

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Antibiotische Dauerprophylaxe und Durchbruchinfektionen bei Kindern mit
Harntransportstörung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katrin Renninger
aus
Leonberg

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Bärbel Lange-Sperandio

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Hennenberg
Priv. Doz. Dr. med. Andreas Wieser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Harnwegsinfektion.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Definition	1
1.1.2 Symptome	2
1.1.3 Diagnostik und Therapie	2
1.1.4 Risikofaktoren.....	5
1.2 Antibiotische Dauerprophylaxe.....	8
1.2.1 Ziele einer antibiotischen Prophylaxe	8
1.2.2 Indikationen für eine antibiotische Prophylaxe.....	9
1.2.3 Anforderungen an die Prophylaxe	10
1.2.4 Mögliche Antibiotika zur Dauerprophylaxe.....	11
1.2.4.1 Orale Cephalosporine.....	11
1.2.4.2 Trimethoprim	11
1.2.4.3 Nitrofurantoin.....	12
1.2.5 Dauer der Prophylaxe.....	12
1.2.6 Vor- und Nachteile einer antibiotischen Prophylaxe	13
1.3 Durchbruchsinfektion.....	14
1.3.1 Definition.....	14
1.3.2 Ursachen	14
1.3.3 Typische Erreger und ihre Behandlung	14
1.4 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	15
1.5 Fragestellungen	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	16
2.2 Statistische Auswertung	17

3	Ergebnisse.....	18
3.1	Antibiotikaprofylaxe	18
3.1.1	Altersverteilung der Patienten.....	18
3.1.2	Geschlechterverteilung der Patienten.....	19
3.1.3	Grunderkrankung der Patienten.....	20
3.1.4	Verwendete Antibiotika als Dauerprohylaxe	24
3.1.5	Häufigkeit und Gründe des Antibiotikawechsels	25
3.1.6	Einnahmedauer der antibiotischen Prohylaxe	28
3.2	Durchbruchsinfektionen.....	33
3.2.1	Geschlechterverteilung der Patienten.....	36
3.2.2	Erkrankungen der Patienten mit DI.....	37
3.2.3	Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen unter einzelnen Antibiotika.....	40
3.2.4	Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen	42
3.2.5	Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen unter den einzelnen Antibiotika	44
3.2.6	Resistenzverhalten der Durchbruchserreger	46
3.2.7	Ergebnisse des Hemmstofftests	50
3.2.8	Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen pro Patienten	51
3.2.9	Altersverteilung bei der ersten Durchbruchsinfektion.....	54
3.2.10	Einnahmedauer der Prohylaxe bis zum Auftreten der ersten Durchbruchsinfektion.....	55
3.2.11	HWI- assoziierte Faktoren und das Auftreten einer Durchbruchsinfektion.....	56
3.3	Patienten mit Vesikoureteralem Reflux (VUR) und DP.....	58
3.3.1	Auftreten von Durchbruchsinfektionen bei Mädchen/Jungen mit VUR ..	58
3.3.2	Refluxgrad und Auftreten von Durchbruchsinfektionen.....	59
3.3.3	Alter der VUR-Patienten und Auftreten von Durchbruchsinfektionen.....	60

3.3.4	Durchbruchsinfektionsraten der einzelnen Antibiotika bei VUR-Patienten.....	60
3.3.5	Durchbruchsinfektionserreger bei VUR-Patienten	61
4	Diskussion	63
4.1	Wirksamkeit der antibiotischen Dauerprophylaxe bei den einzelnen Erkrankungen	65
4.1.1	Vesikoureteraler Reflux (VUR).....	65
4.1.2	Obstruktive Uropathie	68
4.1.3	Rezidivierende HWI	68
4.1.4	Neurogene Blasenfunktionsstörung.....	69
4.1.5	Prophylaxe bis zum Ausschluss VUR/Obstruktion mittels Röntgen-MCU	69
4.2	Wirksamkeit der antibiotischen Dauerprophylaxe bei Mädchen bzw. Jungen.....	70
4.3	Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika und Resistenzlage der Durchbruchserreger	71
4.4	Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe	73
4.5	Vergleich Säuglinge vs. Patienten > 1 Jahr.....	73
5	Fazit.....	76
6	Zusammenfassung	77
7	Literaturverzeichnis.....	VIII
8	Danksagung.....	XIX
9	Eidesstattliche Versicherung.....	XX

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
BP	Blasenpunktion
bzw.	beziehungsweise
Cotrim.	Cotrimoxazol
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DI	Durchbruchsinfektion
DMSA	Dimercaptosuccinic acid
DP	Dauerprophylaxe
DRG	Diagnosis Related Group
E.	Escherichia
ESBL	Extended spectrum β -lactamase
HTS	Harntransportstörung
HWI	Harnwegsinfektion
ICCS	International Children's Continence Society
KiA	Kinderarzt
M.	Musculus
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MCU	Miktionszystourethrographie
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
POM	Primär obstruktiver Megaureter
s.	siehe
tgl.	täglich
TMP	Trimethoprim
u.a.	unter anderem
UK	Urethralklappe
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf

VRE	Vancomycin-resistent Enterococcus
vs.	versus
VUR	Vesikoureteraler Reflux
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Harnwegsinfektion

1.1.1 Epidemiologie und Definition

Harnwegsinfektionen (HWI) stellen eine der häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter dar. Sie sind oft aufgrund fehlender Symptome schwer zu diagnostizieren [2-4]. Mehr als 7% aller Mädchen und 1,6% aller Jungen erkranken bis zum Alter von sechs Jahren an mindestens einer HWI [5]. Die erste HWI tritt bevorzugt in den ersten beiden Lebensjahren auf [6, 7]. In 80% der Fälle wird die erste symptomatische HWI durch uropathogene Stämme von *E. coli* hervorgerufen [4, 8].

Eine HWI ist definiert als „eine durch Mikroorganismen bedingte Infektion des Niereninterstitiums, des Pyelons, der Ureteren, der Blase oder der Urethra“ [9]. Dabei müssen zusätzlich die folgenden drei Kriterien erfüllt sein, um von einer symptomatischen HWI sprechen zu können: „Vorhandensein klinischer Symptome einer HWI, Hinweise für eine Entzündungsreaktion (z.B. Leukozyturie, CRP, Leukozytose) und Bakteriennachweis in der Urinkultur in signifikanter Erregerzahl“ [5, 8]. Beim Fehlen klinischer Symptome, aber dem Vorhandensein einer Leukozyturie sowie einer signifikanten Bakteriurie handelt es sich dagegen um eine asymptomatische HWI. Davon abzugrenzen ist eine asymptomatische Bakteriurie, bei der sich Bakterien in signifikanter Keimzahl im Urin nachweisen lassen, eine Leukozyturie und klinische Symptome allerdings fehlen. Dies ist wichtig zu unterscheiden, da eine isolierte Bakteriurie keine Behandlung erfordert [9]. Je nach Lokalisation unterscheidet man zudem zwischen einer Zystitis, bei der die Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt ist, und einer Pyelonephritis, bei der das Nierenparenchym betroffen ist [4, 8]. Trotz rascher Diagnose und zeitgerechter Therapie, um pyelonephritische Parenchymschäden zu vermeiden, kommt es bei mindestens einem Drittel der betroffenen Kinder zu einem Rezidiv der HWI. Dabei ist das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, in den ersten zwei bis drei Monaten nach einer HWI am höchsten. Je länger also das infektionsfreie Intervall besteht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit an einer weiteren HWI zu erkranken [10]. Wenn ≥ 2 HWIs innerhalb von sechs Monaten

oder ≥ 3 HWIs im zurückliegenden Jahr aufgetreten sind, handelt es sich um rezidivierende HWIs [8].

1.1.2 Symptome

Die Diagnose einer HWI ist bei Säuglingen und Kleinkindern < 2 Jahren häufig schwer zu stellen, da die typischen Symptome einer HWI wie Pollakisurie, Dysurie, "Urge-" (Drang-) Symptomatik, Harninkontinenz, Algurie und Flankenschmerzen oft fehlen. Aus diesem Grund sollte bei Neugeborenen und Säuglingen mit unklarem Fieber, Gedeihstörung, Erbrechen, Irritabilität, Berührungsempfindlichkeit, Apathie, Trinkschwäche oder grau-blassem Hautkolorit eine HWI in Betracht gezogen werden [5, 8, 11]. Um die Wahrscheinlichkeit einer HWI einschätzen zu können, gibt es individuelle Risikofaktoren, die die Diagnostik erleichtern. Folglich ist bei Mädchen < 12 Monaten, einer Temperatur $\geq 39^\circ \text{C}$, Fieber ≥ 2 Tage und dem Fehlen einer anderen Infektionsquelle eine HWI sehr wahrscheinlich [12, 13]. Bei Jungen kann bei einer Temperatur $\geq 39^\circ \text{C}$, Fieber > 24 Stunden und nach Ausschluss eines anderen Infektionsherdes von einer HWI ausgegangen werden [2]. Bei Kindern nach dem zweiten Lebensjahr kommt es neben den typischen oben genannten Symptomen einer HWI oft trotz schon erlangter Harnkontinenz zur sekundären Enuresis sowie zu Bauch-, bzw. Unterbauchschmerzen [5, 11].

1.1.3 Diagnostik und Therapie

Bevor mit der antibiotischen Therapie begonnen wird, ist es wichtig Urin für die Urinanalyse und das Anlegen einer Urinkultur zu gewinnen [2]. Die bevorzugte Methode zur Uringewinnung bei kontinenten Kindern ist der Mittelstrahlurin. Dabei sollte die Zeitspanne zwischen der letzten Miktion und der Uringewinnung möglichst lang sein, um eine ausreichende Vermehrung der Erreger in der Blase zu gewährleisten und damit die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen. Um das Kontaminationsrisiko möglichst gering zu halten, sollte das Genital und das Perineum zuvor mit Wasser gereinigt und die erste Urinportion verworfen werden [8, 14]. Bei Säuglingen und Kindern mit fehlender Blasenkontrolle ist die Uringewinnung mittels einer suprapubischen Blasenpunktion (BP), bzw. bei Mädchen auch mittels eines transurethralen Einmalkatheters der Uringewinnung mittels eines Urinbeutels vorzuziehen. Eine

Uringewinnung mittels Urinbeutel ist dann gerechtfertigt, wenn nur eine Diagnostik in Form von Mikroskopie und Teststreifenuntersuchung erfolgt. Im Falle von pathologischen Ergebnissen sollte dann im Anschluss eine suprapubische Blasenpunktion oder eine Katheterisierung für die mikrobiologische Untersuchung erfolgen [2, 4]. Eine weitere Möglichkeit der Uringewinnung bei Säuglingen ist die „Clean-Catch“-Methode. Dabei wird beim Säugling mit offener Windel die spontane Miktion abgewartet und der Urin in einem sterilen Gefäß aufgefangen. Eine Massage, bzw. das Beklopfen der suprapubischen Region können die Miktion beschleunigen [4, 8, 14].

In der Urinteststreifenuntersuchung als pathologisch zu werten sind ein positiver Leukozytenesterase-Test und ein positiver Nitrittest [2]. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Nitritprobe und der Leukozytenesterase-Test insbesondere bei Säuglingen auch falsch-negativ ausfallen können. Leukozytenzahlen im Urin von über 20/µl bei Mädchen jeden Alters und bei Jungen unter 3 Jahren oder eine Leukozyturie von > 5-10/µl bei Jungen über 3 Jahren machen eine HWI wahrscheinlich. Eine isolierte Leukozyturie ist allerdings nicht beweisend für eine HWI, da sie auch bei einer Urolithiasis oder als sterile Begleitleukozyturie bei fieberhaften Infektionen auftreten kann [8]. Die Ergebnisse der Teststreifenuntersuchung sollten daher immer in Kombination mit den Ergebnissen der Urinmikroskopie, der Anamnese und der körperlichen Untersuchung interpretiert werden [14]. In der Urinmikroskopie als pathologisch zu werten, sind ein positiver Leukozyten- oder Bakteriennachweis [2, 8]. Bei begründetem Verdacht auf eine HWI sollte zudem immer eine Urinkultur vor Beginn einer kalkulierten antibiotischen Therapie angelegt werden [8]. Inwiefern das Ergebnis der Urinkultur als pathologisch zu werten ist, hängt von der Art der Uringewinnung ab. Im Spontanurin als pathologisch anzusehen, ist eine Keimzahl von mindestens 10^5 Bakterien/ml eines einzelnen uropathogenen Erregers [14]. Im Katheterurin ist schon eine geringere Bakterienanzahl als pathologisch zu werten (s. Tabelle 1). Wurde der Urin durch eine Blasenpunktion gewonnen, ist jedes Bakterienwachstum pathologisch (s. Tabelle 1) [14].

	Spontan- urin	Mittelstrahl- oder Katheterurin		Blasenpunktions- urin
		Mädchen; Jun- gen < 3 Jahren	Jungen ≥ 3 Jah- ren	
physiologisch	< 10 ⁴	< 10 ³	< 10 ³	steril
suspekt	10 ⁴	10 ³ - 5 × 10 ⁴	10 ³ - 5 × 10 ³	steril
pathologisch	≥ 10 ⁵	> 5 × 10 ⁴	> 5 × 10 ³	jedes nachgewiesene Bakterium

Tabelle 1: Signifikante Erregerzahlen (/ml) in unzentrifugiertem Urin [14]

Zeichen einer Kontamination hingegen sind „niedrige Keimzahlen, Mischkulturen, unterschiedliche Keime in seriellen Proben oder Keime, die normalerweise nicht bei einer HWI vorkommen“ [5]. Allerdings ist zu beachten, dass nicht jede Mischflora eine Kontamination darstellt [5].

Ebenfalls zur Diagnostik einer HWI gehört neben einer Blutuntersuchung (CRP, Procalcitonin, Leukozyten; Blutkultur bei V.a. Urosepsis) eine Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege [4, 5]. Diese zählt zur Basisdiagnostik nach einer fieberhaften HWI, um konnatale Harntransportstörungen oder eine Urolithiasis als Ursache einer HWI ausschließen zu können [2, 15, 16]. Sie sollte innerhalb der ersten Tage nach Diagnosestellung durchgeführt werden [8]. Bei sonographischen Auffälligkeiten wie einer Hydronephrose, narbigen Parenchymveränderungen, Hinweisen für einen Vesikoureteralen Reflux (VUR) oder eine obstruktive Uropathie wird eine weiterführende Diagnostik mittels Miktionszystourethrographie (MCU) empfohlen. Dies gilt auch für ein fieberhaftes Rezidiv einer HWI sowie generell bei jeder ersten Pyelonephritis beim Säugling [2, 8, 17]. Bei „begründetem Verdacht auf Parenchymschäden und therapeutischen Konsequenzen“ [5] kann im Anschluss an die MCU eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt werden. Bei Inkontinenz oder Miktionsauffälligkeiten im Kindesalter ist zusätzlich eine urologische Funktionsdiagnostik durchzuführen [5].

Die Therapie einer HWI besteht in einer 7-14-tägigen antibiotischen Behandlung, wobei bei der Wahl des Antibiotikums zunächst das lokale Resistenzverhalten und

nach Erhalt des Antibiogramms die Sensitivität des Keimes im Antibiogramm berücksichtigt wird [2]. Ob das geeignete Antibiotikum oral oder parenteral eingesetzt wird, hängt vom Alter des Patienten und der Schwere der Erkrankung ab [8]. Prinzipiell ist aber die orale antibiotische Therapie genauso effektiv wie die intravenöse [4].

1.1.4 Risikofaktoren

Einige Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für HWIs verbunden. Dazu gehören Nieren- und Harntraktfehlbildungen (VUR, obstruktive Uropathien), Urolithiasis, neurogene Blasenfunktionsstörungen, Immundefizienz, Diabetes mellitus, Fremdkörper, wie z.B. transurethrale Katheter, Niereninsuffizienz, frühes Säuglingsalter oder der Zustand nach Nierentransplantation. In diesen Fällen spricht man von komplizierten HWIs [6, 8, 18]. Einen Hinweis darauf kann manchmal auch der Erreger liefern. Wenn die HWI durch einen anderen Erreger als *E. coli* verursacht wird, liegt häufig ein Risikofaktor, wie z.B. ein VUR vor [7, 16].

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Dissertation werden im Folgenden die für die Dissertation wichtigen Risikofaktoren von HWIs nochmal genauer erläutert.

Vesikoureteraler Reflux (VUR)

Der VUR ist definiert als der „retrograde Fluss von Urin aus der Harnblase in den Ureter“ [19, 20]. Ursache ist eine Fehlentwicklung des Ureters, welcher nicht korrekt in die Blase mündet. Entscheidend sind die intravesikale submuköse Ureterlänge und eine schräge Eintrittsstelle des Ureters in die Blase [21]. Die veränderten anatomischen Verhältnisse an der ureterovesikalen Junction führen zu einer erhöhten Morbidität, da die effektive Entleerung des Harntraktes erschwert und der Transport von Bakterien in den oberen Harntrakt und das Nierenparenchym erleichtert wird [20]. Die anatomischen Verhältnisse bestimmen außerdem den mit dem Reflux assoziierten Grad der Nierenschädigung, welche Parenchymnarben und eine kongenitale Hypoplasie oder Dysplasie beinhalten kann [20, 21]. Das Vorhandensein eines periureteralen Divertikels erhöht zudem das Risiko einer Nierenschädigung und die Notwendigkeit einer operativen Korrektur [21]. Da es sich beim VUR um eine

embryonale Anlagestörung handelt, spielen u.a. auch Veränderungen in der Expression von GDNF (Glial cell line derived neurotrophic factor), das Fehlen von symmetrischen Muskelkontraktionen und einer unidirektionalen Peristaltik des Ureters und eine verminderte Anzahl von interstitiellen Cajal-Zellen an der ureterovesikalen Junktion, eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines VUR [21-23]. Die genetischen Grundlagen des VUR konnten bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Am ehesten ist von einer genetischen Heterogenität auszugehen [21, 24].

Beim VUR werden die folgenden Grade unterschieden:

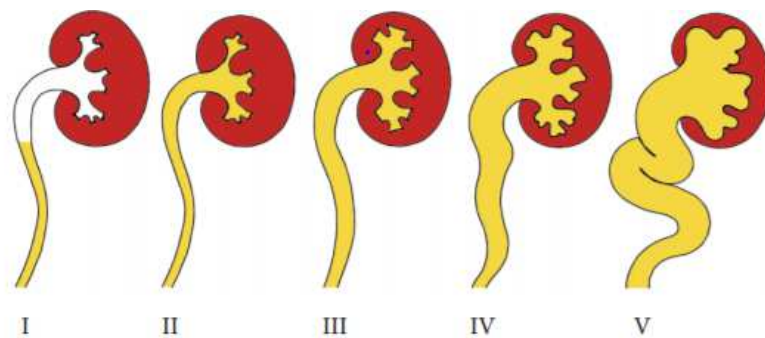


Abbildung 1: Einteilung des VUR in Anlehnung an die Internationale Refluxstudie bei Kindern [1]

Grad	Beschreibung
I	Reflux in Ureter; Pyelon nicht betroffen
II	Reflux in Ureter, Pyelon und Kelchsystem; keine Dilatation; Kelchsystem nicht verplumpt
III	Leichte Dilatation des Ureters und Pyelon; Kelchsystem unverändert oder leicht verplumpt
IV	Mäßige Dilatation des Ureters, Pyelon und Kelchsystem; Fornices verplumpt; Impressionen der Papillen noch erhalten
V	Starke Dilatation des Ureters mit Knickbildung, starke Dilatation des Pyelon und Kelchsystem; Impressionen der Papillen in der Mehrzahl nicht mehr sichtbar

Tabelle 2: Einteilung des VUR nach der Internationalen Refluxstudie bei Kindern [1]

Diese Einteilung korreliert mit dem Grad der Nierenschädigung und der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Refluxmaturation [21]. Je niedriger der Refluxgrad ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Maturation unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung [21, 25, 26]. Die Gradeinteilung stellt außerdem eine Entscheidungshilfe bei der Wahl einer adäquaten Behandlungsoption (konservativ vs. endoskopisch vs. offen-chirurgisch) dar [21].

Obstruktive Uropathien

Eine Obstruktion des Harntraktes beschreibt jeglichen Zustand, bei welchem der Harnabfluss aus dem Nierenbeckenkelchsystem beeinträchtigt ist. Dies führt zu einer Reduktion der Urinflussrate und einem erhöhten Druck im Nierenbecken, was wiederum unbehandelt zu einer potenziellen Gefährdung der Nierenfunktion führt [27-29]. Bei angeborenen obstruktiven Uropathien korrelieren der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Obstruktion mit der abnormalen Nierenentwicklung und dem Verlust der Nierenfunktion. Tritt die Obstruktion während der fetalen Entwicklung auf, beeinträchtigt sie die Entwicklung und das Wachstum der Nieren [27].

Die Obstruktion kann unterschiedlich innerhalb des Harntraktes lokalisiert sein [27]. Die häufigste angeborene obstruktive Harntransportstörung (HTS) stellt die ureteropelvine Stenose dar, die auch als Ureterabgangsstenose bezeichnet wird. Dabei befindet sich die Stenose des Harnleiters proximal am Nierenbeckenausgang intramural, mural oder extramural [30]. Der therapeutische Goldstandard ist neben einem rein abwartenden Verhalten die offen-chirurgisch durchgeführte Pyeloplastik mit Erfolgsraten zwischen 95-97% [27, 31]. Ebenfalls zu den obstruktiven Uropathien gezählt wird der primäre obstruktive Megaureter (POM). Er ist definiert als eine Stenose des distalen Ureters vor der Einmündung in die Blase. Er stellt die zweithäufigste Ursache für eine obstruktive HTS im Säuglingsalter dar [30]. Ursache des POMs ist meist ein adynamisches Segment im distalen Ureter. Histologisch zeigen sich dort Veränderungen in den glatten Muskelzellen und abnorme Kollagenablagerungen [27]. Die schwerwiegendste obstruktive Uropathie ist die posteriore Urethralklappe (UK). Sie tritt nur bei männlichen Säuglingen auf und ist die „häufigste Ursache einer schweren infravesikalen Obstruktion im Kindesalter“ [30]. Die UK ist cha-

rakterisiert durch eine segelartige Membran, die sich vom Verumontanum zur prostatichen Urethra erstreckt. Der genaue Entstehungsmechanismus ist unbekannt [27]. Mögliche Erklärungen sind eine Hypertrophie der urethralen Schleimhautfalten, eine Persistenz der urogenitalen Membran, abnorme Entwicklungen des Wolff- oder Müllergangs oder eine Fusion des Verumontanums oder des posterioren Harnröhrendachepithels [27, 32-34]. Die meisten Patienten mit UK fallen bereits im pränatalen Ultraschall durch eine bilaterale Hydronephrose, eine erweiterte Blase, eine dilatierte posteriore Urethra („keyhole sign“) und eine verdickte Blasenwand auf [27]. Posteriore Urethralklappen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden [27, 35]. Negative Prädiktoren sind eine frühe Diagnosestellung vor dem ersten Lebensjahr, Wachstumsretardierung und ein bilateraler VUR [36].

Kongenitale obstruktive Uropathien können uni- oder bilateral auftreten [27]. Sie entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und nichtgenetischen Faktoren, die noch nicht alle identifiziert worden sind [27, 37-39]. Kongenitale obstruktive Uropathien stellen eine der Hauptursachen für die chronisch terminale Niereninsuffizienz dar und machen zusammen mit der Nierenhypo- und -dysplasie fast die Hälfte aller chronischen Nierenerkrankungen im Kindesalter aus [27].

Neurogene Blase

Unter einer neurogenen Blase versteht man eine Dysfunktion des M. detrusor vesicae, bzw. des M. sphincter vesicae, die entweder auf einem angeborenen Defekt des Nervensystems oder einer erworbenen Verletzung des Nervensystems beruht [40]. Aufgrund der Funktionsstörung kommt es zu hohen Restharmengen und einem hohen Blaseninnendruck, die das Auftreten von HWIs aufgrund einer höheren Persistenz und einer Aszension von Keimen begünstigen [10].

1.2 Antibiotische Dauerprophylaxe

1.2.1 Ziele einer antibiotischen Prophylaxe

Wichtige Ziele einer antibiotischen Prophylaxe sind die Vorbeugung einer Pyelonephritis, damit einhergehend die Reduktion des Rezidivrisikos und folglich die Vermeidung pyelonephritischer Parenchymschäden. Die Nierenfunktion soll erhalten

und die Langzeitfolgen einer chronischen Nierenfunktionsstörung, wie z.B. ein renoparenchymatöser Bluthochdruck reduziert werden [41].

1.2.2 Indikationen für eine antibiotische Prophylaxe

Prinzipiell ist eine antibiotische Prophylaxe immer dann indiziert, wenn ein hohes Rezidiv- und Schädigungsrisiko besteht. Eine der wichtigsten Indikationen für eine antibiotische Langzeitprophylaxe ist der höhergradige primäre VUR. In diesem Sinne erhalten alle Säuglinge mit VUR \geq III. Grades eine antibiotische Dauerprophylaxe im ersten Lebensjahr [8, 10, 42]. Aufgrund der hohen spontanen Rückbildungsrate wird zunächst ein konservatives Vorgehen bevorzugt und auf eine operative Refluxkorrektur im ersten Lebensjahr verzichtet [43, 44]. Mädchen mit höhergradigem VUR (\geq VUR III^o) und positiver Anamnese für Pyelonephritiden erhalten auch über das erste Lebensjahr hinaus eine Prophylaxe, sofern keine operative Refluxkorrektur in Erwägung gezogen wird [10, 42]. Die Prophylaxe bei Mädchen mit persistierendem höhergradigem Reflux wird bis zu einem Alter von 2-3 Jahren empfohlen [21]. Jungen mit höhergradigem VUR hingegen erhalten keine antibiotische Prophylaxe über das erste Lebensjahr hinaus [21]. Die prospektive schwedische Refluxstudie hatte gezeigt, dass eine antibiotische Prophylaxe im Vergleich zu einem rein abwartenden Verhalten in Bezug auf die Rezidivrate von HWIs und das Auftreten von Nierenparenchymdefekten bei Jungen keinen Vorteil bringt [45, 46]. Im Vergleich zu Mädchen ist das Rezidivrisiko bei über einjährigen Jungen so gering, dass der Verzicht auf eine antibiotische Prophylaxe gerechtfertigt ist [10]. In den USA hingegen erhalten die meisten Kinder mit VUR und dadurch bedingten HWIs eine antibiotische Dauerprophylaxe unabhängig vom Refluxgrad [21].

Doch nicht nur der primäre VUR, sondern auch der Verdacht auf einen VUR stellt eine Indikation für eine antibiotische Prophylaxe dar. Aus diesem Grund erhalten Säuglinge nach der ersten Pyelonephritis im ersten Lebensjahr bis zum Ausschluss eines primären VUR mittels MCU eine antibiotische Prophylaxe [5, 8, 11].

Kinder, die an einer obstruktiven Uropathie (Urethralklappe, obstruktiver oder/und refluxiver Megaureter) erkrankt sind, erhalten ebenfalls eine antibiotische Prophylaxe [8]. Säuglinge mit einem hochgradigen POM erhalten diese während der ersten

6-12 Monate [27]. In den meisten Fällen kommt es zu einer spontanen Regression des POM, sodass keine weitere Prophylaxe notwendig ist. Ein konservatives Vorgehen in Form von regelmäßigen Ultraschall- und Urinkontrollen ist in diesen Fällen ausreichend [27]. Säuglinge mit einer posterioren Urethralklappe erhalten ebenfalls eine antibiotische Prophylaxe, da Harnwegsinfektionen bei diesen Patienten das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen [10, 27]. Dabei ist die antibiotische Prophylaxe Teil eines multidisziplinären Therapieansatzes mit dem Ziel, eine normale Nieren- und Blasenfunktion zu erhalten und HWIs vorzubeugen [36].

Eine seltene Indikation für eine Prophylaxe stellen „Kinder mit neurogener oder nicht-neurogener Blasenfunktionsstörung“ [10] und begleitenden Pyelonephritiden, bzw. Patienten mit rezidivierenden fieberhaften HWIs dar. In diesen Fällen sollte die Prophylaxe allerdings zeitlich begrenzt erfolgen und mit weiteren Maßnahmen zur Verbesserung der urodynamischen Verhältnisse kombiniert werden [10]. In vielen Studien wird die Effizienz einer antibiotischen Prophylaxe bei neurogener Blasenentleerungsstörung sogar in Frage gestellt [47]. Wenn neben der neurogenen Blasenentleerungsstörung allerdings noch ein hochgradiger VUR, rezidivierende Pyelonephritiden oder sekundäre Megaureteren bestehen, ist eine zeitlich begrenzte antibiotische Prophylaxe gerechtfertigt [10].

1.2.3 Anforderungen an die Prophylaxe

Antibiotika, die zur HWI-Prophylaxe eingesetzt werden, sollten folgende Anforderungen erfüllen. Zum einen sollte das Antibiotikum gegen die meisten uropathogenen Keime wirksam sein. Dabei sollten allerdings die regionalen Resistenzlagen beachtet werden. Zudem sollte das Antibiotikum ausreichend hoch konzentriert im Urin ausgeschieden werden. Im Gegensatz dazu sollte die systemische Konzentration gering sein, um das Risiko für systemische Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Deshalb sollte, wenn möglich eine „low-dose-Prophylaxe“ durchgeführt werden [7]. Außerdem sollte das Antibiotikum schon im Dünndarm resorbiert werden, um möglichst keinen, bzw. nur einen geringen Einfluss auf die physiologische Darmflora zu haben [41]. Das Antibiotikum sollte zudem für Kinder verfügbar

sein und einen guten Geschmack aufweisen, um die Compliance zu gewährleisten [7, 41].

1.2.4 Mögliche Antibiotika zur Dauerprophylaxe

Im Folgenden werden die wichtigsten Antibiotika vorgestellt. Diese werden in einer „täglichen subtherapeutischen Einmaldosis“ [41] zur Prophylaxe verabreicht, um die physiologische Darmflora möglichst wenig zu beeinflussen. Die Dosis beträgt dabei „ein Drittel bis ein Fünftel der üblichen therapeutischen Tagesdosis“ [41] und wird meist abends eingenommen [41].

1.2.4.1 Orale Cephalosporine

In den vergangenen Jahren wurden vermehrt orale Cephalosporine zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei Säuglingen und Kindern eingesetzt. Gründe dafür waren u.a. die Zulassungsbeschränkungen von Trimethoprim (TMP) und Nitrofurantoin bei Säuglingen ≤ 3 Monaten und die stetig wachsenden Resistenzraten von *E. coli* unter TMP. Dies machte vor allem in solchen Regionen Sinn, in denen die Resistenzrate der Keime gegenüber TMP hoch war [10, 41]. Problematisch ist nun allerdings die Zunahme von Extended spectrum β -lactamase (ESBL)-produzierenden Keimen [48, 49]. Deshalb sollten Cephalosporine nur begrenzt und zurückhaltend als antibakterielle Prophylaxe verwendet werden [10]. Dazu kommen weitere Nachteile wie häufige intestinale Nebenwirkungen und der höhere Preis im Vergleich zu TMP und Nitrofurantoin [41].

1.2.4.2 Trimethoprim

Durch die hohe vaginale und perineale Konzentration von TMP werden vor allem die ortsständigen Enterobakterien in ihrem Wachstum gehemmt, wodurch die bakterielle Besiedelung der Periuethralregion vermindert wird. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit, dem sehr breiten Wirkspektrum und der relativ guten Verträglichkeit wäre TMP eigentlich ein sehr gutes Prophylaktikum. Deswegen wurde es auch viele Jahre lang als Mittel der Wahl für die Behandlung und Prävention von HWIs angesehen [7, 10]. Das Problem heutzutage ist allerdings die stark zunehmende Resistenzentwicklung von TMP gegenüber *E. coli* mit über 20% in vielen

Regionen [50-53]. Zudem ist die Anwendung bei Säuglingen unter 6 Wochen aufgrund unzureichender Erfahrungen nicht zugelassen [8, 41].

1.2.4.3 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin weist eine sehr hohe Urinkonzentration auf und eliminiert somit vor allem ascendierende Keime. Es hat außerdem fast keinen Einfluss auf die intestinale Flora, da es schon im proximalen Dünndarm resorbiert wird [7, 41]. Der große Vorteil von Nitrofurantoin ist allerdings die fast fehlende Resistenzentwicklung gegenüber uropathogenen Keimen. Nitrofurantoin ist gegen zahlreiche uropathogene Keime und auch die meisten multiresistenten gramnegativen Erreger inklusive ESBL und VRE wirksam. Aus diesem Grund gewinnt Nitrofurantoin als antibiotische Prophylaxe wieder zunehmend an Bedeutung [10, 50, 54]. Nachteile einer Behandlung mit Nitrofurantoin sind die unzureichende Wirkung gegenüber *Proteus* und *Serratia* und die sehr kurze Halbwertszeit [41]. Auch wenn es unter Nitrofurantoin bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nur sehr selten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommt, treten doch häufig gastrointestinales Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen auf [10, 55, 56]. Ein weiteres Problem stellt der schlechte Geschmack dar, der häufig mit einer niedrigeren Compliance bei Kindern einhergeht [10]. Bei Niereninsuffizienz und jungen Säuglingen bis zum 3. Lebensmonat ist Nitrofurantoin kontraindiziert [7, 41]. Die Einnahme von Nitrofurantoin sollte außerdem auf eine Dauer von 6 Monaten beschränkt werden [8].

1.2.5 Dauer der Prophylaxe

Über die korrekte Dauer einer antibiotischen Prophylaxe besteht bis heute kein Konsens. Prinzipiell sollte die Prophylaxe solange eingenommen werden, solange ein erhöhtes Rezidivrisiko, bzw. die Gefahr von Nierenparenchymdefekten besteht [41]. Bei Kindern mit VUR kann die Prophylaxe beendet werden, wenn sich kein VUR mehr nachweisen lässt [41]. Über die optimale Dauer der Prophylaxe bei persistierendem VUR existieren kaum prospektiv randomisiert kontrollierte Studien. Allerdings ist davon auszugehen, „dass mit zunehmendem Alter das Risiko neuer pyelonephritischer Narben abnimmt“ [10]. Bei Jungen mit VUR \geq III. Grades ist die Prophylaxe im Gegensatz zu Mädchen nur im ersten Lebensjahr gerechtfertigt. Den-

noch ist die Beendigung einer antibiotischen Prophylaxe eine individuelle Entscheidung, bei der neben Geschlecht und Alter, auch die Dauer des infektionsfreien Intervalls, der Refluxgrad, vorhandene Parenchymdefekte und das Vorliegen von Blasenfunktionsstörungen oder anderer Risikofaktoren berücksichtigt werden [10]. Bei Säuglingen mit POM ist eine antibiotische Dauerprophylaxe für die ersten 6-12 Lebensmonate gerechtfertigt [10, 27, 57]. Säuglinge mit infravesikaler Obstruktion, wie z.B. Patienten mit einer Urethralklappe, sollten mindestens bis zur Beseitigung der Obstruktion, bzw. bis zum fehlenden Nachweis einer szintigraphisch relevanten HTS eine Prophylaxe einnehmen [10, 41]. Kinder mit rezidivierenden symptomatischen HWIs unklarer Genese erhalten eine zeitlich begrenzte antibiotische Dauerprophylaxe für 3-6 Monate [10].

1.2.6 Vor- und Nachteile einer antibiotischen Prophylaxe

Beim Einsatz einer antibiotischen Dauerprophylaxe sind die Vor- und Nachteile einer Prophylaxe kritisch abzuwägen. Zu den Vorteilen zählen die Reduktion des Infektionsrisikos und der Rezidivrate und damit einhergehend die Risikoreduktion von Nierenparenchymdefekten [45, 46, 58, 59]. Letztere wird allerdings in einigen Studien angezweifelt [10, 60]. Neben den Vorteilen gibt es auch Nachteile, die bedacht werden müssen. Der bedeutendste Nachteil ist die zunehmende Resistenzentwicklung uropathogener Keime bedingt durch den großzügigen Einsatz von Antibiotika [10, 50, 61, 62]. Demnach erhöht eine antibiotische Prophylaxe bei Kindern mit VUR das Multiresistenzrisiko um das 6,4-Fache [61]. Ein weiteres Problem beim Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe ist die mögliche Vernachlässigung kausaler Ansätze zur Verminderung des Rezidivrisikos von HWIs [10]. Ein weiterer Nachteil sind die unerwünschten Nebenwirkungen, die unter den Antibiotika auftreten können, wie u.a. die negativen Auswirkungen auf das intestinale Mikrobiom [8, 41]. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist die mangelnde Akzeptanz einer medikamentösen Behandlung von Seiten der Eltern, bzw. des Kindes, die den Erfolg einer antibiotischen Prophylaxe einschränken [7, 63].

1.3 Durchbruchsinfektion

1.3.1 Definition

Als Durchbruchsinfektion wird eine HWI bezeichnet, die unter adäquater antibakterieller Infektionsprophylaxe durch resistente Erreger entsteht. Davon abzugrenzen ist eine HWI, die sich aufgrund von mangelnder Compliance unter antibiotischer Prophylaxe ereignet. In diesem Fall ist der scheinbare Durchbruchserreger auf die eingenommene Prophylaxe sensibel [10, 41]. Deshalb ist es wichtig bei Verdacht auf eine Durchbruchsinfektion auch immer die antimikrobielle Aktivität im Urin zu untersuchen, um eine tatsächliche Medikamenteneinnahme zu überprüfen [41].

1.3.2 Ursachen

Eine wichtige Ursache für das Auftreten von Durchbruchsinfektionen ist die zunehmende Resistenzentwicklung unter den einzelnen Antibiotika [48-51, 53, 62]. Weitere wichtige Ursachen stellen funktionelle oder anatomische Blasenentleerungsstörungen dar, die zu einer Urinstase und hohen Restharmengen nach der Miktion führen. In diesen Fällen ist eine antibiotische Prophylaxe nur begrenzt wirksam, da ein perfektes Milieu für das Wachstum von Bakterien geschaffen wird. Diesem kann auch eine Prophylaxe nicht vollständig entgegenwirken [41].

1.3.3 Typische Erreger und ihre Behandlung

Zu den typischen Erregern einer Durchbruchsinfektion unter TMP zählt der TMP-resistente *E. coli*. Deshalb sollte bei einer Durchbruchsinfektion unter TMP bis zum Erhalt des Antibiogramms eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Cephalosporinen erfolgen. Danach kann die Antibiose entsprechend des Antibiogramms umgestellt werden [8]. Unter Nitrofurantoin-Prophylaxe treten häufig Infektionen mit Pseudomonaden, Klebsiellen oder *Proteus mirabilis* auf. Aus diesem Grund sollte bei Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin zunächst eine kalkulierte Therapie mit Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam begonnen werden [8]. Bei Durchbruchsinfektionen unter Cephalosporinen ist mit *Proteus mirabilis*, Klebsiellen oder Enterokokken zu rechnen. In diesen Fällen sollte eine kalkulierte Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure erfolgen. Wenn außerdem Pseudomonaden vermutet werden,

sollte eine kalkulierte Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim oder Ciprofloxacin begonnen werden. Bei allen Durchbruchsinfektionen sollte allerdings vor der kalkulierten Therapie eine mikrobiologische Urindiagnostik inklusive Antibiogramm durchgeführt werden. Dies ist wichtig, um Aussagen über den Durchbruchserreger treffen zu können und die Antibiose entsprechend dem Antibiogramm gezielt anzupassen [10, 41].

1.4 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

Die Effektivität einer antibiotischen Dauerprophylaxe bei Kindern mit HTS ist seit vielen Jahren ein kontrovers diskutiertes Thema. Die zwischen 2006 und 2008 von Garin et al., Roussey-Kesler et al., Pennesi et al. und Montini et al. veröffentlichten prospektiven Studien über die antibiotische Dauerprophylaxe bei Kindern mit VUR zeigten keinen signifikanten Einfluss einer antibiotischen Prophylaxe auf die Rezidivrate und das Risiko von Parenchymdefekten [64-68]. Dies führte zu zunehmenden Zweifeln bezüglich der Effektivität einer niedrig dosierten Prophylaxe [10]. Dies änderte sich allerdings, als die Ergebnisse von drei großen multizentrischen, prospektiven Studien zwischen 2010 und 2014 publiziert wurden, in denen ein positiver Einfluss der Prophylaxe gezeigt werden konnte [45, 46, 58, 60]. Ein eindeutiger Konsens über die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe ist allerdings bis heute nicht erzielt.

1.5 Fragestellungen

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit dem Thema der antibiotischen Dauerprophylaxe sowie der Durchbruchsinfektionen bei Kindern mit Harntransportstörung (HTS). Hierbei werden die folgenden Fragen diskutiert:

1. Wie häufig treten Durchbruchsinfektionen bei Patienten unter antibiotischer Dauerprophylaxe auf?
2. Wie hoch ist die Durchbruchsinfektionsrate bei verschiedenen Grunderkrankungen?
3. Unter welchem Antibiotikum treten die wenigsten/meisten Durchbruchsinfektionen auf?
4. Wie ist die Resistenzlage der Erreger bei den Durchbruchsinfektionen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Es wurden retrospektiv die Daten von 393 Patienten über einen Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2015 in der Abteilung für Pädiatrische Nephrologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München erfasst. Die Auswahl der Patienten erfolgte dabei anhand von DRG-Codes. In die Analyse wurden Patienten einbezogen, die entweder eine antibiotische Dauerprophylaxe vor einer geplanten Untersuchung (Röntgen-MCU, MAG-3-Szintigraphie) erhielten oder diese aufgrund von rezidivierenden Harnwegsinfektionen oder neurogener Blasenentleerungsstörung, obstruktiver Uropathie oder VUR einnahmen. Anschließend wurde untersucht, bei welchen Patienten sich unter der Prophylaxe eine, bzw. mehrere Durchbruchsinfektionen ereigneten. Eine HWI unter antibiotischer Dauerprophylaxe wurde dann als Durchbruchsinfektion gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

Kriterien für das Vorliegen einer Durchbruchsinfektion
1. Prophylaxe regelmäßig eingenommen
2. klinische Symptome einer HWI (z.B. Dysurie, Fieber, Flankenschmerz, Übelkeit oder Erbrechen)
3. erhöhte Entzündungsparameter im Blut (CRP, Leukozytose)
4. Leukozyturie
5. positive Urinkultur
6. Antibiogramm mit Resistenz gegenüber der eingenommenen Dauerprophylaxe

Tabelle 3: Kriterien einer Durchbruchsinfektion

Die Urinbefunde wurden dazu aus dem Klinik-internen bakteriologischen Labor des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals, bzw. wenn fehlend, aus den bakteriologischen Labors auswärtiger Kliniken, bzw. Kinderarztpraxen eingeholt. Um Aussagen über die Compliance der Patienten treffen zu können, wurden neben den Angaben in der Anamnese die Befunde des Hemmstofftests der einzelnen Durchbruchsinfektionen ausgewertet. Folgende Parameter wurden in Hinblick auf die Antibiotikaprophylaxe

erhoben: Geschlecht des Patienten, Haupt- und Nebendiagnosen des Patienten, Beginn und Ende der Prophylaxe, verwendetes Antibiotikum und die entsprechende Dosierung, eventuelle Antibiotikawechsel und die entsprechenden Gründe für den Wechsel. Wichtige Parameter für die Datenerhebung bezüglich der sogenannten Durchbruchinfektionen waren Zeitpunkt und klinische Symptomatik der Durchbruchinfektion, Compliance in Bezug auf die Prophylaxe und Risikofaktoren des Patienten. Bezüglich der Infektion wurden die Körpertemperatur und Laborbefunde im Blut (CRP, Leukozyten, Kreatinin) und im Urin (Leukozyten, Nitrit, pH; Urinkultur, Keimzahl, Antibiogramm, Hemmstofftest) erfasst. Die Daten wurden anonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen und ausgewertet.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels GraphPad Prism 7 sowie Excel. Für die Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert und Median, sowie Absolutzahlen verwendet. Um zwei unabhängige Patientengruppen hinsichtlich verschiedener qualitativer Merkmale miteinander zu vergleichen, wurde der eindimensionale, bzw. zweidimensionale Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bzw. der exakte Test nach Fisher angewandt. Als statistisch hochsignifikant wurde dabei eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$, als statistisch signifikant eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p > 0,01$ bis $p \leq 0,05$ und als statistisch grenzwertig signifikant eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p > 0,05$ bis $p \leq 0,10$ gewertet.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse zum Thema „Antibiotische Dauerprophylaxe und Durchbruchinfektionen bei Kindern mit HTS“ dargestellt. Dabei wurden neben dem gesamten Patientenkollektiv auch die Patientengruppe ≤ 1 Jahr (Säuglinge) und die Patientengruppe > 1 Jahr separat ausgewertet. Anschließend erfolgte in diesen Fällen ein Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen.

3.1 Antibiotikaprophylaxe

3.1.1 Altersverteilung der Patienten

Von den insgesamt 393 Patienten im Alter von 0-18 Jahren, die in den letzten fünf Jahren (2011-2015) eine antibiotische Dauerprophylaxe erhalten haben, waren 231 Patienten ≤ 1 Jahr alt (59%), 62 Patienten zwischen > 1 und < 3 Jahren alt (16%), 46 Patienten zwischen 3 und < 6 Jahren alt (12%) und 49 Patienten ≥ 6 Jahre alt (12%). Daraus ergab sich ein mittleres Alter von 26,6 Monaten (2,2 Jahre) bei einem Median von neun Monaten (0,8 Jahre). Mit insgesamt 59% waren über die Hälfte der Patienten Säuglinge (Abbildung 2).

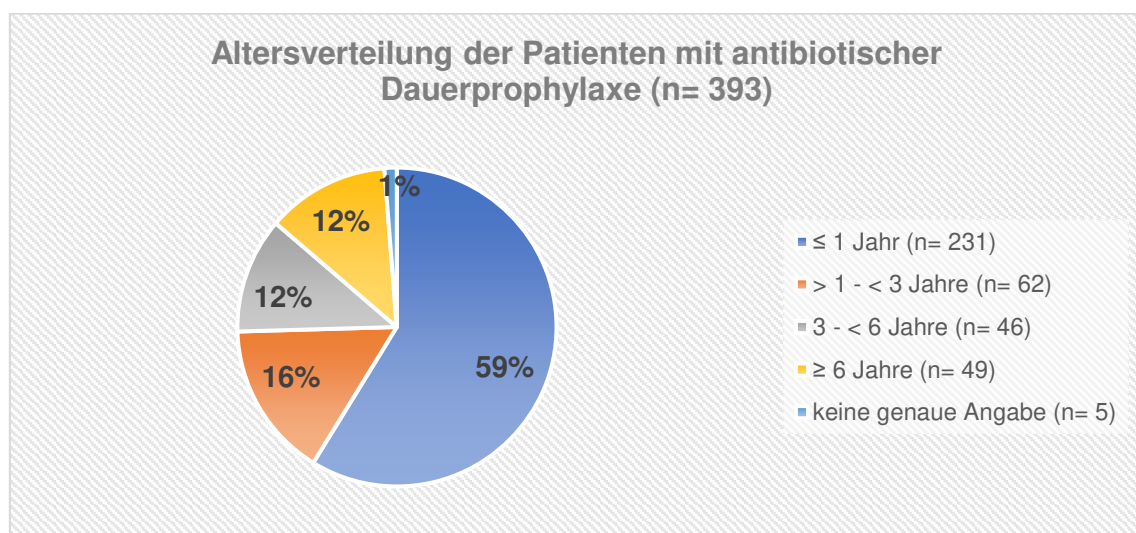


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe

3.1.2 Geschlechterverteilung der Patienten

Von den insgesamt 393 Patienten im Alter von 0-18 Jahren, die eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, waren 232 Patienten weiblich (59%) und 161 Patienten männlich (41%). Damit erhielten insgesamt mehr Mädchen als Jungen eine antibiotische Dauerprophylaxe (Abbildung 3).

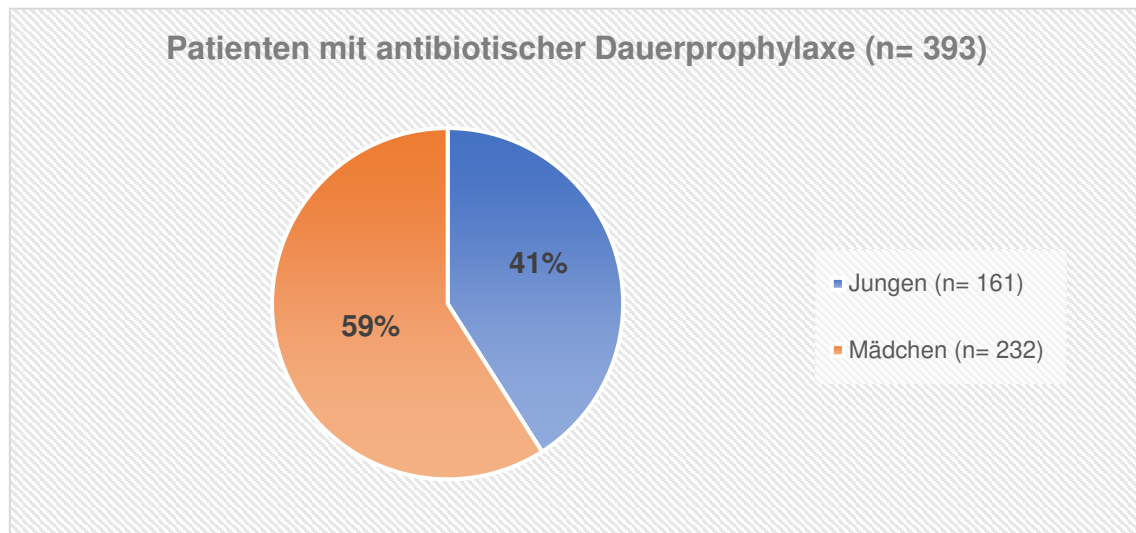


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Patienten mit DP

In der Gruppe der Säuglinge waren 109 der insgesamt 231 Patienten, die eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, weiblich (47%) und 122 Patienten männlich (53%). Von den insgesamt 162 Patienten, die älter als ein Jahr waren, waren 123 Patienten (76%) weiblich und 39 Patienten (24%) männlich. Somit ergab sich zwischen den beiden Patientengruppen ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung Mädchen/Jungen ($p < 0,01$). Demnach erhielten im ersten Lebensjahr mehr Jungen als Mädchen eine Dauerprophylaxe, während nach dem ersten Lebensjahr deutlich mehr Mädchen als Jungen eine antibiotische Prophylaxe bekamen. Abbildung 4 fasst die Geschlechterverteilung der Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe für die einzelnen Patientengruppen zusammen.

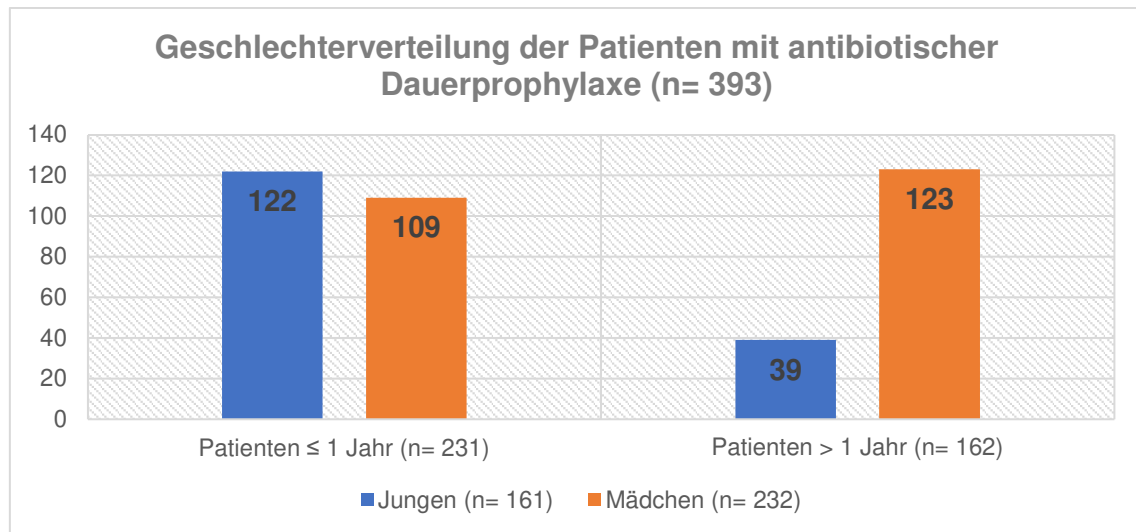


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Patienten mit antibiotischer Prophylaxe

3.1.3 Grunderkrankung der Patienten

Von den insgesamt 393 Patienten im Alter von 0-18 Jahren, die eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, hatten neun Patienten zwei Hauptdiagnosen, die beide eine relevante Indikation für eine antibiotische Dauerprophylaxe darstellten und nicht priorisiert werden konnten. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 402 Indikationen (Abbildung 5). Die meisten Patienten (158 Patienten (39%)) erhielten aus diagnostischen Gründen, d.h. bis zum Ausschluss eines VUR, bzw. einer obstruktiven Uropathie eine antibiotische Dauerprophylaxe (Abbildung 5). 135 Patienten nahmen aufgrund eines primären VUR eine antibiotische Dauerprophylaxe ein (34%), wovon wiederum 31 Patienten eine Refluxnephropathie hatten. Eine Refluxnephropathie wurde dabei durch folgende Kriterien definiert: eingeschränkte Partialfunktion der Niere in der MAG3-Szintigraphie (Partialfunktion < 45%), Nierendysplasie oder Nierenzysten. Somit stellte der VUR die zweithäufigste Indikation für eine antibiotische Dauerprophylaxe im gesamten Patientenkollektiv dar (Abbildung 5). 45 Patienten (11%) wurde aufgrund einer obstruktiven Uropathie eine Antibiotikaprophylaxe verschrieben. Dabei hatten 26 Patienten (58%) einen POM und sechs Patienten (13%) eine posteriore Urethralklappe, welche trotz sekundärem VUR nur zur Gruppe der obstruktiven Uropathien gezählt wurde. Weitere 11 Patienten (24%) nahmen aufgrund einer Ureterabgangsstenose eine antibiotische Dauerprophylaxe ein. Von diesen 11 Patienten hatten drei Patienten zusätzlich einen

höhergradigen VUR, der in der Gruppe „primärer VUR“ erfasst wurde. Zwei Patienten (5%) litten an einer Nephrolithiasis und erhielten eine antibiotische Dauerprophylaxe, um weiteren HWIs vorzubeugen (Abbildung 5). Weitere Erkrankungen, aufgrund derer eine antibiotische Dauerprophylaxe eingenommen wurde, waren die neurogene Blasenentleerungsstörung mit 16 Patienten (4%) und rezidivierende HWIs mit 48 Patienten (12%) (Abbildung 5).

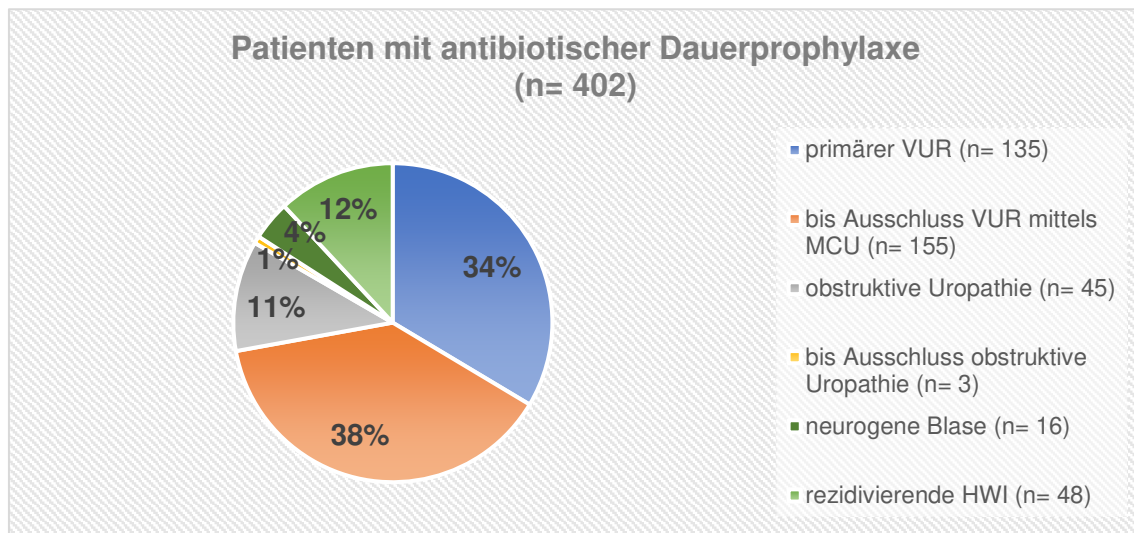


Abbildung 5: Indikationen für eine DP

Von den insgesamt 231 Säuglingen, die eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, hatten vier Patienten zwei Hauptdiagnosen, die beide eine relevante Indikation für eine antibiotische Dauerprophylaxe darstellten und nicht priorisiert werden konnten. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 235 Indikationen in der Altersgruppe ≤ 1 Jahr. 53% der Säuglinge und damit die größte Gruppe erhielten aus diagnostischen Gründen, d.h. bis zum Ausschluss eines VUR mittels MCU, bzw. bis zum Ausschluss einer obstruktiven Uropathie eine antibiotische Dauerprophylaxe (Abbildung 6). Weitere 64 Säuglinge (27%) erhielten aufgrund eines VUR eine antibiotische Dauerprophylaxe, womit dieser die zweithäufigste Ursache für eine antibiotische Dauerprophylaxe bei Säuglingen darstellte. Von den insgesamt 64 Säuglingen, die aufgrund eines primären Refluxes eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, wiesen 15 Patienten (23%) eine Refluxnephropathie auf (Abbildung 6). 35 Säuglinge (15%) nahmen aufgrund einer obstruktiven Uropathie eine antibiotische Dauerprophylaxe ein, womit diese nach dem VUR die dritthäufigste Indikation für

eine antibiotische Dauerprophylaxe bei Säuglingen darstellte. In dieser Gruppe waren 22 Patienten (63%) mit POM, vier Patienten (11%) mit einer posterioren Urethralklappe sowie neun Patienten (26%) mit einer Ureterabgangsstenose. Von diesen neun Patienten hatten zwei Patienten zusätzlich einen höhergradigen VUR (Abbildung 6). Des Weiteren wurde drei Säuglingen (1%) wegen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung sowie zehn Säuglingen (4%) aufgrund rezidivierender HWIs eine antibiotische Dauerprophylaxe verschrieben (Abbildung 6).

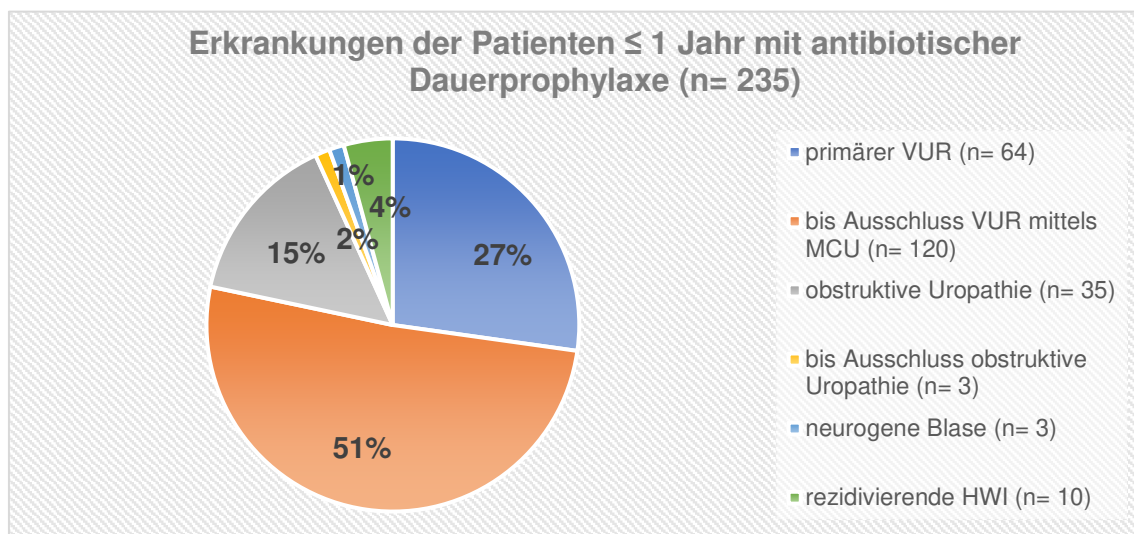


Abbildung 6: Indikationen für eine DP im ersten Lebensjahr

Von den insgesamt 162 Patienten, die älter als ein Jahr waren, hatten fünf Patienten zwei Hauptdiagnosen, die beide eine relevante Indikation für eine antibiotische Prophylaxe darstellten. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 167 Indikationen. Anders als bei den Säuglingen stellte in der Patientengruppe > 1 Jahr der VUR mit 42% die Hauptindikation für eine antibiotische Dauerprophylaxe dar (Abbildung 7). Die zweithäufigste Ursache einer Dauerprophylaxe nach dem ersten Lebensjahr waren rezidivierende HWIs mit 23%, gefolgt von den Patienten, die aus diagnostischen Gründen eine antibiotische Prophylaxe einnahmen (21%). Weitere 8% nahmen aufgrund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung und 6% aufgrund einer obstruktiven Uropathie eine Dauerprophylaxe ein (Abbildung 7).

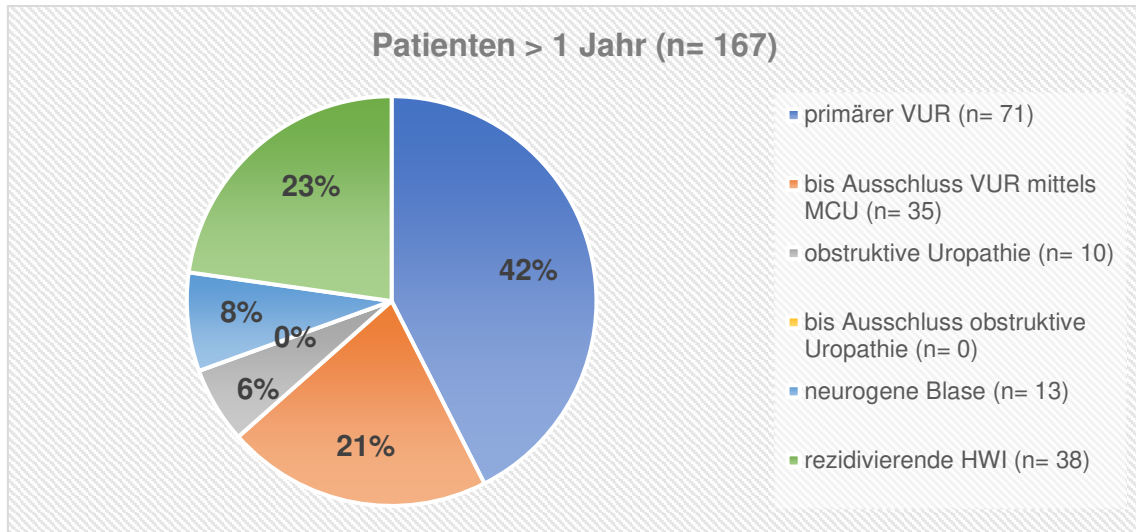


Abbildung 7: Indikationen für eine DP nach dem ersten Lebensjahr

Zwischen den Altersgruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Erkrankungen ($p < 0,01$; Abbildung 8). Dabei zeigte sich der deutlichste Unterschied in der "Diagnostik"-Gruppe, in welcher die Einnahme der Prophylaxe hauptsächlich innerhalb des ersten Lebensjahres erfolgte. Die Einnahme einer Prophylaxe aufgrund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung ($p < 0,01$) und rezidivierenden HWIs ($p < 0,01$) war eher mit einem Alter > 1 Jahr assoziiert, während die Einnahme einer Prophylaxe aufgrund einer obstruktiven Uropathie ($p < 0,01$) eher bei Patienten ≤ 1 Jahr erfolgte. Die Einnahme einer antibiotischen Prophylaxe aufgrund eines VUR erfolgte signifikant häufiger bei den > 1 -Jährigen als bei den ≤ 1 -Jährigen ($p < 0,01$; Abbildung 8).

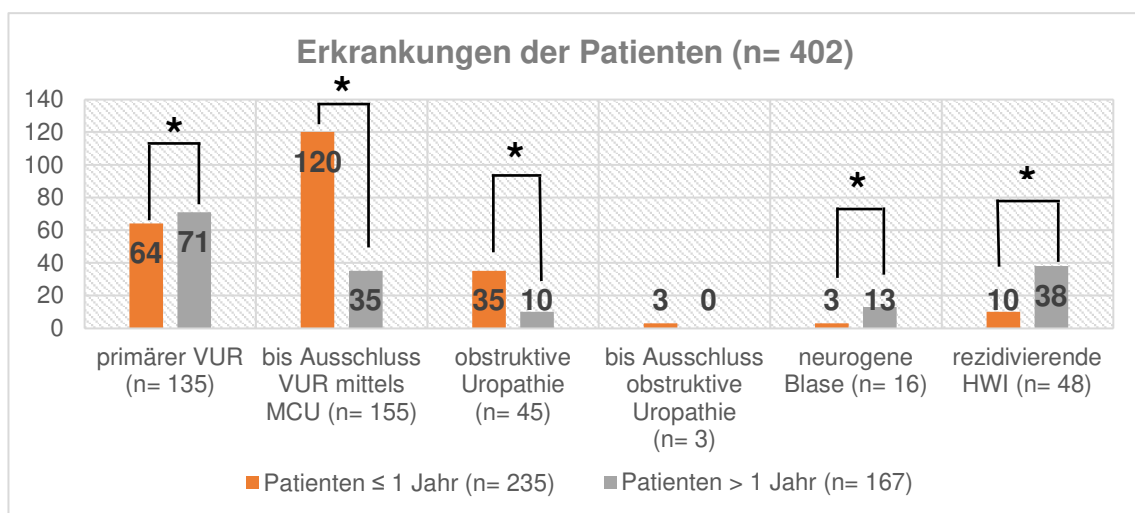


Abbildung 8: Häufigkeit der Grunderkrankungen in den beiden Altersgruppen

3.1.4 Verwendete Antibiotika als Dauerprophylaxe

Zwischen 2011-2015 wurden den Patienten im Alter von 0-18 Jahren 518-mal Antibiotika als Dauerprophylaxe verschrieben. Davon wurden 303-mal (59%) Cephalosporine, 134-mal (26%) Nitrofurantoin und 57-mal (11%) Trimethoprim, bzw. Cotrimoxazol eingenommen (Abbildung 9). Als Cephalosporine erhielten die Patienten Cefaclor und Cephalexin als Cephalosporine der 1. Generation, Cefuroxim als Cephalosporin der 2. Generation und Cefixim, Cefpodoxim und Cefitibuten als Cephalosporine der 3. Generation. Weitere 11 Patienten (2%) bekamen Amoxicillin, zehn Patienten (2%) ein Fluorchinolone, in diesem Fall Ciprofloxacin oder Moxifloxacin, und ein weiterer Patient Fosfomycin. Bei zwei Antibiotika konnten leider keine genauen Angaben gemacht werden. Wie Abbildung 9 zeigt, wurden die Cephalosporine damit im Patientenkollektiv am häufigsten als antibiotische Dauerprophylaxe eingesetzt, gefolgt von Nitrofurantoin und Trimethoprim, bzw. Cotrimoxazol.

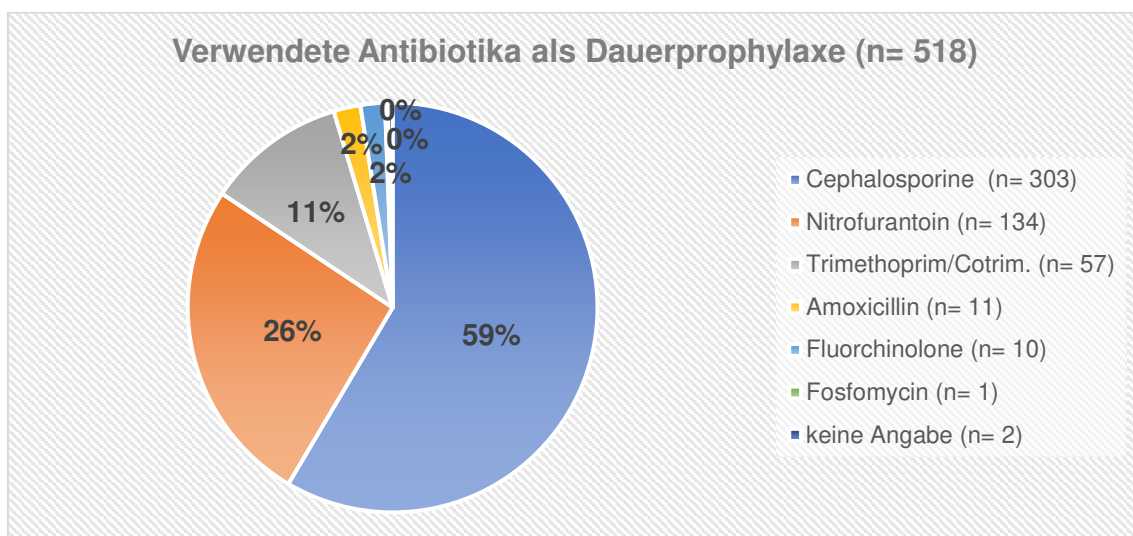


Abbildung 9: Verwendete Antibiotika als DP im gesamten Patientenkollektiv

Hinsichtlich der Verteilung der Antibiotika zwischen den beiden Patientengruppen zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$; Abbildung 10). Demnach wurden bei den Patienten ≤ 1 Jahr am häufigsten Cephalosporine (72%) als Prophylaxe eingesetzt, gefolgt von Nitrofurantoin (14%) und Trimethoprim (10%). Bei den Patienten > 1 Jahr hingegen wurde fast gleich häufig ein Cephalosporin, bzw. Nitrofurantoin verschrieben. Im Verhältnis wurde also mehr Nitrofurantoin an > 1 -Jährige verschrieben, während Cephalosporine eher Säuglingen rezeptiert wurden.

Dennoch überraschte der hohe Anteil an Cephalosporinen, der noch nach dem ersten Lebensjahr eingenommen wurde. Die Vergabe von Trimethoprim, Amoxicillin und Fluorchinolonen war hingegen nur unwesentlich verschieden zwischen den beiden Patientengruppen (Abbildung 10).

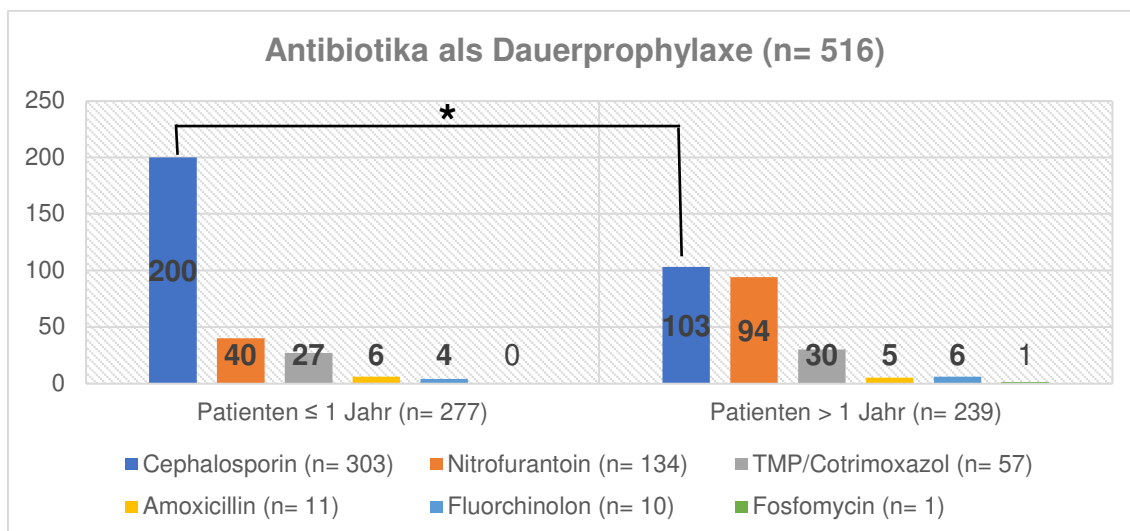


Abbildung 10: Verwendete Antibiotika als DP in den einzelnen Patientengruppen

3.1.5 Häufigkeit und Gründe des Antibiotikawechsels

Insgesamt wurde bei 56 Patienten im Alter von 0-18 Jahren die antibiotische Dauerprophylaxe gewechselt. Bei der Mehrheit der Patienten wurde sie dabei aufgrund von Durchbruchinfektionen gewechselt (49 von 56 Patienten (87%)). Bei weiteren sechs Patienten (11%) wurde die Antibiose aufgrund von Unverträglichkeiten, in Form von schleimigen Durchfällen (ein Patient), Erbrechen (zwei Patienten), Übelkeit (ein Patient) und Exanthem (zwei Patienten) geändert. Bei einem Patienten (2%) wurde die Prophylaxe beim Kinderarzt (KiA) geändert, wodurch der genaue Grund nicht ersichtlich war (Abbildung 11).

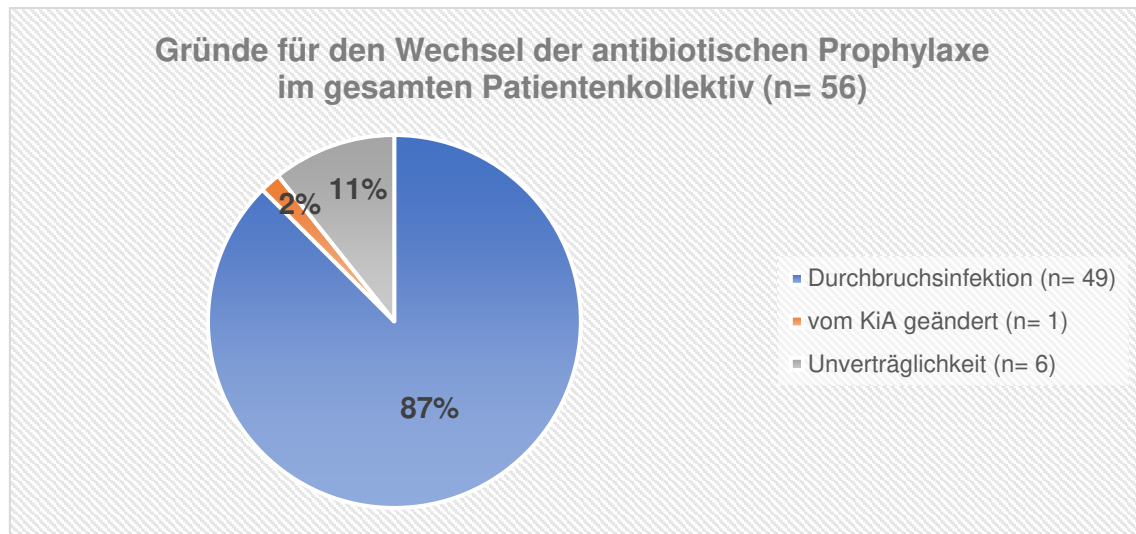


Abbildung 11: Gründe für einen AB-Wechsel im gesamten Patientenkollektiv

Hinsichtlich der Gründe für das Wechseln der Antibiose ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ($p= 0,45$). So wurde in beiden Gruppen die Dauerprophylaxe in den meisten Fällen aufgrund von Durchbruchinfektionen gewechselt (Abbildung 12).

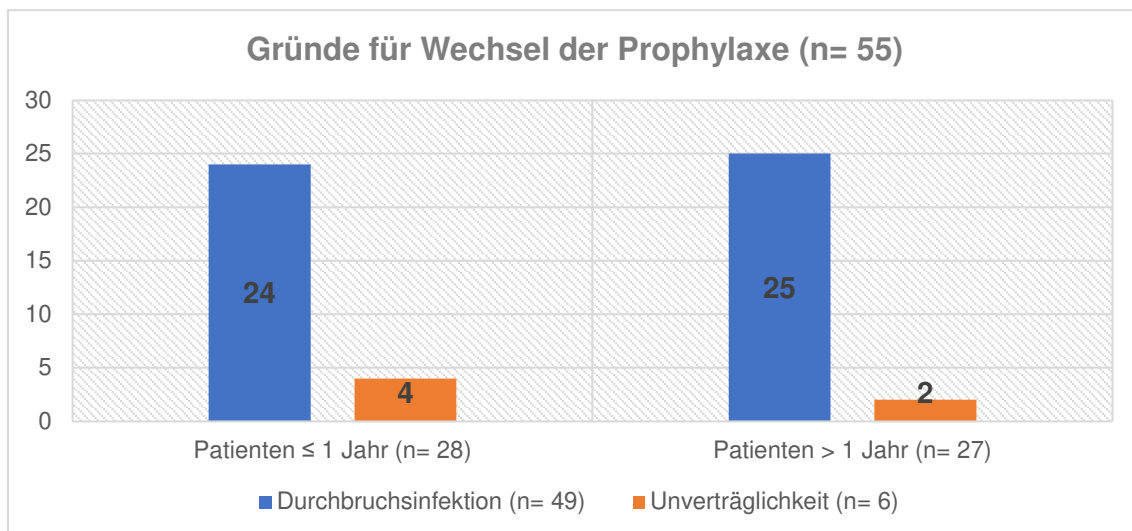


Abbildung 12: Gründe für einen Antibiotikawechsel in den beiden Patientengruppen

Die Prophylaxe wurde nach 70 von insgesamt 136 Durchbruchinfektionen (51%) entsprechend dem Antibiogramm geändert. Nach 50 von 136 Durchbruchinfektionen (37%) wurde die Prophylaxe nicht geändert und nach weiteren 16 von 136 Durchbruchinfektionen (12%) wurde die Prophylaxe abgesetzt (Abbildung 13).

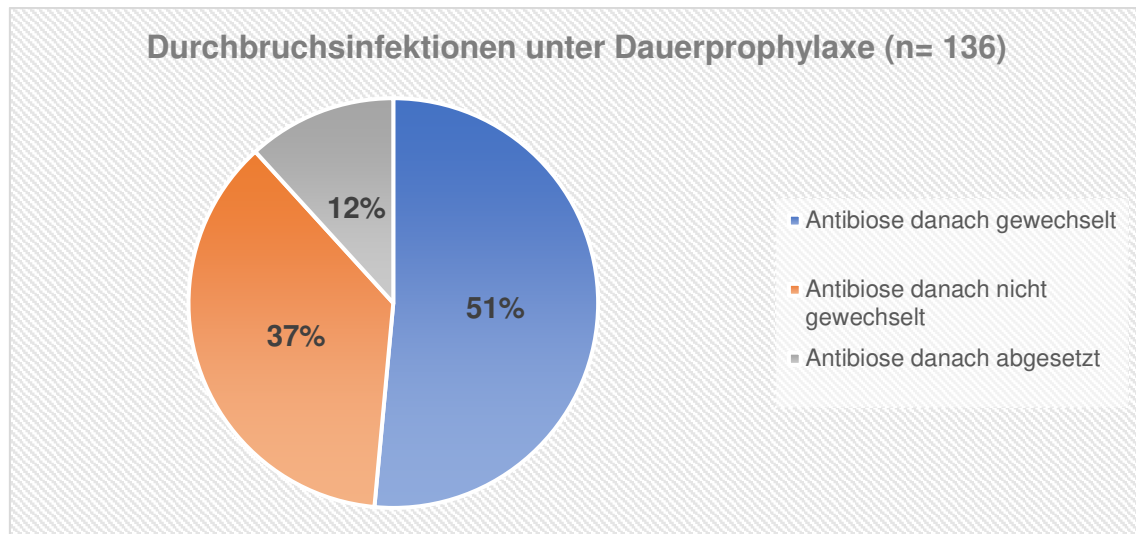


Abbildung 13: Vorgehen nach einer Durchbruchsinfektion

In den 50 Fällen, in denen die Prophylaxe nach einer Durchbruchsinfektion nicht geändert wurde, stand meistens keine orale Alternative zur Verfügung (20 von 50 (40%)). Bei 11 von 50 Durchbruchsinfektionen (22%) war der Durchbruchserreger auf die eingenommene Prophylaxe sensibel. In acht von den 50 Fällen (16%) war kein Keimnachweis erfolgt und bei vier von 50 Durchbruchsinfektionen (8%) ereignete sich die Durchbruchsinfektion durch eine Mischflora (Abbildung 14).

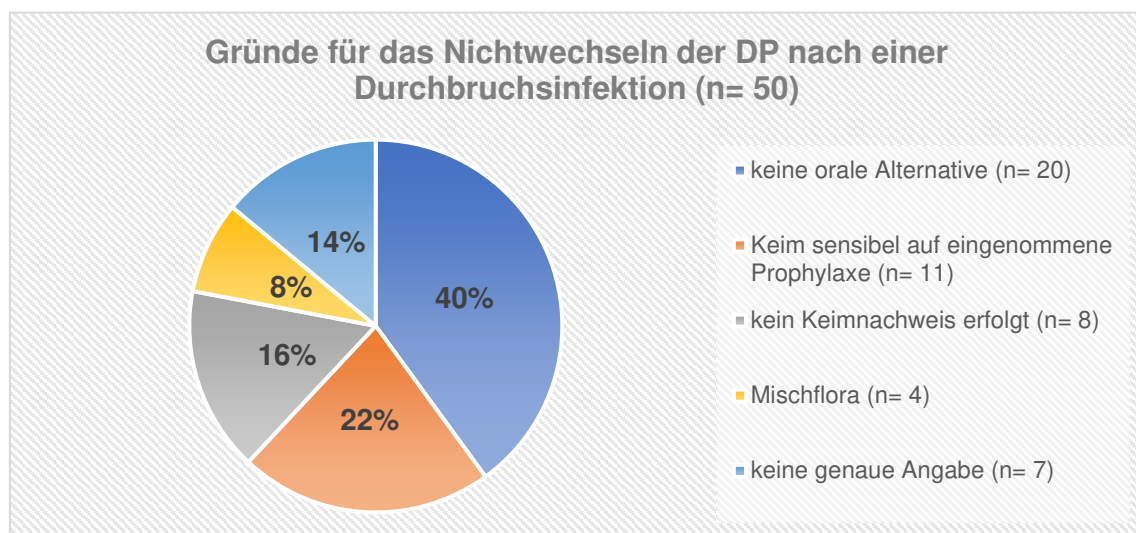


Abbildung 14: Gründe für das Nichtwechseln der Antibiose nach einer DI

Hinsichtlich des Vorgehens nach einer Durchbruchsinfektion zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p < 0,05$). Demnach war der Anteil an Patienten, bei denen die Antibiose nach der Durchbruchsinfektion

nicht gewechselt wurde, in der Gruppe der älter als 1-Jährigen deutlich größer als in der Gruppe der Säuglinge (Abbildung 15).

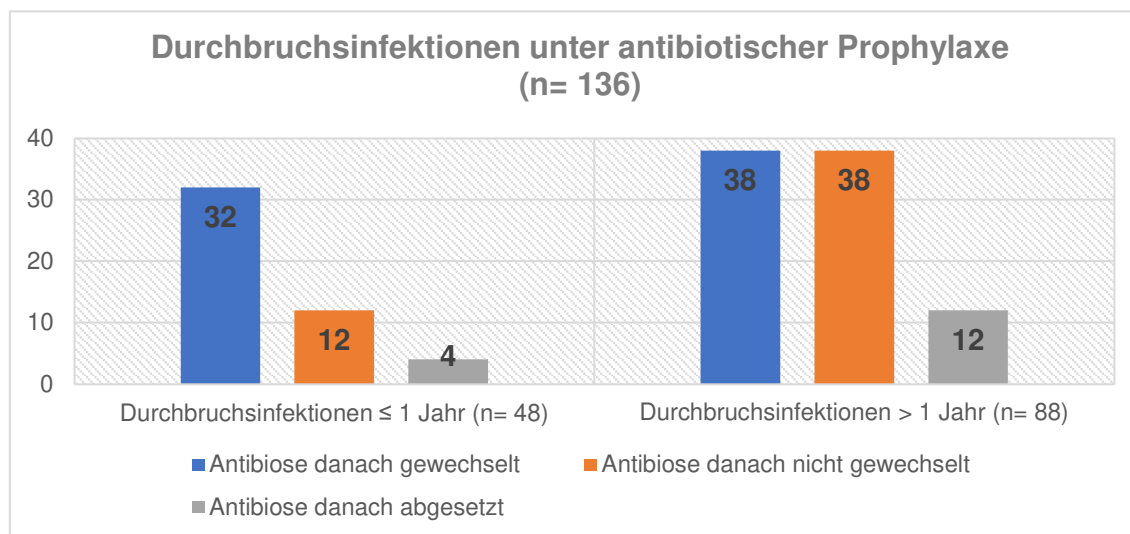


Abbildung 15: Vorgehen nach einer Durchbruchsinfektion in den einzelnen Patientengruppen

Das Fehlen einer oralen Alternative stellte in beiden Gruppen den häufigsten Grund für das Nichtwechseln der Antibiose dar (Abbildung 16).

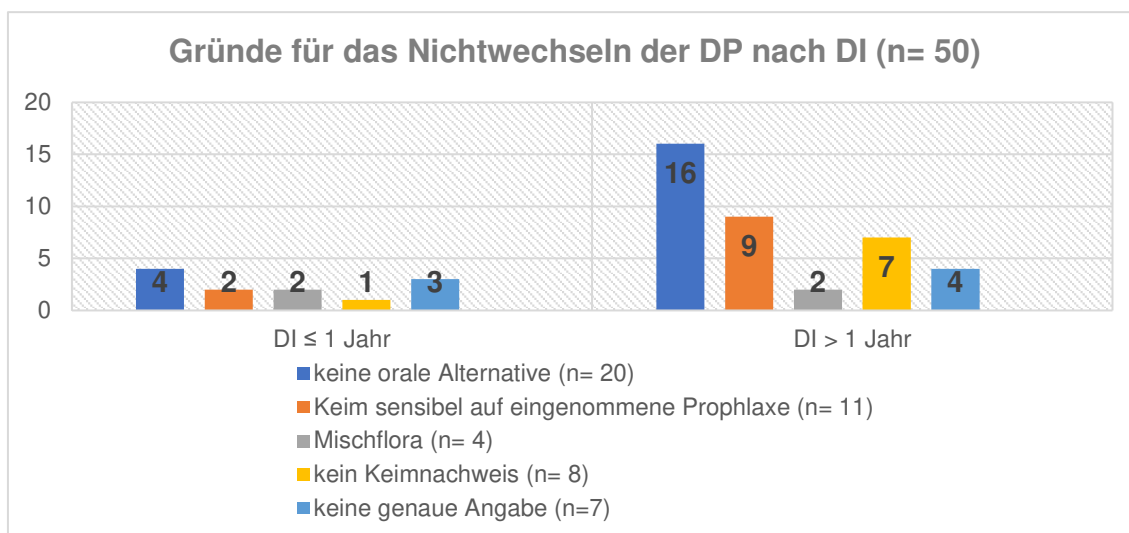


Abbildung 16: Gründe für das Nichtwechseln der Antibiose in den einzelnen Patientengruppen

3.1.6 Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe

Um Aussagen über die Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe treffen zu können, wurden die Patienten untersucht, bei denen Beginn und Ende der Prophylaxe bekannt waren (285/393 Patienten). Von 285 Patienten nahmen 118 (41%) die

Prophylaxe bis zur Diagnostik mittels Röntgen-MCU ein. Weitere 106 Patienten (37%) erhielten für weniger als ein Jahr eine antibiotische Prophylaxe, und 61 Patienten (22%) erhielten länger als ein Jahr eine antibiotische Prophylaxe. Somit wurde der Mehrheit der Patienten (78%) eine antibiotische Prophylaxe für ≤ 1 Jahr verschrieben (Abbildung 17).

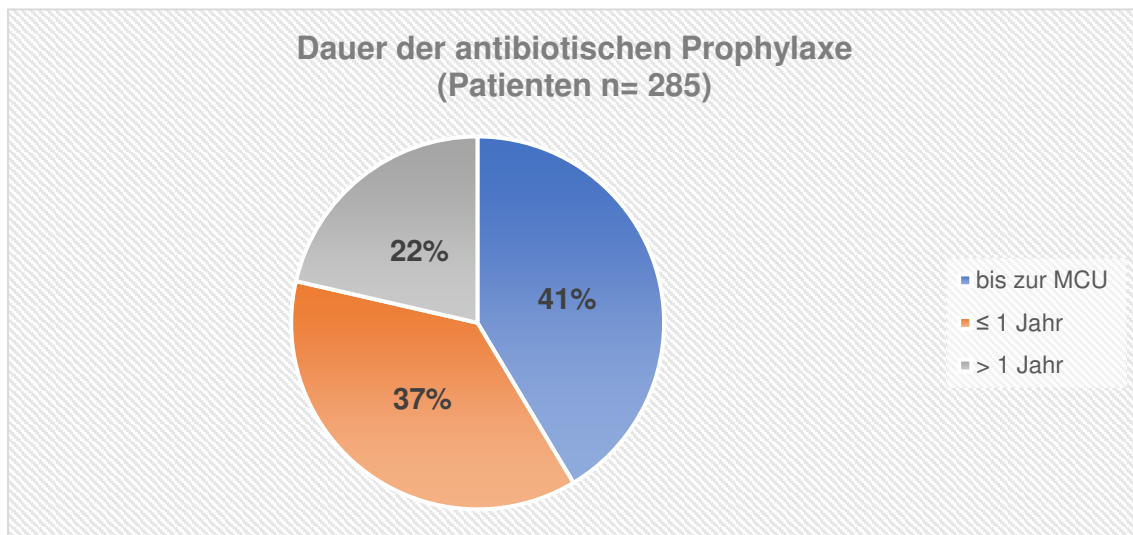


Abbildung 17: Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe

Einnahmedauer der Prophylaxe und Auftreten einer Durchbruchinfektion

Zwischen den Patienten mit Prophylaxe ≤ 1 Jahr und den Patienten mit Prophylaxe länger als ein Jahr zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$) in der Durchbruchinfektionsrate. In der Gruppe mit Einnahmedauer ≤ 1 Jahr ereigneten sich nur bei 23 Patienten (10%) eine, bzw. mehrere Durchbruchinfektionen. Bei den Patienten, die länger als ein Jahr eine antibiotische Dauerprophylaxe einnahmen, ereignete sich bei 28 von 61 Patienten (46%) und somit bei fast der Hälfte der Patienten eine Durchbruchinfektion. Folglich ging eine höhere Rate an Durchbruchinfektionen mit einer längeren Einnahme der Prophylaxe einher (Abbildung 18). Allerdings ist zu beachten, dass in der Patientengruppe mit Einnahmedauer ≤ 1 Jahr etwa die Hälfte der Patienten die Prophylaxe nur bis zur MCU einnahm und somit keinen höhergradigen VUR, bzw. Obstruktion und kein erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen aufwies.

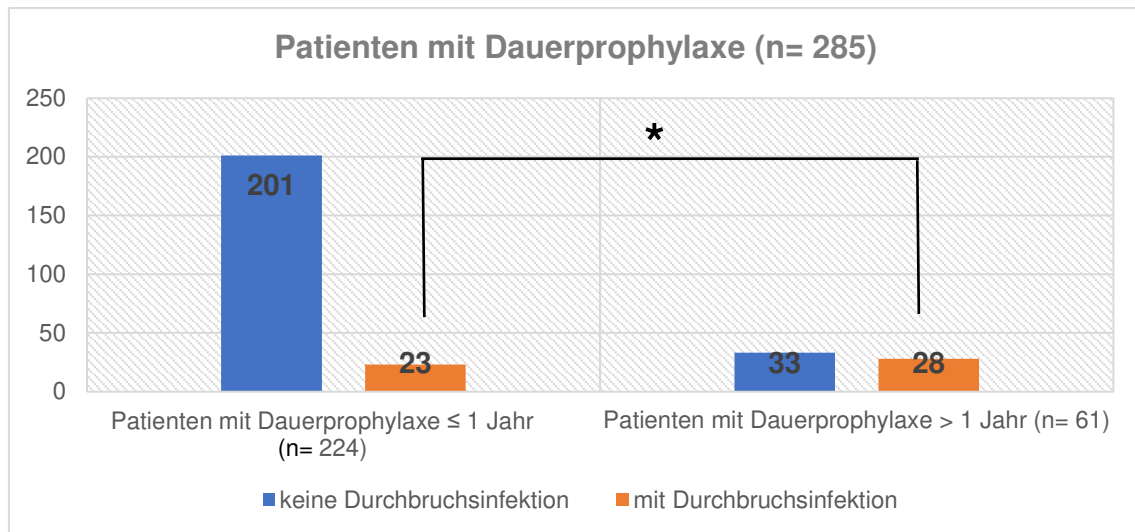


Abbildung 18: Einnahmedauer der Prophylaxe und Auftreten einer Durchbruchinfektion

Die Mehrheit der Patienten, die länger eine DP einnahmen (> 1 Jahr), litt an einem VUR (69%). Die zweithäufigste Erkrankung für eine Einnahmedauer > 1 Jahr stellte die obstruktive Uropathie (14%) dar (fünf Patienten mit UK und vier Patienten mit POM). 12% der Patienten (8 von 65) mit antibiotischer Dauerprophylaxe > 1 Jahr nahm diese aufgrund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung und weitere 5% (3 von 65) aufgrund von rezidivierenden Harnwegsinfektionen ein (Abbildung 19).

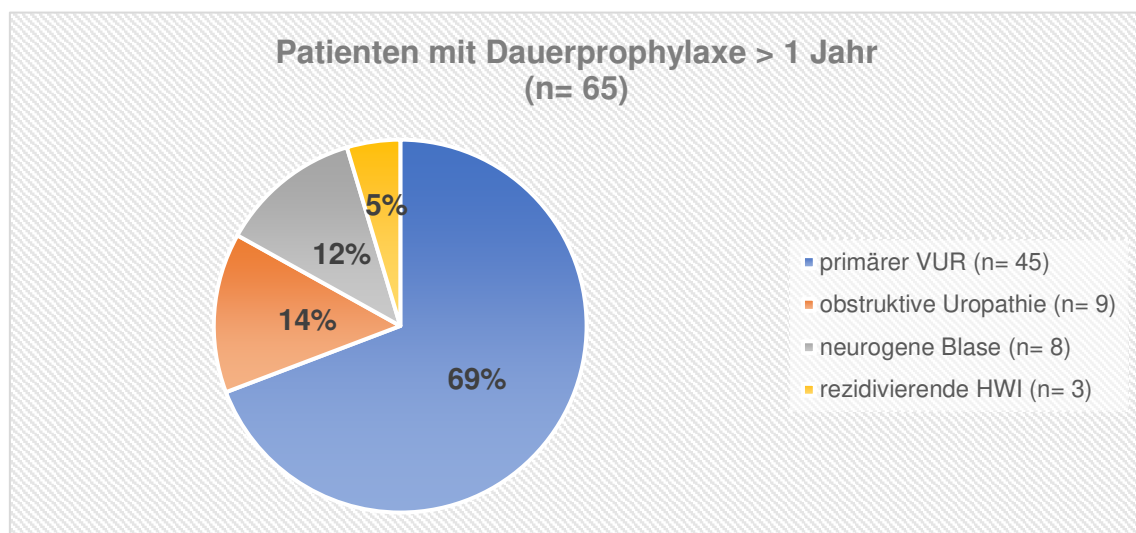


Abbildung 19: Einnahmedauer der Prophylaxe > 1 Jahr und Erkrankungsverteilung

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten, welche die antibiotische Dauerprophylaxe länger als ein Jahr einnahmen (30 Mädchen (49%) vs. 31 Jungen (51%)).

Einnahmedauer der Prophylaxe bei Patienten mit rezidivierenden HWIs

Die Mehrheit der 29 Patienten mit DP bei rezidivierenden HWIs nahm diese kürzer als sechs Monate ein (69%). 31% der Patienten mit DP bei rezidivierenden HWIs nahmen diese länger als sechs Monate ein.

Hinsichtlich der Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe und des Auftretens von Durchbruchsinfektionen ergab sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,07$; Abbildung 20). Demnach scheint das Auftreten von Durchbruchsinfektionen bei Patienten mit rezidivierenden HWIs zu einer längeren Einnahmedauer der Prophylaxe zu führen.

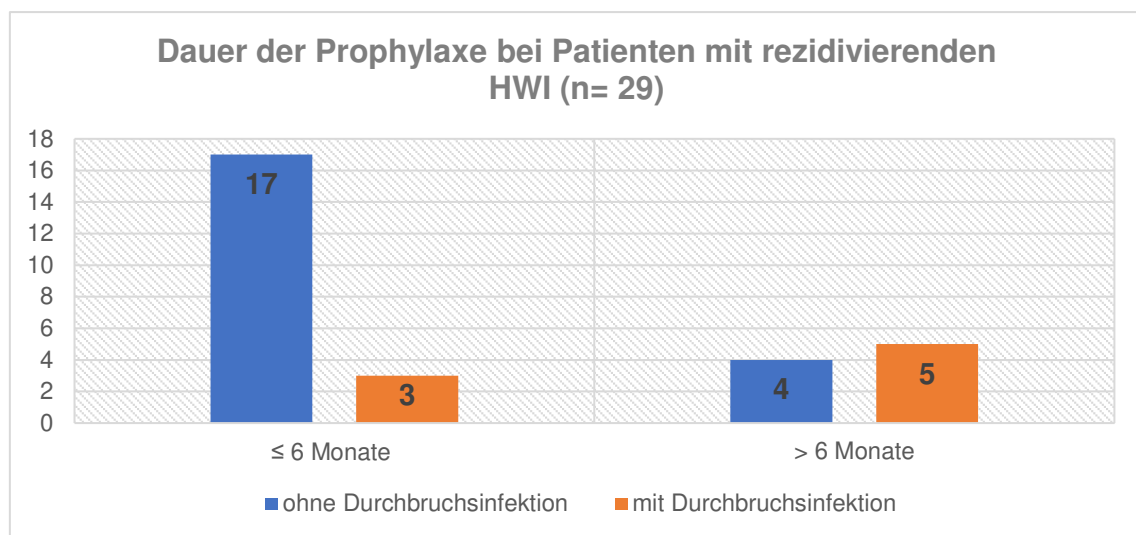


Abbildung 20: Einnahmedauer der DP bei Patienten mit rezidivierenden HWIs und Auftreten von Durchbruchsinfektionen

Einnahmedauer der Prophylaxe bei Patienten mit POM

Von den insgesamt 21 erfassten Patienten mit POM nahmen 12 Patienten (57%) die Prophylaxe im ersten Lebensjahr und neun Patienten (43%) diese über das erste Lebensjahr hinaus ein. Von den neun Patienten, welche die Prophylaxe über das erste Lebensjahr hinaus einnahmen, hatten vier Patienten eine Durchbruchsinfektion und drei Patienten nahmen die DP bis zur operativen Korrektur des POM mittels Ureterozystoneostomie ein. Bei zwei Patienten war der Grund für eine Antibiotikaeinnahme über das erste Lebensjahr hinaus nicht ersichtlich.

Einnahmedauer der Prophylaxe bei Patienten mit VUR

Mädchen mit einem VUR \geq Grad III erhalten über das erste Lebensjahr hinaus eine antibiotische Dauerprophylaxe. Von den insgesamt 46 Mädchen mit primärem VUR \geq III. Grades nahmen 50% die Prophylaxe \leq 1 Jahr und 50% die Prophylaxe $>$ 1 Jahr ein. Von den 23 Mädchen, welche die Prophylaxe länger als ein Jahr einnahmen, hatten 11 (48%) eine Durchbruchsinfektion.

Einnahmedauer der Prophylaxe bei Patienten mit DP bis zum MCU

Von den 121 Patienten, die eine antibiotische Dauerprophylaxe aus diagnostischen Gründen erhielten, d.h. bis zum Ausschluss eines VUR mittels MCU, nahmen 83% der Patienten die Prophylaxe vier, bzw. kürzer als vier Wochen und 17% länger als vier Wochen ein. Somit hatte die Mehrheit der Patienten mit DP aus diagnostischen Gründen die Prophylaxe für \leq 4 Wochen.

Insgesamt erhielten 146 Säuglinge aufgrund einer Pyelonephritis im ersten Lebensjahr bis zum Ausschluss eines VUR eine antibiotische Dauerprophylaxe. Bei 32% (46 Patienten) von den insgesamt 146 Säuglingen zeigte sich ein höhergradiger VUR, bzw. eine Urethralklappe in der MCU, wodurch die Indikation für das Fortführen der Prophylaxe nach der MCU erfüllt war. Der Befund eines VUR ersten Grades wurde nicht als Indikation für das Fortführen einer antibiotischen Dauerprophylaxe angesehen (Abbildung 21).

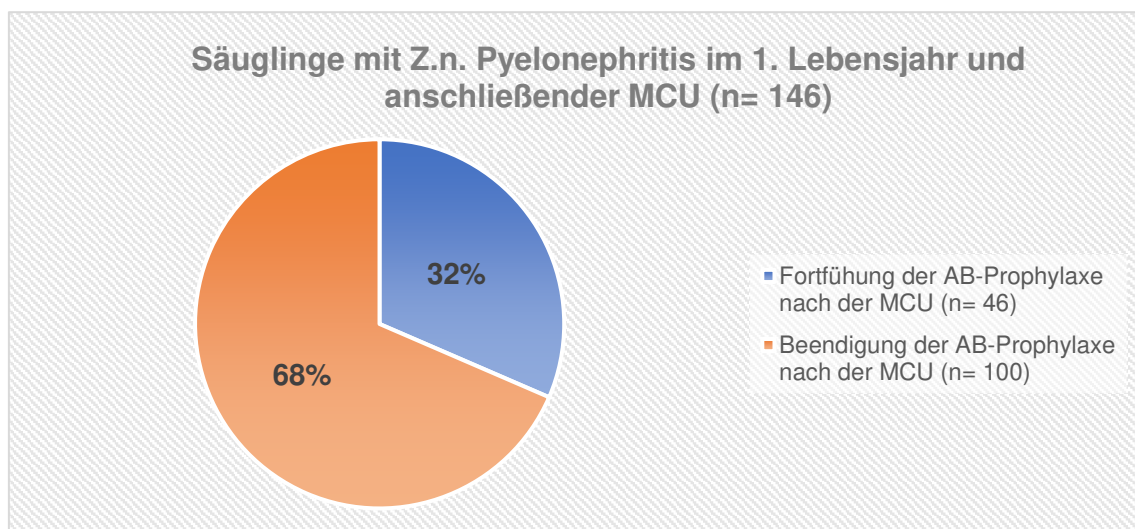


Abbildung 21: Säuglinge mit Z.n. 1. Pyelonephritis und MCU und anschließendes Vorgehen

Bei den 46 Säuglingen, bei denen die Prophylaxe nach der MCU fortgeführt wurde, zeigte sich bei acht Patienten (17%) ein primärer VUR II. Grades, bei 16 Patienten (35%) ein primärer VUR III. Grades, bei 16 Patienten (35%) ein primärer VUR IV. Grades, bei zwei Patienten (4%) ein primärer VUR V. Grades und bei drei Patienten ließ sich der genaue Grad des VUR nicht eruieren (allerdings „höhergradig“). Somit hatte die Mehrheit der Säuglinge (81%), bei der die Prophylaxe nach der MCU fortgeführt wurde, als Ursache ihrer ersten Pyelonephritis einen höhergradigen primären VUR (Grad III-V). Bei einem Patienten zeigte sich eine posteriore Urethralklappe mit sekundärem VUR IV. Grades (Abbildung 22). Bei beidseitigem Reflux wurde immer der höhergradige Refluxgrad gewertet.

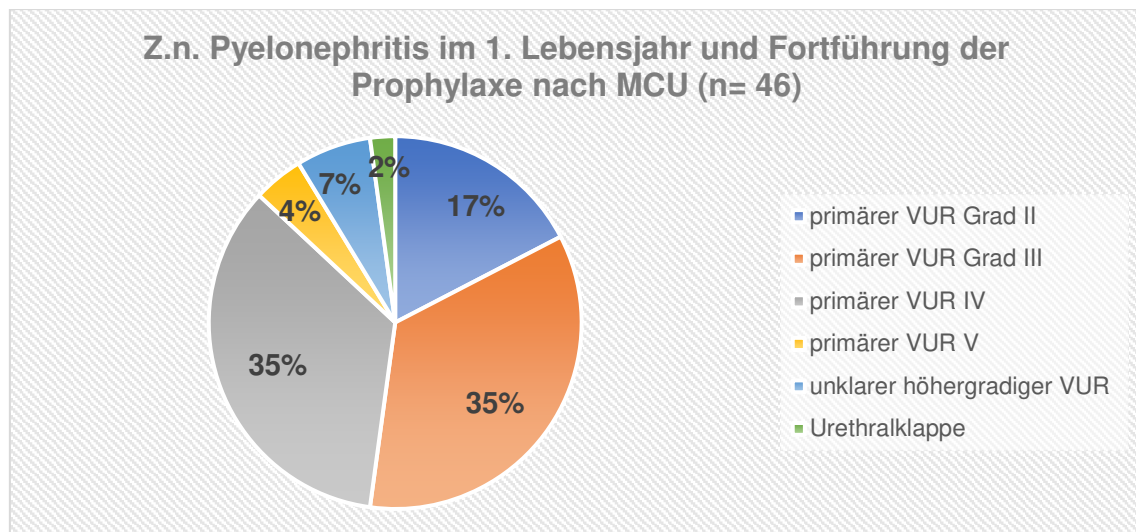


Abbildung 22: Ergebnisse der MCU bei Säuglingen mit Fortführung der Prophylaxe nach MCU

3.2 Durchbruchinfektionen

Abbildung 23 gibt einen Überblick über das Auftreten von Durchbruchinfektionen unter antibiotischer Dauerprophylaxe bei Patienten im Alter von 0-18 Jahren.

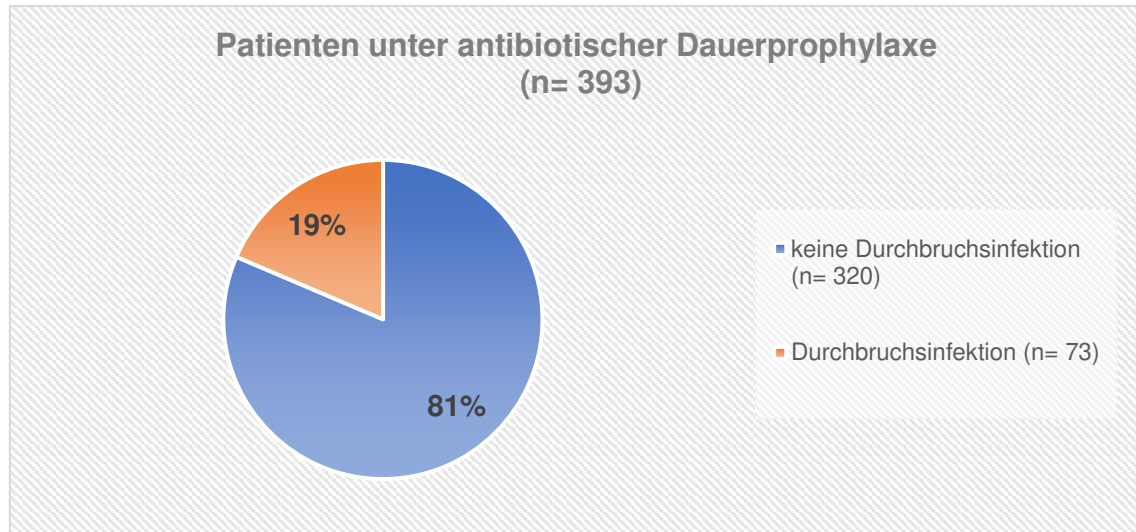


Abbildung 23: Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen im gesamten Patientenkollektiv

73 von den insgesamt 393 Patienten (19%) hatten eine, bzw. mehrere Durchbruchsinfektionen. 320 Patienten hatten keine Durchbruchsinfektion. Somit hatte mit 81% die Mehrheit der Patienten unter antibiotischer Dauerprophylaxe keine Durchbruchsinfektion und war ausreichend geschützt. Mit 19% hatte nur ungefähr ein Fünftel der Patienten eine Durchbruchsinfektion unter antibiotischer Dauerprophylaxe (Abbildung 23). Im ersten Lebensjahr hatten von den insgesamt 231 Patienten ≤ 1 Jahr mit antibiotischer Dauerprophylaxe 32 Patienten eine, bzw. mehrere, während 199 Patienten keine Durchbruchsinfektion erlitten. Somit hatten 14% der Säuglinge eine, bzw. mehrere Durchbruchsinfektionen im ersten Lebensjahr unter Prophylaxe. Nach dem ersten Lebensjahr hatten 25% der Patienten unter antibiotischer Dauerprophylaxe eine, bzw. mehrere Durchbruchsinfektionen. 75% der Patienten > 1 Jahr hatten keine Durchbruchsinfektion. Wie man anhand von Abbildung 24 erkennen kann, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Durchbruchsinfektionen zwischen den beiden Gruppen unterschiedlichen Alters ($p < 0,01$). Demnach traten signifikant häufiger Durchbruchsinfektionen bei Patienten > 1 Jahr (25%) auf als bei Patienten ≤ 1 Jahr (14%).

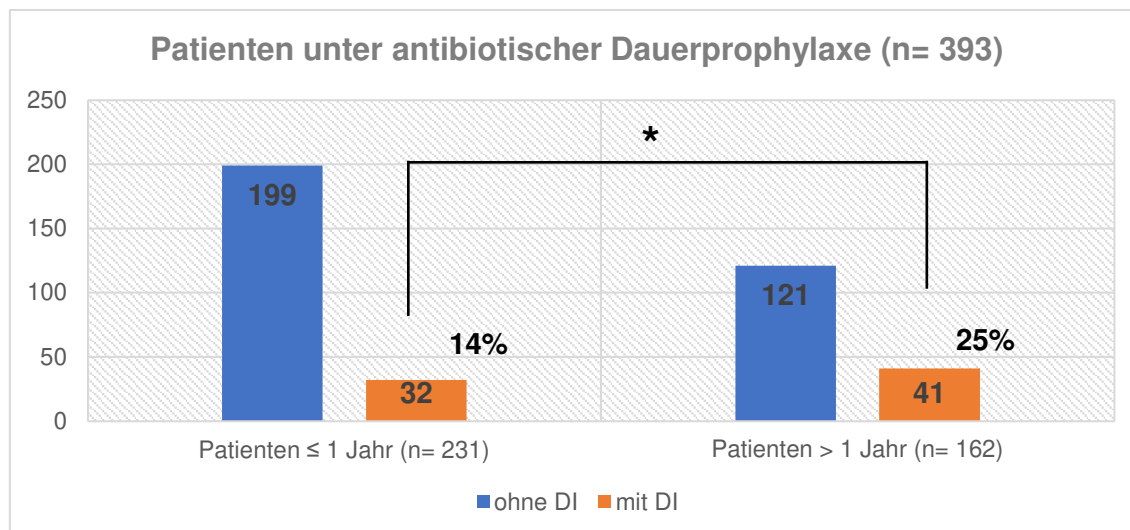


Abbildung 24: Häufigkeit von Durchbruchinfektionen in den einzelnen Patientengruppen

Abbildung 25 stellt die Altersverteilung der Patienten mit einer, bzw. mehreren Durchbruchinfektionen unter antibiotischer Dauerprophylaxe dar. Dafür wurde das Alter der Patienten bei jeder einzelnen Durchbruchinfektion erfasst. So ergab sich eine Anzahl von 136 Altersbestimmungen (136 Durchbruchinfektionen) bei 73 Patienten mit Durchbruchinfektion.

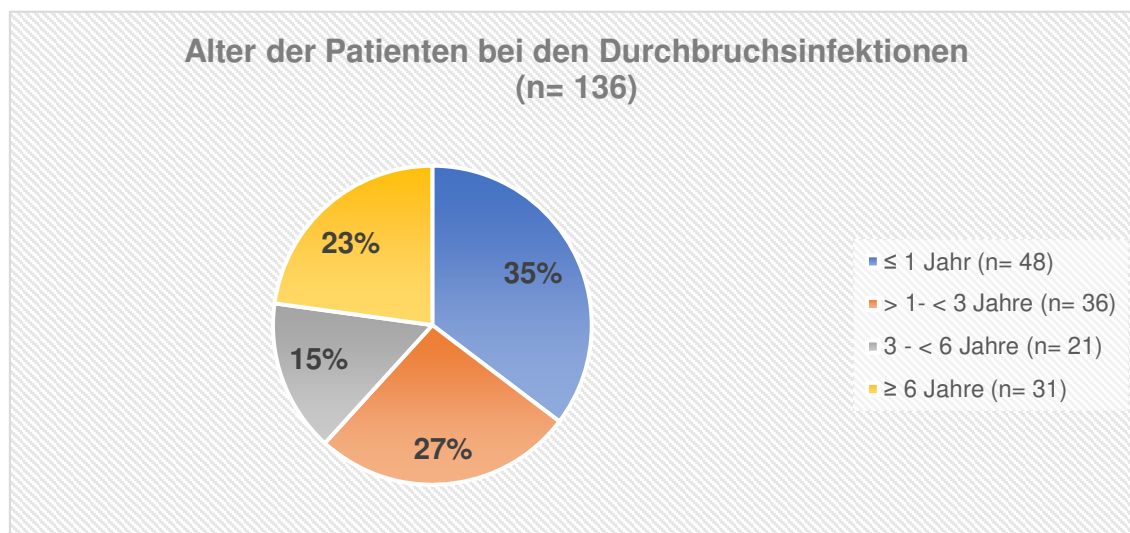


Abbildung 25: Altersverteilung der Patienten bei der Durchbruchinfektion

Mit 35% waren die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Durchbruchinfektion ≤ 1 Jahr alt. Insgesamt ließ sich allerdings eine recht gleichmäßige Altersverteilung mit einem mittleren Alter von 44,6 Monaten (3,7 Jahre) bei den Durchbruchinfektionen unter antibiotischer Dauerprophylaxe erkennen.

3.2.1 Geschlechterverteilung der Patienten

53% der insgesamt 73 Patienten mit mindestens einer Durchbruchinfektion waren weiblich und 47% männlich. Somit waren ungefähr gleich viele Patienten mit Durchbruchinfektion männlich wie weiblich (Abbildung 26).

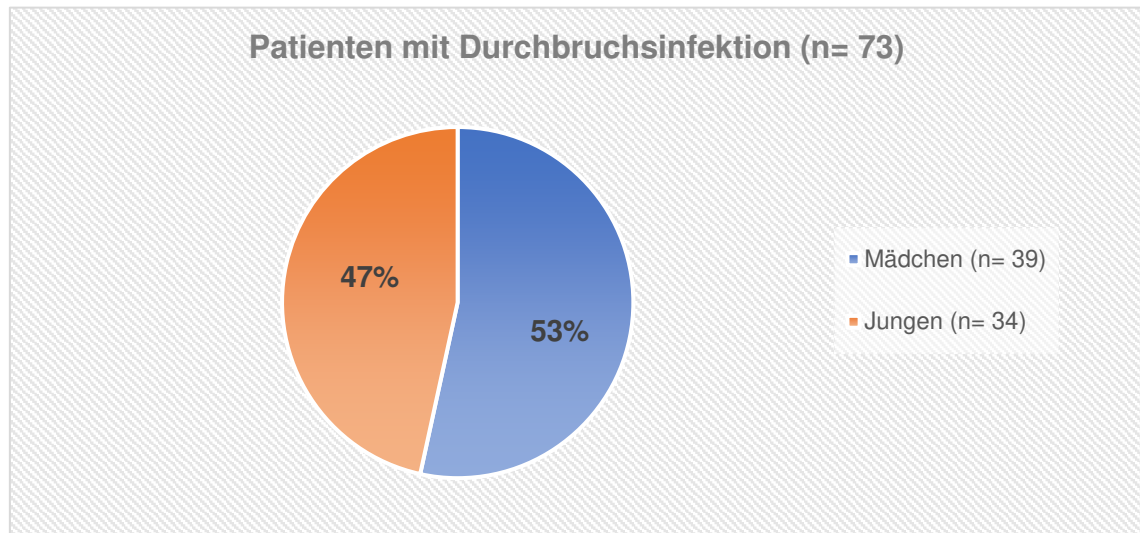


Abbildung 26: Geschlechterverteilung der Patienten mit Durchbruchinfektion

Die statistische Analyse ergab einen hochsignifikanten Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung zwischen Säuglingen und älteren Kindern ($p < 0,01$). So erkrankten im ersten Lebensjahr mehr Jungen als Mädchen und nach dem ersten Lebensjahr mehr Mädchen als Jungen an einer DI (Abbildung 27).

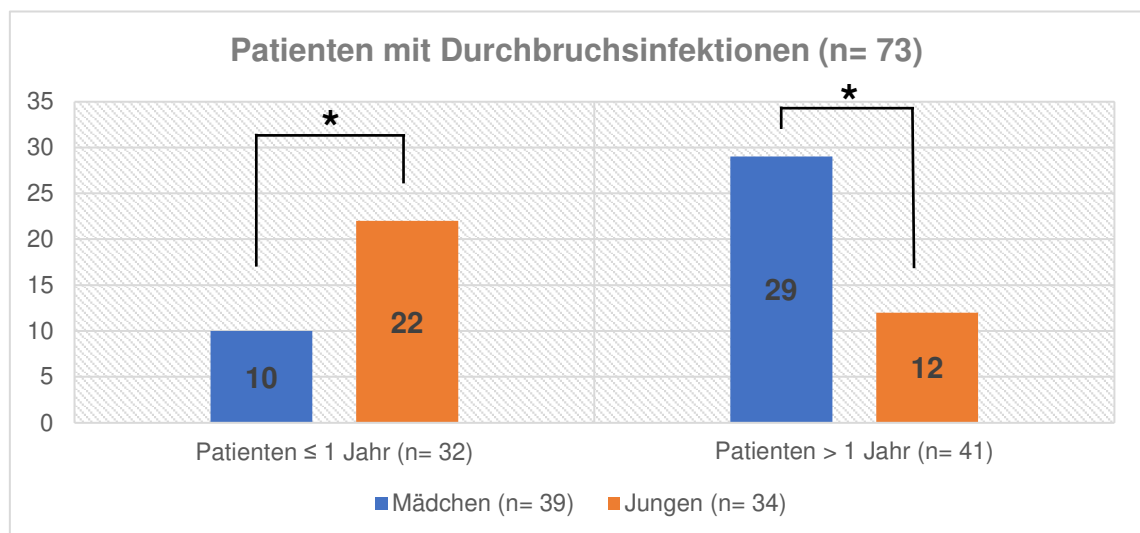


Abbildung 27: Geschlechterverteilung der Patienten mit DI in den einzelnen Patientengruppen

Wenn man die Anzahl an Mädchen, bzw. Jungen mit Durchbruchsinfektion ins Verhältnis zur gesamten Anzahl an Mädchen, bzw. Jungen mit antibiotischer Dauerprophylaxe setzte, ergab sich folgendes Ergebnis:

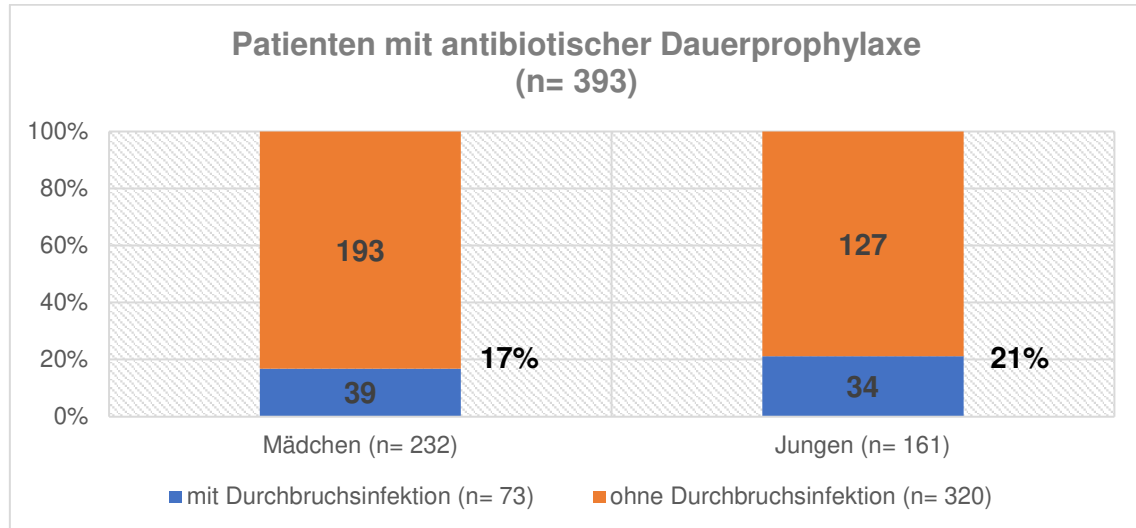


Abbildung 28: Durchbruchsinfektionsrate bei Mädchen bzw. Jungen

Es zeigte sich, dass die Durchbruchsinfektionsrate bei Mädchen, bzw. Jungen annähernd gleich hoch war (17% vs. 21%, $p= 0,28$).

3.2.2 Erkrankungen der Patienten mit DI

Die Verteilung der Erkrankungen im gesamten Patientenkollektiv mit Durchbruchsinfektionen ist in Abbildung 29 dargestellt, wobei der primäre VUR und die obstruktive Uropathie nochmals unterteilt wurden.

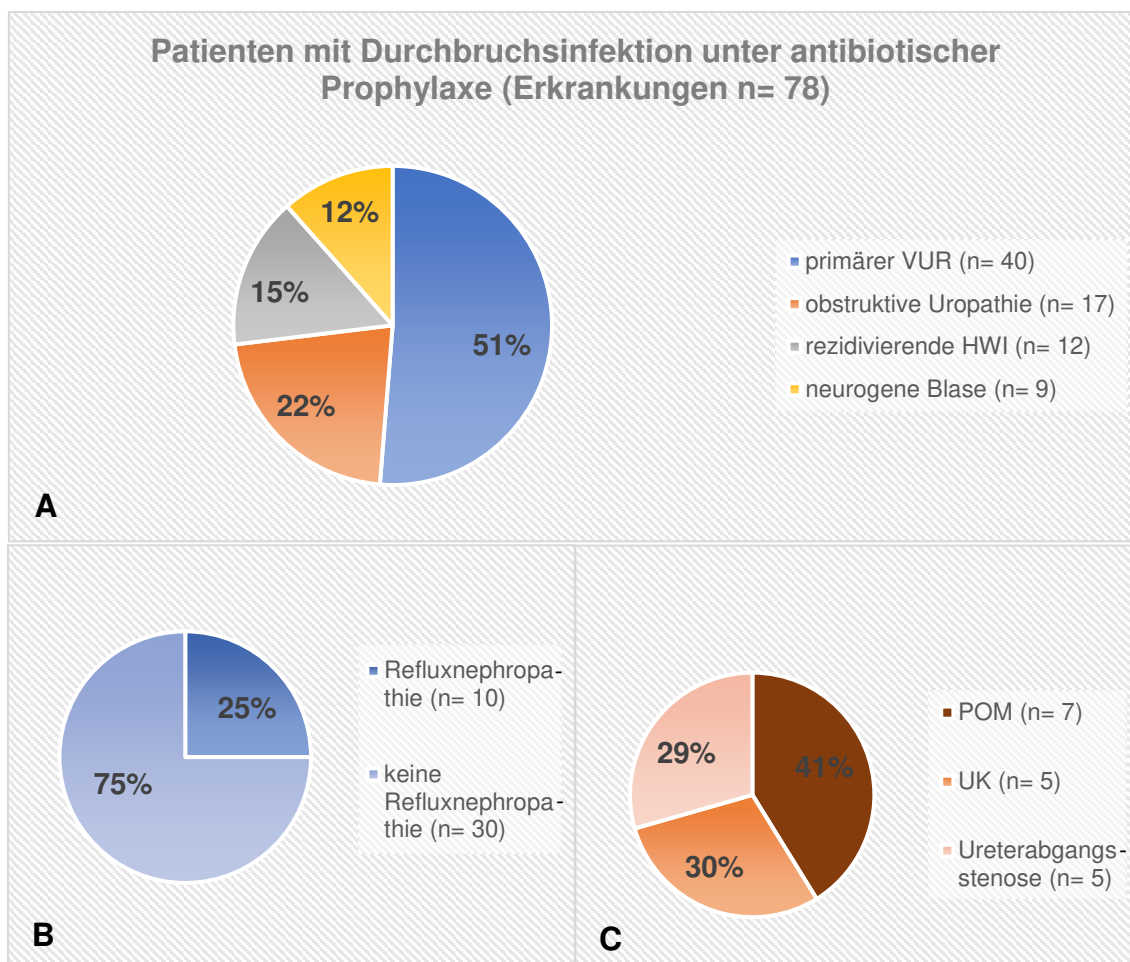


Abbildung 29: Erkrankungsverteilung der Patienten mit Durchbruchsinfektion

Die meisten Patienten mit Durchbruchsinfektionen hatten einen primären VUR (51%). Davon hatten wiederum 25% eine Refluxnephropathie (Abbildung 29B). Die zweitgrößte Gruppe stellten die Patienten mit Durchbruchsinfektion bei einer obstruktiven Uropathie (22%) dar. Davon hatten sieben Patienten einen POM und jeweils fünf Patienten eine Urethralklappe, bzw. eine Ureterabgangsstenose (Abbildung 29C). Von den fünf Patienten mit Ureterabgangsstenose hatte ein Patient zusätzlich einen höhergradigen VUR, der in der Gruppe des primären VUR aufgeführt wurde. Die drittgrößte Gruppe mit 15% waren die Patienten mit Durchbruchsinfektion bei rezidivierenden HWIs, gefolgt von den Patienten mit Durchbruchsinfektion bei neurogener Blasenentleerungsstörung (12%; Abbildung 29A). Hinsichtlich der Erkrankungsverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Säuglingen und älteren Kindern ($p=0,16$). Demnach hatten in beiden Altersgruppen die meisten Patienten mit Durchbruchsinfektionen einen primären VUR, gefolgt von einer obstruktiven Uropathie (Abbildung 30).

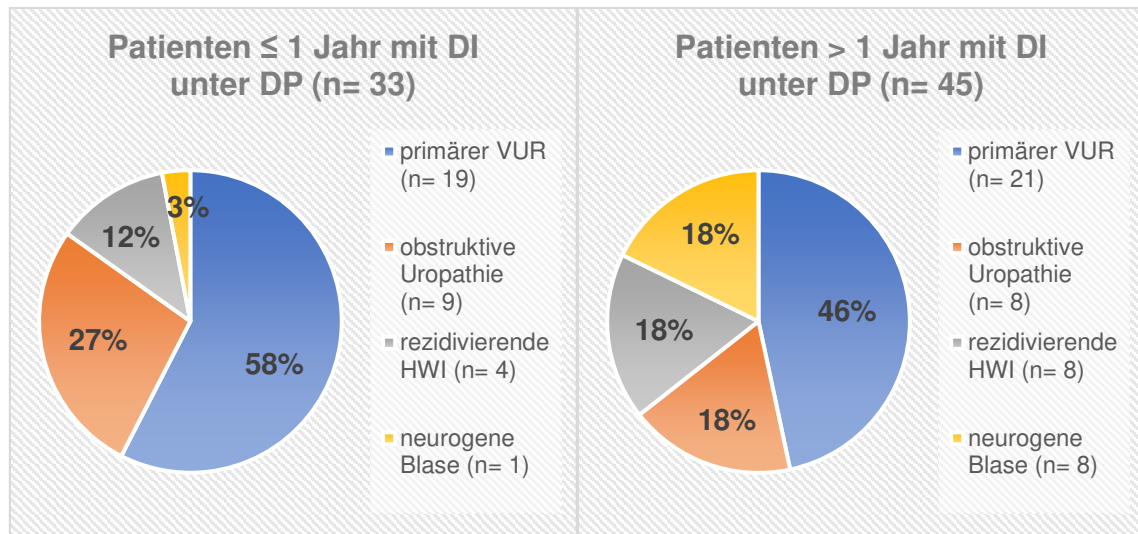


Abbildung 30: Erkrankungverteilung der Patienten mit DI in den einzelnen Patientengruppen

Durchbruchsinfektionsraten der einzelnen Erkrankungen

Patienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung hatten die höchste DI-Rate (56%). Dabei ist allerdings die niedrige Anzahl von nur 16 Patienten zu beachten. 30% der VUR-Patienten hatten eine DI, 38% der Patienten mit obstruktiver Uropathie und 25% der Patienten mit rezidivierenden HWIs. Patienten, die aus diagnostischen Gründen eine Dauerprophylaxe erhielten, d.h. bis zum Ausschluss eines VUR, bzw. einer Obstruktion, hatten keine einzige DI. Zusammenfassend ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Verteilung der Durchbruchsinfektionsraten zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen ($p < 0,01$; Abbildung 31).

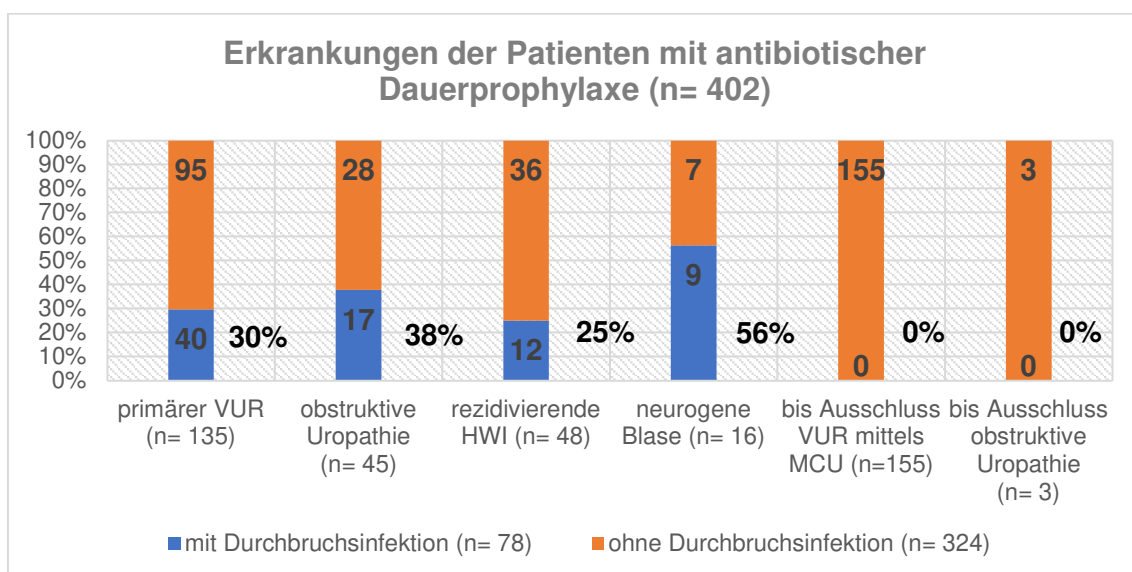


Abbildung 31: Durchbruchsinfektionsraten der einzelnen Erkrankungen

3.2.3 Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen unter einzelnen Antibiotika

Durchbruchsinfektionen und die dabei eingenommene Prophylaxe

Jeweils 39% der insgesamt 136 Durchbruchsinfektionen ereigneten sich unter Nitrofurantoin, bzw. einem Cephalosporin. 15% der insgesamt 136 Durchbruchsinfektionen ereigneten sich unter Trimethoprim, bzw. Cotrimoxazol und weitere 3% jeweils unter Amoxicillin, bzw. einem Fluorchinolon. Folglich traten die meisten Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin, bzw. einem Cephalosporin auf (Abbildung 32).

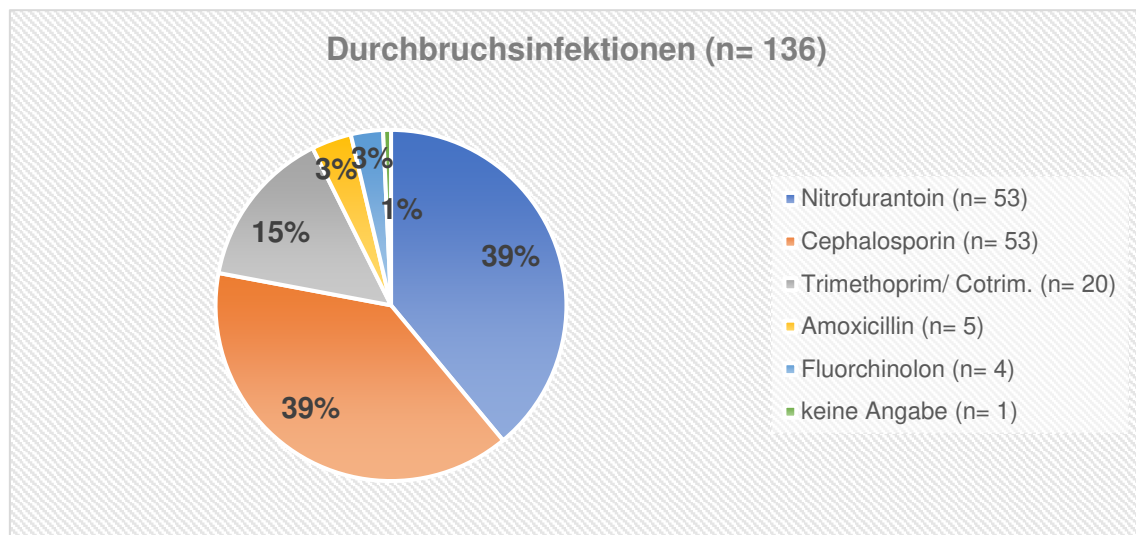


Abbildung 32: Antibiotische Prophylaxe bei Durchbruchsinfektion

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Säuglingen und älteren Kindern in Bezug auf die Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen unter den verschiedenen Antibiotika ($p < 0,01$). So ereigneten sich in der Gruppe der Säuglinge die meisten Durchbruchsinfektionen unter Cephalosporinen, während in der Patientengruppe > 1 Jahr am häufigsten Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin auftraten (Abbildung 33). Allerdings ist zu beachten, dass die jeweiligen Antibiotika in den beiden Altersgruppen unterschiedlich häufig eingenommen wurden.

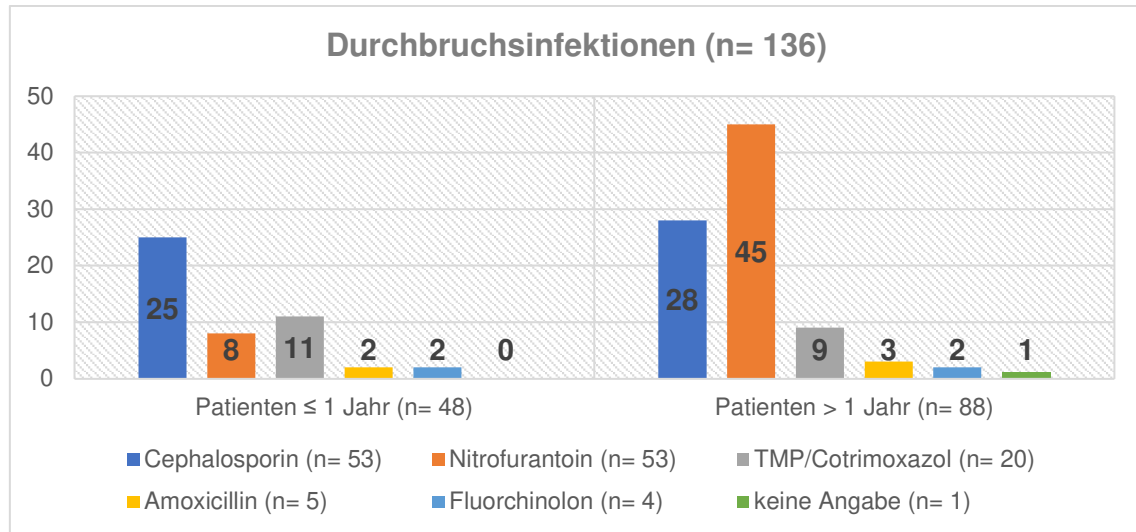


Abbildung 33: Antibiotische Prophylaxe bei den DI in den beiden Patientengruppen

Durchbruchsinfektionsraten unter den einzelnen Antibiotika

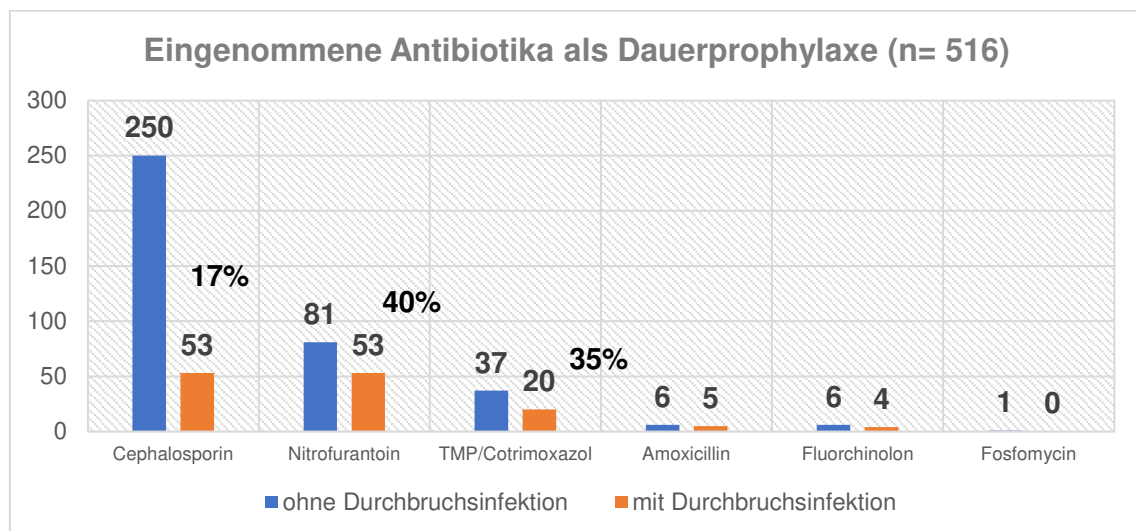


Abbildung 34: Durchbruchsinfektionsraten unter den einzelnen Antibiotika

Hinsichtlich der Durchbruchsinfektionsraten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Antibiotikagruppen ($p < 0,01$; Abbildung 34). Nitrofurantoin hatte mit 40% die höchste Durchbruchsinfektionsrate, gefolgt von Trimethoprim mit 35%. Bei den Cephalosporinen hatten nur 17% der Patienten eine Durchbruchsinfektion. Dabei ist allerdings zu beachten, dass in dieser Gruppe auch die meisten Patienten waren, die aus diagnostischen Gründen eine DP erhielten. In dieser Gruppe lag die Durchbruchsinfektionsrate bei 0%. Dies könnte den hohen Anteil an Patienten ohne Durchbruchsinfektion unter Cephalosporinen erklären.

Deshalb wurden im Folgenden die Durchbruchsinfektionsraten unter den einzelnen Antibiotika nur bei Patienten mit HTS berechnet (Abbildung 35).

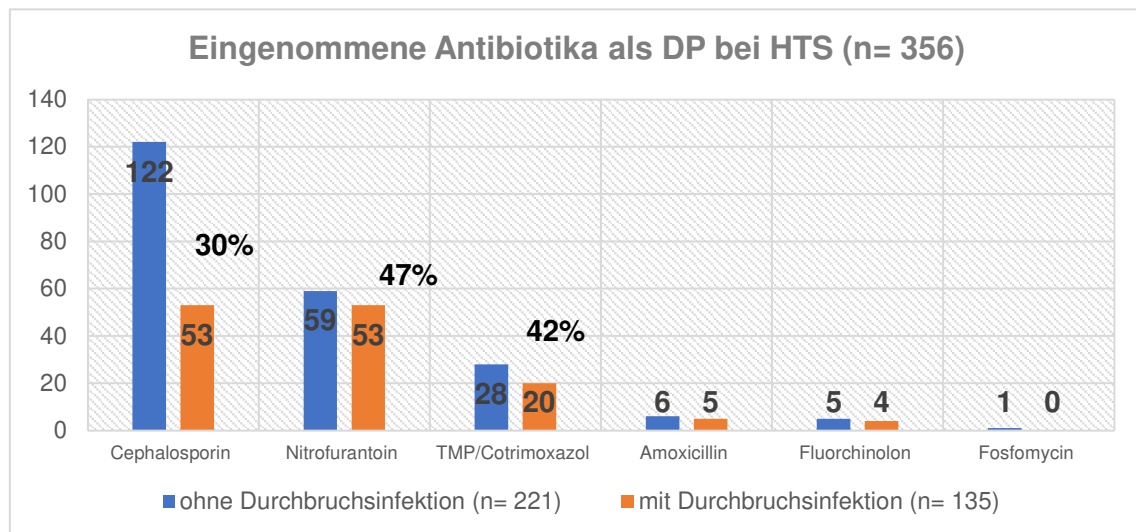


Abbildung 35: Durchbruchsinfektionsraten unter den einzelnen Antibiotika bei HTS

Die meisten Durchbruchsinfektionen ereigneten sich mit 47% unter Nitrofurantoin. Die Durchbruchsinfektionsrate bei den Cephalosporinen lag bei 30%.

3.2.4 Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen

Abbildung 36 zeigt das Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen, die bei den Patienten im Alter von 0-18 Jahren auftraten. Dabei wurden die Enterobacterales (blau) und anderen Keime (gelb) noch weiter unterteilt. Da bei manchen Durchbruchsinfektionen mehrere Durchbruchserreger nachweisbar waren, ergab sich eine Gesamtzahl von 150 Keimen bei 136 Durchbruchsinfektionen.

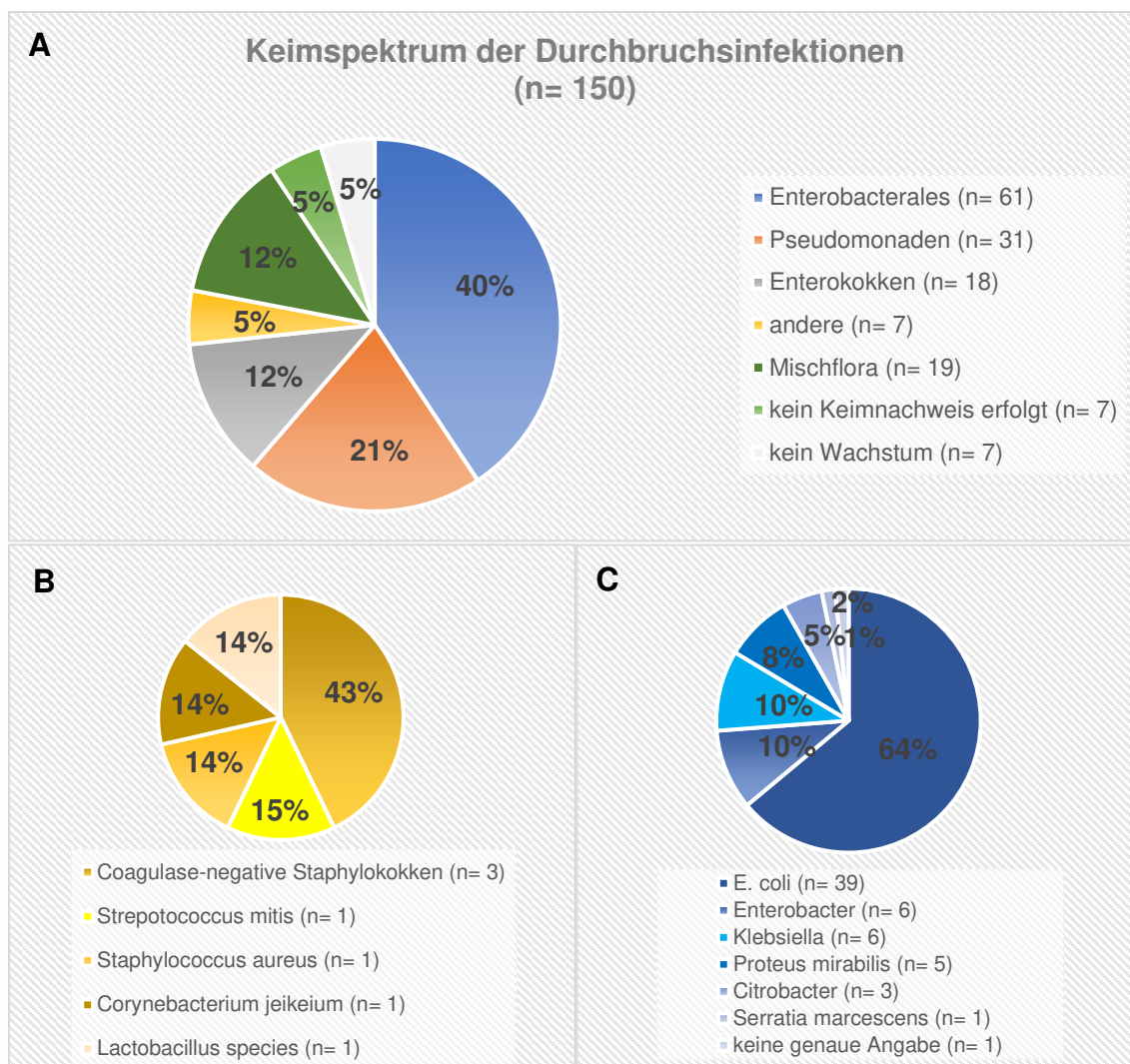


Abbildung 36: Keimspektrum der Durchbruchsinfektionen

Die meisten Durchbruchsinfektionen wurden durch Enterobacterales verursacht ((40%), Abbildung 36A). Innerhalb dieser Gruppe war *E. coli* mit 64% der häufigste Erreger, gefolgt vom Enterobacter und den Klebsiellen mit jeweils 10%. Ebenfalls häufige Erreger aus der Gruppe der Enterobacterales waren *Proteus mirabilis* (8%) und *Citrobacter* (5%) (Abbildung 36C). Am zweithäufigsten traten Pseudomonaden (21%) als Durchbruchserreger auf, gefolgt von den Enterokokken mit 12%. Ebenso häufig wie durch Enterokokken mit ebenfalls 12% wurde die HWI durch eine Mischflora verursacht. Weitere sieben Durchbruchsinfektionen wurden durch „andere“ Erreger verursacht (Abbildung 36A). Diese zählten nicht alle zu den bonafiden Erregern einer HWI, lagen aber dennoch in einer signifikanten Keimzahl vor und wurden als Auslöser der Durchbruchsinfektion gewertet. Das genaue Spektrum der Keime,

die als „andere“ Erreger zusammengefasst wurden, ist Abbildung 36B zu entnehmen. Bei weiteren sieben Durchbruchsinfektionen erfolgte kein Keimnachweis und bei weiteren sieben Durchbruchsinfektionen waren die Patienten schon antibiotisch vorbehandelt, wodurch kein Keimwachstum in der Urinkultur gelang (Abbildung 36A).

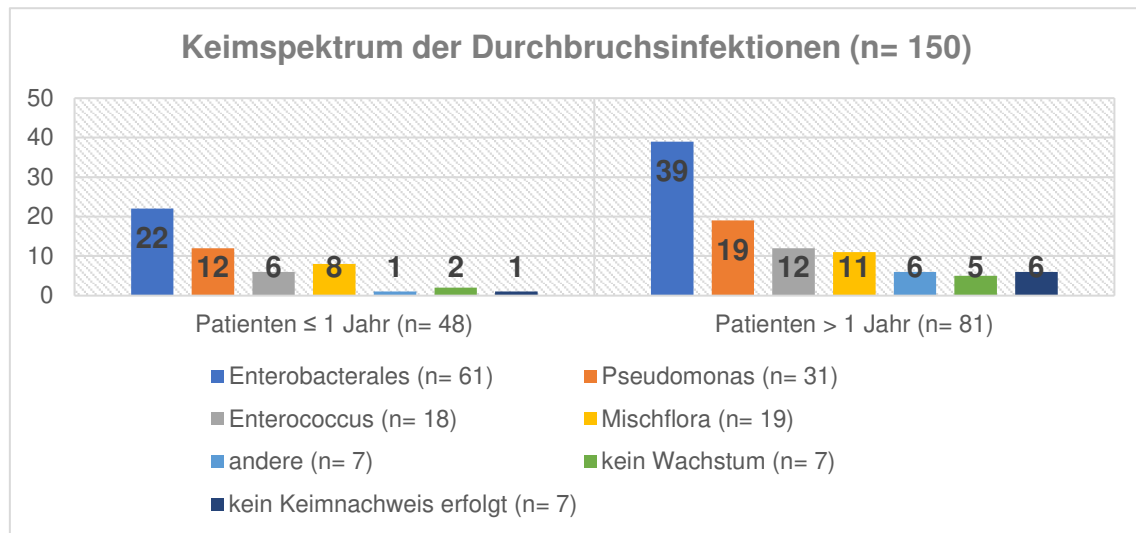


Abbildung 37: Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen in den beiden Patientengruppen

Das Spektrum an Durchbruchserregern war sowohl bei den Säuglingen als auch bei den älteren Kindern in etwa gleich ($p= 0,75$; Abbildung 37). Demnach wurden in beiden Patientengruppen die meisten Durchbruchsinfektionen durch Enterobacterales, gefolgt von den Pseudomonaden, verursacht.

3.2.5 Erregerspektrum der Durchbruchsinfektionen unter den einzelnen Antibiotika

Im Vergleich der Antibiotikagruppen untereinander ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Keimspektrums der Durchbruchsinfektionen zwischen den einzelnen Antibiotika ($p= 0,89$; Abbildung 38). Die Durchbruchsinfektionen wurden am häufigsten durch Enterobacterales verursacht, gefolgt von den Pseudomonaden, die allerdings unter den Fluorchinolonen und Amoxicillin nicht als Erreger auftraten. Enterobacterales traten unter Cephalosporinen und Nitrofurantoin etwa gleich häufig auf. Anders als erwartet waren die Pseudomonaden als die typischen Durchbruchserreger unter Nitrofurantoin nicht am häufigsten. Die drittgrößte

Gruppe unter den Cephalosporinen und Nitrofurantoin stellten die Enterokokken dar (Abbildung 38).

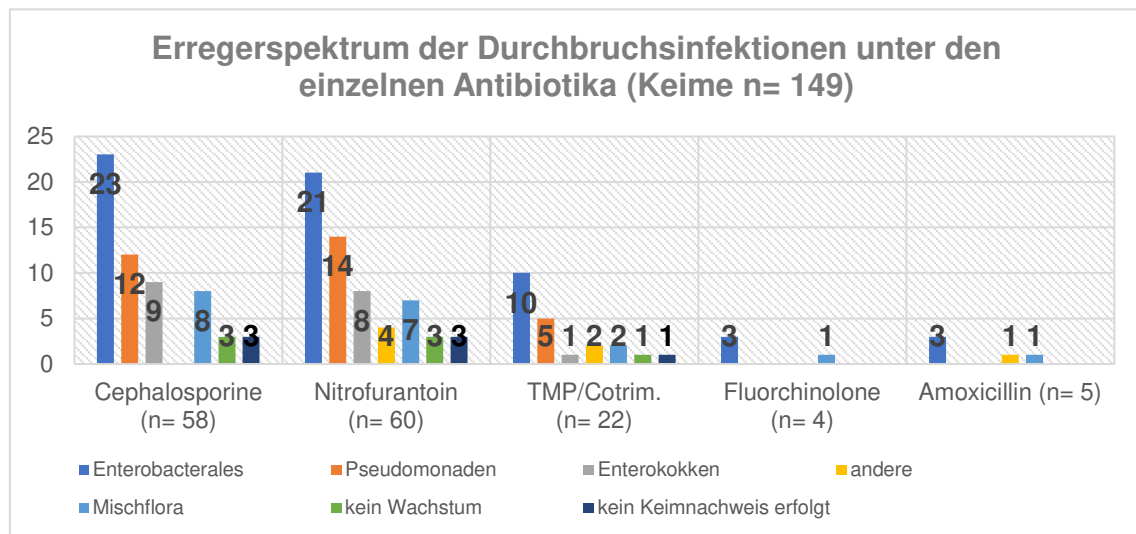


Abbildung 38: Erregerspektrum der Durchbruchinfektionen unter den einzelnen Antibiotika

Nach Differenzierung der Enterobacteriales zeigte sich, dass E. coli die häufigsten Erreger von Durchbruchinfektionen in allen Dauerprophylaxe-Gruppen darstellten (Abbildung 39).

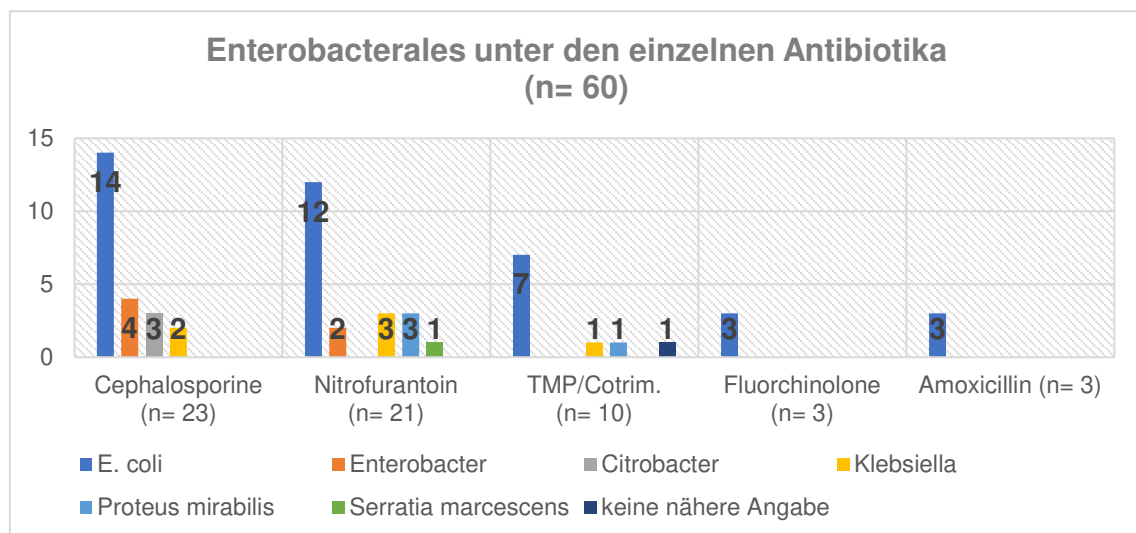


Abbildung 39: Enterobacteriales unter den einzelnen Antibiotika

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die in Abbildung 38 als „andere“ bezeichneten Keime, die zu den nicht bonafiden Keimen einer HWI zählten, aber dennoch eine

Durchbruchsinfektion verursachten. Auch dabei wurde zwischen den verschiedenen Antibiotika unterschieden.

	Nitrofurantoin	TMP/ Cotrimoxazol	Amoxicillin
Corynebacterium jeikeium	1		
Streptococcus mitis	1		
Staphylococcus aureus	1		
Coagulase-negative Staphylokokken	1	1	1
Lactobacillus species		1	

Tabelle 4: „andere“ Erreger unter den einzelnen Antibiotika

3.2.6 Resistenzverhalten der Durchbruchserreger

Ein Fünftel der erfassten Durchbruchserreger waren auf die eingenommene Prophylaxe sensibel, während 80% der Keime resistent auf die eingenommene Prophylaxe waren (Abbildung 40A). In Bezug auf das Resistenzverhalten der Durchbruchserreger gegenüber den einzelnen Antibiotika bei den Patienten im Alter von 0-18 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nitrofurantoin und den anderen Antibiotikagruppen ($p < 0,05$; Abbildung 40C). Demnach waren bei Nitrofurantoin mit 31% (14 von 45) signifikant mehr Erreger sensibel auf die eingenommene Prophylaxe als bei den übrigen Antibiotika (Cephalosporin 15% (6 von 41), TMP 13% (2 von 15), Flurochinolon 0% (0 von 3), Amoxicillin 0% (0 von 4); Abbildung 40B).

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung des Resistenzverhaltens der Durchbruchserreger zwischen den beiden Altersgruppen der Säuglinge und Patienten > 1 Jahr ($p = 0,29$). Auch die statistische Analyse der Verteilung des Resistenzverhaltens gegenüber den einzelnen Antibiotikaklassen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (unter Nitrofurantoin $p = 0,43$; unter Cephalosporin $p = 0,21$; unter TMP $p > 0,99$).

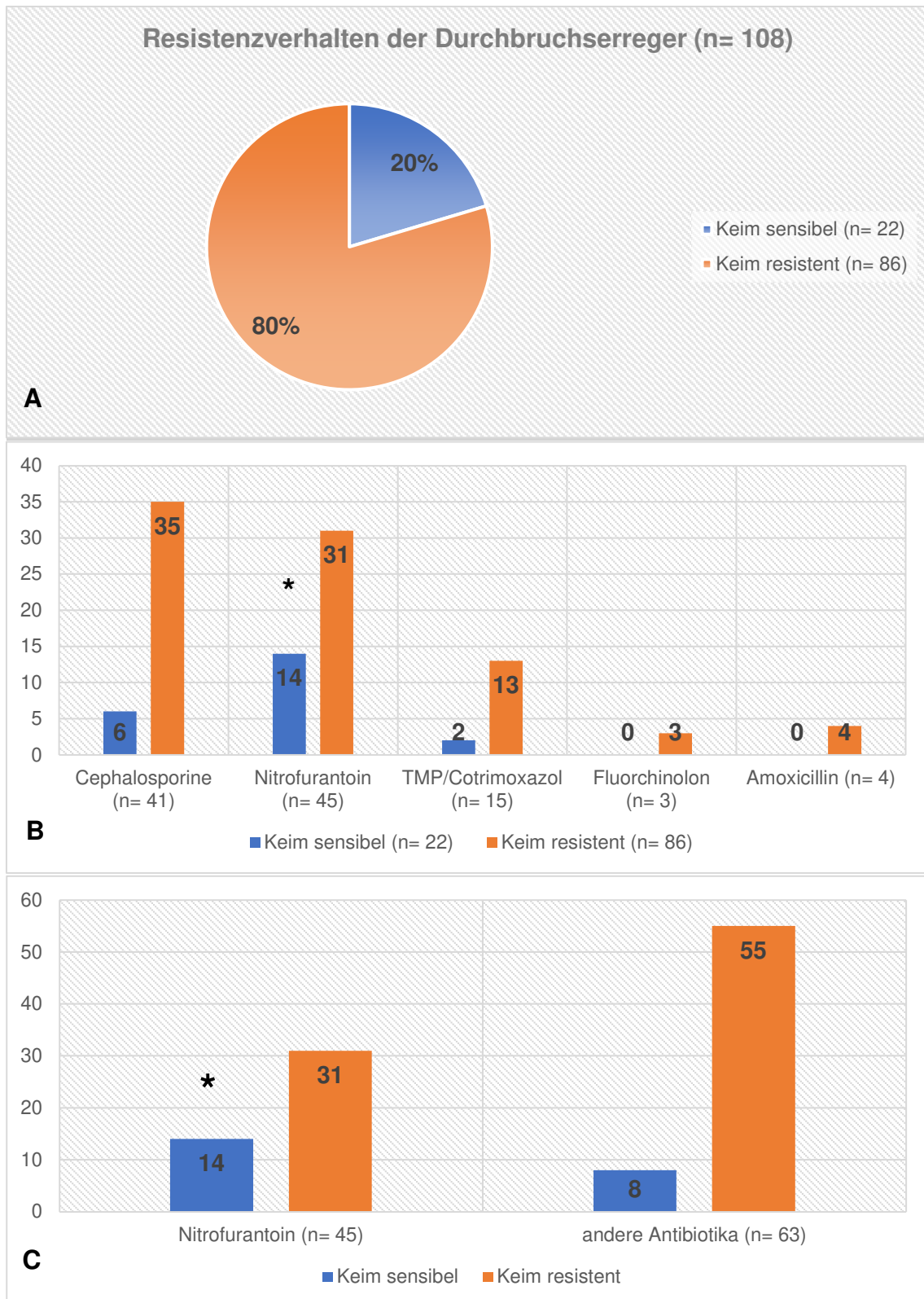


Abbildung 40: Resistenzverhalten der Durchbruchserreger

Von den insgesamt 136 Durchbruchinfektionen wurden 10% durch multiresistente Keime verursacht (Abbildung 41A). Nähere Details zum Spektrum der multiresistenten Erreger sind Abbildung 41B zu entnehmen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Multiresistenzraten zwischen den verschiedenen Antibiotikagruppen ($p < 0,05$; Abbildung 41C). Die Multiresistenzrate war unter Nitrofurantoin (2%) am geringsten. Der Anteil an multiresistenten Keimen unter Cephalosporinen betrug dagegen 15% und unter TMP 10% (Abbildung 41C).

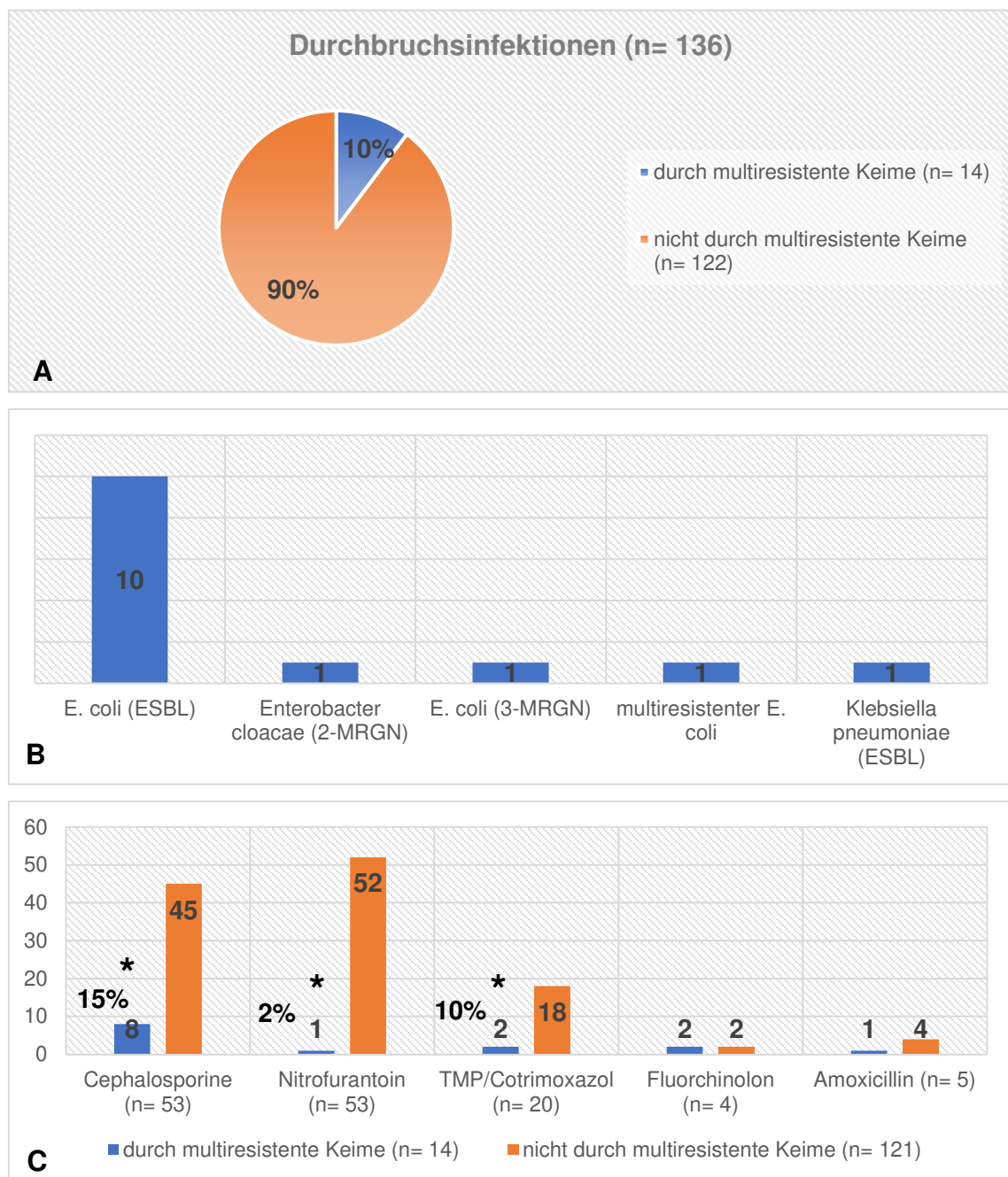


Abbildung 41: Durchbruchinfektionen und multiresistente Erreger

Im Folgenden wurde untersucht, wie häufig multiresistente Keime in den verschiedenen Altersgruppen auftraten. Dabei wurden alle Durchbruchsinfektionen berücksichtigt (Abbildung 42).

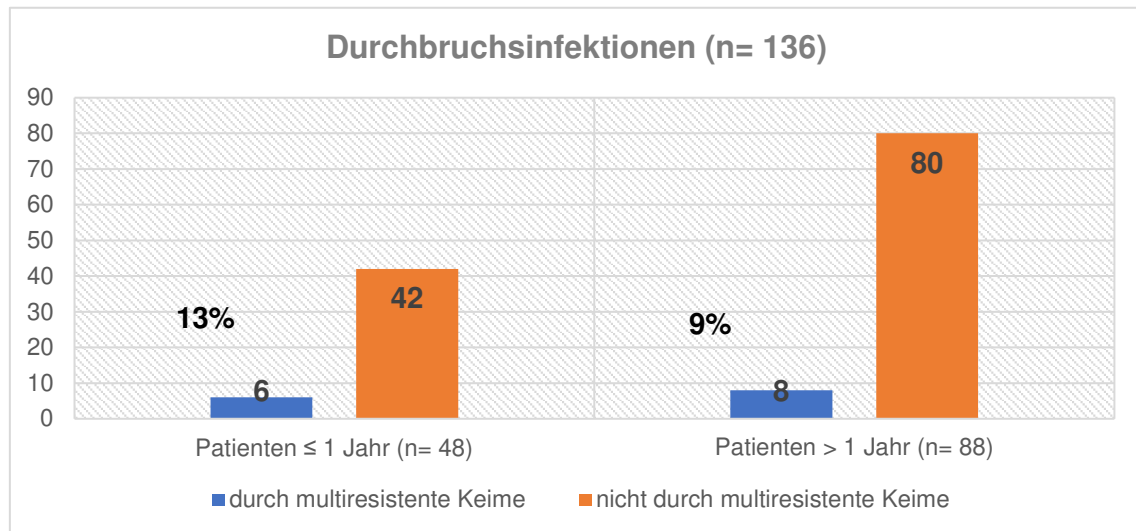


Abbildung 42: Durchbruchsinfektionen durch multiresistente Erreger in den beiden Altersgruppen

Multiresistente Erreger verursachten nahezu gleich häufig eine Durchbruchsinfektion sowohl bei den Säuglingen als auch bei den älteren Kindern ($p= 0,53$). Demnach ereigneten sich 13% der Durchbruchsinfektionen im ersten Lebensjahr durch multiresistente Erreger. Nach dem ersten Lebensjahr wurden 9% der Durchbruchsinfektionen durch multiresistente Erreger verursacht (Abbildung 42). Hinsichtlich der verschiedenen Antibiotika zeigte die statistische Analyse bezüglich der Häufigkeitsverteilung von multiresistenten Erregern keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (unter Nitrofurantoin $p > 0,99$; unter Cephalosporinen $p= 0,55$; unter TMP $p > 0,99$). Folglich war die Multiresistenzrate der Erreger unter Nitrofurantoin in beiden Altersgruppen am geringsten (Patienten ≤ 1 Jahr 0%, Patienten > 1 Jahr 2%). Unter den Cephalosporinen trat in beiden Altersgruppen die höchste Multiresistenzrate auf (Patienten ≤ 1 Jahr 12%, Patienten > 1 Jahr 18%).

3.2.7 Ergebnisse des Hemmstofftests

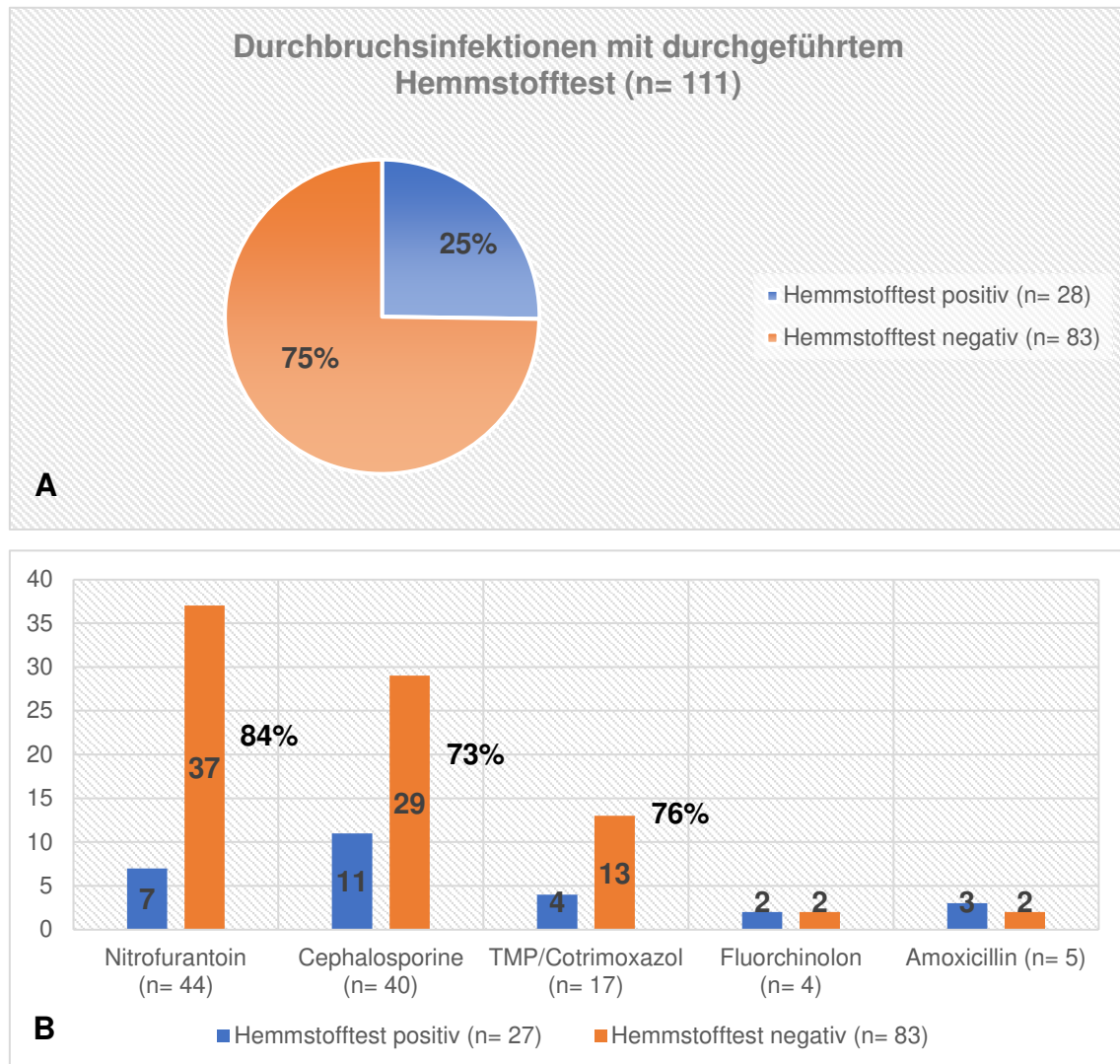


Abbildung 43: Ergebnisse des Hemmstofftests

Mit 75% aller Ergebnisse des Hemmstofftestes waren deutlich mehr Testergebnisse negativ als positiv, das heißt in den meisten Fällen konnte kein Hemmstoff nachgewiesen werden und das, obwohl in der Anamnese eine regelmäßige Einnahme der Prophylaxe bejaht wurde (Abbildung 43A). Abbildung 43B zeigt die Ergebnisse des Hemmstofftests aufgeteilt für die einzelnen Antibiotika. Da in einem Fall das Antibiotikum nicht angegeben wurde, ergibt sich eine Gesamtzahl von 110 Testergebnissen. Zwischen den einzelnen Antibiotikagruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Hemmstofftest-Ergebnisse ($p= 0,15$). Allerdings waren bei Nitrofurantoin mit 84% die meisten Testergebnisse negativ (Abbildung 43B).

Bezüglich der Altersgruppen (≤ 1 Jahr, bzw. > 1 Jahr) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse des Hemmstofftestes ($p= 0,24$). Demnach waren sowohl im ersten Lebensjahr mit 81% als auch nach dem ersten Lebensjahr mit 71% die meisten Testergebnisse negativ. Dabei traten in beiden Altersgruppen die meisten negativen Testergebnisse im Verhältnis zur Gesamtanzahl an Testergebnissen bei Nitrofurantoin auf (Patienten ≤ 1 Jahr 100%, Patienten > 1 Jahr 81%). Das negative Hemmstofftestergebnis ist möglicherweise auch auf einen langen Zeitabstand zwischen der 1x tgl. Antibiotikaeinnahme und der Urinanalyse zurückzuführen.

3.2.8 Häufigkeit von Durchbruchinfektionen pro Patienten

Im Folgenden wurde untersucht, wie häufig Durchbruchinfektionen pro Patienten auftraten. Dazu wurden alle 73 Patienten im Alter von 0-18 Jahren aus der Patientengruppe mit Durchbruchinfektionen betrachtet (Abbildung 44A). Bei den meisten Patienten kam es mit 58% nur zu einer Durchbruchinfektion, 19% der Patienten hingegen hatten zwei Durchbruchinfektionen und 23% (17 Patienten) hatten mehr als zwei Durchbruchinfektionen (Abbildung 44A). Davon hatten zehn Patienten drei Durchbruchinfektionen, zwei Patienten vier Durchbruchinfektionen, drei Patienten fünf Durchbruchinfektionen, ein Patient sechs Durchbruchinfektionen und ein Patient sieben Durchbruchinfektionen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wenn ein Patient mehr als eine Durchbruchinfektion hatte, häufig mehrere Rezidive drohten (vergleiche 14 Patienten mit zwei und 17 Patienten mit > 2 Durchbruchinfektionen). 30% der Rezidive ereigneten sich nach ≤ 1 Monat, 27% der Rezidive nach $>1 - \leq 3$ Monaten und 19% der Rezidive nach $> 3 - \leq 6$ Monaten. Somit ereigneten sich ungefähr drei Viertel der Rezidive (76%) innerhalb von sechs Monaten nach vorangegangener Durchbruchinfektion trotz fortgeführter antibiotischer Prophylaxe. Der Anteil an Rezidiven, der sich nach > 1 Jahr ereignete, war mit 8% relativ gering. Das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, nahm mit zunehmendem infektionsfreiem Intervall ab (Abbildung 44B).

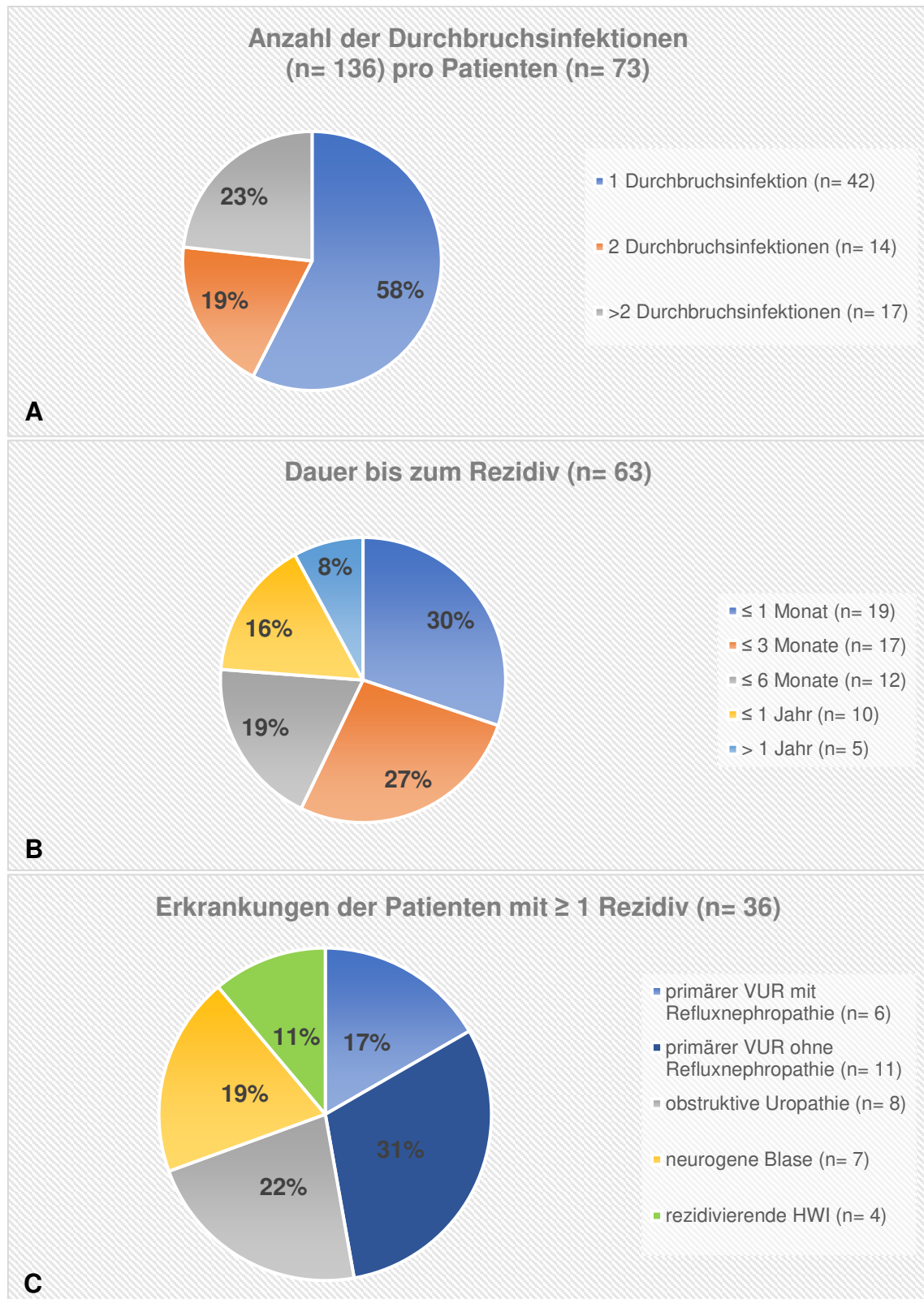


Abbildung 44: Häufigkeit von Durchbruchsinfektionen pro Patienten

Abbildung 44C gibt einen Überblick über die Verteilung der Erkrankungen der Patienten mit mindestens einem Rezidiv, das heißt der Patienten mit zwei oder mehr

Durchbruchsinfektionen. Die Mehrheit der Patienten mit ≥ 1 Rezidiv litt an einem primären VUR (48%), gefolgt von den Patienten mit obstruktiver Uropathie und neurogener Blasenentleerungsstörung (Abbildung 44C).

Die Häufigkeitsverteilung von Durchbruchsinfektionen pro Patienten unterschied sich signifikant in beiden Altersgruppen ($p < 0,05$; Abbildung 45).

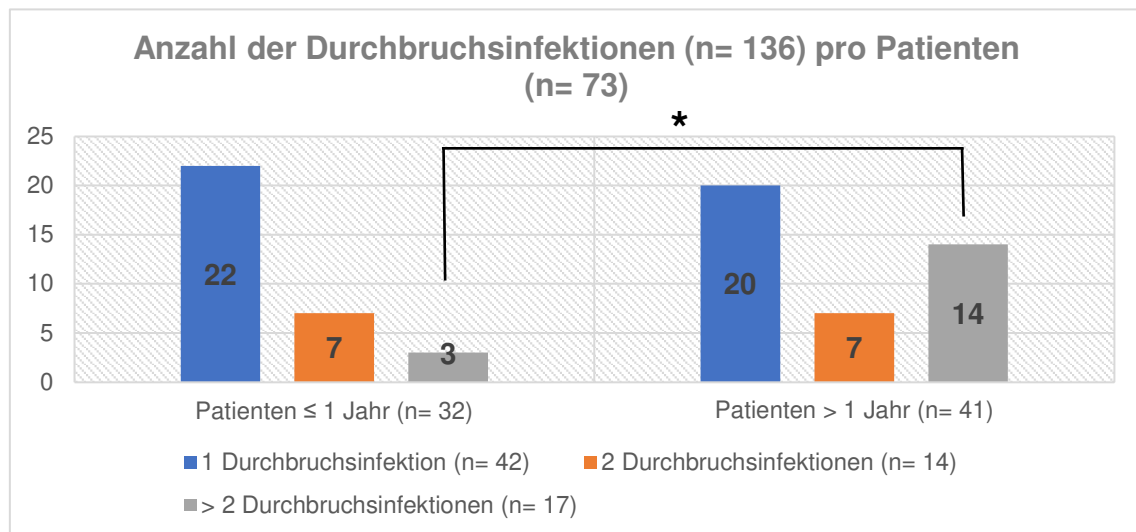


Abbildung 45: Anzahl der Durchbruchsinfektionen pro Patienten in den beiden Altersgruppen

Der Anteil der Patienten mit > 2 Durchbruchsinfektionen war in der Gruppe der Patienten, die älter als ein Jahr alt waren, deutlich größer als bei den Patienten ≤ 1 Jahr (Abbildung 45).

Hinsichtlich der Häufigkeit von Erkrankungen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ($p= 0,73$). Demnach hatten die meisten Patienten mit mindestens einem Rezidiv sowohl im ersten als auch nach dem ersten Lebensjahr einen primären VUR. Allerdings zeigte sich in der Patientengruppe > 1 Jahr ein größerer Anteil an Patienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung als in der Gruppe der Säuglinge (Abbildung 46).

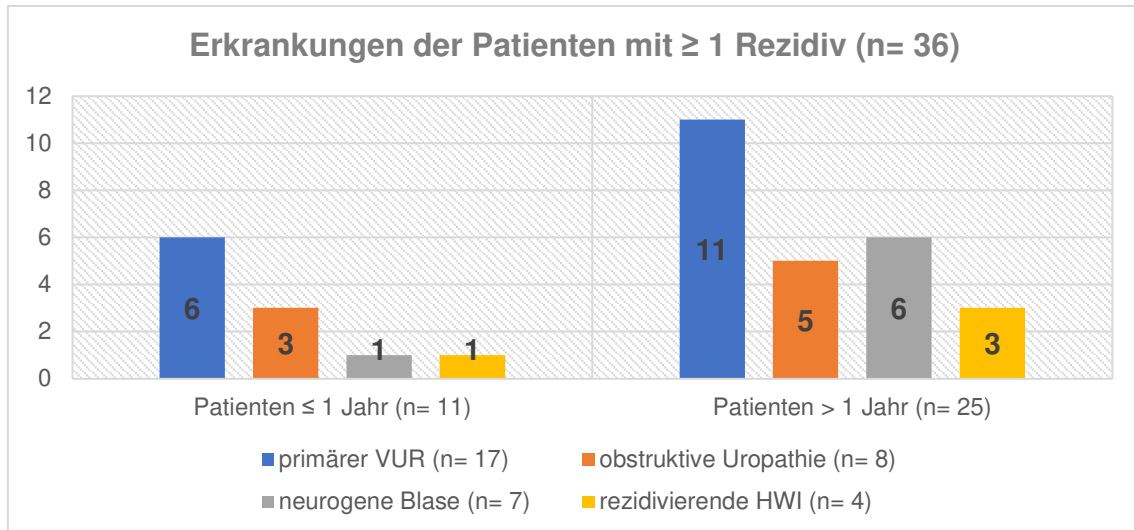


Abbildung 46: Erkrankungen der Patienten mit ≥ 1 Rezidiv in den beiden Altersgruppen

3.2.9 Altersverteilung bei der ersten Durchbruchsinfektion

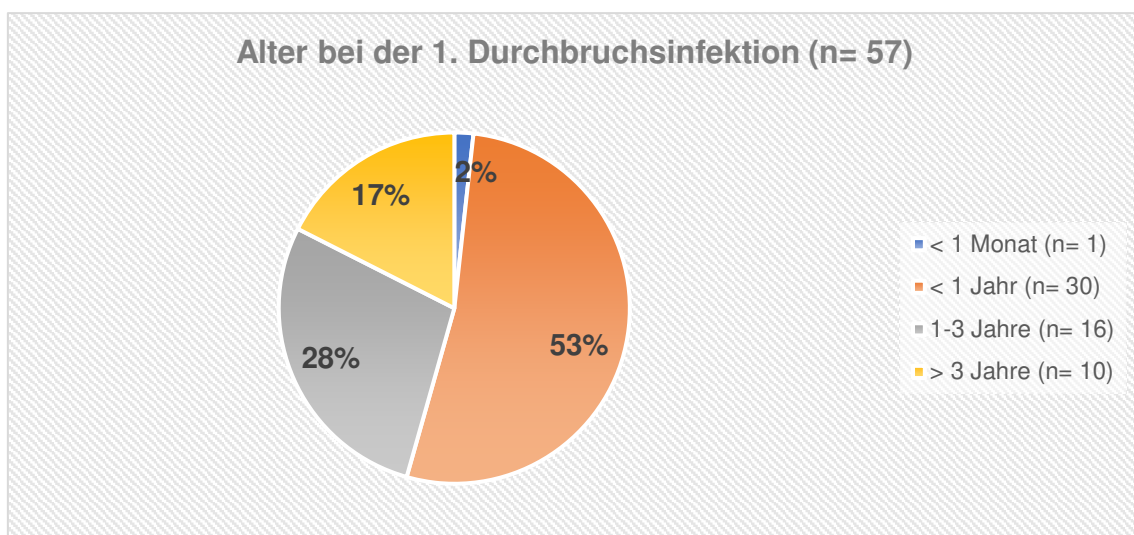


Abbildung 47: Altersverteilung bei der 1. Durchbruchsinfektion

Über die Hälfte der Patienten (55%) war bei der ersten Durchbruchsinfektion ihres Lebens < 1 Jahr alt. Das mittlere Alter bei der ersten Durchbruchsinfektion lag bei 23,3 Monaten (1,9 Jahre) (Abbildung 47).

3.2.10 Einnahmedauer der Prophylaxe bis zum Auftreten der ersten Durchbruchsinfektion

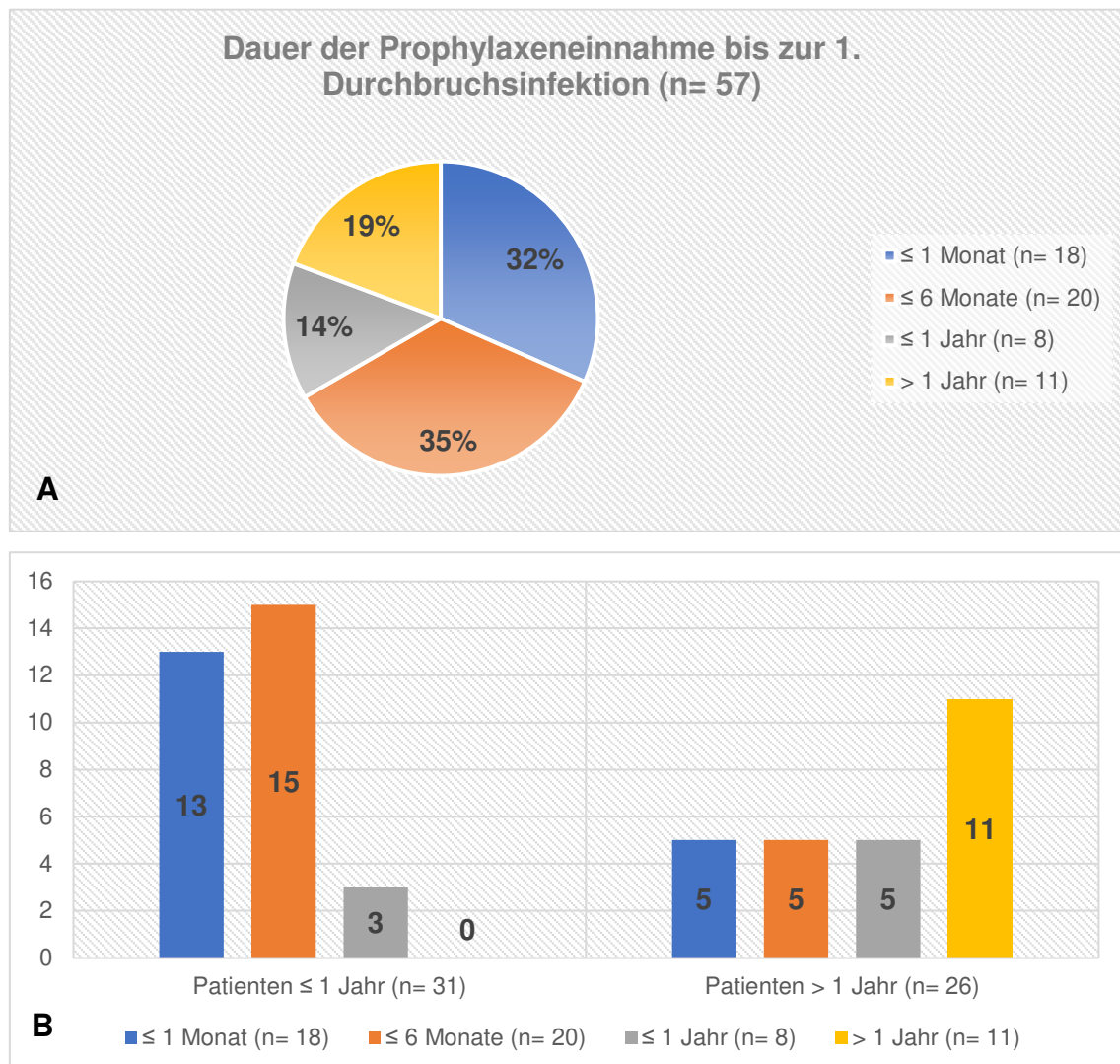


Abbildung 48: Einnahmedauer der Prophylaxe bis zur ersten Durchbruchsinfektion

In 32% der Fälle trat die erste Durchbruchsinfektion ≤ 1 Monat nach Beginn der Antibiotikaprophylaxe auf. Weitere 35% hatten innerhalb der nächsten fünf Monate ihre erste Durchbruchsinfektion. Somit traten insgesamt 67% der ersten Durchbruchsinfektionen innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Dauerprophylaxe auf (Abbildung 48A). Hinsichtlich der Verteilung der Einnahmedauer der Prophylaxe bis zur ersten Durchbruchsinfektion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Säuglingen und älteren Kindern ($p=0,14$; exklusive Einnahmedauer > 1 Jahr; Abbildung 48B).

3.2.11 HWI-assozierte Faktoren und das Auftreten einer Durchbruchsinfektion

Abbildung 49 zeigt die Häufigkeit von HWI-assozierten Faktoren im gesamten Patientenkollektiv aufgeteilt in die beiden Patientengruppen unterschiedlichen Alters. Als HWI-assozierte Faktoren wurden dabei eine chronische Obstipation, eine Phimose und eine Blasenfunktionsstörung definiert, da diese unbehandelt das Auftreten von HWIs begünstigen und mit einem höheren Risiko für Harnwegsinfektionen vergesellschaftet sind [8].

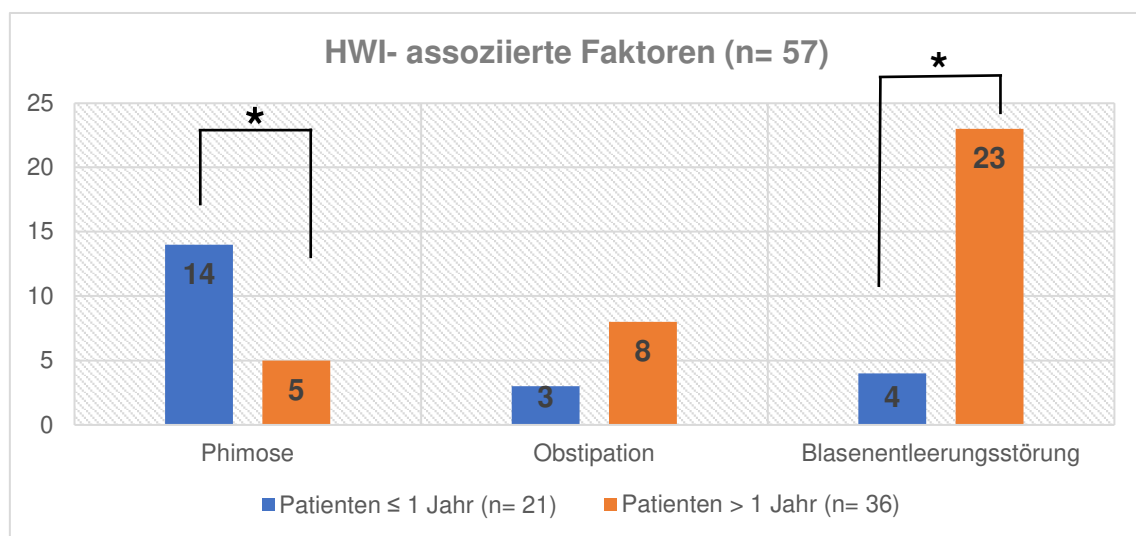


Abbildung 49: HWI-assozierte Faktoren im gesamten Patientenkollektiv aufgeteilt in die einzelnen Altersgruppen

Insgesamt konnten 57 HWI-assozierte Faktoren bei den 393 Patienten unter antibiotischer Dauerprophylaxe beobachtet werden. Dabei zeigte sich im Vergleich der beiden Altersgruppen hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Faktoren ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). So trat bei den Patienten ≤ 1 Jahr deutlich häufiger eine Phimose auf, während bei den Patienten > 1 Jahr häufiger eine Blasenfunktionsstörung als HWI-assoziierter Faktor vorherrschend war (Abbildung 49).

Zwischen den einzelnen HWI-assozierten Faktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Durchbruchsinfektionen ($p = 0,14$). Allerdings traten bei der Blasenfunktionsstörung mit 67% im Vergleich zur Phimose (37%) und der Obstipation (55%) häufiger Durchbruchsinfektionen auf.

Häufigkeit von HWI-assoziierten Faktoren bei den Patienten mit Durchbruchinfektion

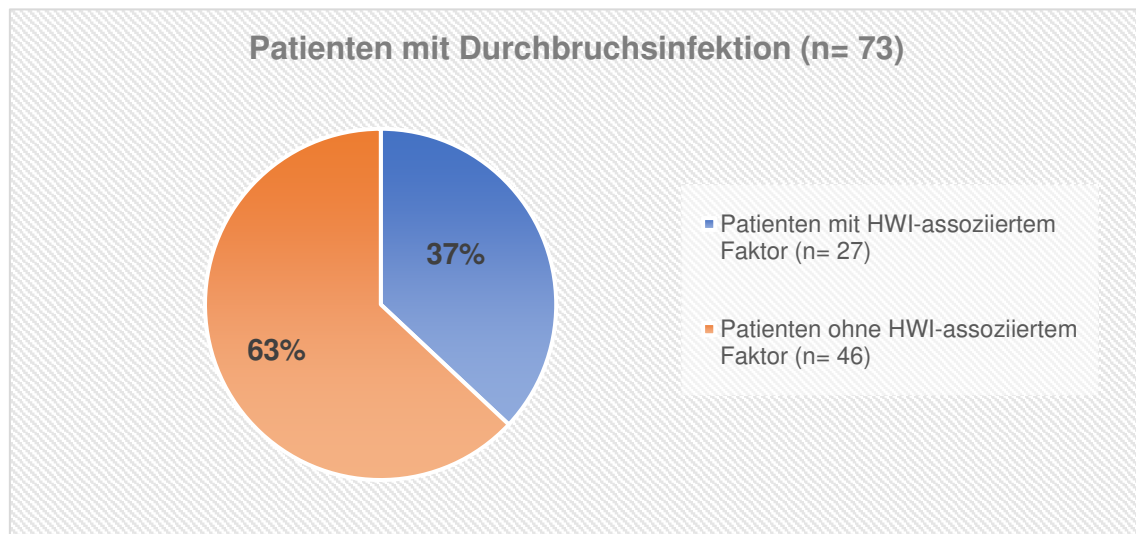


Abbildung 50: Anteil der Patienten mit HWI-assoziierten Faktoren bei den Patienten mit Durchbruchinfektion

37% der Patienten mit Durchbruchinfektion hatten mindestens einen der oben genannten HWI-assoziierten Faktoren, während bei 63% der Patienten zum Zeitpunkt der Durchbruchinfektion kein HWI-assoziiertes Faktor vorlag. Von den 27 Patienten mit HWI-assoziiertem Faktor und Durchbruchinfektion litten drei Patienten unter einer chronischen Obstipation; sechs Patienten an einer Phimose; 15 Patienten an einer Blasenfunktionsstörung; ein Patient an einer Obstipation, Phimose und Blasenfunktionsstörung und zwei Patienten an einer Obstipation und Blasenfunktionsstörung (Abbildung 50).

Im Vergleich der beiden Altersgruppen (Säuglinge vs. Patienten > 1 Jahr) ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Patienten mit, bzw. ohne HWI-assoziierten Faktor bei den Patienten mit Durchbruchinfektion ($p= 0,09$). Dennoch hatten die Patienten mit Durchbruchinfektion nach dem ersten Lebensjahr häufiger einen HWI-assoziierten Faktor als die Patienten mit Durchbruchinfektion im ersten Lebensjahr (46% vs. 25%).

Häufigkeit von HWI-assoziierten Faktoren bei den Patienten mit und ohne Durchbruchinfektion

Hinsichtlich der Verteilung von HWI-assoziierten Faktoren bei den Patienten mit, bzw. ohne Durchbruchinfektion zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Dies legt einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines HWI-assoziierten Faktors und dem Auftreten von Durchbruchinfektionen nahe. Demnach scheinen Patienten mit HWI-assoziierten Faktoren häufiger Durchbruchinfektionen zu erleiden als Patienten ohne HWI-assoziierte Faktoren (Abbildung 51).

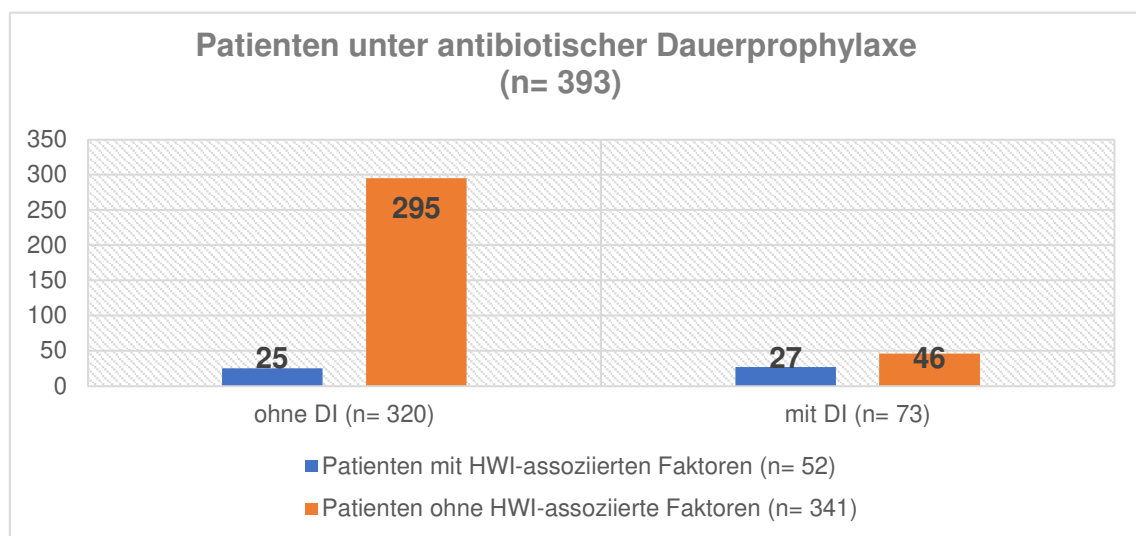


Abbildung 51: HWI-assoziierte Faktoren und das Auftreten von Durchbruchinfektionen

3.3 Patienten mit Vesikoureteralem Reflux (VUR) und DP

Da die Patienten mit VUR in der vorliegenden Dissertation eine der Hauptpatientengruppen darstellten und diese auch Gegenstand vieler aktueller Studien sind, wurden die Patienten mit DP bei VUR nochmals genauer betrachtet und hinsichtlich des Auftretens von Durchbruchinfektionen untersucht.

3.3.1 Auftreten von Durchbruchinfektionen bei Mädchen/Jungen mit VUR

Die Durchbruchinfektionsraten waren bei Mädchen, bzw. Jungen mit antibiotischer Dauerprophylaxe bei VUR in etwa gleich hoch (31% vs. 28%, $p = 0,85$). Demnach erkrankten Mädchen und Jungen mit VUR gleich häufig an einer Durchbruchinfektion (Abbildung 52).

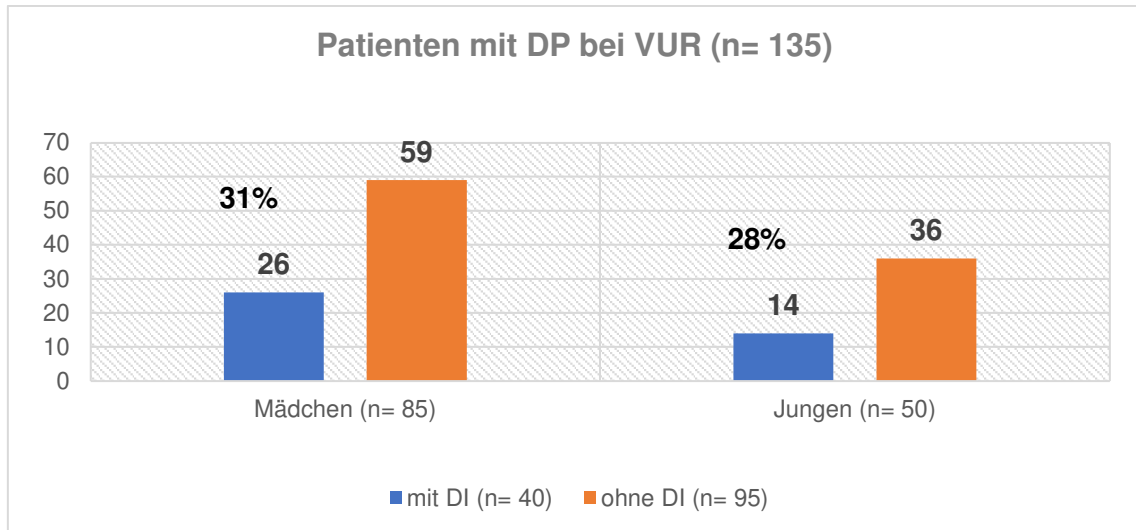


Abbildung 52: Mädchen und Jungen mit VUR und das Auftreten von Durchbruchsinfektionen

3.3.2 Refluxgrad und Auftreten von Durchbruchsinfektionen

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Durchbruchsinfektion zwischen den einzelnen Refluxgraden ($p < 0,05$). Die Durchbruchsinfektionsrate nahm mit steigendem Refluxgrad zu und betrug 23% bei VUR Grad III, 45% bei VUR Grad IV und 55% bei VUR Grad V (Abbildung 53).

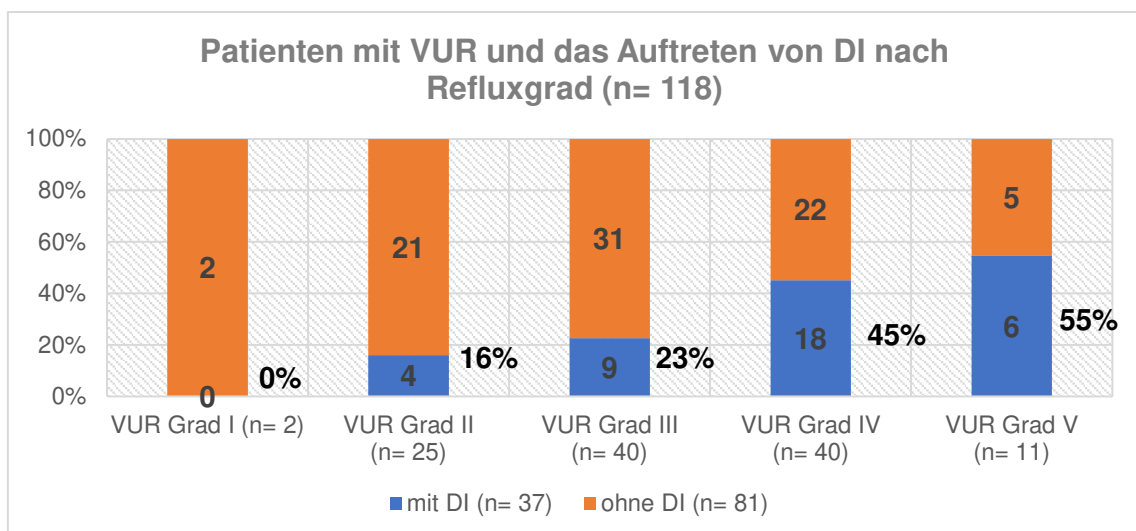


Abbildung 53: Auftreten von Durchbruchsinfektionen in Abhängigkeit des Refluxgrades

3.3.3 Alter der VUR-Patienten und Auftreten von Durchbruchsinfektionen

Im ersten und nach dem ersten Lebensjahr traten gleich häufig Durchbruchsinfektionen unter antibiotischer Dauerprophylaxe bei VUR-Patienten auf ($p= 0,99$). Die Durchbruchsinfektionsrate lag in beiden Altersgruppen bei 30% (Abbildung 54).

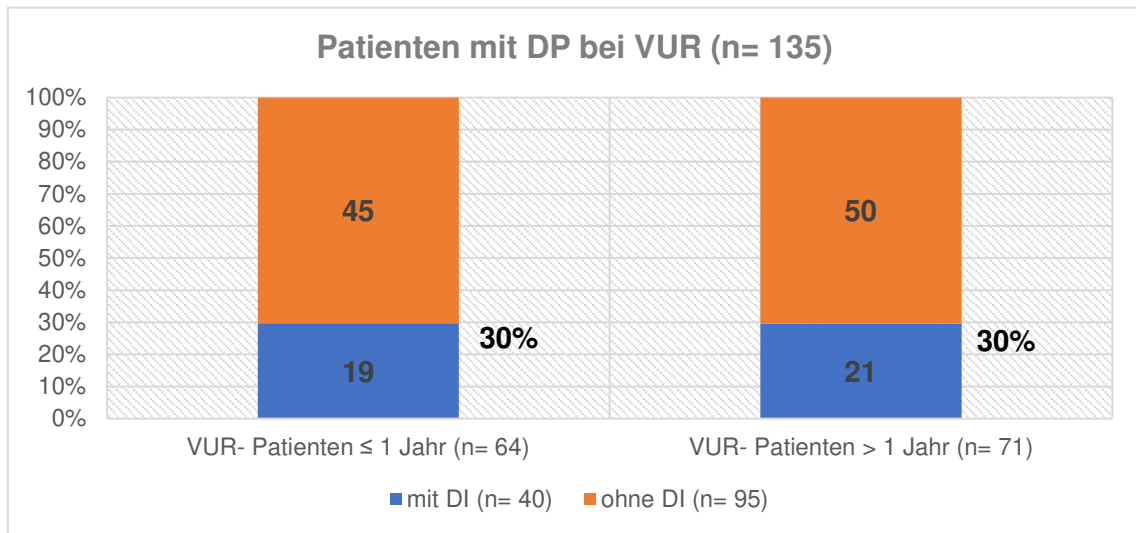


Abbildung 54: Alter der VUR-Patienten und Auftreten von Durchbruchsinfektionen

3.3.4 Durchbruchsinfektionsraten der einzelnen Antibiotika bei VUR- Patienten

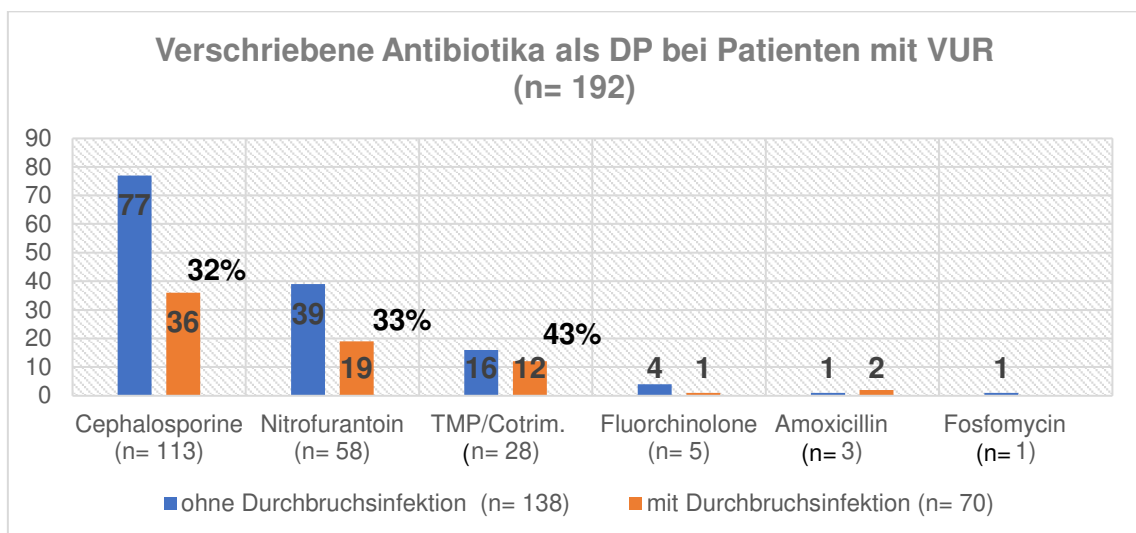


Abbildung 55: Durchbruchsinfektionsraten der einzelnen Antibiotika bei Patienten mit VUR

Die Durchbruchsinfektionsraten waren unter den einzelnen Antibiotika bei den VUR-Patienten in etwa gleich hoch ($p=0,54$). Dennoch traten die meisten Durchbruchsinfektionen unter Trimethoprim auf (43%), während sich Durchbruchsinfektionen etwa gleich häufig unter Nitrofurantoin und Cephalosporinen ereigneten (32% vs. 33%; Abbildung 55).

3.3.5 Durchbruchsinfektionserreger bei VUR-Patienten

Auch bei den VUR-Patienten wurden die meisten Durchbruchsinfektionen durch Enterobacterales verursacht (36 von 82 (44%)). Darunter war *E. coli* der häufigste Vertreter (19 von 36 (53%)). Es folgten Pseudomonaden (17 von 82 (21%)) und Enterokokken (9 von 82 (11%)). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Antibiotika hinsichtlich des Keimspektrums. Mit 85% (51 von 60 Keimen) waren die meisten Durchbruchserreger resistent gegenüber der eingenommenen Prophylaxe. Lediglich 15% der Erreger waren sensibel. Es zeigte sich allerdings ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen prophylaktisch verordneten Antibiotika. Die höchste Rate an sensiblen Keimen trat unter Nitrofurantoin auf (5 von 20 Erregern (25%); Abbildung 56). Der Hemmstofftest war bei den VUR-Patienten unter Nitrofurantoin mit 94% (15 von 16 Ergebnissen) am häufigsten negativ (TMP: 8 von 10 (80%); Cephalosporine: 16 von 24 (66%)). Möglicherweise war Nitrofurantoin also nicht in ausreichendem Maße im Urin konzentriert.

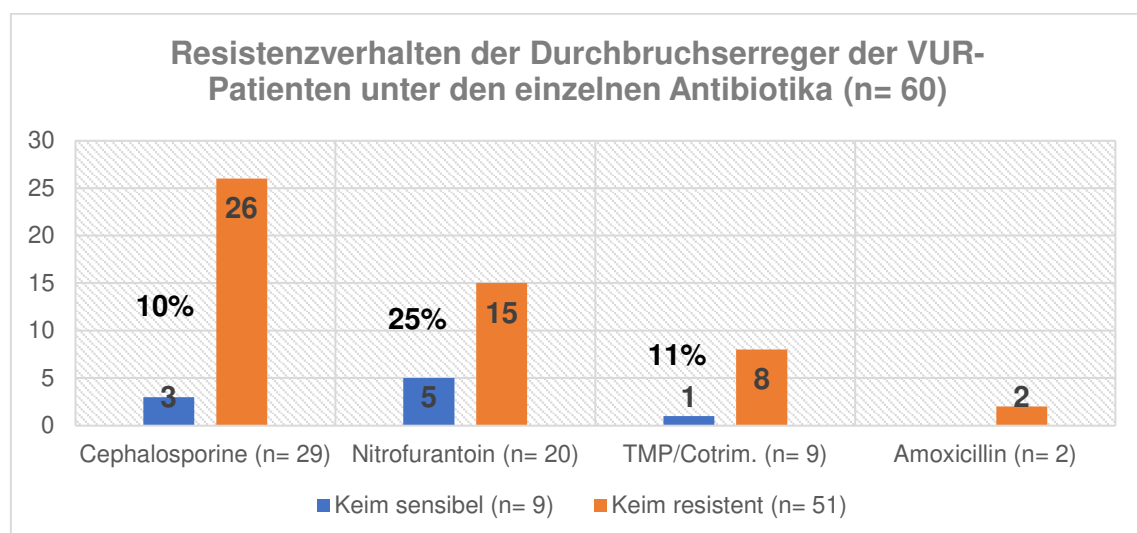


Abbildung 56: Resistenzverhalten der DI-Erreger bei VUR-Patienten

Die meisten multiresistenten Erreger traten unter Cephalosporinen auf (8 von 24 Keimen (30%)), gefolgt von Trimethoprim mit 25% (2 von 8 Keimen). Die geringste Multiresistenzrate bei den VUR-Patienten wurde unter Nitrofurantoin beobachtet (1 von 16 Keimen (6%); Abbildung 57).

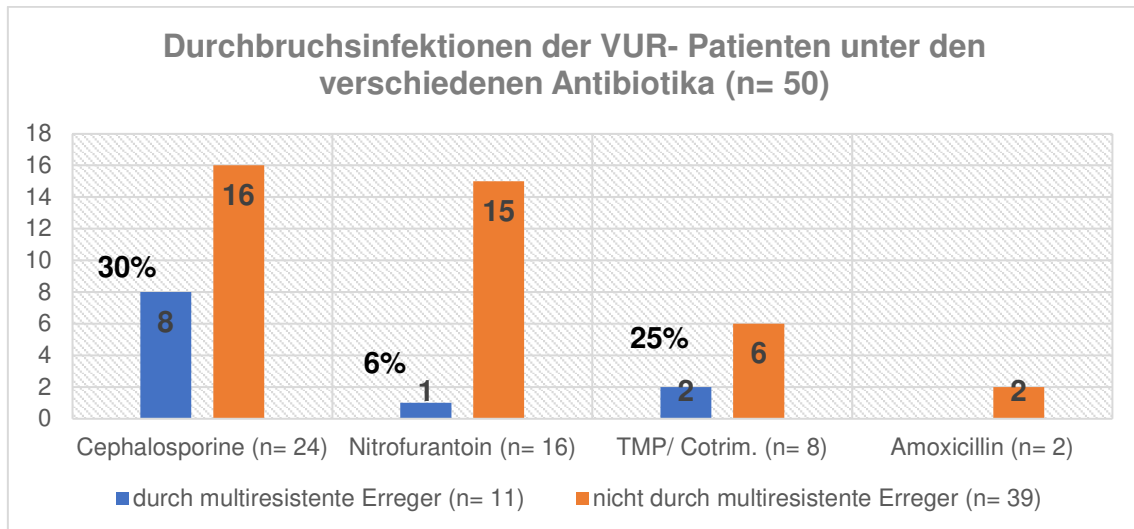


Abbildung 57: Multiresistenz der DI-Erreger bei VUR-Patienten

4 Diskussion

Harnwegsinfektionen stellen eine der häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter dar [2, 18]. Etwa 2% aller Jungen und 8% aller Mädchen erleiden während der ersten 6 Lebensjahre eine oder mehrere Harnwegsinfektionen. Fieberhafte Harnwegsinfektionen, sogenannte Pyelonephritiden, verursachen dabei nicht nur oft Schmerzen, sondern erhöhen auch das Risiko für Nierenparenchymschäden [7]. Bei etwa 5% aller Kinder kommt es nach einer Pyelonephritis zu persistierenden Parenchymschäden. Besonders gefährdet sind dabei Kinder mit einer Harntransportstörung, wie beispielsweise einem VUR oder einer obstruktiven Uropathie, bei denen das Risiko für pyelonephritische Parenchymschäden um das 3-fache erhöht ist [8, 18]. Deshalb erhalten diese Kinder eine antibiotische Prophylaxe, um dem Auftreten von HWIs vorzubeugen und das Risiko für Parenchymschäden und eine chronische Nierenfunktionseinschränkungen zu verringern [10]. Doch in Zeiten zunehmender Resistenzentwicklung vieler uropathogener Keime wird die Wirksamkeit und der Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten wieder in Frage gestellt [7, 62, 69, 70]. Zwischen 2006 und 2014 wurden insgesamt 7 randomisierte Studien veröffentlicht, die alle die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfektionen untersuchten [45, 58, 60, 64-67]. Während zunächst keine Reduktion der Rezidivrate unter Prophylaxe nachgewiesen werden konnte [64-67], zeigten die zuletzt veröffentlichten, großen prospektiven Refluxstudien einen deutlichen Benefit einer antibiotischen Prophylaxe in Bezug auf das Auftreten von HWIs [45, 58, 60]. In der australischen PRIVENT-Studie wurden insgesamt 576 Kinder im Alter von 0-17 Jahren hinsichtlich des Auftretens von HWIs über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht. Dabei erlitten nur 13% der Kinder unter Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Prophylaxe eine Durchbruchinfektion, während es in der Placebo-Gruppe 19% der Kinder waren. Somit wurde durch die Antibiotikaprophylaxe das Risiko einer Reinfektion um 6% unabhängig von Alter, Geschlecht und Refluxstatus reduziert [58]. In der schwedischen Refluxstudie wurden insgesamt 203 Kinder im Alter von 1-2 Jahren mit einem VUR III° und IV° über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Dabei zeigten sich bei den Mädchen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate in den verschiedenen Behandlungsgruppen. 19% der Mädchen, die eine

niedrig-dosierte Prophylaxe mit TMP, Nitrofurantoin oder Cefadroxil einnahmen, erkrankten an einer Durchbruchinfektion. Mädchen mit frühzeitiger endoskopischer Refluxkorrektur erlitten in 23% der Fälle eine Reinfektion. Bei den Mädchen mit VUR, die weder eine Prophylaxe noch eine Refluxkorrektur erhielten, lag die Rezidivrate bei 57%. Folglich zeigte sich bei den Mädchen in Bezug auf die Rezidivrate ein deutlicher Benefit der antibiotischen Prophylaxe gegenüber einer reinen Beobachtung und eine Reduktion der Reinfektionsrate auf ein Drittel. Bei Jungen hingegen zeigte die antibiotische Prophylaxe im Vergleich zu einem rein abwartenden Verhalten in Bezug auf die Rezidivrate von HWIs keinen Vorteil (Prophylaxe 8% vs. abwartendes Verhalten 4%). Somit scheinen Jungen mit VUR nach dem ersten Lebensjahr nicht von einer Prophylaxe zu profitieren [45]. In der amerikanischen RIVUR-Studie wurden insgesamt 607 Kinder mit VUR I°-IV° im Alter von 2-71 Monaten über einen Zeitraum von zwei Jahren hinsichtlich des Auftretens von HWIs untersucht. Auch hier zeigte sich eine deutliche Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von HWIs unter antibiotischer Prophylaxe im Vergleich zu einem abwartendem Verhalten (unter Trimethoprim/Sulfamethoxazol 13%, unter Placebo 24%) [60]. In Bezug auf das Auftreten von Nierenparenchymdefekten konnte in der schwedischen Refluxstudie bei Mädchen eine deutliche Risikoreduktion unter antibiotischer Prophylaxe nachgewiesen werden (unter Prophylaxe 0%, mit Refluxkorrektur 38%, ohne Prophylaxe und Korrektur 62%) [46]. Die RIVUR-Studie zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Nierenparenchymdefekten zwischen der Prophylaxe- und der Placebogruppe (Prophylaxe 11,9%, Placebo 10,9%) [60]. Bis heute ist daher kein eindeutiger Konsens in Bezug auf die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe erzielt [70].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb zu untersuchen, ob eine antibiotische Dauerprophylaxe bei Kindern mit Harntransportstörung einen ausreichenden Schutz vor HWIs darstellt und ob bestimmte Antibiotika Vorteile bieten, z.B. hinsichtlich der Multiresistenzrate. In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass nur 19% aller Patienten unter antibiotischer Prophylaxe eine Durchbruchinfektion erlitten. 81% waren folglich ausreichend vor HWIs geschützt. Wenn nur die Patienten betrachtet werden, die eine Harntransportstörung haben, erlitten 31% eine Durchbruchinfektion. Dennoch waren auch in dieser Gruppe mit 69% die

meisten Patienten vor HWIs geschützt. Somit lassen sich die Ergebnisse als weitere Evidenz dafür deuten, dass eine antibiotische Prophylaxe bei der Mehrheit der Patienten einen ausreichenden Schutz vor HWIs darstellt und stehen im Einklang mit den publizierten großen Studien. In der von Brandström et al. durchgeführten Studie lag die Durchbruchsinfektionsrate unter antibiotischer Prophylaxe bei 14% [45], während sie in der amerikanischen RIVUR-Studie bei 13% lag [60]. In beiden Studien konnte, wie bereits eingangs erwähnt, v.a. bei höhergradigem Reflux die Wirksamkeit einer Prophylaxe bezüglich des Rezidivrisikos im Gegensatz zu einem rein abwartenden Verhalten bestätigt werden [45, 60]. Es sollte allerdings beachtet werden, dass in den genannten Studien nur Patienten mit VUR eingeschlossen wurden, während in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit anderen Erkrankungen wie einer obstruktiven Uropathie, neurogener Blasenentleerungsstörung oder rezidivierenden HWIs inkludiert wurden. Dies könnte die höhere Durchbruchsinfektionsrate von 31% erklären. Da es sich bei vorliegender Arbeit allerdings um eine retrospektive Analyse handelte, kann die Frage, ob eine antibiotische Dauerprophylaxe bei Kindern mit Harntransportstörung einen ausreichenden Schutz vor HWIs darstellt, trotzdem nicht abschließend beantwortet werden. Im Gegensatz zu den großen prospektiven Studien der letzten Jahre, die in Schweden unter Bergström et al., in Australien unter Craig et al. und in Amerika durchgeführt wurden, fehlte die Vergleichsgruppe von Patienten, die keine antibiotische Dauerprophylaxe erhalten haben [58, 60, 71].

4.1 Wirksamkeit der antibiotischen Dauerprophylaxe bei den einzelnen Erkrankungen

4.1.1 Vesikoureteraler Reflux (VUR)

Bei der Behandlung von Kindern mit VUR stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Neben der konservativen Therapie mittels eines rein abwartenden Verhaltens und/oder einer antibiotischen Dauerprophylaxe gibt es auch die Möglichkeit der chirurgischen Refluxkorrektur. Diese kann entweder endoskopisch mittels Unterspritzung des Harnleiterostiums oder laparoskopisch, bzw. offen-chirurgisch durch verschiedene Methoden der Ureterreimplantation erfolgen (Goldstandard der chirurgischen Korrektur, z.B. nach Cohen, Politano-Leadbetter oder Lich-

Gregoir). Beide chirurgische Verfahren sind mit Erfolgsraten von etwa 83% und 98% durchaus vielversprechend [21, 72]. Dennoch werden die unterschiedlichen Behandlungsoptionen seit Jahren kontrovers diskutiert [73]. Während in den 1960er Jahren begonnen wurde, Kinder mit VUR primär zu operieren, wurde später aufgrund der hohen Spontanheilungsraten zunächst auf ein chirurgisches Vorgehen verzichtet und ein konservatives Verfahren mittels antibiotischer Dauerprophylaxe bevorzugt [7, 21, 44, 74, 75]. Auch wenn eine erst kürzlich veröffentlichte Studie von Fuentes et al. zeigen konnte, dass auch bei Säuglingen eine operative Korrektur möglich ist, empfiehlt die American Urological Association aktuell in den von ihr veröffentlichten Clinical Guidelines v.a. im ersten Lebensjahr zunächst ein konservatives Vorgehen mittels antibiotischer Prophylaxe bei Kindern mit höhergradigem Reflux [72, 76]. Treten allerdings vermehrt fieberhafte Durchbruchsinfektionen unter Prophylaxe auf oder werden im Follow-Up mittels DMSA-Szintigraphie trotz Prophylaxe neue Nierenparenchymschäden detektiert, sollte eine chirurgische Refluxkorrektur in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch, wenn Eltern eine chirurgische Korrektur bevorzugen oder die Wahrscheinlichkeit einer Spontanheilung sehr gering ist (Kinder mit VUR V°) [21, 72]. Obwohl verschiedene Studien zeigen konnten, dass unter erfolgreicher chirurgischer Therapie die Inzidenz einer Pyelonephritis abnimmt, bleibt initial die antibiotische Prophylaxe bei Kindern mit höhergradigem Reflux die bevorzugte Therapieoption [21, 77-81]. Gerade in Zeiten zunehmender Resistenzentwicklung wird der Einsatz einer antibiotischen Prophylaxe bei Kindern mit VUR allerdings kritisch hinterfragt [10, 70]. Wie wirksam ist eine antibiotische Prophylaxe wirklich bei Kindern mit VUR? In der vorliegenden Arbeit erlitten 30% der Patienten mit VUR trotz antibiotischer Prophylaxe eine Durchbruchsinfektion. Damit war die Durchbruchsinfektionsrate mehr als doppelt so hoch als in den publizierten Studien. Im Swedish Reflux Trial und der amerikanischen RIVUR Studie ergaben sich Durchbruchsinfektionen von 14% und 13% [45, 60]. Dabei ist allerdings zu beachten, dass in den genannten Studien Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, anderen urogenitalen Fehlbildungen oder urogenital voroperierte Patienten, die ein höheres Risiko für HWIs aufweisen, von der Studie ausgeschlossen wurden [6, 60, 71]. Auch Patienten, die mehr als zwei HWIs vor Studienbeginn durchgemacht hatten, wurden von der RIVUR-Studie ausgeschlossen [60]. Ein weiterer Unterschied besteht in der Verteilung der Refluxgrade. Hierbei wurden im

Swedish Reflux Trial nur Patienten mit VUR Grad III-IV und in der RIVUR-Studie nur Patienten mit VUR Grad I-IV erfasst [60, 71]. In der vorliegenden Arbeit wurden im Gegensatz dazu auch Patienten mit VUR Grad V eingeschlossen. Wie die vorliegende Arbeit und die Ergebnisse der RIVUR Studie zeigen, geht ein höherer Refluxgrad mit einer höheren Durchbruchsinfektionsrate einher. Für diese Interpretation sprechen zudem die Befunde des erst kürzlich veröffentlichten "Swedish Infant High-Grade Reflux Trial", bei dem die Durchbruchsinfektionsrate der Kinder mit höhergradigem Reflux fast doppelt so hoch war als in vorherigen Studien, in denen Kinder mit VUR Grad V ausgeschlossen wurden (26% vs. 14% und 13%) [45, 60, 82]. Eine weitere Erklärung für eine höhere Durchbruchsinfektionsrate in dieser Arbeit könnten die Unterschiede in der Altersverteilung darstellen. Während Brandström et al. nur Kinder im Alter von 1-4 Jahren erfassten, wurden in vorliegende Studie alle Kinder im Alter von 0-18 Jahren eingeschlossen [71]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich 41% aller erfassten Durchbruchsinfektionen bei VUR-Patienten im ersten Lebensjahr und 17% nach dem vierten Lebensjahr ereigneten. Folglich ereigneten sich mehr als die Hälfte aller in dieser Arbeit erfassten Durchbruchsinfektionen außerhalb der Altersspanne des Swedish Reflux Trials. Ein weiterer Unterschied zur RIVUR-Studie besteht in der Verwendung der antibiotischen Prophylaxe. In der RIVUR-Studie wurde nur die Wirksamkeit von Cotrimoxazol als Prophylaxe untersucht [60]. Ein Großteil der Durchbruchsinfektionen in der vorliegenden Arbeit ereignete sich allerdings auch unter Nitrofurantoin (33%) und den Cephalosporinen (32%). Natürlich ist auch zu beachten, dass die Compliance, die eine wichtige Rolle spielt, in einer retrospektiven Studie schwer zu kontrollieren ist [63, 83]. All dies sind mögliche Erklärungen für eine doppelt so hohe Durchbruchsinfektionsrate in der vorliegenden Dissertation im Vergleich zum Swedish Reflux Trial, bzw. der RIVUR-Studie. Auch in der australischen PRIVENT-Studie war die Durchbruchsinfektionsrate unter antibiotischer Prophylaxe halb so hoch wie in der vorliegenden Analyse (13% vs. 30%). Allerdings wurden in der PRIVENT-Studie auch Patienten mit Zustand nach HWI eingeschlossen, bei denen noch kein VUR nachgewiesen werden konnte. Somit wurden auch Patienten, die keine Pathologie und damit kein erhöhtes Risiko für eine HWI aufwiesen, eingeschlossen [58]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können zusammenfassend weitere Evidenz da-

für liefern, dass die meisten Kinder mit VUR von einer antibiotischen Dauerprophylaxe profitieren, auch wenn die Durchbruchsinfektionsrate höher ist, als bisher angenommen. Dies gilt besonders für den höhergradigen Reflux.

4.1.2 Obstruktive Uropathie

In der vorliegenden Arbeit erkrankten 38% der Patienten mit obstruktiver Uropathie – dazu gehörten der POM und die UK – an einer oder mehreren Durchbruchsinfektionen. Damit scheint die Mehrheit der Patienten ausreichend vor HWIs geschützt gewesen zu sein. Im Einklang mit dieser Vermutung stehen die Ergebnisse einiger Studien, die in den vergangenen Jahren publiziert wurden. Dabei stellte sich klar heraus, dass Patienten mit obstruktiver Uropathie (v.a. POM und UK) ein erhöhtes Risiko für HWIs haben und deshalb von einer antibiotischen Prophylaxe profitieren [57, 84-90]. Allerdings existiert bis heute keine prospektive Studie, die den Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe bei Kindern mit obstruktiven Uropathien eindeutig belegt [10]. Mit mehr als einem Drittel der Kinder ist die Durchbruchsinfektionsrate bei Patienten mit obstruktiver Uropathie in der vorliegenden Arbeit relativ hoch. Um die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe bei Kindern mit obstruktiver Uropathie daher ausreichend beurteilen zu können, sind prospektive Studien nötig.

4.1.3 Rezidivierende HWI

In der vorliegenden Arbeit ereigneten sich bei einem Viertel der Patienten, die aufgrund von rezidivierenden HWIs, eine antibiotische Dauerprophylaxe einnahmen, eine oder mehrere Durchbruchsinfektionen. Damit scheint auch hier die Mehrheit der Patienten von einer Prophylaxe zu profitieren. Wie die vorliegende Arbeit außerdem zeigen konnte, litten im Allgemeinen mehr als ein Drittel der Patienten mit Durchbruchsinfektion zudem an HWI-begünstigenden Risikofaktoren wie einer Obstipation, Phimose oder Blasenfunktionsstörung. Dieses Befundmuster ist vergleichbar mit der Studie von Koff et al., in der der Zusammenhang zwischen einem „Dysfunctional Elimination Syndrom“ [91] und dem Auftreten von rezidivierenden HWIs bei Kindern mit VUR nachgewiesen wurde. Wie sich herausstellte, hatten viele Patienten mit rezidivierenden Durchbruchsinfektionen eine gestörte Blasen-

und Mastdarmentleerung [91]. Bei der Behandlung von Patienten mit rezidivierenden HWIs ist somit neben einer antibiotischen Prophylaxe auch die Behandlung einer Obstipation und Blasenfunktionsstörung und die Beseitigung anderer prädisponierender Faktoren entscheidend [10, 91, 92].

4.1.4 Neurogene Blasenfunktionsstörung

Mit 56% lag die höchste Durchbruchsinfektionsrate bei den Patienten mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung vor. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die Patientenzahl in diesem Patientenkollektiv mit 16 Patienten sehr gering war. Dennoch scheint die antibiotische Prophylaxe über die Hälfte dieser Patienten nicht ausreichend vor HWIs zu schützen. Folglich sollte die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe bei neurogener Blasenentleerungsstörung in Frage gestellt werden. Für diese Interpretation sprechen zudem die Befunde weiterer Studien, die in den letzten Jahren publiziert wurden [47, 93, 94]. Segers et al. beispielsweise kamen 2011 in der von ihnen durchgeführten Studie über die antibiotische Prophylaxe bei Kindern mit HWIs bei Spina bifida und intermittierender Einmalkatheterisierung zu dem Schluss, dass eine antibiotische Prophylaxe bei diesen Patienten „sicher unterbrochen werden kann“ [47]. Auch die International Children's Continence Society (ICCS) spricht sich in ihren aktuellen Leitlinien gegen eine allgemeine antibiotische Prophylaxe bei Kindern mit neurogener Blasenfunktionsstörung aus, die eine Einmalkatheterisierung durchführen [95].

4.1.5 Prophylaxe bis zum Ausschluss VUR/Obstruktion mittels Röntgen-MCU

Die Italian Society of Paediatric Nephrology empfiehlt in ihren Guidelines eine weiterführende Diagnostik mittels MCU bei allen Kindern zwischen 2 Monaten und 3 Jahren mit abnormalem pränatalen Ultraschall, positiver Familienanamnese für VUR, Niereninsuffizienz, Jungen < 6 Monaten, Non-Compliance in der Familie, Blasenentleerungsstörung, keinem klinischen Ansprechen auf die Antibiose innerhalb von 72 Stunden und/oder einer HWI, verursacht durch einen anderen Erreger als E. coli [16]. Auch in Deutschland wird bei sonographischen Auffälligkeiten und Hinweisen auf einen VUR, bzw. eine obstruktive Uropathie eine MCU empfohlen. Dies gilt

auch für fieberhafte HWI-Rezidive sowie generell bei jeder ersten Pyelonephritis beim Säugling [2, 8]. Bis zur Durchführung der MCU erhalten diese Kinder eine antibiotische Prophylaxe [5, 8, 11]. Bei den Patienten, die die antibiotische Prophylaxe bis zum Ausschluss eines VUR, bzw. einer Obstruktion einnahmen, war diese in der vorliegenden Arbeit in keinem Fall mit einer Durchbruchinfektion assoziiert. Damit waren diese Patienten, die fast alle zuvor bereits einmal an einer Pyelonephritis erkrankt waren, ausreichend vor einer HWI geschützt. Natürlich muss dabei bedacht werden, dass die Mehrheit dieser Patienten keine Obstruktion, bzw. keinen VUR und damit kein erhöhtes Risiko für HWIs aufwies. Zusammenfassend sollte, solange eine Obstruktion, bzw. ein VUR nach stattgehabter Pyelonephritis nicht ausgeschlossen ist, eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden [11].

4.2 Wirksamkeit der antibiotischen Dauerprophylaxe bei Mädchen bzw. Jungen

Die Durchbruchinfektionsrate unter antibiotischer Dauerprophylaxe war bei Mädchen und Jungen in etwa gleich hoch (17% vs. 21%). Auch unter den VUR-Patienten traten sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen gleich häufig Durchbruchinfektionen unter antibiotischer Prophylaxe auf (31% vs. 28%). Damit stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Gegensatz zu den bisher publizierten Daten. In der von Brandström et al. durchgeführten Studie hatten Mädchen signifikant mehr Durchbruchinfektionen unter Prophylaxe als Jungen mit VUR (19% vs. 8%) [45]. Auch in der amerikanischen RIVUR-Studie erkrankten mehr Mädchen als Jungen mit VUR an einer Durchbruchinfektion (19% vs. 8%) [60]. Wie lässt sich der Unterschied in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den bisher publizierten Studien erklären? Eine mögliche Erklärung dafür könnten die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Studien liefern. So wurden im Swedish Reflux Trial nur Patienten im Alter von 1-4 Jahren eingeschlossen, während die Patienten im ersten Lebensjahr ausgeschlossen wurden. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse des Swedish Reflux Trials stellt der VUR nur noch im ersten Lebensjahr eine Indikation für eine antibiotische Prophylaxe bei Jungen dar. Folglich besteht für Jungen im ersten Lebensjahr die größte Möglichkeit an Durchbruchinfektionen zu er-

kranken. Da der Großteil der Jungen mit VUR nach dem ersten Lebensjahr normalerweise keine Prophylaxe mehr erhält, können in diesem Zeitraum auch kaum mehr Durchbruchsinfektionen auftreten. Während im Swedish Reflux Trial lediglich die Jungen nach dem ersten Lebensjahr eingeschlossen wurden, erfasste die vorliegende Arbeit auch Jungen im ersten Lebensjahr, in dem bekanntlich die meisten Durchbruchsinfektionen auftreten. Dies erklärt den höheren Anteil an Jungen mit Durchbruchsinfektion in der vorliegenden Studie und damit den fehlenden Unterschied zwischen den Geschlechtern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Analyse Jungen und Mädchen trotz antibiotischer Prophylaxe gleich häufig an HWIs erkrankten. Ungefähr jedes fünfte Mädchen, bzw. jeder fünfte Junge erkrankte an einer Durchbruchsinfektion, während die Mehrheit der Jungen und Mädchen vor HWI geschützt war. Damit stellt die antibiotische Prophylaxe sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen einen ausreichenden Schutz vor HWIs dar.

4.3 Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika und Resistenzlage der Durchbruchserreger

In den vorangegangenen großen Refluxstudien wurde den Patienten vorrangig Trimethoprim als antibiotische Dauerprophylaxe verschrieben. Nitrofurantoin und Cephalosporine wurden lediglich als Ausweichpräparat bei Medikamentenunverträglichkeiten eingesetzt [58, 60, 71, 96]. In der vorliegenden Auswertung dagegen wurde die Wirksamkeit von Trimethoprim, Nitrofurantoin und Cephalosporinen miteinander verglichen. Wie sich herausstellte, ereigneten sich im gesamten Patientenkollektiv die meisten Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin, während bei den Patienten mit VUR etwa gleich häufig Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin und Cephalosporinen auftraten. Auffällig dabei war allerdings der hohe Anteil an sensiblen Keimen und negativen Hemmstofftestergebnissen unter Nitrofurantoin. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass Nitrofurantoin nicht ausreichend hoch dosiert wurde und daher nicht in ausreichender Konzentration im Urin ankam, obwohl sich dieses Präparat eigentlich durch seine hohe Urinkonzentrationsfähigkeit auszeichnet [7]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte eine Studie liefern, in der die Compliance gegenüber den verschiedenen Antibiotika bei Kindern

untersucht wurde. Dabei stellte sich heraus, dass die Compliance unter Nitrofurantoin aufgrund der Nebenwirkungen (bitterer Geschmack, gastrointestinale Probleme) im Vergleich zu anderen Antibiotika am geringsten war [97]. Allerdings gaben die meisten Eltern in der vorliegenden Arbeit an, die Prophylaxe regelmäßig verabreicht zu haben. Somit könnte es auch sein, dass sich Nitrofurantoin trotz guter Compliance nicht in ausreichendem Maße im Urin anreicherte. Dieses Problem könnte eventuell dadurch gelöst werden, indem man die bisher empfohlene Dosierung von Nitrofurantoin von 1mg/kgKG/Tag auf 2mg/kgKG/Tag erhöht oder Nitrofurantoin häufiger als 1-mal täglich verabreicht [7]. Dabei muss allerdings auch beachtet werden, dass sich die Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität von Nitrofurantoin im Urin aufgrund seiner sehr kurzen Eliminationshalbwertszeit als sehr schwierig erweist [41]. Möglicherweise war also nur der zeitliche Abstand zwischen der Nitrofurantoin-Einnahme (meist 1/d, in der Regel abends) und der Durchführung des Hemmstofftests zu lang, wodurch sich die negativen Hemmstofftestergebnisse, allerdings nicht die hohe Anzahl an sensiblen Keimen erklären lassen würden. Um somit den genauen Grund für den hohen Anteil an sensiblen Keimen und negativen Hemmstofftestergebnissen unter Nitrofurantoin herauszufinden, müssten prospektive Studien durchgeführt und die Validität des Hemmstofftestes als geeignetes Mittel zur Messung der Compliance beurteilt werden.

Der große Vorteil von Nitrofurantoin war in der vorliegenden Arbeit die geringe Multiresistenzrate der uropathogenen Keime im Vergleich zu anderen Antibiotika. Demnach war die Multiresistenzrate unter Nitrofurantoin mit 2% am geringsten (vs. 15% unter Cephalosporinen und 10% unter TMP). Somit lassen sich die Ergebnisse als weitere Evidenz dafür deuten, dass Nitrofurantoin gerade in Zeiten hoher Resistenzraten unter Trimethoprim und Cephalosporinen besser als antibiotische Prophylaxe geeignet ist, um der zunehmenden Resistenzentwicklung entgegenzuwirken [16, 50, 69, 98]. Dies ist von großer Bedeutung, da durch die Einnahme von Antibiotika die intestinale Flora beeinflusst, das mikrobielle Gleichgewicht im Darm gestört und eine Stabilisierung resistenter Bakterienpopulationen hervorgerufen wird [7, 10, 99].

Die Multiresistenzrate war bei den VUR-Patienten in der vorliegenden Arbeit mit 22% in etwa gleich hoch wie in den meisten anderen publizierten Studien, auch

wenn sich diese teilweise in ihren Multiresistenzraten deutlich unterscheiden (Roussey-Kesler 25% vs. Craig 17% vs. Hoberman 21% vs. Pennesi 9% vs. Brandström 0% vs. Hari 62%) [45, 58, 61, 65, 66, 100, 101]. Dies könnte auf die unterschiedlichen regionalen Resistenzmuster der Erreger zurückzuführen zu sein. Entsprechend den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien waren auch in der vorliegenden Arbeit die Enterobacterales mit *E. coli* die häufigsten Erreger einer Durchbruchinfektion, gefolgt von den Pseudomonaden und den Enterokokken [4, 16, 61]. Damit spiegelt das Erregerspektrum der Durchbruchinfektionen in der vorliegenden Analyse das Erregerspektrum der HWI von Patienten ohne antibiotische Dauerprophylaxe wider, bei denen *E. coli* ebenfalls die häufigsten Erreger darstellen [102-104].

4.4 Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe

Wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte, war eine höhere Durchbruchinfektionsrate mit einer längeren Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe assoziiert. Dabei hatten die meisten Patienten mit einer Einnahmedauer von über einem Jahr einen VUR. Bei den Mädchen mit VUR \geq III. Grades nahm die Hälfte der Patienten die Prophylaxe länger als ein Jahr ein. Damit stehen die Ergebnisse im Einklang mit den aktuellen, allerdings nicht standardisierten Empfehlungen, nach denen Mädchen mit VUR \geq III. Grades erst nach einem längeren infektionsfreien Intervall die antibiotische Dauerprophylaxe absetzen sollten [10, 11, 15, 105]. Nach Absetzen der Prophylaxe ist dann trotz eventuell persistierendem niedriggradigem VUR kein erhöhtes HWI-Risiko zu erwarten [106-111]. In Bezug auf die Frage, wie lange eine antibiotische Prophylaxe bei VUR-Patienten eingenommen werden sollte, herrscht aufgrund fehlender prospektiver Studien allerdings noch keine Klarheit [10].

4.5 Vergleich Säuglinge vs. Patienten > 1 Jahr

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es auch zu untersuchen, ob es Unterschiede hinsichtlich der Einnahme einer antibiotischen Prophylaxe und des Auftretens von Durchbruchinfektionen zwischen Säuglingen und Patienten, die älter als ein Jahr sind, gibt. Wie sich herausstellte, nahmen im ersten Lebensjahr signifikant

mehr Jungen und nach dem ersten Lebensjahr signifikant mehr Mädchen eine antibiotische Prophylaxe ein. Im ersten Lebensjahr erkrankten auch mehr Jungen als Mädchen an HWI. Eine weitere Begründung dafür liefern auch die Ergebnisse des Swedish Reflux Trials, der zeigen konnte, dass Jungen mit VUR nach dem ersten Lebensjahr nicht von einer antibiotischen Prophylaxe profitieren [45]. Seit der Publikation der Ergebnisse besteht die Indikation für eine antibiotische Dauerprophylaxe bei Jungen mit VUR deshalb nur noch im ersten Lebensjahr. Nach dem ersten Lebensjahr erhalten lediglich Mädchen mit VUR \geq III° eine antibiotische Prophylaxe [10]. Da die Patienten mit VUR in der vorliegenden Arbeit eine der größten Patientengruppen darstellten, lässt sich dadurch der Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen dem ersten Lebensjahr und nach dem ersten Lebensjahr in Bezug auf die Einnahme einer Prophylaxe erklären. Aufgrund dieses Unterschiedes entwickelten im ersten Lebensjahr auch mehr Jungen und nach dem ersten Lebensjahr mehr Mädchen eine Durchbruchinfektion. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bestand in den Indikationen, aufgrund derer eine antibiotische Prophylaxe eingenommen wurde. Während im ersten Lebensjahr vorwiegend aus diagnostischen Gründen eine Prophylaxe eingenommen wurde, waren es nach dem ersten Lebensjahr der VUR, rezidivierende HWIs und neurogene Blasenfunktionsstörungen, aufgrund derer eine Prophylaxe verabreicht wurde. Dies wird dadurch erklärt, dass Patienten mit HTS (z.B. obstruktive Uropathie, VUR) häufig auch über das erste Lebensjahr hinaus eine antibiotische Prophylaxe einnehmen müssen, da ein erhöhtes Risiko für HWIs besteht [10]. Die Patienten, die die Prophylaxe vor einer geplanten Diagnostik (z.B. Röntgen-MCU) einnehmen, fallen überwiegend im ersten Lebensjahr aufgrund einer HWI oder eines auffälligen Sonographiebefundes auf. Sie können die Prophylaxe beenden, sobald eine obstruktive Uropathie, bzw. ein höhergradiger VUR mittels MCU oder MAG3-Szintigraphie ausgeschlossen ist [11]. In Bezug auf die Antibiotika, die als Prophylaxe eingenommen wurden, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Säuglingen und Patienten > 1 Jahr. So wurden im ersten Lebensjahr vor allem Cephalosporine und nach dem ersten Lebensjahr zunehmend Nitrofurantoin verschrieben. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnten die Altersbeschränkungen der Antibiotika liefern. Während Cephalosporine in jedem Alter, also auch direkt nach der Geburt, verschrieben werden dürfen, darf Nitrofurantoin aufgrund der Gefahr einer hämolytischen Anämie

bei noch unreifem Erythrozytenenzymssystem erst nach dem dritten Lebensmonat verabreicht werden [8, 10]. Dadurch lässt sich auch erklären, dass im ersten Lebensjahr die meisten Durchbruchsinfektionen unter Cephalosporinen auftraten, während sich nach dem ersten Lebensjahr die meisten Durchbruchsinfektionen unter Nitrofurantoin ereigneten. Außerdem auffällig war, dass nach dem ersten Lebensjahr häufiger Patienten mit mehreren Durchbruchsinfektionen beobachtet werden konnten. Dabei muss bedacht werden, dass Patienten, die aufgrund einer Harntransportstörung über das erste Lebensjahr hinaus, also über mehrere Jahre eine Prophylaxe einnehmen, zu den Hochrisikopatienten in Bezug auf HWIs gehören und sie deshalb auch zu einer höheren Durchbruchsinfektionsrate neigen [10].

5 Fazit

Auch wenn der Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert wird, war die Mehrheit der Patienten mit Harntransportstörung ausreichend vor HWIs geschützt. Allerdings war die Durchbruchinfektionsrate in der vorliegenden Arbeit bei VUR-Patienten höher als in den bisher veröffentlichten Studien (RIVUR-Studie, Swedish Reflux Trial, PRIVENT-Studie). In Zeiten zunehmender Resistenzentwicklung sollte, wenn möglich, auf das Antibiotikum mit der geringsten Multiresistenzrate zurückgegriffen werden. Nitrofurantoin scheint dafür am besten geeignet zu sein. Es sollte aber gegebenenfalls ausreichend hoch dosiert werden.

6 Zusammenfassung

Harnwegsinfektionen stellen eine der häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter dar. Besonders gefährdet sind Kinder mit Fehlbildungen der Nieren und des Harntraktes wie einem VUR oder einer obstruktiven Uropathie, Kinder mit rezidivierenden HWIs oder neurogener Blasenfunktionsstörung. In diesen Fällen ist es wichtig, weitere Pyelonephritiden zu vermeiden, um das Risiko für pyelonephritische Narben und eine chronische Nierenfunktionseinschränkung zu reduzieren. Deshalb erhalten nicht nur Kinder mit Harntransportstörungen, sondern auch Säuglinge nach der ersten Pyelonephritis bis zum Ausschluss eines VUR, bzw. einer Obstruktion eine antibiotische Dauerprophylaxe. Doch in Zeiten zunehmender Resistenzentwicklung vieler uropathogener Keime wird die Wirksamkeit und der Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten wieder in Frage gestellt.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es zu untersuchen, ob eine antibakterielle Dauerprophylaxe bei Kindern mit Harntransportstörung einen ausreichenden Schutz vor HWIs darstellt und wie die Häufigkeiten multiresistenter Erreger unter den verschiedenen antibiotischen Prophylaxen sind. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 393 Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe im Alter von 0-18 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren in der Abteilung für Pädiatrische Nephrologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München erfasst. Einbezogen in die Analyse wurden Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe vor geplanter Diagnostik (Röntgen-MCU, MAG3-Szintigraphie), Patienten mit VUR, obstruktiven Uropathien, rezidivierenden HWIs oder neurogener Blasenentleerungsstörung.

Die Mehrheit der Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe war ≤ 1 Jahr alt ($n=231$). In dieser Altersgruppe wurde die Prophylaxe vorwiegend aus diagnostischen Gründen eingenommen und war in keinem Fall mit einer Durchbruchinfektion assoziiert. Im Gegensatz dazu erlitten 31% der Patienten mit Dauerprophylaxe bei bekannter Harntransportstörung eine Durchbruchinfektion. Patienten mit VUR erlitten unabhängig von Alter (Patienten ≤ 1 Jahr 30%; Patienten > 1 Jahr 30%) und Geschlecht (Mädchen 31%; Jungen 28%) in 30% eine Durchbruchinfektion. Dabei nahm die Rate an Durchbruchinfektionen mit steigendem Refluxgrad zu (Grad I

0%; Grad II 16%; Grad III 23%; Grade IV 45%; Grad V 55%). In Bezug auf die prophylaktische Wirksamkeit der einzelnen Antibiotika traten die meisten Durchbruchinfektionen unter Nitrofurantoin auf (40%). Allerdings war die Multiresistenzrate der Durchbruchserreger mit 2% unter Nitrofurantoin im Vergleich zu den anderen Antibiotika am geringsten. Bei den Patienten mit VUR traten Durchbruchinfektionen etwa gleich häufig unter Nitrofurantoin (33%) und Cephalosporinen (32%) auf. Allerdings war auch hier die Multiresistenzrate unter Nitrofurantoin mit 6% am geringsten.

Zusammenfassend stellt eine antibiotische Dauerprophylaxe aus diagnostischen Gründen einen guten Schutz vor HWIs dar. VUR-Patienten sind hingegen nur partiell vor HWIs geschützt. Dies gilt vor allem für den höhergradigen Reflux. Nitrofurantoin ist als antibiotische Dauerprophylaxe wegen der geringen Multiresistenzrate von Vorteil.

7 Literaturverzeichnis

1. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux*. *Pediatric Radiology*, 1985. **15**(2): p. 105-109.
2. *Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months*. *Pediatrics*, 2011. **128**(3): p. 595-610.
3. Hewitt, I.K., et al., *Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection–Related Renal Scarring: A Systematic Review*. *Pediatrics*, 2017. **139**(5).
4. Balighian, E. and M. Burke, *Urinary Tract Infections in Children*. *Pediatr Rev*, 2018. **39**(1): p. 3-12.
5. Beetz, R., *Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter: Vorschläge für eine rationale Diagnostik*. *Pädiatrie hautnah*, 2014. **26**(S 1): p. 36-42.
6. Beetz, R., *Pyelonephritis im frühen Kindesalter- Therapie und Prophylaxe*. *Kinder- und Jugendarzt*, 2015. **46**(3): p. 98- 109.
7. Brandström, P. and S. Hansson, *Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children*. *Pediatric Nephrology*, 2015. **30**(3): p. 425-432.
8. Beetz, R., *Harnwegsinfektionen*. 7. Auflage ed. DGPI Handbuch. Vol. 7. Auflage. 2018. 310-323.
9. Weber, L.T. and M.R. Benz, *Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Diagnostik und Therapie*. *Kinder- und Jugendmedizin*, 2010. **10**(4): p. 211-218.
10. Beetz, R., *Antibakterielle Prophylaxe von Harnwegsinfektionen*. *Kinder- und Jugendmedizin*, 2016. **16**(5): p. 349-358.
11. Girardin, E., *Behandlung der Harnwegsinfektionen beim Kind*. *Paediatrica*, 2008. **19**(No. 4): p. 17-21.
12. Gorelick, M.H., et al., *Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection*. *Pediatr Emerg Care*, 2003. **19**(3): p. 162-4.

13. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2000. **154**(4): p. 386-390.
14. Utsch, B. and G. Klaus, *Urinalysis in children and adolescents*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(37): p. 617-25; quiz 626.
15. Ammenti, A., et al., *Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up*. Acta Paediatr, 2012. **101**(5): p. 451-7.
16. Alberici, I., et al., *Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group*. European Journal of Pediatrics, 2015. **174**(6): p. 783-790.
17. Bahat, H., et al., *Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants \leq 2 months of age with pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(5): p. 907-915.
18. Murugapoopathy, V., C. McCusker, and I.R. Gupta, *The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2019.
19. Ingelfinger, J.R. and F.B. Stapleton *Antibiotic Prophylaxis for Vesicoureteral Reflux — Answers, Yet Questions*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(25): p. 2440-2441.
20. Thomas, D.F.M. and D.F.M. Thomas, *Oxford Textbook of Urological Surgery, in Vesicoureteric reflux*. 2017, Oxford University Press.
21. Geary, D. and F. Schaefer, *Pediatric Kidney Disease, Vesicoureteral Reflux*. Vol. 2. 2016, Heidelberg: Springer-Verlag.
22. Shakya, R., T. Watanabe, and F. Costantini, *The role of GDNF/Ret signaling in ureteric bud cell fate and branching morphogenesis*. Dev Cell, 2005. **8**(1): p. 65-74.
23. Schwentner, C., et al., *Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux*. J Urol, 2005. **174**(5): p. 1981-6.

24. Feather, S.A., et al., *Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1*. Am J Hum Genet, 2000. **66**(4): p. 1420-5.
25. McLorie, G.A., et al., *High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy*. J Urol, 1990. **144**(2 Pt 2): p. 537-40; discussion 545.
26. Arant, B.S., Jr., *Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group*. J Urol, 1992. **148**(5 Pt 2): p. 1683-7.
27. Lange-Sperandio, B., *Pediatric Obstructive Uropathy*, in *Pediatric Nephrology*, E.D. Avner, et al., Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-32.
28. Bullock, K.N. and R.H. Whitaker, *Does good upper tract compliance preserve renal function*. J Urol, 1984. **131**(5): p. 914-6.
29. Peters, C.A., *Urinary tract obstruction in children*. J Urol, 1995. **154**(5): p. 1874-83; discussion 1883-4.
30. Lange-Sperandio, B. and H.G. Dietz, *Management von obstruktiven Harntransportstörungen*. Kinder- und Jugendmedizin, 2016. **16**(5): p. 341-347.
31. Sutherland, R.W., et al., *Pediatric pyeloplasty: outcome analysis based on patient age and surgical technique*. Urology, 1997. **50**(6): p. 963-6.
32. Casella, D.P., J.J. Tomaszewski, and M.C. Ost, *Posterior urethral valves: renal failure and prenatal treatment*. Int J Nephrol, 2012. **2012**: p. 351067.
33. Lowsley, O.S., *CONGENITAL MALFORMATION OF THE POSTERIOR URETHRA*. Ann Surg, 1914. **60**(6): p. 733-41.
34. Krishnan, A., et al., *The anatomy and embryology of posterior urethral valves*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1214-20.
35. Lissauer, D., R.K. Morris, and M.D. Kilby, *Fetal lower urinary tract obstruction*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(6): p. 464-70.

36. Geary, D. and F. Schaefer, *Pediatric Kidney Disease, Obstructive Uropathy*. Vol. 2. 2016, Heidelberg: Springer-Verlag.
37. Truong, L.D., L. Gaber, and G. Eknayan, *Obstructive uropathy*. *Contrib Nephrol*, 2011. **169**: p. 311-26.
38. Klein, J., et al., *Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models*. *Int J Exp Pathol*, 2011. **92**(3): p. 168-92.
39. Chevalier, R.L., et al., *Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(4): p. 687-97.
40. Kroll, P. and J. Zachwieja, *Complications of untreated and ineffectively treated neurogenic bladder dysfunctions in children: our own practical classification*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. **20**(7): p. 1229-37.
41. Tönshoff, B. and R. Beetz, *Antibiotische Dauerprophylaxe bei Harnwegsinfektionen*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2007. **155**(3): p. 242-251.
42. Stein, R., et al., *European Urology*, 2015. **67**(3): p. 546-558.
43. Lee, T. and J.M. Park, *Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics*. *Investig Clin Urol*, 2017. **58**(Suppl 1): p. S32-s37.
44. Baker, R., et al., *Relation of age, sex, and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients*. *J Urol*, 1966. **95**(1): p. 27-32.
45. Brandström, P., et al., *The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern*. *The Journal of Urology*, 2010. **184**(1): p. 286-291.
46. Brandström, P., et al., *The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage*. *The Journal of Urology*, 2010. **184**(1): p. 292-297.
47. Zegers, B., et al., *Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Children With Spina Bifida on Intermittent Catheterization*. *The Journal of Urology*, 2011. **186**(6): p. 2365-2371.
48. Bitsori, M., et al., *Resistance against broad-spectrum β -lactams among uropathogens in children*. *Pediatric Nephrology*, 2009. **24**(12): p. 2381.

49. Cheng, C.-H., et al., *Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1212-1217.
50. Butler, C.C., et al., *Empiric antibiotic treatment for urinary tract infection in preschool children: susceptibilities of urine sample isolates*. Family Practice, 2016. **33**(2): p. 127-132.
51. Farrell, D.J., et al., *A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection*. Journal of Infection, 2003. **46**(2): p. 94-100.
52. Bean, D.C., D. Krahe, and D.W. Wareham, *Antimicrobial resistance in community and nosocomial Escherichia coli urinary tract isolates, London 2005 – 2006*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2008. **7**: p. 13-13.
53. Prelog, M., et al., *Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy*. Pediatric Nephrology, 2008. **23**(4): p. 597.
54. Kashanian, J., et al., *Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance*. BJU International, 2008. **102**(11): p. 1634-1637.
55. Holmberg, L., et al., *Adverse reactions to nitrofurantoin*. The American Journal of Medicine, 1980. **69**(5): p. 733-738.
56. Coraggio, M.J., T.P. Gross, and J.D. Roscelli, *Nitrofurantoin toxicity in children*. Pediatr Infect Dis J, 1989. **8**(3): p. 163-6.
57. Gimpel, C., et al., *Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood*. Pediatric Nephrology, 2010. **25**(9): p. 1679-1686.
58. Craig, J.C., et al., *Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(18): p. 1748-1759.
59. de Bessa Jr, J., et al., *Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Febrile Urinary Tract Infections in Children with Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Comparing Dilated to Nondilated*

- Vesicoureteral Reflux*. The Journal of Urology, 2015. **193**(5, Supplement): p. 1772-1777.
60. Investigators, T.R.T., *Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(25): p. 2367-2376.
61. Selekman, R.E., et al., *Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2018. **142**(1).
62. Williams, G., E.M. Hodson, and J.C. Craig, *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2**: p. Cd001532.
63. Gaither, T.W. and H.L. Copp, *Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infections: implications for adherence assessment*. J Pediatr Urol, 2019.
64. Garin, E.H., et al., *Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis: A Multicenter, Randomized, Controlled Study*. Pediatrics, 2006. **117**(3): p. 626-632.
65. Roussey-Kesler, G., et al., *Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Low Grade Vesicoureteral Reflux: Results From a Prospective Randomized Study*. The Journal of Urology, 2008. **179**(2): p. 674-679.
66. Pennesi, M., et al., *Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis and Renal Scars? A Randomized, Controlled Trial*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1489-e1494.
67. Montini, G., et al., *Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial*. Pediatrics, 2008. **122**(5): p. 1064-1071.
68. Montini, G. and I. Hewitt, *Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis?* Pediatric Nephrology, 2009. **24**(9): p. 1605-1609.
69. Williams, G. and J.C. Craig, *Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **4**: p. Cd001534.

70. Garin, E.H., *Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials?* *Pediatr Nephrol*, 2018.
71. Brandström, P., et al., *The Swedish Reflux Trial in Children: I. Study Design and Study Population Characteristics*. *The Journal of Urology*, 2010. **184**(1): p. 274-279.
72. Craig A. Peters, M., Chair; Steven J. Skoog, MD, Vice-Chair; Billy S. Arant, Jr., MD; Hillary L. Copp, MD; Jack S. Elder, MD, Facilitator; R. Guy Hudson, MD; Antoine E. Khoury, MD; Armando J. Lorenzo, MD; Hans G. Pohl, MD; Ellen Shapiro, MD; Warren T. Snodgrass, MD. *Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. Clinical Guidelines 2010.
73. Edwards, A. and C.A. Peters, *Managing vesicoureteral reflux in children: making sense of all the data*. *F1000Res*, 2019. **8**.
74. Edwards, D., et al., *Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children*. *British medical journal*, 1977. **2**(6082): p. 285-288.
75. Politano, V.A. and W.F. Leadbetter, *An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. 1958*. *J Urol*, 2002. **167**(3): p. 1415-21; discussion 1422.
76. Fuentes, S., et al., *Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Infants. Can We Do It and Should We Do It?* *Urology*, 2017.
77. Duckett, J.W., R.D. Walker, and R. Weiss, *Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch*. *J Urol*, 1992. **148**(5 Pt 2): p. 1674-5.
78. Arlen, A.M. and C.S. Cooper, *Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux*. *Curr Urol Rep*, 2015. **16**(9): p. 64.
79. Nagler, E.V., et al., *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. Cd001532.

80. Alvarez, N., et al., *Predicting long-term renal damage in children with vesicoureteral reflux under conservative initial management: 205 cases in a tertiary referral center*. Cent European J Urol, 2018. **71**(1): p. 142-147.
81. Hajiyev, P. and B. Burgu, *Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux*. Eur Urol Focus, 2017. **3**(2-3): p. 181-188.
82. Nordenström, J., et al., *The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage*. Journal of Pediatric Urology, 2017. **13**(2): p. 146-154.
83. Prisca, R.A., et al., *Parent compliance: a bad predictor of resolution and a problem in the application of EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children*. International Urology and Nephrology, 2017. **49**(5): p. 741-745.
84. Song, S.-H., et al., *Is Antibiotic Prophylaxis Necessary in Infants With Obstructive Hydronephrosis?* The Journal of Urology, 2007. **177**(3): p. 1098-1101.
85. Walsh, T.J., et al., *Antenatal Hydronephrosis and the Risk of Pyelonephritis Hospitalization During the First Year of Life*. Urology, 2007. **69**(5): p. 970-974.
86. Lee, J.H., et al., *Nonrefluxing Neonatal Hydronephrosis and the Risk of Urinary Tract Infection*. The Journal of Urology, 2008. **179**(4): p. 1524-1528.
87. Coelho, G.M., et al., *Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation*. J Urol, 2008. **179**(1): p. 284-9.
88. Herndon, C.D., *Antenatal hydronephrosis: differential diagnosis, evaluation, and treatment options*. ScientificWorldJournal, 2006. **6**: p. 2345-65.
89. Herndon, C.D. and D.M. Kitchens, *The management of ureteropelvic junction obstruction presenting with prenatal hydronephrosis*. ScientificWorldJournal, 2009. **9**: p. 400-3.
90. Ulman, I., V.R. Jayanthi, and S.A. Koff, *The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively*. J Urol, 2000. **164**(3 Pt 2): p. 1101-5.

91. Koff, S.A., T.T. Wagner, and V.R. Jayanthi, *The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1019-22.
92. Hellerstein, S. and E. Nickell, *Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection*. Pediatric Nephrology, 2002. **17**(7): p. 506-510.
93. Schlager, T.A., et al., *Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization*. The Journal of Pediatrics, 1998. **132**(4): p. 704-708.
94. Mohler, J.L., D.L. Cowen, and R.C. Flanigan, *Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder*. J Urol, 1987. **138**(2): p. 336-40.
95. Rawashdeh, Y.F., et al., *International children's continence society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children*. Neurourology and Urodynamics, 2012. **31**(5): p. 615-620.
96. Nordenström, J., et al., *The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and vesicoureteral reflux outcome*. Journal of Pediatric Urology, 2017. **13**(2): p. 130-138.
97. Copp, H.L., et al., *Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database*. J Urol, 2010. **183**(5): p. 1994-9.
98. Karimzadeh, I., et al., *Evaluating the resistance pattern of gram-negative bacteria during three years at the nephrology ward of a referral hospital in southwest of Iran*. Journal of Nephropathology, 2017. **6**(3): p. 210-219.
99. Jernberg, C., et al., *Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota*. Microbiology, 2010. **156**(11): p. 3216-3223.
100. Hari, P., et al., *Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(3): p. 479-86.

101. Hoberman, A., et al., *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med, 2014. **370**(25): p. 2367-76.
102. Asadi Karam, M.R., M. Habibi, and S. Bouzari, *Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli*. Mol Immunol, 2019. **108**: p. 56-67.
103. Flores-Mireles, A.L., et al., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*. Nat Rev Microbiol, 2015. **13**(5): p. 269-84.
104. Mann, R., et al., *Metabolic Adaptations of Uropathogenic E. coli in the Urinary Tract*. Front Cell Infect Microbiol, 2017. **7**: p. 241.
105. Peters, C.A., et al., *Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. The Journal of Urology, 2010. **184**(3): p. 1134-1144.
106. Alconcher, L.F., et al., *Could prophylactic antibiotics be stopped in patients with history of vesicoureteral reflux?* Journal of Pediatric Urology, 2009. **5**(5): p. 383-388.
107. Moriya, K., et al., *Early Discontinuation of Antibiotic Prophylaxis in Patients with Persistent Primary Vesicoureteral Reflux Initially Detected during Infancy: Outcome Analysis and Risk Factors for Febrile Urinary Tract Infection*. The Journal of Urology, 2015. **193**(2): p. 637-642.
108. Al-Sayyad, A.J., J.G. Pike, and M.P. Leonard, *Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux?* J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1587-9; discussion 1589.
109. Cooper, C.S., et al., *THE OUTCOME OF STOPPING PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN OLDER CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX*. The Journal of Urology, 2000. **163**(1): p. 269-273.
110. Thompson, R.H., et al., *Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux*. J Urol, 2001. **166**(4): p. 1465-9.

111. Georgaki-Angelaki, H., et al., *Long-term follow-up of children with vesicoureteral reflux with and without antibiotic prophylaxis*. Scand J Infect Dis, 2005. **37**(11-12): p. 842-5.

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meines Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilian-Universität in München.

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Bärbel Lange-Sperandio, für die wunderbare Betreuung dieser Arbeit sowie die Bereitstellung des Themas. Vielen Dank, dass Sie jederzeit für Fragen zur Verfügung standen und sich hierfür die entsprechende Zeit nahmen. Ihre Förderung, Ihre konstruktiven Anregungen und Ihr professionelles Lektorat haben im Wesentlichen zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen. Vielen herzlichen Dank dafür. Ein weiterer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Johannes Hübner für die Mitbetreuung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. Melanie Meyer-Bühn vom bakteriologischen Labor des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals für die Bereitstellung der Urinbefunde danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken: Bei meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin. Vielen lieben Dank. Und bei meiner Schwester Tanja, die immer ein offenes Ohr für mich hatte.

München, im Januar 2021

Katrin Renninger

9 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Katrin Renninger, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „*Antibiotische Dauerprophylaxe und Durchbruchinfektionen bei Kindern mit Harntransportstörung*“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 12.01.2021

Katrin Renninger

Ort, Datum

Unterschrift