollständige Resistenz gegen Ampicillin und Ampicillin-Sulbactam kann aufgrund zu geringer Testung (n = 1) nicht verwertet werden.

In der Gruppe der Penicilline ergab sich eine Gesamtwirkrate von 40 % Sensibilität bei ebenfalls 40 % Resistenzen. Unter den Cephalosporinen fanden sich 89 % sensible und 5 % resistente Reaktionen. Die Carbapeneme und Glykopeptide waren jeweils vollständig wirksam. Auch gegen Aminoglykoside und Chinolone konnten keine Resistenzen gefunden werden; die Empfindlichkeiten betrug aufgrund intermediärer Reaktionen 92 % bei den Aminoglykosiden und 90 % bei den Fluorchinolonen (Abb. 22).

Abschließend soll die Resistenzlage gegenüber Cefaclor dargestellt werden, das in 10 Fällen als Prophylaxe verabreicht wurde.

Vollständige Wirksamkeit fand sich bei Levofloxacin, Imipenem und Meropenem. Bei Tobramycin betrug die Sensibilität 83 % und bei Cefuroxim 67 %. Nahezu ausgeglichene Empfindlichkeiten fanden sich bei Gentamicin mit 57 % sensiblen bei 14 % resistenten Reaktionen, Cotrimoxazol mit 56 % sensiblen und 33 % resistenten, Ampicillin mit 57 % sensiblen und 43 % resistenten, Ampicillin-Sulbactam mit 67 % sensiblen und 33 % resistenten, und Piperacillin mit 50 % sensiblen und 33 % resistenten Reaktionen.

In der Zusammenfassung der Gruppenwirksamkeit ergab sich für die Breitspektrum-Penicilline 39 % Sensibilität und 43 % Resistenz, für Aminoglykoside 69 % Sensibilität und 15 % Resistenz. Keine Resistenzen fanden sich in den Gruppen der Cephalosporine bei 82 % Sensibilität, außerdem bei Carbapenemen, Glykopeptiden und Fluorchinolonen bei jeweils 100 % Wirksamkeit (siehe Abb. 22).

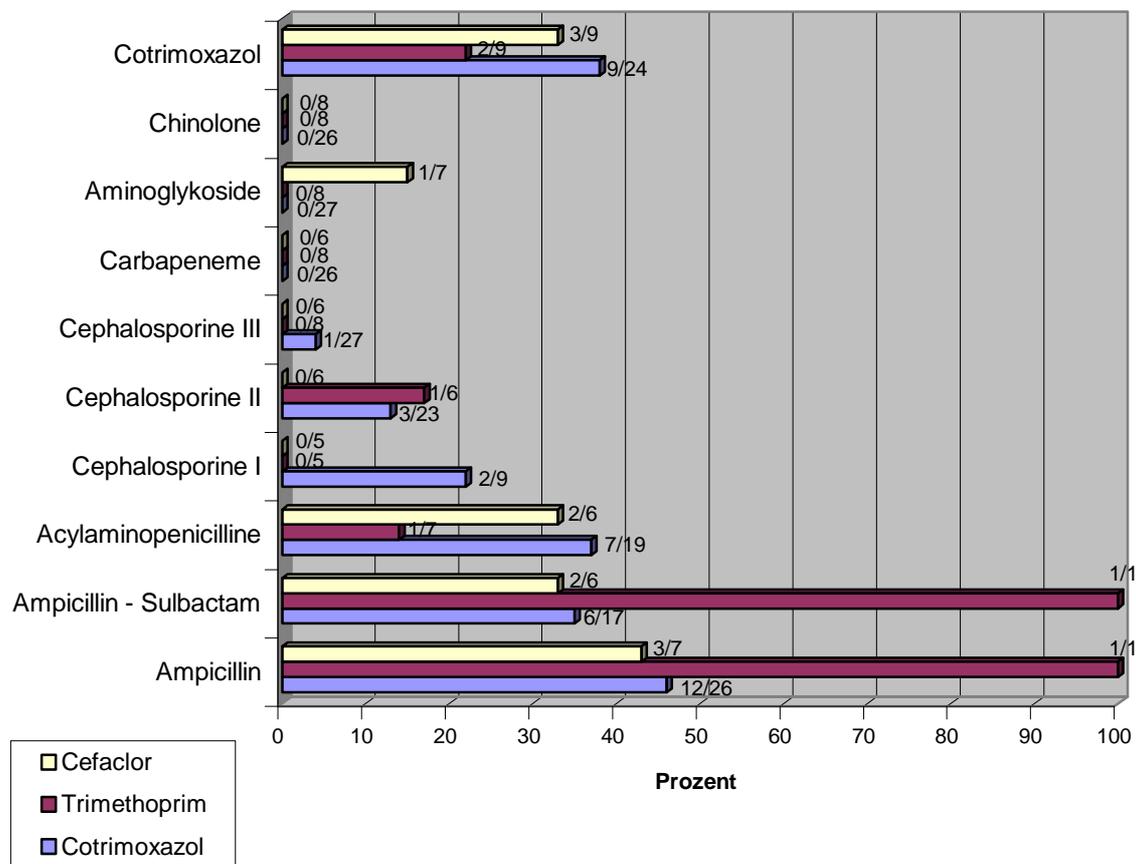


Abbildung 22: Resistenzvergleich bei Wirkstoffen der antibiotischen Prophylaxe

### 3.3.6. Antibiotische Vortherapie

Für die detailliertere Auflistung der Wirkstoffe und Infektionen der antibiotischen Vortherapien sei auf Punkt 3.1.9. verwiesen. Signifikante Testergebnisse ( $p < 0,05$ ) ergaben sich für die Gruppen der Cephalosporine, Aminoglykoside und Cotrimoxazol. Für Aminopenicilline und Chinolone war die Fallzahl zu gering, so dass in der statistischen Testung der Wirkunterschied lediglich anzunehmen war.

Dennoch ist diesen Gruppen eine deutliche Zunahme der Keimresistenzen nach einer bereits erfolgten Therapie mit dem jeweiligen Wirkstoff gemeinsam.

Zum besseren Vergleich sei die Resistenzlage bei den Patienten, die keine antibiotische Therapie vor der ersten Harnwegsinfektion hatten, vorangestellt ( $n = 48$ ).

Am wirksamsten zeigten sich hier Cefotaxim (100 %), Imipenem (98 %), Levofloxacin (98 %) und Tobramycin (97 %). Von geringerer Empfindlichkeit, aber dennoch guter Wirksamkeit waren Cotrimoxazol (89 %), Gentamicin (86 %), Cefuroxim (70 %) und Piperacillin (72 %). Bei den beiden letzteren fiel besonders die geringe Resistenzrate auf, die bei Cefuroxim 3 % und bei Piperacillin 0 % betrug.

Mit Sensibilitäten um 50 % fanden sich Ampicillin (54 %) und Ampicillin-Sulbactam (58 %), wobei aufgrund intermediärer Reaktionen die Resistenzen deutlich unter 50 % lagen. Bei Ampicillin fanden sich 39 % und bei Ampicillin-Sulbactam 30 % resistente Reaktionen. Auch hier ergibt sich eine bessere Wirksamkeit des Kombinationspräparates gegenüber dem reinen Aminopenicillin (siehe Abb. 23 und Abb. 24).

Zur Darstellung der Resistenzlage bei Patienten, die aufgrund anderer Infekte bereits eine antibiotische Vortherapie bekamen, erfolgte eine Einteilung der verwendeten Antibiotika in vier Hauptgruppen, um ein aussagekräftiges Kollektiv zu erhalten. Die erste Gruppe umfasst die Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin, die zweite Gruppe die Cephalosporine Cefotaxim, Cefaclor, Cefotiam und Cefuroxim, die dritte Gruppe Trimethoprim allein und mit Sulfamethoxazol, und die vierte Gruppe das Aminoglykosid Gentamicin. In den Grafiken wurden dabei jeweils zwei Wirkstoffgruppen mit Vortherapie den Resistenzen ohne vorherige Therapie gegenübergestellt.

Nach einer Vorbehandlung mit Aminopenicillinen zeigten die Bakterien Sensibilitäten gegenüber Ampicillin mit oder ohne Sulbactam um 40 % mit resistenten Reaktionen zwischen 53 und 61 %. Die Wirksamkeit von Piperacillin lag mit 17 % bei 50 % Resistenz deutlich niedriger. Vollständige Sensibilität ergab sich bei Cefotaxim, den Carbapenemen und Glykopeptiden. Ebenfalls sehr gute Sensibilität (94 %) fand sich bei der Testung von Levofloxacin. Gentamicin zeigte eine Wirksamkeit von 88 %, Cefuroxim von 63 % bei jeweils 6 % Resistenz. Gegenüber Cotrimoxazol reagierten die Erreger zu 56 % sensibel und 44 % resistent.

Die gruppenspezifische Wirksamkeit ergab bei den Penicillinen 33 % Sensibilität bei 55 % Resistenz, bei den Cephalosporinen 34 % Sensibilität bei 5 % Resistenz, bei den Aminoglykosiden 85 % Sensibilität bei 12 % Resistenz, und bei den Fluorchinolonen 95 % Sensibilität bei 5 % Resistenz (siehe Abb. 23 und Abb. 25).

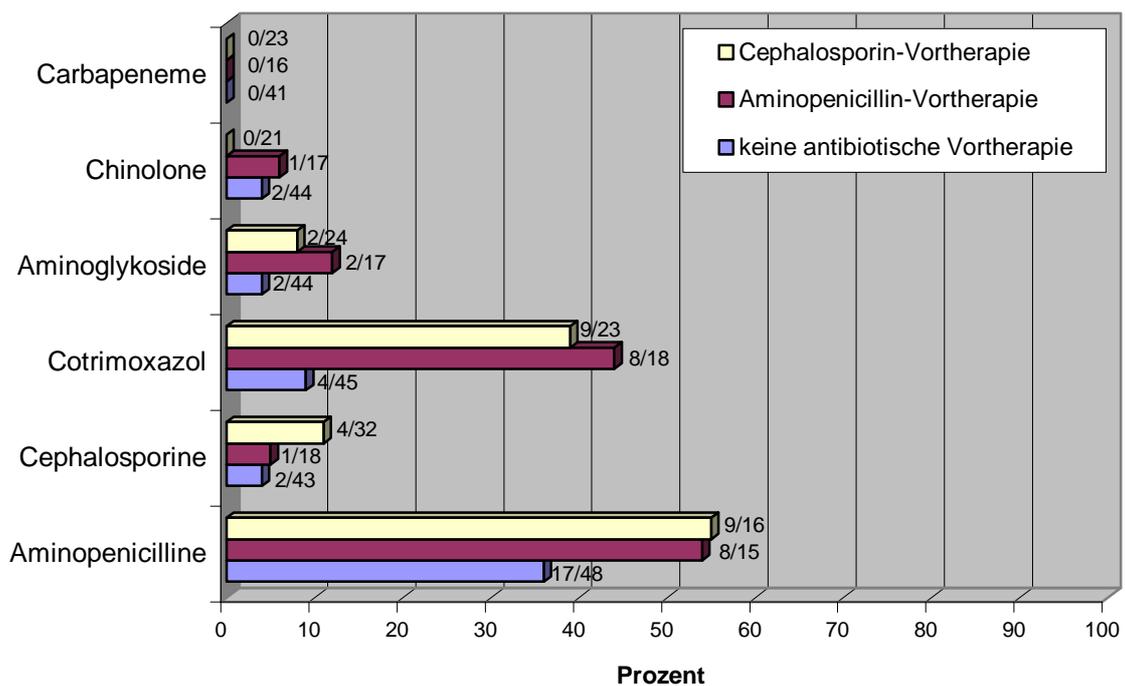


Abbildung 23: Resistenzen nach antibiotischer Vortherapie I

Nach einer antibiotischen Vortherapie mit den Cephalosporinen Cefaclor, Cefotiam, Cefuroxim und Cefotaxim zeigte sich eine Gesamtempfindlichkeit von 80 % bei einer Resistenzrate von 11 %. Dabei zeigte Cefuroxim eine Sensibilität von 67 % bei Resistenzen von 17 % und Cefotaxim eine Sensibilität von 94 % bei Resistenzen von 6 %.

Die beiden anderen Wirkstoffe wurden bei den vorherrschenden Keimen entweder zu selten oder gar nicht getestet.

Vollständige Sensibilität ergab sich gegenüber Imipenem und Levofloxacin. Gentamicin zeigte zu 88 % Wirksamkeit, Cotrimoxazol in 52 % der Fälle. Mit Wirkraten unter 50 % fanden sich Ampicillin (42 %) und Piperacillin (47 %), wobei die Resistenzrate mit 58 % bei Ampicillin höher lag als bei Piperacillin (42 %).

Gegen die Gruppe der Penicilline reagierten 41 % der Bakterien sensibel und 55 % resistent. Keine Resistenzen wurden gegenüber Carbapenemen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen gefunden, wobei die Fluorchinolone aufgrund intermediärer Reaktionen nur eine Sensibilität von 97 % aufwiesen (siehe Abb. 23 und Abb. 25).

Nach einer vorherigen Cotrimoxazol- bzw. Trimethoprim- Therapie reagierten 71 % der Keime resistent und nur 24 % sensibel auf Cotrimoxazol.

Vollständig sensibel stellten sich die Erreger auf Cefotaxim und Imipenem dar. Sehr gut wirksam waren Gentamicin und Levofloxacin mit jeweils 94 % Sensibilität. Mittlere Empfindlichkeit fand sich für Cefuroxim mit 53 % Empfindlichkeiten. Schlechte Sensibilitätsraten ergaben sich bei den Penicillinen, mit jeweils 18 % Sensibilität gegenüber Piperacillin und Ampicillin-Sulbactam und 25 % Sensibilität gegenüber Ampicillin.

Gegenüber der Gruppe der Penicilline reagierten die Bakterien zu 22 % sensibel und zu 66 % resistent, gegenüber Cephalosporinen 76 % sensibel und 11 % resistent, gegen Carbapeneme und Glykopeptide vollständig sensibel, gegen Aminoglykoside 92 % sensibel und 4 % resistent und gegen Fluorchinolone 94 % sensibel ohne resistente Reaktionen (siehe Abb. 24).

Nach einer früher erfolgten antibiotischen Therapie mit Gentamicin zeigten sich die Aminoglykoside zu 87 % sensibel bei 7 % Resistenzen. Gentamicin und Tobramycin zeigten jeweils 86 % Empfindlichkeiten, wobei Gentamicin im Gegensatz zu Tobramycin (14 %) keine Resistenzen aufwies.

Vollständige Sensibilitäten fanden sich bei den Carbapenemen. Mit Wirksamkeiten über 80 % stellten sich Levofloxacin (88 %) und Cefotaxim (86 %) dar. Jeweils 50 % Sensibilität ergaben sich für Cotrimoxazol, Cefazolin und Cefuroxim. In der Gruppe der

Penicilline waren alle Empfindlichkeiten geringer als 50 %, am höchsten bei Ampicillin (44 %), bei Ampicillin-Sulbactam 29 %, ebenso bei Piperacillin (29 %).

Auf die Gesamtheit der Wirkstoffgruppe bezogen, betrug die sensiblen Reaktionen gegenüber Penicillinen 32 % und die resistenten 56 %. Gegenüber Cephalosporinen wurden 62 % sensible und 10 % resistente Reaktionen gefunden, gegen Aminoglykoside 87 % sensible und 7 % resistente. Gegen Glykopeptide waren die Reaktionen vollständig sensibel und gegen Fluorchinolone zu 91 % sensibel und zu 9 % resistent (siehe Abb. 24).

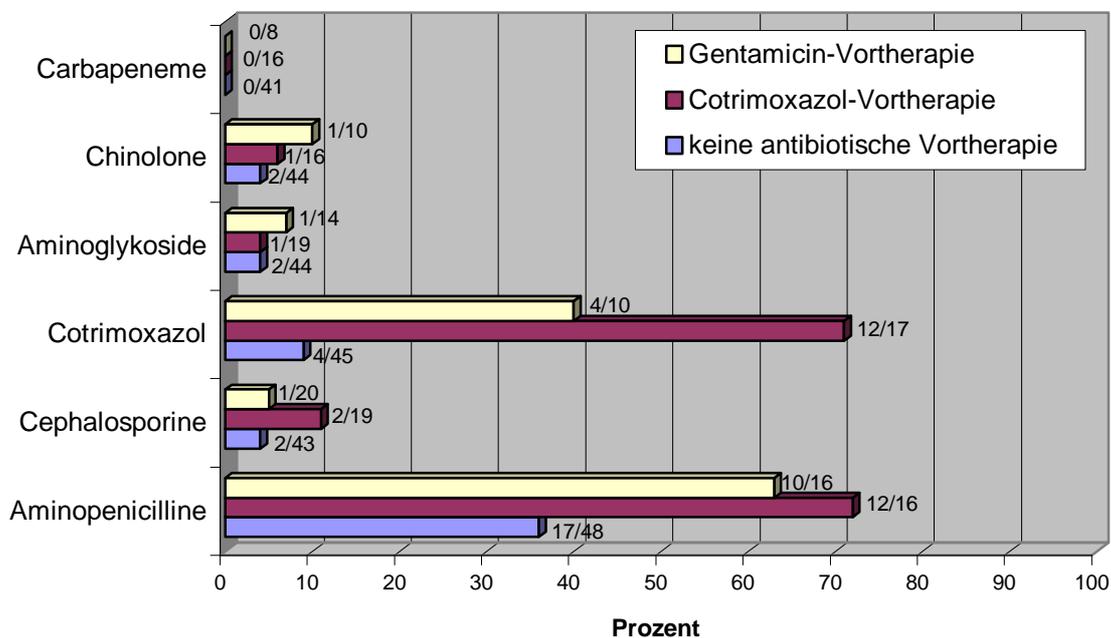
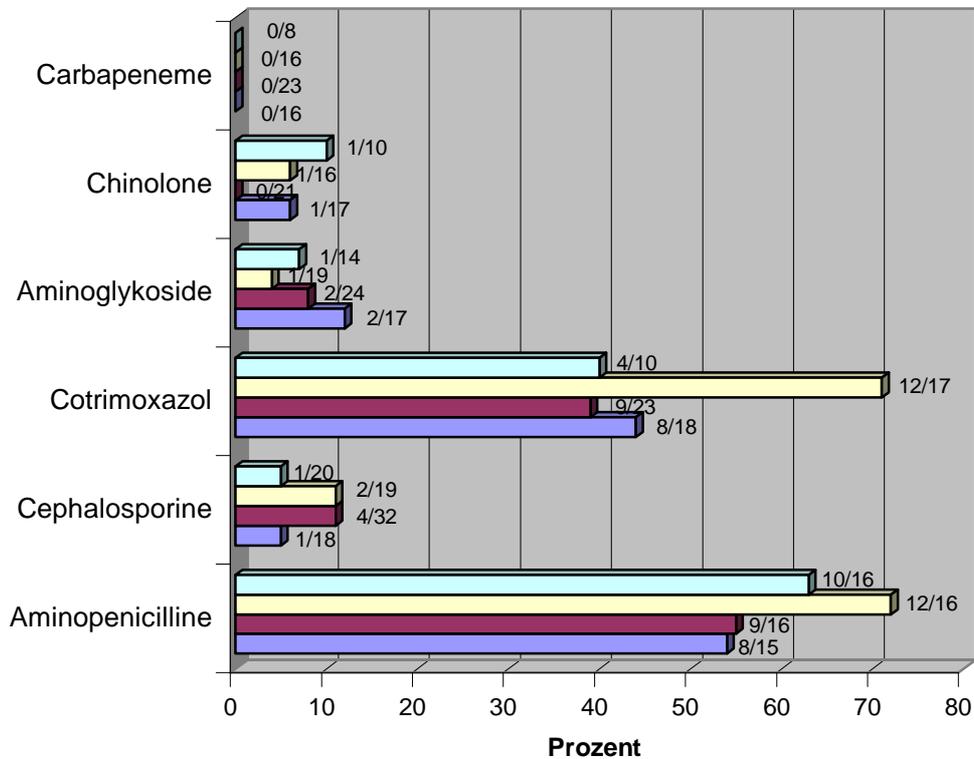


Abbildung 24: Resistenzen nach antibiotischer Vortherapie II

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach einer vorherigen Therapie mit einem bestimmten Antibiotikum aufgrund eines anderen Infektes die Resistenzen der Keime gegen dieses Mittel signifikant zunahm. Besonders auffällig ist hier die fast doppelt so hohe Resistenzrate gegen Cotrimoxazol bei Cotrimoxazol-Vortherapie. Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich auch gegenüber Aminopenicillinen; bei allen vier Vortherapien bewegt sich der Resistenzenwert zwischen 54 und 72 % im Vergleich zu 35 % ohne vorherige antibiotische Behandlung. Gleichzeitig ist ein Anstieg der Resistenzen gegenüber anderen Wirkstoffen zu konstatieren, so dass generell die Resistenzlage bei bereits erfolgter Gabe eines Antibiotikums stärker ausgeprägt war (Abb. 23 und 24).

Zur Veranschaulichung möge folgendes Diagramm dienen (Abb. 25), das die vier Wirkstoffgruppen antibiotischer Vortherapie im direkten Vergleich zusammenfasst.



	Aminopenicilline	Cephalosporine	Cotrimoxazol	Aminoglykoside	Chinolone	Carbapeneme
□ Gentamicin-Vortherapie	63	5	40	7	10	0
□ Cotrimoxazol-Vortherapie	72	11	71	4	6	0
■ Cephalosporin-Vortherapie	55	11	39	8	0	0
■ Aminopenicillin-Vortherapie	54	5	44	12	6	0

Abbildung 25: Resistenzvergleich bei antibiotischer Vortherapie

Die Darstellung der Resistenzlage nach Verabreichung *zweier* Antibiotikagruppen in einer vorausgehenden Therapie konzentriert sich auf die häufigeren Kombinationen von Aminopenicillinen mit Cephalosporinen oder Gentamicin und die Kombination von Cephalosporinen und Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol.

Bei Kindern, die wegen vorheriger Infekte Aminopenicilline und Cephalosporine erhielten, zeigten Ampicillin 36 % Wirksamkeit bei 63 % Resistenz, Ampicillin-Sulbactam jeweils 50 % Sensibilität und Resistenz, Cefuroxim 83 % Empfindlichkeit bei 17 % Resistenz und Cefotaxim vollständige Sensibilität.

Ebenfalls vollständige Sensibilität fanden sich bei Imipenem, Meropenem und Levofloxacin. Bei Gentamicin betrug die Sensibilitätsrate 86 %, bei Piperacillin 33 %.

In der gruppenspezifischen Zusammenschau zeigten sich 35 % der Keime gegenüber den Penicillinen sensibel und 61 % resistent, gegenüber Cephalosporinen 95 % sensibel und 5 % resistent, gegen Aminoglykoside 82 % sensibel und 18 % resistent, gegen Glykopeptide und Fluorchinolone vollständig sensibel (siehe Abb. 26 im Vergleich mit anderen Mehrfachtherapien).

Nach einer vorherigen antibiotischen Therapie mit Aminopenicillinen und Gentamicin, einer im klinischen Alltag sehr häufig verwendeten Kombination, ergaben sich für Ampicillin jeweils 50 % Sensibilität und Resistenz, für Ampicillin-Sulbactam 40 % Sensibilität bei 60 % Resistenz und für Gentamicin 80 % Sensibilität bei ausbleibenden resistenten Reaktionen.

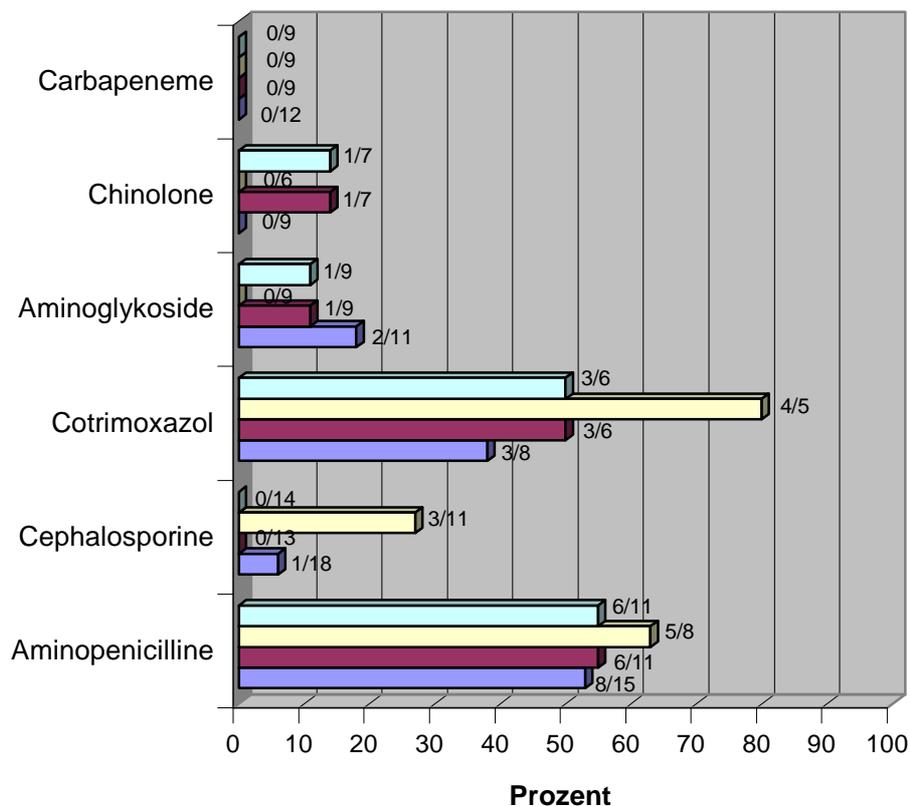
Vollständige Wirksamkeit ergaben sich für Cefotaxim, Imipenem und Meropenem. Die Sensibilitäten gegenüber Levofloxacin betrugen 83 %. Jeweils 75 % Sensibilitäten fanden sich bei Cefazolin, Cefuroxim und Tobramycin. Piperacillin wies jeweils 25 % Sensibilitäten und Resistenzen auf, Cotrimoxazol jeweils 50 %.

Auf die Gesamtheit der Gruppe bezogen reagierten gegenüber Penicillinen 38 % sensibel und 50 % resistent, gegen Aminoglykoside 78 % sensibel und 11 % resistent, gegenüber Cephalosporinen 85 % sensibel und 0 % resistent und gegen Fluorchinolone 86 % sensibel und 14 % resistent (siehe Abb. 26).

Nach einer antibiotischen Vortherapie mit Cephalosporinen und Cotrimoxazol bzw. Trimethoprim zeigten sich gegenüber Cefuroxim 60 % Wirksamkeit und gegenüber Cotrimoxazol 20 % Wirksamkeit. Cefotaxim zeigte sich vollständig sensibel.

Ebenfalls vollständig sensibel zeigten sich die Erreger gegenüber Imipenem, Meropenem, Gentamicin und Levofloxacin. Jeweils 25 % Empfindlichkeit ergab sich für Ampicillin und Piperacillin, 50 % für Ampicillin-Sulbactam.

Gegenüber der Gruppe der Penicilline reagierten 33 % der Bakterien sensibel und 58 % resistent, gegen Cephalosporine 75 % sensibel und 25 % resistent, gegenüber Carba-penemen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen wurden vollständige Sensibilitäten gefunden (siehe Abb. 26).



	Aminopenicilline	Cephalosporine	Cotrimoxazol	Aminoglykoside	Chinolone	Carbapeneme
□ Aminopenicillin- und Gentamicin- und Cephalosporin- bzw. Cotrimoxazol-Vortherapie	55	0	50	11	14	0
■ Cephalosporin- und Cotrimoxazol-Vortherapie	63	27	80	0	0	0
■ Aminopenicillin- und Gentamicin-Vortherapie	55	0	50	11	14	0
■ Aminopenicillin- und Cephalosporin-Vortherapie	53	6	38	18	0	0

**Abbildung 26:** Resistenzen bei antibiotischer Vortherapie mit mehreren Wirkstoffen

Als letztes sollen die Antibiotika-Empfindlichkeiten dargestellt werden nach einer vorherigen Therapie mit *drei* verschiedenen Wirkstoffgruppen. Um aussagekräftige Zahlen zu erhalten, wurden zwei verschiedene Dreierkombinationen zusammengefasst, nämlich Aminopenicilline mit Cephalosporinen und Gentamicin einerseits und Aminopenicilline mit Cotrimoxazol / Trimethoprim und Gentamicin andererseits.

Gegenüber Aminopenicillinen zeigten die Keime Empfindlichkeiten von 40-50 %, ebenfalls 50 % gegenüber Cotrimoxazol, jeweils 80 % gegen Cefuroxim und Gen-

tamicin und 75 % gegen Cefazolin. Vollständig sensibel zeigten sich die Keime gegenüber Cefotaxim, Imipenem und Meropenem.

Gruppenspezifische Reaktionen ergaben bei Penicillinen 38 % sensible und 50 % resistente, bei Cephalosporinen 86 % sensible bei 0 % resistenten Reaktionen, gegenüber Aminoglykosiden 78 % sensible und 11 % resistente und gegenüber Fluorchinolonen 75 % sensible und 13 % resistente Reaktionen (siehe Abb. 26).

### 3.3.7. Art der Betreuung

Schlussendlich erfolgt die gesonderte Betrachtung der Resistenzlage bei unterschiedlicher Betreuung der Kinder (siehe auch 3.2.6.). Dabei war von besonderem Interesse, inwieweit sich die Resistenzen der Krankheitserreger bei einer Betreuung in einer Gemeinschaftseinrichtung verändern. Auch hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Einzel- und Kohortenbetreuung zu eruieren, obwohl bei den verschiedenen Betreuungsgruppen die Annahme eines statistischen Unterschiedes wahrscheinlich schien. Das wenig aussagekräftige Ergebnis ist jedoch unter Umständen auf die zu geringe Fallzahl zurückzuführen.

Bei den Erregern der Kinder, die zeitweise eine Krabbelgruppe besuchten (n = 3), fanden sich keinerlei Resistenzen. Die vollständigen Sensibilitäten der getesteten Keime sind jedoch aufgrund der geringen Anzahl nur bedingt aussagekräftig (siehe Tab. 17).

Krabbelgruppe	n =	Resistent	Sensibel	nicht getestet
Ampicillin	3	---	3	---
Ampicillin-Sulbactam	2	---	2	1
Piperacillin	2	---	2	1
Cefazolin	2	---	2	1
Cefuroxim	3	---	3	---
Cefotaxim	3	---	3	---
Imipenem	3	---	3	---
Meropenem	2	---	2	1
Gentamicin	3	---	3	---
Tobramycin	2	---	2	1
Ciprofloxacin	1	---	1	2
Levofloxacin	3	---	3	---
Cotrimoxazol	3	---	3	---

Tabelle 17: Antibiotikaempfindlichkeiten bei Betreuung in einer Krabbelgruppe

Bei den 90 Kindern, die ausschließlich von den Eltern betreut wurden, fanden sich die höchsten Empfindlichkeiten der Keime gegen Imipenem (99 %), Cefotaxim (96 %), Levofloxacin (96 %), Tobramycin (94 %) und Gentamicin (84 %). Um 60 % lagen die Sensibilitäten von Cotrimoxazol (63 %) und Cefuroxim (62 %). Jeweils 48 % betrug die Empfindlichkeiten gegenüber Ampicillin und Piperacillin, 47 % von Ampicillin-Sulbactam.

Insgesamt ergaben sich für die Gruppe der Penicilline 46 % sensible und 43 % resistente Reaktionen, für die Cephalosporine 77 % sensible und 10 % resistente, für die Carbapeneme 99 % Sensibilität bei fehlenden Resistenzen, für die Aminoglykoside 88 % sensible und 5 % resistente Reaktionen, für die Glykopeptide vollständige Sensibilität und für die Fluorchinolone 93 % sensible und 3 % resistente Reaktionen (siehe Abb. 27).

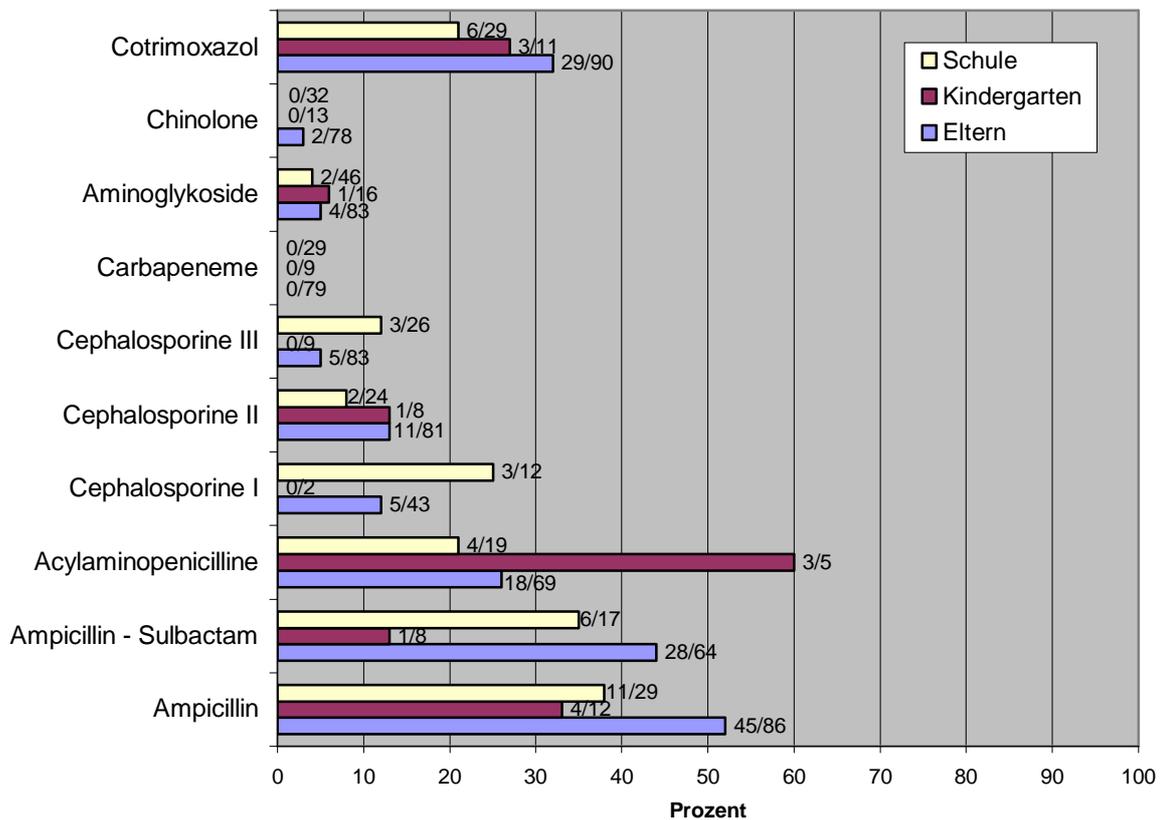


Abbildung 27: Resistenzen bei unterschiedlicher Betreuung

Unter den Bakterien der 12 Kinder, die einen Kindergarten besuchten, fanden sich vollständige Sensibilität gegenüber Cefotaxim, Imipenem und Levofloxacin. Für Gentamicin betrug die Empfindlichkeit 91 %, für Cefuroxim 86 %. Um 60 % lag die Wirksamkeit von Ampicillin (67 %), Ampicillin-Sulbactam (63 %) und Cotrimoxazol (64 %).

Gegenüber der Gruppe der Penicilline reagierten 54 % der Erreger sensibel und 36 % resistent, gegen Cephalosporine 95 % sensibel und 5 % resistent, gegen Aminoglykoside 94 % sensibel und 6 % resistent und gegen Fluorchinolone 93 % sensibel. Gegen Carbapeneme und Glykopeptide bestand vollständige Sensibilität (Abb. 27).

Die Keime der 35 Schulkinder zeigten vollständige Sensibilität gegenüber Levofloxacin, sehr gute Empfindlichkeit auf Imipenem (97 %), Cefotaxim (92 %) und Gentamicin (84 %). Die Wirksamkeiten von Cotrimoxazol lag bei 66 %, von Cefuroxim bei 71 % und von Ampicillin bei 52 %.

Auf die Gesamtheit der Wirkgruppen bezogen, reagierten gegenüber Penicillinen 49 % der Erreger sensibel und 36 % resistent, gegen Cephalosporine 48 % sensibel und 12 % resistent. Bei Carbapenemen und Glykopeptiden zeigte sich vollständige Empfindlichkeit, gegen Fluorchinolone 95 % Sensibilität bei fehlenden Resistenzen. Gegenüber Aminoglykosiden bestanden 89 % sensible, 4 % resistente Reaktionen (siehe Abb. 27).

Fasst man die bei Kindergarten- und Schulkindern auftretenden Resistenzen unter Kohortenbetreuung zusammen und stellt sie denen bei Einzelbetreuung durch die Eltern gegenüber, so wird noch deutlicher, dass die Art der Betreuung offensichtlich keinen maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung der Resistenzen hat.

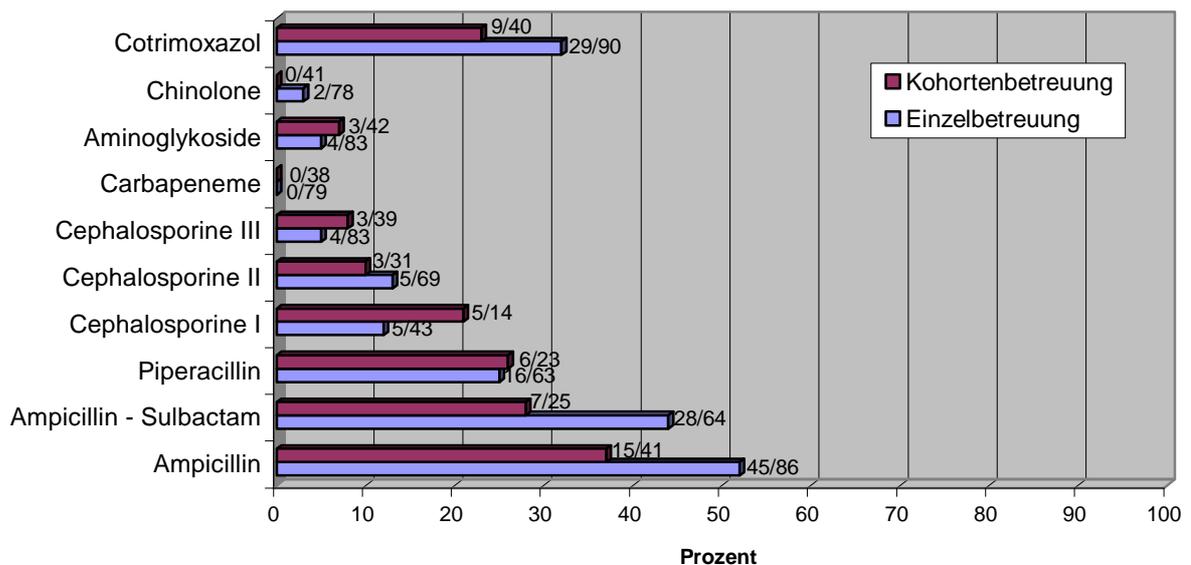


Abbildung 28: Resistenzen bei Einzelbetreuung versus Kohortenbetreuung

## 4. Diskussion

Die Epidemiologie der verschiedenen Infektionen der Harnwege ist Thema zahlreicher Studien. So sei die vielzitierte schwedische Studie aus Göteborg von Winberg et al. von 1974 erwähnt, die oft noch als Vergleichspunkt herangezogen wird. Dazu kommen aktuellere Studien beispielsweise aus London (Ladhani & Gransden, 2002) oder Taiwan (Lu et al., 2002). Bessere Vergleichbarkeit ist jedoch zu deutschen Studien gegeben, hierbei v.a. von Welling und Olbing (1990) aus der Universitätskinderklinik (UKK) Essen von 1980-1985 oder eine neuere Studie von Pape et al. (2004) von 2000-2002 aus Hannover. Auf diese soll im Weiteren aufgrund ihrer Aktualität verstärkt eingegangen werden.

### 4.1. Erregerspektrum

Obwohl die Erregerverteilung eine gewisse Variabilität aufweist, erscheint *Escherichia coli* als durchwegs häufigster Keim. Beim Würzburger Kollektiv betrug die Gesamthäufigkeit 69 %. Dies deckt sich sowohl mit den Studien, die ebenfalls die Erstinfektion der Harnwege erfasst haben (Pape et al., 2004; Lu et al., 2002), als auch mit einigen anderen Studien (Welling & Olbing, 1990; Winberg et al., 1974). Weitere Untersuchungen zeigen eine geringere Beteiligung (Ladhani & Gransden, 2003).

An zweiter Stelle fand sich in der UKK Würzburg *Enterococcus faecalis* mit 10 %, analog zu Pape et al. (2004) und Ladhani & Gransden (2003), bei denen er jedoch etwa doppelt so häufig auftrat. In der vorliegenden Untersuchung rangierte er somit eher in der Nähe der Studienergebnisse von Lu et al. (2003), Welling & Olbing (1990) und Winberg et al. (1974). Hier erschien er an dritter bis fünfter Stelle.

Sowohl bei normalem als auch bei pathologischem Harntrakt ist er der zweithäufigste Keim, wengleich sich 83 % der gefundenen Isolate auf die Anomalien verteilen.

Als dritthäufigster Keim in der UKK Würzburg wurde *Proteus mirabilis* mit 7 % nachgewiesen, ebenso wie bei Pape et al. (2004) und Ladhani & Gransden (2003). Auch

hier stimmten die Studien in ihren Ergebnissen weitgehend überein, auch wenn in den Studien von Winberg et al. (1974), Lu et al. (2003) und Welling & Olbing (1990) der Keim an zweiter Stelle stand.

Auffallend war, dass *Proteus mirabilis* in der UKK Würzburg nur im Säuglings- und Kleinkindesalter gefunden wurde, mit einer Häufung beim männlichen Geschlecht. Auch hier spielten Harntraktfehlbildungen eine große Rolle. Die in der Literatur beschriebene Häufung bei älteren Jungen (Schulte-Wissermann, 2000) konnte in dieser Ausprägung nicht gefunden werden.

*Pseudomonas aeruginosa* trat ausschließlich bei assoziierter Harntraktanomalie auf, was die Bedeutung dieses Keimes verdeutlicht. Ein Antreffen von *Pseudomonas aeruginosa* bei einer Harnwegsinfektion sollte daher die gezielte diagnostische Suche nach Fehlbildungen des Urogenitaltraktes in Gang bringen. Er nahm in der Rangfolge der Häufigkeiten in der UKK Würzburg mit 5 % den vierten Platz ein. Vergleichbar dazu trat der Keim bei Welling & Olbing (1990) und Ladhani & Gransden (2003) als dritthäufigster auf. In den anderen Studien (Lu et al., 2003; Winberg et al., 1974) erscheint er deutlich weniger bzw. gar nicht. Bei Pape et al. (2004) taucht er nur in Keimgemischen auf.

Unter den selteneren Krankheitserregern sei zunächst noch *Klebsiella pneumoniae* erwähnt, die in der Würzburger UKK mit 3 % an fünfter Stelle stand. Mit jeweils vergleichbaren Häufigkeiten nahm er in den anderen Studien die dritte (Ladhani & Gransden, 2003: *Klebsiella spp.*; Pape et al., 2004: *Klebsiella oxytoca*) bzw. vierte Stelle ein (Winberg et al., 1974; Lu et al., 2003; so auch bei Welling & Olbing, 1990, dort allerdings in Kombination mit *Enterobacter*). Bei *Klebsiella pneumoniae* wurde in vorliegender Studie ebenfalls eine vermehrte Assoziation zu Anomalien des Urogenitaltraktes festgestellt (80 % der Isolate).

Weitere Erreger waren in Würzburg zu 6 % zu finden, darunter Staphylokokken, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* und *Morganella spp.*, die sich durchwegs auf die unterschiedlichen Harnwegspathologien erstreckten. Somit ergab sich ein geringfügig niedrigerer Anteil an seltenen Keimen im Vergleich zu den internationalen Studien, bei denen diese Erreger mit Häufigkeiten zwischen sieben und zwölf Prozent erfasst wurden. Das Keimspektrum war – soweit namentlich erwähnt – weitgehend vergleichbar.

Als Beispiel sei hier *Staphylococcus saprophyticus* erwähnt, der sich eher im Jugend- und frühen Erwachsenenalter häuft (Hellerstein, 1995; Schulte-Wissermann, 2000), in der Regel meist bei Mädchen. In unserem Kollektiv trat dieser Keim bei einem 15jährigen Jungen auf, der zudem noch eine neurogene Blasenentleerungsstörung aufwies, so dass zwei Risikofaktoren zusammenkamen.

Abschließend erfolgt eine Betrachtung des Keimspektrums bei Harntraktanomalien im Vergleich zu den Studien von Welling & Olbing (1990), Ladhani & Gransden (2003) und Honkinen et al. (1999).

Die Datenverteilung bei pathologischem Harntrakt ähnelt sich in den erwähnten Arbeiten und deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Zum einen tritt *Escherichia coli* am häufigsten auf, zum anderen besitzt *Pseudomonas aeruginosa* einen größeren Stellenwert als bei normalem Harntrakt. Außerdem fällt auf, dass die selteneren Keime gehäuft bei Harntraktanomalien vorkommen. Laut Honkinen et al. (1999) fanden sich signifikant mehr Anomalien in Kombination mit Infektionen durch Enterokokken, Klebsiellen und koagulasenegative Staphylokokken (in der Regel *Staphylococcus saprophyticus*). Des Weiteren fand sich in der UKK Würzburg bei etwa 20 % der HWI mit *Escherichia coli* ein vesikoureteraler Reflux, vergleichbar mit Honkinen et al. (1999), die von etwa einem Drittel sprechen.

Von der Häufigkeitsverteilung her befindet sich *Escherichia coli* in der UKK Würzburg zwischen den Ergebnissen von Welling & Olbing (1990) und Ladhani & Gransden (2003). *Enterococcus faecalis* trat im Würzburger Kollektiv analog zur Studie von Ladhani & Gransden (2003) deutlich häufiger auf als bei Welling & Olbing (1990) und Honkinen et al. (1999).

An nächster Stelle fand sich in der UKK Würzburg – wie schon oben erwähnt, im Gegensatz zum normalen Harntrakt – *Pseudomonas aeruginosa* mit vergleichbaren Werten bei Welling & Olbing (1990) und bei Ladhani & Gransden (2003).

Die Häufigkeiten der gefundenen *Proteus mirabilis*- und *Klebsiella pneumoniae*- Isolate ließen sich ebenfalls in den oben zitierten Studien nachvollziehen.

Unter den seltenen Keimen seien v.a. die Staphylokokken genannt, die in der UKK Würzburg nur bei pathologischem Harntrakt nachgewiesen wurden, während die erwähnten Studien (Ladhani & Gransden, 2003; Welling & Olbing, 1990; Honkinen et al.,

1999) ein gehäuftes Auftreten konstatierten. Andere, nicht namentlich erwähnte, seltenere Keime zeigten sich ausschließlich bei den Anomalien. Dies hängt insbesondere damit zusammen, dass bei pathologischem Harntrakt die Krankheitserreger mit geringerer Pathogenität an Bedeutung gewinnen (Honkinen et al., 1999). Somit können auch Opportunisten, die in der Regel keine Harnwegsinfektion auslösen, als Krankheitserreger fungieren (Jodal & Hansson, 2002).

## **4.2. Antibiotikaempfindlichkeiten**

Es folgt die Betrachtung und Diskussion der unterschiedlichen Reaktionen der vier häufigsten Keime (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis*) auf die antibiotische Testung. Um eine bessere Aussagekraft der Testungen zu erreichen, wurden die wichtigsten Antibiotika in Gruppen eingeteilt.

In der Gruppe der Aminopenicilline wurden Amoxicillin, Ampicillin und die Kombinationen Amoxicillin mit Clavulansäure und Ampicillin mit Sulbactam zusammengefasst.

Zur Gruppe der Cephalosporine wurden Cefaclor, Cefazolin, Cefuroxim und Cefotaxim gerechnet.

In der zu den Sulfonamiden gehörigen Gruppe war nur Cotrimoxazol von Bedeutung.

Als Aminoglykoside wurden Gentamicin und Tobramycin zusammengefasst.

Außerdem wurden die Chinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin miteinander erfasst.

Schließlich erfolgte die gemeinsame Betrachtung der Carbapeneme Imipenem und Meropenem, ebenso wie die Glykopeptide Teicoplanin und Vancomycin.

### **4.2.1. Antibiotikagruppen**

Bei einer kollektiven Betrachtung der Antibiotika fällt auf, dass in der UKK Würzburg ebenfalls die in der Literatur beschriebenen hohen Resistenzzahlen für Cotrimoxazol und Aminopenicilline (Pape et al., 2004) gefunden wurden. Diese international verbreitete Tatsache (Pape et al., 2004; Ladhani & Gransden, 2003; Lu et al., 2003) ist Besorgnis erregend und sollte entsprechend bei der Therapie berücksichtigt werden. Es

fällt zudem auf, dass das Keimspektrum über die Jahre hinweg anähernd gleich bleibt, wohingegen im Resistenzverhalten ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen ist (Ronald, 2002). Die Ursache dieser Negativ-Entwicklung scheint zum einen eine häufige Verwendung der betreffenden Wirkstoffe als Prophylaxe (Welling & Olbing, 1990), zum anderen eine vorrangige Verschreibung in der Therapie zu sein (Pape et al., 2004). Folglich ist es dringend vonnöten, eine Verwendung dieser Stoffe gründlich zu reflektieren und sie nicht vorbehaltlos einzusetzen.

Zu überdenken ist auch der häufig praktizierte Einsatz von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen, insbesondere bei „Bronchitis“. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann nur ausdrücklich empfohlen werden, die antibiotische Behandlung auf ganz klare Indikationen zu beschränken und statt dessen auf Ersatztherapien auszuweichen.

Insgesamt lag die Resistenzrate in der Gruppe der Aminopenicilline mit 40 % relativ hoch, wenngleich noch unter den bei Pape et al. (2004) beschriebenen 51-53 %. Auch die Isolate von *Escherichia coli* zeigten mit 44 % eine zwar geringere, aber immer noch hohe Resistenz im Vergleich zu Pape et al. (2004) mit einer Rate von 61-69 %. Dieses Ergebnis ist auch insofern bemerkenswert, da dort Kinder mit Harntraktfehlbildungen ausgeschlossen wurden, welche im Kollektiv der UKK Würzburg eingeschlossen sind.

Aminopenicilline sind als alleinige Therapie von HWI sicher nicht empfehlenswert, insbesondere, da der Hauptkeim, *Escherichia coli*, eine hohe Resistenzrate gegen diese häufig bei Atemwegsinfekten eingesetzten Medikamente aufweist. Dennoch sollten sie als Kombinationsmöglichkeit für die Erfassung nächsthäufiger Keime, wie der Enterokokken, nicht außer Acht gelassen werden. Dies gilt beispielsweise für Harnwegsanomalien, bei denen sowohl Enterokokken als auch *Proteus* einen höheren Stellenwert einnehmen als bei normalem Harntrakt. Deren Empfindlichkeit auf Aminopenicilline stellte sich mit jeweils 11 % Resistenzen ( $p < 0,05$ ) deutlich besser dar. In den Studien von Pape et al. (2004) und von Ladhani & Gransden (2003) wird jeweils für *Enterococcus faecalis* eine etwas günstigere Resistenzlage beschrieben, dagegen für *Proteus mirabilis* eine schlechtere.

Ähnlich präsentiert sich die Datenlage von Cotrimoxazol, für das in diversen Studien bereits über Jahre hinweg eine steigende Resistenzrate dokumentiert wird. Beispiels-

weise verzeichneten Pape et al. von 2000-2002 einen Anstieg um 20 % im Vergleich zu den Daten, die von 1990-1995 im Rahmen einer europäischen Studie in drei deutschen kindernephrologischen Zentren erhoben wurden (Pape et al., 2004). Ähnliches wird für Großbritannien beschrieben (Ladhani & Gransden, 2003). Auch in außereuropäischen Ländern, wie beispielsweise in Taiwan wurde dieser Trend verzeichnet (Lu et al., 2003). In der UKK Würzburg ergab sich eine Gesamt-Resistenzrate von 28 %, die der von *Escherichia coli* entsprach. Diese Werte erscheinen im Vergleich zu anderen Studien niedrig. Bei Pape et al. (2004) und bei Lu et al. (2003) lagen die Resistenzen mit circa 40-50 % für *Escherichia coli* deutlich höher. Auffällig ist auch der Unterschied der Resistenzrate von *Enterococcus faecalis*, die in der UKK Würzburg mit 36 % um ein vierfaches höher lag als bei Pape et al. (2004). Hierfür können sicherlich die Harntraktfehlbildungen verantwortlich gemacht werden, die bei Pape et al. (2004) als Ausschlusskriterium galten.

Daher kann auch Cotrimoxazol bei komplexen Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis nicht mehr als Monotherapie der ersten Wahl gelten. In diesem Punkt sind sich die aktuellen Studien durchwegs einig.

An Bedeutung gewonnen haben im Zuge dieser Resistenzentwicklungen die Cephalosporine. Vorliegende Daten der UKK Würzburg zeigen, dass die Resistenzrate der Cephalosporine in Würzburg erfreulich niedrig liegt. Bei insgesamt 7 % Resistenzen wirken sie für den Hauptkeim, *Escherichia coli*, mit nur 4 % Unempfindlichkeiten sehr gut. Die Isolate von *Proteus mirabilis* stellten sich vollständig sensibel dar. Die Daten zeigten in der statistischen Testung einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ).

Allerdings sind Cephalosporine nicht wirksam bei Enterokokken und – mit Ausnahme von Ceftazidim – bei Pseudomonaden, so dass ein kombinierter Einsatz mit Aminopenicillinen bei Kindern mit Harntraktfehlbildungen ratsam ist. Pape et al. (2004) beschrieben beispielsweise das Versagen von initialer, intravenöser Monotherapie mit Cephalosporinen bei Patienten mit Pyelonephritis aufgrund einer Enterokokken-Infektion. Aufgrund dieser Primärresistenz wurden die im Kollektiv der UKK Würzburg gefundenen Enterokokken-Isolate nicht auf Cephalosporine getestet. Ähnlich verhielt es sich bei den Antibioogrammen der Pseudomonaden. Hierbei erfolgte jedoch eine Testung von zwei Isolaten auf Cefotaxim, welche erwartungsgemäß vollständig resistent

reagierten. Dagegen wurden alle gefundenen *Pseudomonas*-Stämme gegen Ceftazidim getestet und zeigten mit 80 % Sensibilität eine sehr gute Wirksamkeit. Dennoch bestehen insbesondere bei schweren Infektionen Wirkungslücken. Diese sollte man nicht außer Acht lassen und durch Kombination z.B. mit einem Aminoglykosid, schließen (Karow & Lang-Roth, 2006).

Während die Resistenzraten bei Pape et al. (2004) sowohl für *Escherichia coli* als auch *Proteus mirabilis* deutlich höher lagen, waren die Ergebnisse von Lu et al. (2003) den Würzburger Daten für *Escherichia coli* um einiges näher; dies betrifft ebenfalls die vollständig sensiblen Isolate von *Proteus mirabilis*. Vergleichbar mit den hier vorliegenden Daten präsentierten sich auch die Werte von Ladhani & Gransden (2003); die von ihnen getesteten Enterokokken waren fast vollständig resistent.

Eine besondere Stellung nehmen die Aminoglykoside ein, auf deren Einsatz bei Kindern trotz gefürchteter Nebenwirkungen nicht verzichtet werden kann. Regelmäßige Spiegelbestimmungen helfen, das Risiko der Nephro- und Ototoxizität minimal zu halten (Karow & Lang-Roth, 2006).

Ihre Wirksamkeit stellte sich in der UKK Würzburg insgesamt sehr gut dar, mit einer geringen Gesamtresistenz von 5 % und außerdem niedrigen Resistenzraten ( $p < 0,05$ ) für *Escherichia coli* (4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5 %) und *Proteus mirabilis* (7%). Allerdings darf die geringe Wirksamkeit gegenüber Enterokokken, die auch in der Literatur sowie anderen Studien beschrieben ist (Karow & Lang-Roth, 2006; Pape et al., 2004; Ladhani & Gransden, 2003; Lu et al., 2003), nicht vergessen werden.

Die übrigen Resistenzraten variieren in den verschiedenen Studien stark voneinander. Lu et al. (2003) beschreibt für *Escherichia coli* deutlich höhere Gentamicin-Resistenzen, Ladhani & Gransden (2003) niedrigere. Bei Pape et al. (2004) lagen die Gesamtresistenzen bei einer für *Escherichia coli* vergleichbaren Resistenzrate höher.

Dennoch haben die Aminoglykoside aufgrund ihres gerade für Kinder gefährlichen Nebenwirkungspotentials ihren Platz hauptsächlich in Antibiotika-Kombinationen, insbesondere im Einsatz gegen Pseudomonaden.

Die Fluorchinolone präsentierten sich in ihrer Datenlage extrem günstig. Bei einer Gesamtresistenz von 1 % zeigten sich lediglich 2 % unempfindliche *Escherichia coli* - Stämme und vollständig sensible Reaktionen der nächsthäufigen Keime.

Bei Pape et al. (2004) zeigten sich keine Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin, ebenso bei Ladhani & Gransden (2003); dort fanden sich nur für die Keime bei Kindern mit Harntraktanomalien Resistenzen. Auffällig war auch, dass die getesteten Enterokokken nahezu vollständig auf Ciprofloxacin resistent waren.

Dennoch sind diese Antibiotika nur in Ausnahmefällen bei Kindern einzusetzen, da sie u.a. Knorpelschäden am noch wachsenden Skelett der Kinder verursachen können (Karow & Lang-Roth, 2006) und nicht zugelassen sind. Dies sind jedoch Tierversuchsdaten und beim Menschen nicht sicher nachgewiesen. So finden sie als Ausweichmöglichkeit beispielsweise in der Kinderurologie Verwendung bei komplexen Harnwegsanomalien, insbesondere, wenn die isolierten Keime anderweitig multipel resistent sind (Ladhani & Gransden, 2003). Dies trifft auch für Kinder mit einer Nierentransplantation oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen zu (Pape et al., 2004).

Beruhigenderweise fanden sich keine Resistenzen in den Gruppen der „Reserve-Antibiotika“ der Carbapeneme und Glykopeptide, die in ihrer Wirkweise keine signifikanten Unterschiede zeigten. Hierzu fanden sich in den oben erwähnten Studien kaum Daten. Besonders erwähnenswert ist allerdings in der Studie von Ladhani & Gransden (2003) das Auftreten von etwa 6 % Vancomycin-resistenten Enterokokken bei Kindern mit Nierenschäden, welche sich im Würzburger Kollektiv nicht fanden.

Beide Gruppen bleiben jedoch Reserve-Antibiotika. Insbesondere die Carbapeneme sind durch ihr breites Spektrum im gramnegativen und grampositiven Bereich mit *Pseudomonas*-Wirksamkeit bestens geeignet, bei komplizierten oder besonders schweren Harnwegsinfektionen eingesetzt zu werden.

Die Glykopeptide dagegen wirken nur im grampositiven Bereich und gelten als Reserve für Staphylokokkeninfektionen. Somit haben sie bei HWI nur einen geringen Stellenwert.

#### **4.2.2. *Escherichia coli***

Zur besseren Verdeutlichung des Resistenzverhaltens der Keime und der antibiotischen Wirksamkeit, sei hier als Beispiel *Escherichia coli* als häufigster Erreger (69 %; n = 97) herausgegriffen. Die statistische Untersuchung erfolgte anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

Im Vergleich der Antibiotika-Gruppen untereinander fanden sich die meisten Resistenzen in der Gruppe der Aminopenicilline, sodann bei Cotrimoxazol, worauf die Gruppen der Cephalosporine und Aminoglykoside folgten ( $p < 0,05$ ). Zwischen den beiden letztgenannten Gruppen ergab sich im Resistenzverhalten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die beste Wirksamkeit zeigten die Gruppen der Cephalosporine und Aminoglykoside, die keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen. Darauf folgte Cotrimoxazol und die Gruppe der Aminopenicilline ( $p < 0,05$ ).

Diese Ergebnisse decken sich mit den anderen Studien (siehe oben).

#### **4.2.3. Verschiedene Formen der Harntraktpathologie**

Die Keimresistenzen bei Anomalien der Harnwege wiesen im Großen und Ganzen im Vergleich zum normalen Harntrakt höhere Raten auf. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Cephalosporine und Cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ). Für die bisherigen Mittel der ersten Wahl war dies besonders auffällig. Beispielsweise wurden bei Cotrimoxazol in 35 % (im Vergleich zu 19 % bei normalem HT) und bei den Aminopenicillinen in 44 % (im Vergleich zu 37 %) Unwirksamkeit festgestellt. Auch bei den Cephalosporinen lagen die Resistenzwerte aufgrund einer Pathologie der Harnwege um fast 20 % höher. Kaum Unterschied zeigte sich in den Gruppen der Aminoglykoside und Chinolone, wobei die jeweils höhere Resistenzrate bei normalem Harntrakt vorlag. Vollständige Sensibilität fand sich erneut gegenüber den Reservemitteln der Carbapeneme und Glykopeptide.

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben sich für den normalen Harntrakt signifikant mehr Resistenzen für Aminopenicilline als für Cotrimoxazol, Cephalo-

sporine und Aminoglykoside, wobei Cotrimoxazol seinerseits deutlich mehr Resistenzen aufwies als die Cephalosporine ( $p < 0,05$ ). Die Sensibilitäten verhielten sich gegensinnig ( $p < 0,05$ ).

Bei pathologischem Harntrakt fanden sich ebenfalls mehr Resistenzen bei den Aminopenicillinen als bei den Cephalosporinen ( $p < 0,05$ ), welche wiederum weniger wirksam waren als Aminoglykoside und Chinolone ( $p < 0,05$ ). Die beiden Letzteren zeigten im direkten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied in ihrer Wirksamkeit. Cotrimoxazol wies eine signifikant höhere Resistenzrate auf ( $p < 0,05$ ).

In der Testung der Sensibilitäten zeigte sich eine signifikant bessere Wirksamkeit für Cephalosporine, Aminoglykoside und Chinolone als für Aminopenicilline und Cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ). Gegenüber Cephalosporinen und Aminoglykosiden fand sich eine vergleichbare Resistenzrate, ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede erfasst werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der mehrfach angesprochene und in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene allgemeine Trend zu steigenden Resistenzraten bei pathologischem Harntrakt noch deutlicher zu Tage tritt. Dies betrifft insbesondere die stark zunehmenden Resistenzraten von Cotrimoxazol und Aminopenicillinen. Die Cephalosporine dagegen zeigen trotz signifikanter Zunahme der Resistenzen nach wie vor eine gute Wirksamkeit und kommen daher für eine Therapie in Frage. Günstig erscheint außerdem gerade für Harntraktanomalien eine Verwendung der Aminoglykoside und in Ausnahmefällen der Chinolone, auf welche bei unkomplizierten Infektionen verzichtet werden sollte. Ein Einsatz der Reserveantibiotika in besonders schweren Fällen ist nach wie vor denkbar und bisher ohne Einschränkung möglich.

#### **4.2.4. Diagnosen**

Die vorliegende Studie konnte aufzeigen, dass die Keime bei Pyelonephritis nicht durchwegs höhere Resistenzraten aufwiesen als bei Zystitis. Der einzige deutliche Unterschied ergab sich bei Cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ), gegen welches die Pyelonephritis-auslösenden Keime deutlich unempfindlicher als die Zystitis-Erreger waren. Bei Ami-

noglykosiden und Chinolonen verhielten sich die für Pyelonephritis verantwortlichen Mikroorganismen nicht signifikant resistenter.

Vollständig sensibel reagierten die Keime auf Carbapeneme und Glykopeptide sowohl bei Zystitis als auch bei Pyelonephritis. Mehr Resistenzen dagegen fanden sich für die Zystitis in der Gruppe der Aminopenicilline und Cephalosporine.

In der Untersuchung durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben sich signifikant höhere Resistenzwerte bei den Zystitiden für Aminopenicilline im Vergleich zu Cephalosporinen und Cotrimoxazol, sowie von Cotrimoxazol zu Aminoglykosiden ( $p < 0,05$ ). Bessere Empfindlichkeiten wiesen Cephalosporine und Aminoglykoside im Vergleich zu Cotrimoxazol auf, wenngleich auch letzteres deutlich wirksamer als die Aminopenicilline war ( $p < 0,05$ ).

Bei den Pyelonephritiden war bei den Gruppen der Aminopenicilline und Cotrimoxazol eine signifikant geringere Wirksamkeit zu beobachten als bei Cephalosporinen und Aminoglykosiden ( $p < 0,05$ ). Außerdem ergab sich unter den Keimen bei Pyelonephritis kein Unterschied in ihrer Empfindlichkeit auf Cotrimoxazol und Aminopenicilline. Hingegen zeigte Cotrimoxazol bei Zystitis eine deutlich bessere Wirkung.

Cephalosporine und Aminoglykoside waren vergleichbar effektiv, unabhängig von der Art der Infektion.

Bei den Durchbruchinfektionen konnten deutlichere Unterschiede aufgezeigt werden. Besonders auffällig war die ausgesprochen hohe Resistenzrate von Cotrimoxazol von 83 % ( $p < 0,05$ ). Hier verdeutlicht sich der negative Einfluss der Prophylaxe auf die Resistenzentwicklung. Diese besorgniserregende Entwicklung führte bereits in einigen Reviews, z.B. von Williams et al. (2001), zu der kritischen Empfehlung, die Verwendung von Langzeitprophylaxen neu zu überdenken. Ebenso wie in der vorliegenden Studie konnten auch hier signifikant mehr Cotrimoxazol-Resistenzen bei Kindern nach antibiotischer Therapie gefunden werden (Williams, 2001).

Hinzu kommt, dass die Datenlage über die Effektivität von antibiotischer Langzeittherapie bei der Verhinderung von pyelonephritischen Parenchymdefekten gerade im Kindesalter nur wenig evident ist (Tönshoff & Beetz, 2007). Daher muss im Individualfall der erhoffte Nutzen (Verhütung komplizierter Harnwegsinfektionen) ge-

gen die Nachteile der Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen abgewogen werden (so auch Beetz et al., 2007).

Die Wirksamkeit von Aminopenicillinen war mit 45 % ebenfalls sehr gering. Dies könnte mit dem Einsatz dieser Antibiotika bei der Therapie von häufigen Atemwegsinfekten zusammenhängen.

Eine relativ hohe Resistenzrate (von 13 %) mit immer noch großer Effektivität fand sich bei den Aminoglykosiden.

Die Cephalosporine zeigten mit 5 % resistenten Reaktionen eine vergleichbar gute Wirkung bei Harnwegsinfektionen mit oder ohne vorausgegangener Prophylaxe.

Ebenso waren die Chinolone, Carbapeneme und Glykopeptide unabhängig von der Verabreichung einer HWI-Prophylaxe vollständig sensibel.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erbrachte aufgrund zu geringer Fallzahlen in der Resistenztestung keine aussagekräftigen statistischen Ergebnisse.

#### **4.2.5. Antibiotische Vortherapie**

Als letztes soll die Auswirkung einer früheren antibiotischen Therapie (3.3.6.) auf die Empfindlichkeiten der Keime betrachtet werden. Für die statistische Analyse im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden die unterschiedlichen Wirkstoffe zusammengefasst.

Aus dem vorliegenden Datenmaterial konnte gezeigt werden, dass ohne vorherige antibiotische Therapie in der Gruppe der Aminopenicilline eine signifikant höhere Resistenzrate auftrat als bei den Cephalosporinen, Cotrimoxazol und Aminoglykosiden (jeweils  $p < 0,05$ ).

Im Gegensatz dazu konnte bei antibiotischer Vortherapie kein signifikanter Unterschied zwischen Aminopenicillinen und Cotrimoxazol gefunden werden. Die Resistenzen von Cephalosporinen und Aminoglykosiden zeigten eine signifikant niedrigere Rate sowohl im Vergleich zu Aminopenicillinen als auch zu Cotrimoxazol ( $p < 0,05$ ).

Bei den Sensibilitäten ergab sich derselbe Sachverhalt in umgekehrter Reihenfolge. Durch antibiotische Vortherapie kam es zu einem signifikanten Wirkverlust von Cotrimoxazol im Vergleich zu Cephalosporinen und Aminoglykosiden. Gegenüber Aminopenicillinen zeigte Cotrimoxazol keinen Effektivitäts-Unterschied mehr.

Hierin dokumentiert sich, wie stark der Einfluss häufiger Antibiotika-Gaben auf die Entwicklung von Keimresistenzen sein kann. Durchwegs kam es nach vorheriger Therapie mit dem jeweiligen Antibiotikum zu einer Zunahme von ebensolchen Resistenzen. Für die Cephalosporine, Aminoglykoside und Cotrimoxazol war die Zunahme signifikant ( $p < 0,05$ ), für die Aminopenicilline und Chinolone war aufgrund zu geringer Fallzahl in der statistischen Testung der Unterschied lediglich anzunehmen.

Am eindrucksvollsten konnte die Resistenzenentwicklung bei Cotrimoxazol nachgewiesen werden: Ohne antibiotische Vortherapie betrug die Resistenzwerte 9 %, nach vorheriger antibiotischer Behandlung 45 % und nach früherer Verabreichung von Cotrimoxazol sogar 71 %.

Auffallend war zudem, dass bei vorausgehender Behandlung mit Cotrimoxazol die Resistenzen gegenüber Aminopenicillinen ebenfalls deutlich anstiegen. Als mögliche Ursachen hierfür wären eine gekoppelte Resistenzweitergabe (1.3.5.) oder die Inaktivierung durch verwandte Resistenzmechanismen (siehe 1.3.6.) wie z.B. die Veränderung der Bindeproteine oder Zielenzyme denkbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ohnehin schlechte Wirksamkeit von Aminopenicillinen durch eine antibiotische Vortherapie noch zusätzlich verstärkt wird. Bei Cotrimoxazol wurde dies noch deutlicher, da bei vorheriger Verabreichung die Wirksamkeit derart signifikant abnahm, dass es keinen Benefit im Vergleich zu Aminopenicillinen darstellt. Cephalosporine und Aminoglykoside dagegen zeigen trotz der signifikanten Zunahme ihrer Resistenzen nach Vortherapie eine immer noch sehr gute Wirksamkeit.

### **4.3. Schlussfolgerung**

Aufgrund dieser und anderer Studien lassen sich Empfehlungen erstellen, die auf das Keimspektrum der UKK Würzburg mit ihren Resistenzmustern abgestimmt sind.

Dazu sei auch auf Tabelle 18 (S. 89) verwiesen.

Als Mittel der ersten Wahl sollten – im Gegensatz zu bisherigen Empfehlungen – bei der unkomplizierten, ambulant erworbenen Harnwegsinfektion Cephalosporine oral verwendet werden (so auch Pape et al., 2004). Dabei wurde im Würzburger Kollektiv kein

signifikanter Unterschied der Gruppe 1 - und Gruppe 2 -Cephalosporine in ihrer Wirksamkeit festgestellt. Lediglich die Gruppe 3 erschien noch günstiger im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ( $P < 0,05$ ). Somit ist der Einsatz von Gruppe 1 -Cephalosporinen für den unkomplizierten HWI durchaus anzuraten; dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Lu et al. (2002). In Verdachtsfällen kann auf die dritte Gruppe aufgrund der besseren *Pseudomonas*wirksamkeit zurückgegriffen werden. Deren intravenöse Verabreichung bietet sich bei einer komplizierten oder systemischen Infektion an. Bei diesen sollte auch frühzeitig eine Kombination mit Aminopenicillinen erwogen werden, in Anbetracht der Tatsache, dass Enterokokken in der Regel resistent auf Cephalosporine sind. Ebenso empfiehlt sich bei Therapieversagen oder Verdacht auf Enterokokken-Infektion eine Umstellung der Therapie auf Aminopenicilline (Pape et al., 2004).

Cotrimoxazol als bisheriges Mittel der ersten Wahl kann aufgrund der beschriebenen Resistenzlage nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden, insbesondere bei antibiotischer Vorbehandlung in Akuttherapie oder Prophylaxe, allenfalls bei positivem Resistogramm (Pape et al., 2004).

Außerdem sollte angemerkt werden, dass in vielen Studien (Pape et al., 2004; Ladhani & Gransden, 2003; Lu et al., 2003) Nitrofurantoin eine gute Wirksamkeit zu besitzen scheint und daher als aktuell günstigste Primärtherapie dargestellt wird. Da dieser Wirkstoff in der Würzburger UKK leider nicht getestet wurde, kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

Eine Kombinationstherapie ist beim unkomplizierten, ambulant erworbenen HWI nicht nötig, da nachgewiesen werden konnte, dass bei ausreichender Sensibilität die Monotherapie vergleichbare bis bessere Ergebnisse zu verzeichnen hat (Lu et al., 2003). Die Verwendung von Antibiotika-Kombinationen sollte schweren Infektionen vorbehalten werden, für die sich Cephalosporine (z.B. Cefotaxim oder Ceftazidim) zusammen mit Ampicillin empfehlen. Bei Neugeborenen mit Urosepsis ist die Therapie der ersten Wahl nach wie vor Ampicillin mit Gentamicin; dabei ist die Spiegelbestimmung essentiell (Pape et al., 2004).

Folgende praktische Vorgehensweise wird (auch in Anlehnung an DGPI, 2009) vorgeschlagen:

<b>Art der Harnwegsinfektion</b>	<b>Therapievorschlag</b>
Unkomplizierte Zystitis	Oral-Cephalosporin Cotrimoxazol nach Resistenztestung ggf. Nitrofurantoin, bzw. nach Resistenzlage
Unkomplizierte akute Pyelonephritis im 1.LJ	Aminoglykoside + Ampicillin oder Ceftazidim + Ampicillin
Unkomplizierte akute Pyelonephritis jenseits des Säuglingsalters	Cephalosporine Gruppe 3
Komplizierte Harnwegsinfektion (Urosepsis, schwere Pyelonephritis, Fehlbildungen), jedes Alter	Ceftazidim + Ampicillin oder Aminoglykoside + Ampicillin oder Aminoglykoside + Ceftazidim

Tabelle 18: Therapieempfehlungen für Harnwegsinfektionen

Bei Harntraktfehlbildungen stellen ebenfalls Cephalosporine eine geeignete Therapieoption dar, jedoch sollte auf ausreichende *Pseudomonas*wirksamkeit geachtet werden (z.B. Ceftazidim). Bei schweren Verläufen ist eine Kombinationstherapie vonnöten (siehe Tab. 18).

Trotz ihrer hervorragenden Resistenzlage sollten Chinolone bei Kindern aufgrund ihrer möglichen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen verwendet werden, z.B. bei Nierentransplantationen oder bei komplexen Harnwegsanomalien und rezidivierenden Harnwegsinfektionen, insbesondere bei multiresistenten Keimen (Pape et al., 2004).

Für Durchbruchinfektionen gilt zunächst, das in der Prophylaxe verwendete Mittel zu vermeiden (Welling & Olbing, 1990). Ansonsten sind auch hier Cephalosporine besonders empfehlenswert, als weitere Option Aminoglykoside (siehe Tab. 18). Gleiches gilt für häufige antibiotische Therapien in der Anamnese.

In Anbetracht der extrem hohen Resistenzrate von Cotrimoxazol (83 %) sollte seine Verwendung in der UKK Würzburg als Reinfektionsprophylaxe nicht mehr vorrangig in Betracht gezogen werden, auch wenn Trimethoprim (hinter Nitrofurantoin) neuesten Empfehlungen zufolge nach wie vor als Mittel der ersten Wahl gilt (DGPI, 2009). Ein Wechsel hin zu Nitrofurantoin (Pape et al., 2004) oder eine häufigere Verwendung von Cephalosporinen (Bollgren, 1999) ist anzuraten.

Die Initialtherapie einer Durchbruchinfektion richtet sich nach dem wahrscheinlichsten Keim, der auf die verwendete Infektionsprophylaxe eine Resistenz entwickelt hat: Dies

wären z.B. bei einer Trimethoprim-Prophylaxe resistente *Escherichia coli*, weshalb eine Therapie mit einem Cephalosporin erfolgen sollte. Bei einer prophylaktischen Verabreichung von Nitrofurantoin kommt es gehäuft bei *Pseudomonas*, *Proteus* und Klebsiellen zu Unwirksamkeit, so dass als Therapievorschlag Ceftazidim oder Gentamicin zu nennen ist. Bei einer Infektionsprophylaxe mit einem Cephalosporin verursachen häufig resistente Enterokokken eine Durchbruchinfektion; in diesem Fall sollte Amoxicillin verwendet werden (Tönshoff & Beetz, 2007).

Nach den neuesten Konsensusempfehlungen wird eine antibiotische Dauerprophylaxe in folgenden gebräuchlichen Indikationen angeraten (Beetz et al., 2007):

- nach Therapie der ersten fieberhaften Harnwegsinfektion mindestens bis zum Abschluss der bildgebenden Diagnostik
- bei Harnwegsinfektionen im Rahmen eines vesikoureteralen Refluxes (sog. „symptomatischer Reflux“) bis zum Nachweis, dass kein VUR mehr besteht; im Falle eines persistierenden VUR zumindest bis zum Ende des fünften Lebensjahres bei Mädchen und bis zum Ende des ersten Lebensjahres bei Jungen
- bei einer ausgeprägten Dilatation der oberen Harnwege (Megaureter, ureteropelvine Stenose) bis zum Ausschluss einer relevanten Harnabflussstörung
- bei häufig rezidivierenden, symptomatischen HWI bzw. im Rahmen von funktionellen Blasenentleerungsstörungen für mindestens 6 Monate; ggf. in Kombination mit einer gezielten Regulation der Blasenfunktionsstörung
- bei „Infektsteinen“ bis zur abgeschlossenen Elimination, insbesondere perioperativ bei Steinextraktion oder bei extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL)

Dennoch ist eine sorgfältige Risikoevaluation vonnöten, und es muss in Anbetracht der Resistenzsituation der Einsatz von Dauerprophylaxen hinterfragt werden. Die derzeitige Datenlage über den Benefit antibiotischer Infektionsprophylaxen bietet gerade für das Säuglings- und Kindesalter nur wenige ausreichend evidente Aussagen. Aus diesem Grund läuft aktuell die sogenannte RIVUR-Studie, die in einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Form die antibiotische Therapie und Prophylaxe bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux (VUR) untersucht.

Nach sorgfältiger Abwägung kann eine antibakterielle Langzeitprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden Pyelonephritiden, dilatierendem VUR oder mit hochgradigen Harntransportstörungen sinnvoll sein (Tönshoff & Beetz, 2007). Eine antibiotische Prophylaxe kann nach sorgfältig geprüfter Indikation folgendermaßen durchgeführt werden:

<b>Altersgruppen</b>	<b>Therapievorschlag</b>
In den ersten 6 bis 8 Lebenswochen	Cefaclor 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht
Nach 8 Wochen	Nitrofurantoin 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht Oral-Cephalosporine in reduzierter Dosis, z.B. Cefaclor 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht ggf. Cotrimoxazol 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht (Trimethoprim-Anteil) nach Testung

Tabelle 19: Empfehlungen zur Dauerprophylaxe

Eine asymptomatische Bakteriurie stellt nur vor notwendigen urologischen Eingriffen oder bei vorliegenden Risikofaktoren wie dem vesikoureteralem Reflux eine Behandlungsindikation dar (Welling & Olbing, 1990). Für die Auswahl des Antibiotikums gelten oben dargestellte Richtlinien. Der Versuch einer Eradikation stellt aufgrund der hohen Reinfektionsrate von 50-80 % eine Kontraindikation dar, da dadurch die Virulenz des Erregers steigt und somit gleichzeitig die Entwicklung von Symptomen und Nierenschäden (Hansson et al., 1989).

Gemeinsam ist den unterschiedlichen Therapieregimes, dass bei erfolgreicher Durchführung in der Regel bereits nach 24 Stunden keine Keime mehr im Urin nachzuweisen sind (Jodal & Hansson, 2002), zusammen mit einer deutlichen Besserung des klinischen Zustandes (Lu et al., 2003). Der mikroskopische Urinbefund sollte spätestens nach einer Woche normalisiert sein (Beetz et al., 2007). Eine Kontrolle der Leukozyturie nach 2-3 Tagen ist zudem unerlässlich zum Nachweis des Therapieerfolges (Pape et al., 2004). Ansonsten wäre der Wechsel der Initialtherapie oder eine Antibiotika-Kombination vonnöten. Eine Entfieberung ist bei einer fieberhaften Pyelonephritis spätestens nach 48-72 Stunden zu erwarten; das CRP normalisiert sich meist nach 4-5 Tagen (Beetz et al., 2007).

Therapiebegleitend ist eine erhöhte Trinkmenge zur Steigerung des Harnflusses von Vorteil, auch sollten Obstruktionen des Harntraktes möglichst bald beseitigt sowie auf

eine restharnfreie Entleerung der Blase und Stuhlregulierung geachtet werden (Baciulis & Verrier-Jones, 2002). Eine Reflux-Untersuchung mittels MCU oder MUS sollte v.a. bei Kindern < 2 Jahren bereits nach der ersten durchgemachten Harnwegsinfektion angeschlossen werden, da in diesem Alter häufig ein vesikoureteraler Reflux ursächlich gefunden werden kann. Dadurch wird die Gefahr der Schädigung der ohnehin empfindlicheren Nieren noch zusätzlich gesteigert (Hoberman et al., 2003; American Academy of Pediatrics, 1999; Downs, 1999).

Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik rücken seit einigen Jahren alternativmedizinische Möglichkeiten immer mehr in den Vordergrund. Gesteigerte Aufmerksamkeit erlangen derzeit die in den USA und Kanada beheimateten Cranberries. Ihre Verwendung in der Prophylaxe und Therapie von HWI wird seit längerem diskutiert und erprobt (Raz et al., 2004). In ihrer Wirkweise führen die Früchte den vorliegenden Studien zufolge zu einer Ansäuerung des Urins und verhindern die bakterielle Adhäsion von uropathogenen Keimen, allen voran *Escherichia coli* über eine Interaktion mit Typ 1- und P-Pili (siehe 1.2.2. und 1.2.3.). Außerdem scheint ein gewisser fungostatischer Effekt vorhanden zu sein (Lynch, 2004). Berichtet wird, dass die Wirkung gleichermaßen bei Antibiotika-empfindlichen wie -resistenten Bakterien besteht. Ebenso sei die Verträglichkeit extrem gut und nahezu nebenwirkungsfrei (Raz et al., 2004).

Insgesamt präsentiert sich die Studienlage noch uneinheitlich und weist Handlungsbedarf auf (Jepson & Craig, 2008), dennoch konnte eine Empfehlung von Cranberry-Produkten bereits für Frauen mit rezidivierenden HWI ausgesprochen werden (Donabedian, 2006). Die Effektivität für andere Patientengruppen ist noch nicht ausreichend gesichert (Jepson & Craig, 2008).

Gerade im pädiatrischen Bereich sind nur sehr wenige aussagekräftige Studien vorhanden, obwohl sich eine Verwendung von Cranberries gerade für Kinder anbietet. In der Studie von Super et al. (2005) konnte gezeigt werden, dass ein Großteil (65 %) der Eltern von Kindern mit chronischen Nierenerkrankungen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen Cranberry-Produkte verwendet und als hilfreich einschätzt. Interessanterweise diskutierten nur 23 % die Anwendung mit ihren Ärzten.

Bei Kindern mit neurogenen Blasenstörungen und intermittierender Katheterisierung konnte kein Effekt von Cranberries dokumentiert werden (Foda et al., 1995).

Bei Kindern mit rezidivierenden Zystitiden dagegen konnte eine prophylaktische Wirkung nachgewiesen werden, insbesondere bei Ausschluss von organischen Ursachen, wie z.B. einem vesikoureteralen Reflux. Ob Cranberries damit tatsächlich eine echte Alternative zur traditionellen antibiotischen Prophylaxe darstellen, wie Fanos et al. (2006) vertreten, müssen weitere Studien erhärten. Ihr Beitrag zur Gesunderhaltung der Harnwege scheint zumindest unbestritten (siehe auch DGPI, 2009).

Eine weitere vielversprechende Möglichkeit zur Verhinderung von Harnwegsinfektionen ist die Entwicklung von Impfstoffen. Hierbei besteht der Ansatzpunkt in einer Verabreichung von Bakterienbestandteilen, gegen die eine Immunantwort mit daraus resultierendem Langzeitschutz ausgelöst werden soll. Verwendet werden beispielsweise Fimbrien (siehe 1.2.2. und 1.2.3.) oder Teile davon, wie die Adhäsine, die sich an der Spitze von diesen befinden. Durch die Bildung von Antikörpern soll die Anheftung der Bakterien verhindert und so ein Schutz vor einer Infektion sowie eine Reduktion einer bestehenden Kolonisation erreicht werden (Langermann et al., 1997).

Dabei werden von zahlreichen Forschungsgruppen verschiedene Ansatzmöglichkeiten erprobt. Als Schutz vor Infektionen mit *Escherichia coli* wurde beispielsweise die Verwendung von gereinigten P-Fimbrien bzw. dessen Spitzen-Adhäsinen untersucht, was den Vorteil einer geringen Variabilität aufweist. Im Tierversuch konnte ein Schutz vor Pyelonephritis gezeigt werden (Roberts et al., 1994). Außerdem könnten Dr-Fimbrien zum Einsatz kommen, die für chronische Niereninfektionen verantwortlich sind. Bei diesen blieben jedoch noch viele Fragen unbeantwortet (Golutzko et al., 2005).

Erfolgsversprechend zeigte sich die Entwicklung eines stabilen Adhäsin-Komplexes von der Spitze der Typ1-Fimbrien von UPEC, der im Tierversuch einen Schutz vor Zystitis bot, sogar teilweise gegen P- und S-Fimbrien. Die klinische Entwicklung eines Impfstoffes läuft (Langermann, 2001). Den selben Ansatzpunkt machten sich Poggio et al. (2006) mit ihrem intranasalen Impfstoff bei Mäusen zunutze.

Zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen mit *Proteus mirabilis* forschten Li et al. an der Entwicklung eines Impfstoffes mit dem Spitzen-Adhäsine einer Fimbriengruppe des Keims. Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass eine intranasale Applikation die besten Erfolge erbrachte (Li et al., 2004 a). Im Zuge der Impfstoffentwicklung erfolgte eine Chimerisierung mit dem Cholera-Toxin zur Steigerung der Immunogenität ohne

Notwendigkeit eines Zusatzes (Li et al., 2004 b). Andere Arbeitsgruppen verwendeten *Lactococcus lactis* als antigenes Vehikel (Scavone et al., 2007).

Am weitesten fortgeschritten ist die Impfstoffprüfung in den klinischen Studien von Hopkins et al., die bei Frauen mit rezidivierenden HWI eine multivalente, vaginale Vaccine mit 10 hitzegetöteten UPEC-Stämmen bereits in der Phase zwei einsetzen. Die Effektivität des Impfstoffes konnte bei sehr guter Verträglichkeit nachgewiesen werden (Hopkins et al., 2007). Damit ist ein weiterer Schritt getan in der erfolgreichen Prävention von Harnwegsinfektionen unter Verzicht auf antibiotische Langzeittherapie mit all ihren oben dargestellten Problemen.

## 5. Zusammenfassung

Die antibiotische Therapie von Harnwegsinfekten sollte möglichst rasch und effektiv erfolgen. Dabei ist einerseits das schnelle Erreichen von Symptombefreiheit, andererseits die Abwendung drohender Spätschäden, insbesondere am Nierenparenchym, das vorrangige Ziel. Bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums ist es von besonderer Bedeutung, das genaue Keimspektrum und Resistenzmuster des vorliegenden Patientenkollektivs zu kennen, um von Anfang an eine bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

Aufgrund örtlich definierter Unterschiede wurde vorliegende retrospektive Studie erstellt, um die Resistenzmuster uropathogener Keime für die Universitätskinderklinik Würzburg über einen Zeitraum von 1999 bis 2004 zu untersuchen und mittels Therapieempfehlungen die Behandlung von Harnwegsinfektionen zu optimieren.

Dabei richtete sich das Augenmerk auf die Erstinfektion, wodurch 140 Kinder aus einem Kollektiv von 400 Patienten extrahiert werden konnten. Die höchste Inzidenz zeigte sich insgesamt im Kleinkindesalter (2-6 Jahre), wobei die männlichen Patienten im Durchschnitt jünger als die weiblichen waren.

Kinder mit pathologischem Harntrakt wurden in die Studie eingeschlossen, was dazu führte, dass auch seltenere Keime gefunden wurden.

Unverändert an erster Stelle präsentierte sich *Escherichia coli*, der sich ausgesprochen resistent gegen die Antibiotika darstellte, die auch häufig bei interkurrierenden Atemwegsinfekten eingesetzt werden. Das Keimspektrum des gesunden Urogenitaltraktes

umfasste insgesamt fünf Erreger; die selteneren Keime inklusive *Pseudomonas aeruginosa* kamen nur bei Harnwegsanomalien vor. Sogenannte Problemkeime, wie beispielsweise *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*, spielten vor allem bei pathologischem Harntrakt eine Rolle und präsentierten sich – wie erwartet – zum Teil multiresistent.

Die besorgniserregende Entwicklung steigender Resistenzraten für Cotrimoxazol (28 %) und Aminopenicilline (40 %) ließ sich auch in der UKK Würzburg nachweisen. Dabei fiel besonders die extreme Auswirkung von vorangehender antibiotischer Therapie auf, die die Resistenzen bei Aminopenicillinen auf 55 % und bei Cotrimoxazol sogar auf 71-83 % steigerte. Somit können beide Antibiotika nicht mehr als Mittel der ersten Wahl in der UKK Würzburg empfohlen werden. Die beste Wirksamkeit fand sich für Cephalosporine, deren orale Verabreichung beim unkomplizierten und intravenöse Applikation beim komplizierten HWI anzuraten ist. Bei letzterem sollte aufgrund der Enterokokkenwirksamkeit eine Kombination mit Aminopenicillinen in Erwägung gezogen werden. Bei pathologischem Harntrakt bieten sich Aminoglykoside in einer Kombinationstherapie an, beispielsweise zusammen mit Ceftazidim oder Ampicillin.

Über Nitrofurantoin konnte leider keine Aussage getroffen werden, da keine diesbezüglichen Testungen vorlagen.

Aufgrund der stets fortschreitenden Resistenzentwicklung sollte eine regelmäßige Evaluation der regionalen Keimlage und Resistenzmuster erfolgen.

## Anhang

### Erhebungsbögen

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Initialien					
Geschlecht					
Geburtsdatum					
Wohnort					
<b>Betreuung</b>					
Krabbelgruppe					
Kindergarten					
Schule					
<b>Behandlung</b>					
klinischer Aufenthalt					
<b>Überweisung</b>					
Keimgemisch					
<b>AB-Vortherapie</b>					
andere Infektion					
<b>Zeitpunkt 1.HWI</b>					
Rezidivzahl					
<b>Uringewinnung</b>					
Keimzahl					
Keimart					
<b>Resistenzzahl</b>					
Zystitis					
Pyelonephritis					
Durchbruchsinfektion					
HT-Anomalie					
<b>Diagnostik</b>					
Sono					
AUG					
MCU/MUS					
MRU					
MAG3-Szintigraphie					
<b>Therapie:</b>					
Antibiotische Therapie					
Prophylaxe					
Operation					

Abbildung 29: Erhebungsbogen Patientendaten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Initialien, Geschlecht					
Geburtsdatum					
Keimzahl					
Keimart					
Keimgemisch					
Amikacin					
Ampicillin					
Aztreonam					
Cefazolin					
Cefotaxim					
Ceftazidim					
Cefuroxim					
Ciprofloxacin					
Clindamycin					
Colistin					
Cotrimoxazol					
Erythromycin					
Fosfomycin					
Gentamicin					
Imipenem					
Levofloxacin					
Meropenem					
Novobiocin					
Oxacillin					
Penicillin					
Piperacillin					
Tetrazyclin					
Teicoplanin					
Tobramycin					
Unacid					
Vancomycin					
Ampicillin-Sulbactam					
Amoxicillin-Clavulansäure					
Mezlocillin					
Cefotiam					
Cefoxitin					
Ofloxacillin					
Flucloxacillin					
Amoxicillin					
Cefaclor					
Cefixim					
Ceftibuten					
Cefepim					

Abbildung 30: Erhebungsbogen Antibiotogramme

## Tabellenverzeichnis

<u>Tab. 1: Rezidive der ersten Harnwegsinfektion</u>	26
<u>Tab. 2: Getestete Antibiotika</u>	29
<u>Tab. 3: Geschlechtsverteilung der Patienten</u>	31
<u>Tab. 4: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Patienten</u>	31
<u>Tab. 5: Altersverteilung der Patienten</u>	32
<u>Tab. 6: Zeitpunkt und Häufigkeit der diagnostischen Maßnahmen</u>	36
<u>Tab. 7: Wirkstoffe der antibiotischen Therapie</u>	37
<u>Tab. 8: Wirkstoffe der antibiotischen Prophylaxe</u>	38
<u>Tab. 9: Durchgeführte Operationen</u>	38
<u>Tab. 10: Wirkstoffe der antibiotischen Vortherapie</u>	39
<u>Tab. 11: Indikationen antibiotischer Vortherapie</u>	39
<u>Tab. 12: Keimspektrum</u>	40/41
<u>Tab. 13: Altersspezifische Verteilung des Keimspektrums</u>	42
<u>Tab. 14: Diagnosespezifisches Keimspektrum</u>	44
<u>Tab. 15: Keimspektrum bei pathologischem Harntrakt</u>	45
<u>Tab. 16: Betreuungsspezifisches Keimspektrum</u>	47
<u>Tab. 17: Antibiotikaempfindlichkeiten bei Betreuung in einer Krabbelgruppe</u>	72
<u>Tab. 18: Therapieempfehlungen für Harnwegsinfektionen</u>	89
<u>Tab. 19: Empfehlungen zur Dauerprophylaxe</u>	91

## Abbildungsverzeichnis

<u>Abb. 1:</u> Virulenzfaktoren von <i>Escherichia coli</i>	10
<u>Abb. 2:</u> Geschlechtsspezifische Altersverteilung	32
<u>Abb. 3:</u> Aufteilung der Diagnosen	33
<u>Abb. 4:</u> Aufteilung der Harntraktpathologien	34
<u>Abb. 5:</u> Aufteilung des Keimspektrums	40
<u>Abb. 6:</u> Geschlechtsspezifisches Keimspektrum	41
<u>Abb. 7:</u> Altersspezifische Verteilung des Keimspektrums	43
<u>Abb. 8:</u> Keimspektrum bei pathologischem Harntrakt	46
<u>Abb. 9:</u> Resistenzen von <i>Escherichia coli</i>	48
<u>Abb. 10:</u> Resistenzen von <i>Enterococcus faecalis</i>	49
<u>Abb. 11:</u> Resistenzen von <i>Proteus mirabilis</i>	50
<u>Abb. 12:</u> Resistenzen von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51
<u>Abb. 13:</u> Gruppenspezifische Resistenzen ausgewählter Keime	52
<u>Abb. 14:</u> Vergleich der Resistenzen bei Zystitis und Pyelonephritis	53
<u>Abb. 15:</u> Vergleich der Resistenzen bei Durchbruchinfektionen	54
<u>Abb. 16:</u> Gruppenspezifische Resistenzen bei verschiedenen Diagnosen	55
<u>Abb. 17:</u> Vergleich der Resistenzen bei normalem und pathologischem Harntrakt	57
<u>Abb. 18:</u> Vergleich der Resistenzen bei dilatierendem und nichtdilatierendem VUR	58
<u>Abb. 19:</u> Resistenzen bei Harntraktfehlbildungen	60
<u>Abb. 20:</u> Resistenzen bei Mehrfachfehlbildungen im Vergleich	61
<u>Abb. 21:</u> Resistenzen nach antibiotischer Prophylaxe	62
<u>Abb. 22:</u> Resistenzenvergleich bei Wirkstoffen der antibiotischen Prophylaxe	64
<u>Abb. 23:</u> Resistenzen nach antibiotischer Vortherapie I	66
<u>Abb. 24:</u> Resistenzen nach antibiotischer Vortherapie II	68
<u>Abb. 25:</u> Resistenzenvergleich bei antibiotischer Vortherapie	69
<u>Abb. 26:</u> Resistenzen bei antibiotischer Vortherapie mit mehreren Wirkstoffen	71
<u>Abb. 27:</u> Resistenzen bei unterschiedlicher Betreuung	73
<u>Abb. 28:</u> Resistenzen bei Einzelbetreuung versus Kohortenbetreuung	74
<u>Abb. 29:</u> Erhebungsbogen Patientendaten	96
<u>Abb. 30:</u> Erhebungsbogen Antibiogramme	97

## Abkürzungen

ABU	asymptomatische Bakteriurie
AUG	Ausscheidungsurogramm
BSG	Blutkörperniederschlagsgeschwindigkeit
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
GK	Grenzkonzentration
HT	Harntrakt
HWI	Harnwegsinfektion
KBE	Kolonie-bildende Einheiten
MBK	Minimale bakterizide Konzentration
MCU	Miktionscysturogramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MRU	Magnetresonanz - Urethrogramm
MSU	Mittelstrahlurin
MUS	Miktionsurosonographie
NBEL	neurogene Blasenentleerungsstörung
OP	Operation
PBP	Penicillin-bindende Proteine
THP	Tamm – Horsfall – Protein
UAS	Ureterabgangsstenose
UKK	Universitätskinderklinik
UPEC	uropathogene <i>Escherichia coli</i>
VUR	vesikoureteraler Reflux

## Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics. Practice parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 103: 843-852, 1999

AWMF online – Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/014 (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-014.htm>). Aus: Urologe 6-98: 669-670, 1998

Baciulis V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection, S. 153-157. In: Cochat P (Hrsg.). ESPN Handbook, European Society for Paediatric Nephrology. Novartis Pharma AG Basel 2002

Bäckhed F, Alsén B, Roche N, Angström J, von Euler A, Breimer ME, Westerlund-Wikström B, Teneberg S, Richter-Dahlfors A. Identification of target tissue glycosphingolipid receptors for uropathogenic, F1C-fimbriated Escherichia coli and its role in mucosal inflammation. J. Biol.Chem. Vol. 277 20:18198-18205, 2002

Bartels H, Müller H. Nieren und ableitende Harnwege, S. 527-559. In: Bartels H (Hrsg.), Lust, Pfaundler. Pädiatrische Diagnostik und Therapie. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore <sup>29</sup>1997

Bauernfeind A, Peters G. Antimikrobielle Chemotherapie, S. 199-238. In: Köhler W, Eggers H.J, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg.). Medizinische Mikrobiologie. Urban & Fischer Verlag München, Jena <sup>8</sup>2001

Beetz R, Mannhardt-Laakmann W, Schofer O. Kinderurologische Sprechstunde, Orientierungshilfen für die Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998

Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Naber K.G, Rascher W, Scholz H, Thüroff J.W, Vahlensieck W, Westerfelder M. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter; Konsensusempfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Monatsschr Kinderheilkunde* 155:261-271, 2007

Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr. Suppl.* 88: 48-52, 1999

Connell H, Agace W, Klemm P, Schembri M, Mårild S, Svanborg C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93., pp. 9827-9832, 1996

DGPI – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Georg Thieme Verlag Stuttgart <sup>5</sup>2009

Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, Konstantopoulos A, Sinaniotis K. Does early treatment of Urinary Tract Infection prevent renal damage? *Pediatrics* Vol. 120, 4:e922-e928, 2007

Donabedian H. Nutritional therapy an infectious diseases: a two-edged sword. *Nutrition Journal* 5:21, 2006

Downs SM. American Academy of Pediatrics, Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103(4): e54, pp. 1-60, 1999

Fanos V, Atzei A, Zaffanello M, Piras A, Castaldi L. Cranberry and Prevention of Urinary Tract Infections in Children. *J Chemother.* Vol. 18, 3:21-24, 2006

Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol.* 2:98-102, 1995

Goluszko P, Goluszko E, Nowicki B, Nowicki S, Popov V, Wang HQ. Vaccination with Purified Dr Fimbriae Reduces Mortality Associated with Chronic Urinary Tract Infection Due to Escherichia coli Bearing Dr Adhesin. *Infect Immun* Vol. 73, pp. 627-631, 2005

Hansson S, Jodal U, Noren L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics* 84(6):964-8, 1989

Hellerstein S. Urinary tract infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 42: 1433-1457, 1995

Heesemann J. Harnwegsinfektionen, S. 786-789; Die Familie der Enterobacteriaceae, S. 283-315. In: Köhler W, Eggers H.J, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie*. Urban & Fischer Verlag München, Jena <sup>8</sup>2001

Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N. England J. Med.* 348: 195-202, 2003

Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart <sup>3</sup>2005

Honkinen O, Lehtonen O-P, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 318: 770-771, 1999

Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol.* 177:1349-53, 2007

Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S, Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *PEDIATRICS* Vol. 104, pp. 222-226, 1999

Jepson R, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD001321, 2008

Jodal U, Hansson S. Harnwegsinfektionen, S. 269-287. In: Schärer K, Mehls O (Hrsg.). Pädiatrische Nephrologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2002

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Köln 2006

Khan AS, Kniep B, Oelschläger TA, van Die I, Korhonen T, Hacker J. Receptor Structure for F1C Fimbriae of Uropathogenic Escherichia coli. Infection and Immunity, pp. 3541-3547, 2000

Kreth HW. Allgemeine Infektionskrankheiten: Antibakterielle Chemotherapie, S. 808-817. In: Bartels H (Hrsg.), Lust, Pfaundler. Pädiatrische Diagnostik und Therapie. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore <sup>29</sup>1997

Kunin CM. Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections. 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins Philadelphia, PA. 1997

Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Arch. Dis. Child 88:444-445, 2003

Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner JS, Burlein J, Barren P, Koenig S, Leath S, Jones CH, Hultgren SJ. Prevention of Mucosal Escherichia coli Infection by FimH-Adhesin-Based Systemic Vaccination. Science Vol. 276, pp. 607-611, 1997

Langermann S, Ballou WRjr. Vaccination Utilizing the FimCH Complex As a Strategy to Prevent Escherichia coli Urinary Tract Infections. J Infect Dis 183:84-6, 2001

Larcombe J. Urinary tract infection in children. BMJ 319:1173-1175, 1999

Li X, Lockatell CV, Johnson DE, Lane MC, Warren JW, Mobley HLT. Development of an Intranasal Vaccine To Prevent Urinary Tract Infection by *Proteus mirabilis*. *Infect Immun* Vol. 72, pp. 66-75, 2004 a

Li X, Erbe JL, Lockatell CV, Johnson DE, Jobling MG, Holmes RK, Mobley HLT. Use of Translational Fusion of the MrpH Fimbrial Adhesin-Binding Domain with the Cholera Toxin A2 Domain, Coexpressed with the Cholera Toxin B Subunit, as an Intranasal Vaccine To Prevent Experimental Urinary Tract Infection by *Proteus mirabilis*. *Infect Immun* Vol. 72, pp. 7306-10, 2004 b

Lu K-C, Chen P-Y, Huang F-L, Yu H-W, Kao C-H, Fu L-S, Chi C-S, Lau Y-J, Lin J-F. Is combination antimicrobial therapy required for urinary tract infection in children? *J Microbiol Immunol Infect* 36: 56-60, 2003

Lynch DM. Cranberry for Prevention of Urinary Tract Infections. *American Family Physician* Vol. 70:2175-77, 2004

Marre R. Grundlagen der Infektionslehre, S. 2-17. In: Köhler W, Eggers H.J, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie*. Urban & Fischer Verlag München, Jena <sup>8</sup>2001

Michalk DV. Kinderneurologie, S. 49-68. In: Sigel A, Ringert R-H (Hrsg.). *Kinderurologie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg <sup>2</sup>2001

Moore KN, Day RA, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *Journal of Clinical Nursing* 11: 568-574, 2002

Naveen R, Mathai E. Some virulence characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* in different patient groups. *Indian J Med Res* 122, pp. 143-147, 2005

Olbing H. Harnwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen, Ein Leitfaden für die Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York <sup>2</sup>1979

Olbing H, Palitzsch D (Hrsg.). Fortbildung in der Kinderheilkunde, Band 1 Nephrologie und Urologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1981

Pak J, Pu Y, Zhang Z-T, Hasty DL, Wu X-R. Tamm-Horsfall Protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib Receptors. *J. Biol. Chem.* Vol. 276, 13: 9924-9930, 2001

Pape L, Gunzer F, Ziesing S, Pape A, Offner G, Ehrlich JHH. Bakterielle Erreger, Resistenzentwicklung und Behandlungsoptionen beim ambulant erworbenen Harnwegsinfekt im Kindesalter. *Klin. Pädiatrie* 216: 83-86, 2004

Pape L, Ahlenstiel T, Froede K, Ehrlich JHH. Wie gefährlich sind bakterielle Harnwegsinfekte im Kindesalter? *Kinder- und Jugendmedizin* 5: 105-110, 2005

Poggio TV, La Torre JL, Scodeller EA. Intranasal immunization with a recombinant truncated FimH adhesin adjuvated with CpG oligodeoxynucleotides protects mice against uropathogenic *Escherichia coli* challenge. *Can J Microbiol.* 52:1093-102, 2006

Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry Juice and Urinary Tract Infection. *Clin. Infect. Dis.* 38:1413-9, 2004

Roberts JA, Marklund B-I, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, Louis M, Möllby R, Winberg J, Normark S. The Gal( $\alpha$ 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 91, pp. 11889-11893, 1994

Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am. J. Med* 113: Suppl-19S, 2002

Säemann MD, Weichart T, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *European Journal of Clinical Investigation* 35: 227-235, 2005

Scavone P, Miyoshi A, Rial A, Chabalgoity A, Langella P, Azevedo V, Zunino P. Intranasal immunisation with recombinant *Lactococcus lactis* displaying either anchored or secreted forms of *Proteus mirabilis* MrpA fimbrial protein confers specific immune response and induces a significant reduction of kidney bacterial colonisation in mice. *Microbes Infect.* 9:821-8, 2007

Schaal KP, Kühn J. Gewinnung und Transport von Untersuchungsmaterial, S. 74-87; Mikrobiologische und serologische Untersuchungsverfahren, S. 99-153. In: Köhler W, Eggers H.J, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie*. Urban & Fischer Verlag München, Jena <sup>8</sup>2001

Schärer K. Urinuntersuchungen, S. 9-15. In: Schärer K, Mehls O (Hrsg.). *Pädiatrische Nephrologie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2002

Schulte-Wissermann H. Klinische Diagnostik, S. 15-23; Harnwegsinfekt, S. 66-82. In: Thüroff J.W, Schulte-Wissermann H (Hrsg.). *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York <sup>2</sup>2000

Stahlmann R, Lode H. Antiinfektiöse Therapie, S. 791-947. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer München, Jena <sup>8</sup>2001

Super EA, Kemper KJ, Woods C, Nagaraj S. Cranberry use among pediatric nephrology patients. *Ambul Pediatr.* 5:249-52, 2005

Tönshoff B, Beetz R. Antibiotische Dauerprophylaxe bei Harnwegsinfektionen; Wann, womit, wie lange?. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155:242-251; 2007

Welling U, Olbing H. Antibiotikaresistenz der Erreger von Harnwegsinfektionen bei Kindern. *Pädiatr. Praxis* 39:39-48, 1990

Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systemic review of randomized controlled trials. *J. Pediatrics* 138:868-874, 2001

Wu X-R, Sun T-T, Medina J. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib : Relation to urinary tract infections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol.93, pp. 9630-9635, 1996

Zappel HF. Harnwegsinfektionen, S. 772-776. In: Speer C, Gahr M. *Pädiatrie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2001

## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Nader Gordjani, meinem Doktorvater, für die freundliche Überlassung des Themas, alle Hilfestellung, positive Ermutigung und konstruktive Kritik.

Frau Prof. Dr. Dr. Marianne Abele-Horn danke ich sehr herzlich für die Annahme dieser Arbeit als Korreferentin und als Ansprechpartnerin im Mikrobiologischen Institut der Universität Würzburg.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der ZKS (Zentrale für Klinische Studien), die mich bei der statistischen Auswertung der Daten tatkräftig unterstützten und mir bei der Handhabung von SPSS halfen.

Besten Dank an Herrn Dr. W. Thomas, Herrn Dr. R. Wössner und Herrn Dr. B. Chittka für die Zusammenstellung der Patientenlisten nach Diagnosenummern aus dem NeoDat®.

Herrn Gutkowski aus dem Archiv der Kinderklinik danke ich für das Heraussuchen der zahlreichen Akten.

Herzlichen Dank an meine Freunde und Kollegen für allen Zuspruch, die Bereitstellung wichtiger Informationen und computertechnischer Hilfen.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern und Großeltern für die unermessliche Unterstützung in allen Bereichen während meines Studiums und der Doktorarbeit, meiner Mutter für das Korrekturlesen und ihre Hilfe beim Umgang mit Excel, meinen Geschwistern für ihre Anteilnahme und Hilfestellung in allen Computerfragen.

## Lebenslauf

Name: Elisabeth Mutterer  
Geburtsdatum/-ort: 24.01.1978, Regensburg

### Schulbildung:

Grundschule: 1984 – 1988 Volksschule Ebermannsdorf  
Gymnasium: 1988 – 1995 Max-Reger-Gymnasium Amberg  
1995 – 1997 Anton-Bruckner-Gymnasium Straubing  
Abitur, Juni 1997

### Berufsausbildung:

Berufsfachschule: Krankenpflege, Klinikum St. Elisabeth, Straubing  
April 1998 – März 2001  
Berufsausübung: April 2001 – Oktober 2001, Intensivstation des  
Klinikums St. Elisabeth, Straubing

### Studium:

Humanmedizin, WS 2001/2002 – WS 2007/2008  
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Examina: Ärztliche Vorprüfung, August 2003  
2. Ärztliche Prüfung, Oktober/ November 2007

### Famulaturen:

März 2004: Universitätskinderklinik Würzburg, Station Moro  
März 2005: Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität  
Würzburg, Station Magnus-Alsleben  
August 2005: Poliklinik der Universitätskinderklinik Würzburg  
März 2006: Gemeinschaftspraxis Dres. Sack, Glotzbach-Sack und  
Kozuschek, Würzburg

### Praktisches Jahr:

August – Dezember 2006: 1. Terial: Pädiatrie, Universitätskinderklinik Würzburg  
Dez. 2006 – März 2007: 2. Terial: Innere Medizin, Medizinische Klinik und  
Poliklinik der Universität Würzburg  
April 2007 – Juli 2007: 3. Terial: Chirurgie, Juliusspital Würzburg

Eßfeld, 27.08.2009