

**Erregerspektrum und
Antibiotikaempfindlichkeit von
Harnwegsinfektionen im Kindesalter**

Erregerspektrum und Antibiotikaempfindlichkeit von Harnwegsinfektionen im Kindesalter

Dissertation

**Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sabine Köhlerschmidt
geboren am 29.03.1980 in Bamberg**

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Misselwitz
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Pfister
3. Gutachter: PD Dr. R. Beetz

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.12.2008

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABU	Asymptomatische Bakteriurie
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CrP	C-reaktives Protein
E.coli	Escherichia coli
EI	Erstinfektion
HTS	Harntransportstörung
HWI	Harnwegsinfektion
i.v.	intravenös
kPN	komplizierte Pyelonephritis
Lj.	Lebensjahr
Max	Maximum
MCS	Miktionszystosonografie
MCU	Miktionszystourethrografie
Min	Minimum
mind.	mindestens
n	Anzahl
p.o.	per os
PN	Pyelonephritis
RI	Reinfektion
Tab.	Tabelle
Tc ⁹⁹ -DMSA	^{99m} Technetium-Dimercaptosuccinsäure
Tc ⁹⁹ -MAG3	^{99m} Technetium-Mercapto-Acetyl-Triglycin
TMP/SA	Trimethoprim/Sulfonamid
uPN	unkomplizierte Pyelonephritis
VUR	vesikoureteraler Reflux

Zusammenfassung

Etwa 8 % der Mädchen und 2 % der Jungen erkranken im Kindesalter mindestens einmal an einer Harnwegsinfektion (HWI). Die Hauptgefahr besteht in der Entwicklung von Nierennarben und ihren Folgen. Die beste Prophylaxe ist nach wie vor eine frühzeitige Diagnose und effektive Therapie der Pyelonephritis. Da die antibiotische Therapie als kalkulierte Therapie begonnen werden muss, ist die Kenntnis des zu erwartenden Erregerspektrums sowie der natürlichen und aktuellen Antibiotikaresistenz unabdingbar.

Fragestellung

Thema der vorliegenden Arbeit ist es, das Erregerspektrum von HWI im Kindesalter und die Antibiotikaresistenz der Erreger zu analysieren. Weiterhin wird geprüft, welchen Einfluss Alter, Geschlecht, klinische Form der HWI, Anomalien, vesikoureteraler Reflux (VUR) und HWI-Rezidive auf Spektrum und Resistenz der Erreger haben und welche Veränderungen innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Jahren erfolgten.

Patienten und Methoden

Es wurden Daten von 308 Patienten (198 Mädchen, Median des Alters_{Mädchen} = 6,51 Jahre, Min_{Mädchen} = 0,13 Jahre, Max_{Mädchen} = 18,66 Jahre; 110 Jungen, Median des Alters_{Jungen} = 0,71 Jahre, Min_{Jungen} = 0,04 Jahre, Max_{Jungen} = 17,47 Jahre; Median des Alters_{insgesamt} = 4,42 Jahre, Min_{insgesamt} = 0,04 Jahre, Max_{insgesamt} = 18,66 Jahre), die zwischen 1994 und 2005 in der Universitätsklinik Jena wegen einer HWI ambulant oder stationär behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Voraussetzung war das Vorliegen einer signifikanten Bakteriurie in Monokultur. Die Einteilung der HWI erfolgte anhand von klinischen Symptomen und Entzündungsparametern in Pyelonephritis (PN), Zystitis und asymptotische Bakteriurie (ABU) eingeteilt. Weiterhin wurden das Vorliegen von Anomalien und einem VUR berücksichtigt. Zum Vergleich wurden Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz von 2426 Urinproben von Kindern aus dem Datenspeicher des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Jahre 1997-2005 ausgewertet. Mit Hilfe dieser Daten konnte die Antibiotikaresistenz beurteilt werden, obwohl die Mehrheit der

Erreger nicht von Kindern mit HWI stammt. Statistisch wurden die Daten auf Basis von Kontingenztafeln ausgewertet und mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher auf einem Signifikanzniveau von 0,05 geprüft.

Ergebnisse

Von den 308 Kindern mit HWI hatten 73,4 % eine E.coli-Infektion, gefolgt von 8,1 % Proteus mirabilis, 5,2 % Pseudomonas aeruginosa, 3,6 % Enterokokken, 3,2 % Klebsiella, 3,2 % Enterobacter, 1,3 % Staphylococcus epidermidis und 1,9 % entfielen auf andere. Patienten mit unkomplizierter PN hatten mit 91,8 % fast ausschließlich Infektionen mit E.coli. Signifikant seltener waren E.coli-Infektionen bei Jungen (56,4 %), Vorliegen von Anomalien (52,7 %), komplizierte PN (65,6 %) sowie Zystitis (76,4 %) und ABU (50 %). In diesen Gruppen waren dafür Problemkeime wie Pseudomonas, Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter und Enterokokken häufiger.

Die Sensibilitätsraten von E.coli gegenüber Aminoglykosiden, Cephalosporinen, Ciprofloxacin, Imipenem, Nitrofurantoin und für Piperacillin/Tazobactam waren mit Werten zwischen 93,3 und 100 % sehr gut. Eine deutlich geringere Sensibilitätsrate von 74,7 % wies E.coli gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid auf. Mit einer Sensibilität von lediglich 33,2 % war E.coli relativ unsensibel für Aminopenicilline. Auch gegenüber der Kombination aus Aminopenicillin und β -Lactamase-Hemmstoff war E.coli nur zu 45,1 % bzw. 55,2 % sensibel.

Proteus mirabilis war mit einer Sensibilitätsrate von 92-100 % äußerst empfindlich für Piperacillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Ciprofloxacin und für alle Cephalosporine und Aminoglykoside. Die schlechteste Sensibilität (21,4 %) zeigte Proteus mirabilis gegenüber Nitrofurantoin.

Sehr sensibel war Pseudomonas aeruginosa gegenüber Cefepim mit 92,3 %, Imipenem mit 93,3 %, Ciprofloxacin mit 100,0 %, Tobramycin mit 92,3 % und Amikacin mit 100 %. Im Gegensatz dazu war Pseudomonas aeruginosa gegenüber Cephalosporinen (Generationen 2 / 3a: Cefuroxim, Cefotiam / Cefotaxim, Ceftriaxon), Aminopenicillinen (auch in Kombination

mit einem β -Lactamase-Hemmstoff), Nitrofurantoin und für Trimethoprim/Sulfonamid mit 0 %-20 % sehr unempfindlich.

E.coli zeigte häufiger Resistenzen gegenüber den untersuchten Antibiotika, wenn es sich um Jungen, Kinder von 0 bis 3 Jahren oder Patienten mit komplizierter PN, Anomalien oder HWI-Rezidiven handelte. Zwischen PN und Zystitis bzw. ABU fanden sich keine Unterschiede im Resistenzverhalten von E.coli. Die Erreger aus dem Datenspeicher des Mikrobiologischen Institutes zeigten im Vergleich zu den Erregern der nachgewiesenen HWI ein vergleichbares Resistenzverhalten. In beiden Gruppen wurden keine wesentlichen Veränderungen der Antibiotikaresistenzen von E.coli im Untersuchungszeitraum gefunden.

Schlussfolgerung

Für die kalkulierte Antibiotikatherapie bei jungen Säuglingen mit unkomplizierter PN und Kindern jeden Alters mit komplizierter PN ist die bisher gebräuchliche Kombination von Ceftazidim und Ampicillin oder Aminoglykosid und Ampicillin weiter zu empfehlen. Bei älteren Kindern mit unkomplizierter PN ist eine Monotherapie mit einem Cephalosporin der 2. oder 3. Generation sinnvoller. Ampicillin und Trimethoprim sollten zur kalkulierten Therapie einer PN nicht mehr verwendet werden. Chinolone, die jetzt ab dem 2. Lebensjahr zugelassen sind, stellen eine wertvolle Bereicherung insbesondere bei Pseudomonasinfektionen dar. Nitrofurantoin zeigt trotz jahrzehntelanger Anwendung keine Resistenzentwicklung und ist zur HWI-Prophylaxe gut geeignet. Zur Beurteilung der aktuellen Resistenzsituation von HWI-Erregern sind die Antibiotikaresistenzen der Urinproben aus dem Datenspeicher der Mikrobiologie gut verwertbar, auch wenn es sich zum großen Teil nicht um Erreger von HWI handelt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition Harnwegsinfektion	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.4 Harnwegsanomalien	4
1.5 Diagnostik.....	5
1.6 Bildgebende Diagnostik.....	6
1.7 Lokalisation der HWI	7
1.8 Therapie	8
1.9 Antibakterielle Prophylaxe	10
1.10 Komplikationen und Spätfolgen	11
1.11 Resistenzen.....	12
2 Fragestellung	15
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Patientencharakterisierung.....	17
3.2 Sonografie	18
3.3 Miktionszystourethrografie (MCU) / Miktionszystosonografie (MCS)....	19
3.4 Festlegung der Diagnosen	21
3.5 Daten aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie.....	21
3.6 Erregerdifferenzierung und Resistenzbestimmung.....	22
3.7 Statistik.....	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Analyse von 308 Patienten mit Harnwegsinfektionen aus den Jahren 1994–2005.....	24
4.1.1 Patientencharakterisierung.....	24
4.1.2 Erreger	25
4.1.2.1 Geschlechtsbezogene Erregerverteilung.....	26
4.1.2.2 Erregerverteilung in verschiedenen Altersgruppen.....	26
4.1.2.3 Erregerverteilung in Zusammenhang mit verschiedenen Diagnosen ...	27
4.1.2.4 Erregerverteilung in Zusammenhang mit der Diagnose Pyelonephritis	28
4.1.2.5 Erregerverteilung in Bezug auf eine Erst- bzw. Reinfektion.....	28
4.1.2.6 Erregerverteilung in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien	29
4.1.2.7 Erregerverteilung in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux	30
4.1.2.8 Erregerverteilung in den zwei Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005	31
4.1.3 Analyse der 308 Patienten mit einer HWI in Zusammenhang mit der Sensibilität gegenüber Antibiotika	31

4.1.3.1	Sensibilität für verschiedene Erreger gegenüber Antibiotika im gesamten Zeitraum.....	31
4.1.3.2	Geschlechtsbezogene Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika....	33
4.1.3.3	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in den verschiedenen Altersgruppen	34
4.1.3.4	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit verschiedenen Diagnosen	36
4.1.3.5	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit der Diagnose Pyelonephritis.....	36
4.1.3.6	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Bezug auf eine Erst- bzw. Reinfektion	37
4.1.3.7	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien.....	38
4.1.3.8	Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux	39
4.1.3.9	Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in den Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005	39
4.2	Analyse von 2624 Urinen der Kinderklinik aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997–2005	40
4.2.1	Erreger	40
4.2.1.1	Vergleich des Erregerspektrums zwischen den beiden Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005	41
4.2.1.2	Vergleich des Erregerspektrums zwischen Poliklinik und Station in den Jahren 1997-2005	42
4.2.1.3	Vergleich des Erregerspektrums zwischen den beiden Zeiträumen in Bezug auf den Herkunftsort der Urinproben (Poliklinik oder Station)....	42
4.2.2	Sensibilität der Urinkeime der Datenbank des mikrobiologischen Institutes gegenüber Antibiotika	43
4.2.2.1	Sensibilität von verschiedenen Erregern gegenüber Antibiotika aus den Jahren 1997-2005	43
4.2.2.2	Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen Poliklinik und Stationen in den Jahren 1997-2005.....	46
4.2.2.3	Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen den Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005	47
4.2.2.4	Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen den Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005 in Bezug auf die Poliklinik bzw. in Bezug auf ausgesuchte Stationen.....	47
4.3	Vergleich der Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika bei 308 Patienten mit HWI mit den Urinisolaten aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts.....	48
5	Diskussion.....	50
5.1	Erreger	51
5.1.1	Geschlecht und Alter	52
5.1.2	Diagnosen	52
5.1.3	Anomalien und VUR.....	53
5.1.4	Erstinfektion/Reinfektion.....	54

5.1.5	Zeiträume	55
5.2	Sensibilitäten	56
5.2.1	Geschlecht und Alter	57
5.2.2	Diagnosen	59
5.2.3	Anomalien und VUR	60
5.2.4	Erstinfektion/Reinfektion	60
5.2.5	Zeiträume	61
5.3	Vergleich der 308 HWI-Patienten mit den Daten aus dem mikrobiologischen Institut	62
5.3.1	Erreger	62
5.3.2	Sensibilitäten	63
6	Schlussfolgerung	65
6.1	Erreger	65
6.2	Resistenzverhalten der 308 HWI-Patienten für die Jahre 1994-2005...	65
6.3	Therapie	66
6.4	Vergleich der 308 HWI-Patienten mit den Daten aus dem mikrobiologischen Institut	66
	Literaturverzeichnis	68
	Danksagung	
	Ehrenwörtliche Erklärung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Definition Harnwegsinfektion

Der Harntrakt von gesunden Kindern ist, abgesehen von den unteren Urethralabschnitten, im Normalfall frei von Mikroorganismen. Kommt es zum Beispiel aufgrund reduzierter Abwehrmechanismen in Bezug auf Eindringen, Verbleib und Wachstum von Mikroorganismen zu einer Besiedlung des Harntrakts, so spricht man von einer Harnwegsinfektion. Die Einteilung der Harnwegsinfektionen kann anhand der Lokalisation, klinischer Symptome oder aufgrund von Fehlen oder Vorhandensein von Harnwegsanomalien erfolgen. Bleibt die Infektion auf die Blase beschränkt, so spricht man von einer Zystitis. Eine Pyelonephritis (PN) liegt vor, wenn auch das Nierenparenchym von der Infektion betroffen ist. Kompliziert wird die Pyelonephritis, wenn zusätzlich eine Harnwegsanomalie, zum Beispiel im Sinne einer Obstruktion, oder eines höhergradigen Refluxes besteht. Die asymptomatische Bakteriurie (ABU) ist eine Bakteriurie bei Fehlen jeglicher klinischer Symptome. Anhand von klinischen Symptomen können Rückschlüsse auf die Beteiligung des oberen bzw. auf eine alleinige Infektion des unteren Harntraktes gezogen werden. Symptome wie Dysurie, Pollakisurie oder Dranginkontinenz sind Hinweise auf eine Zystitis. Bei Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$, Nierenlagerklopfschmerz und einer deutlichen CrP-Erhöhung liegt eine Beteiligung des Nierenparenchyms nahe. Die klinische Diagnose Harnwegsinfektion, insbesondere die Frage nach der Beteiligung des oberen Harntraktes, ist oft schwierig. Neugeborene zeigen meist ein unspezifisches Krankheitsbild mit Trinkschwäche, Gedeihstörung, Apathie, Schreiattacken und blassem Hautkolorit. Fieber, als klassisches Zeichen einer PN, kann bei Neugeborenen allerdings noch fehlen. Im Gegensatz dazu haben Säuglinge meist hohes Fieber, welches in dieser Patientengruppe häufig das einzige Symptom einer HWI ist. Auch unspezifische Symptome, wie Durchfall, Erbrechen oder gar meningitische Zeichen können bei Säuglingen mit Harnwegsinfektionen vorkommen. Der für die PN typische Flankenschmerz ist erst bei Kindern im Alter von vier bis fünf Jahren zu erwarten.

1.2 Epidemiologie

Die Harnwegsinfektion ist eine der häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Insgesamt haben 6,6 % der Mädchen und 1,8 % der Jungen in ihren ersten sechs Lebensjahren mindestens einmal eine Harnwegsinfektion (Mårild und Jodal 1998). In über 50 % der Fälle findet diese Infektion in den ersten drei Lebensjahren statt, und hier besonders bei männlichen Säuglingen im ersten Lebensjahr. Des Weiteren sind Harnwegsinfektionen im ersten Lebensjahr besonders häufig akute febrile Pyelonephritiden, wohingegen im Alter von zwei bis sechs Jahren akute nichtfebrile Cystitiden überwiegen. Auffällig ist, dass im ersten Lebensjahr mehr Jungen als Mädchen Harnwegsinfektionen haben; im Gegensatz dazu sind Mädchen später um das 10-20fache häufiger betroffen (Beetz et al. 2000). Diese Tatsache ist vermutlich auf die kürzere Urethralänge der Mädchen gegenüber Jungen zurückzuführen, was eine Infektion erleichtert. Ein Harnwegsinfektionsrezidiv ist hierbei vor allem im ersten Jahr nach der Infektion zu erwarten und die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden nimmt mit der rezidivfreien Zeitspanne kontinuierlich ab.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bei Mikroorganismen, die Harnwegsinfektionen verursachen, handelt es sich meist um Bakterien, die Bestandteil der physiologischen Dickdarmflora sind. Selten sind Viren, Pilze oder Protozoen die Auslöser einer Harnwegsinfektion. Der Hauptinfektionsweg der Mikroorganismen ist die Aszension aus der Periuethralregion in die Harnwege. Das Präputium des Jungen kann hierbei als Erregerreservoir dienen. Dadurch erklärt sich die 10fach reduzierte Inzidenzrate von HWI bei zirkumzidierten Jungen gegenüber nicht zirkumzidierten Jungen im ersten Lebensjahr (Craig JC, 2001). Die hämatogene Harntraktbesiedlung mit Bakterien ist nur im Neugeborenenalter zu erwarten. In den ersten drei Lebensjahren ist die Periuethralregion von Enterobakterien und Enterokokken besiedelt, welche nach dem fünften Lebensjahr kaum mehr nachweisbar sind. Daraus ergibt sich die besondere Anfälligkeit gegenüber Harnwegsinfektionen von Kindern in den ersten drei Lebensjahren. Für den tatsächlichen Ausbruch der Erkrankung lassen sich prädisponierende Wirtsfaktoren und besondere Virulenzfaktoren verantwortlich machen. Die

Erregerhäufigkeit ist sowohl alters- als auch geschlechtsabhängig. E.coli ist aber bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen der Haupterreger einer HWI im Kindesalter. Nach dem ersten Lebensjahr steigt bei männlichen Patienten die Anzahl der Proteus-Infektionen und bei weiblichen Patienten kommen Staphylokokken-Infektionen gehäuft vor (Beetz et al. 2000). Zu den Wirtsfaktoren zählen eine verminderte antibakterielle Uroepithelfunktion der Blase, ein Mangel an sekretorischem IgA im Urin, der „Non-secretor“-Status und eine hohe Rezeptordichte für P-Fimbrien. Des Weiteren spielen Harnwegsanomalien wie der Vesikoureterale Reflux (VUR) oder die Harnwegsobstruktion als prädisponierende Faktoren eine Rolle. Auch eine Obstipation und funktionelle Harnentleerungsstörung mit Restharnbildung fördern die Entstehung von Harnwegsinfektionen (Beetz et al. 2000). Durch eine regelmäßige Blasenentleerung können bereits 99,9 % der in die Blase gelangten Keime eliminiert werden. Zudem ist die antibakterielle Uroepithelfunktion bereits ab einer Restharnmenge von mehr als 5 ml, bedingt durch einen VUR oder infolge einer Obstruktion, nicht mehr ausreichend gegeben. Durch den verbleibenden Restharn bieten sich den noch vorhandenen Bakterien optimale Vermehrungsbedingungen.

Auch die Virulenz der Keime hat einen entscheidenden Einfluss auf den Ausbruch einer Infektion und deren Schweregrad. So haben E.coli, die eine Pyelonephritis verursachen, häufig ganz bestimmte O- und K-Antigene und vor allem P-Fimbrien. O- Antigene sind besonders immunogen und vermitteln eine starke Antikörperproduktion (Beetz et al. 1998). Bei Patienten mit einer Urosepsis werden bevorzugt lösliche Faktoren, wie zum Beispiel Alpha-Hämolysin und der zytotoxisch-nekrotisierender Faktor Typ 1, die ein besseres Eindringen ins Nierengewebe vermitteln, gefunden. Die Antigene K1 und K5 bieten einen Schutz vor phagozytierenden Zellen und verhindern eine komplementvermittelte Antikörperbildung im Harntrakt. Diese K-Antigene sichern somit das Überleben der Erreger im Urogenitaltrakt. Eine besonders gute Adhäsion an Zellen des Uroepithels gelingt den Bakterien durch P-Fimbrien (= Typ 2 Fimbrien), sogenannten Adhäsinen, die es den Keimen ermöglichen, sich an Glukokonjugatrezeptoren des Uroepithels

spezifisch zu binden. Die bakterielle Invasion wird somit vor allem bei Kindern ohne anatomische und funktionelle Störungen erleichtert. Fimbrien vom Typ 1 können aber auch durch Glykoproteine, wie zum Beispiel sekretorischem IgA, gebunden und damit eliminiert werden (Schärer und Mehls 2002). Die Bindungsfähigkeit der Typ 1 Fimbrien ist im Gegensatz zu den Typ 2 Fimbrien durch D-Mannose blockierbar, da Typ 1 Fimbrien einen Mannosidrest in der Rezeptorstruktur haben. Es existiert eine individuell unterschiedliche Rezeptordichte für Adhäsine, die stark mit der Infektanfälligkeit korreliert. Die Rezeptorstruktur für P-Fimbrien ist Bestandteil des P1-Blutgruppenantigens, weshalb Patienten mit dem P1-Blutgruppenantigen eine besonders hohe Rezeptordichte am Uroepithel für P-Fimbrien besitzen und damit bei diesem Patientenkollektiv sehr gute Adhärenzbedingungen bestehen. Sogenannte Toll-like-Rezeptoren erkennen Lipopolysaccharide der Zellwände von Bakterien und binden diese. Die nun über Toll-like-Rezeptoren an den Epithelien haftenden Bakterien regen nach Internalisierung die Produktion von Zytokinen und proinflammatorischen Faktoren an und eine Akute-Phase-Reaktion beginnt. Das Ausmaß einer Harnwegsinfektion korreliert demnach stark mit der Kapazität des auslösenden Erregers an Epithelzellen zu haften. Die im Zuge der Entzündungsreaktion, bei Beteiligung der Niere im Sinne einer PN (= Pyelonephritis), in das Nierengewebe einwandernden Makrophagen und neutrophilen Granulozyten führen über eine Gewebseinschmelzung zur Bildung von Nierennarben.

1.4 Harnwegsanomalien

Kinder mit Anomalien der Harnwege sind besonders anfällig für Harnwegsinfektionen. Diese Tatsache lässt sich vor allem durch die bei vielen Anomalien bestehende Restharmenge in der Blase von > 5ml, wie es zum Beispiel bei einer infravesikalen Obstruktion, einer Meningomyelozele oder bei einem höhergradigen VUR der Fall ist, erklären. Aufgrund der verbleibenden Harnmenge verweilen die im Harn befindlichen Erreger zum Einen länger in der Blase und zum Anderen wird die effiziente Abwehr der Blasenschleimhaut verhindert. Durch die längere Verweilzeit im Zusammenhang mit dem verbleibenden Harn bieten sich

den Bakterien sehr gute Vermehrungsbedingungen. Da die suffiziente Abwehr geschwächt ist, können auch Keime geringerer Virulenz zu einer Infektion der Harnwege führen. Daraus ergibt sich ein differentes Keimspektrum von Harnwegsinfektionen bei Kindern mit Anomalien im Gegensatz zu Kindern ohne Harnwegsanomalien. E.coli, der Haupterreger von Harnwegsinfektionen, ist bei Kindern mit Harnwegsanomalien zu 30-50% seltener der Auslöser einer Harnwegsinfektion als bei Patienten mit einem normalen Harntrakt (Beetz et al. 2000). Bei Patienten mit Harnwegsanomalien wird demgegenüber Pseudomonas aeruginosa besonders häufig isoliert.

1.5 Diagnostik

Der erste Schritt zur Sicherung der Diagnose HWI ist eine Urinuntersuchung. Diese sollte bei klinischen Symptomen oder aber beim Verdacht auf eine HWI (unklares Fieber, septisches Krankheitsbild und Mangelgedeihen bei Säuglingen) erfolgen. Bei Kindern mit einem besonders erhöhtem Risiko für HWI (VUR, Anomalien usw.) dient die Urinuntersuchung auch der Verlaufskontrolle. Für die Uringewinnung spielt das Alter des Patienten eine entscheidende Rolle. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird primär ein Beutelurin untersucht. Bei einem pathologischen Befund sollte bei Kindern bis zum vierten Lebensjahr dieses Ergebnis durch eine Blasenpunktion oder einen Katheterurin gesichert werden. Bei älteren Kindern ist unter Einhaltung bestimmter Hygienevorschriften, wie etwa dem Waschen mit Seife und dem Vorhautzurückziehen bzw. Labien spreizen, auch ein Mittelstrahlurin zulässig. Bei ABU sollte die Untersuchung wiederholt und möglichst anhand einer Blasenpunktion oder eines Katheterurins überprüft werden. Für die Urinuntersuchung wird beim Beutel- bzw. Mittelstrahlurin zuerst ein Streifentest verwendet. Bei pathologischen Zellzahlen (> 10 Leukozyten/mm³ bei Jungen, > 20 Leukozyten/mm³ bei Mädchen und bei Neugeborenen > 50 Leukozyten/mm³) wird das Ergebnis mittels einer Zählkammer gesichert, was bei Katheterurinen und Blasenpunktionen immer erfolgt. Mit Hilfe von Eintauchnährböden wird nun eine Urinkultur zur Erregerdifferenzierung, Keimzahlbestimmung und zum Erstellen eines AntibioGRAMMs angelegt. Die Nährböden werden unter Berücksichtigung

von Datum und Uhrzeit im Brutschrank aufbewahrt. Nach 24 Stunden kann die Keimzahl abgelesen werden. Katheterurine oder Blasenpunktionsurine können in sterile Röhrchen gefüllt und entweder innerhalb von zwei Stunden, oder unter Kühlung bei 4°C, direkt an das mikrobiologische Institut geschickt werden. Die Bewertung der Keimzahl ist abhängig von der Art der Uringewinnung. So ist bei einer Blasenpunktion grundsätzlich jede Keimzahl sicher pathologisch, beim Mittelstrahlurin ist aber erst eine Keimzahl von $\geq 10^5/\text{ml}$ und bei Katheterurinen eine Keimzahl von $\geq 10^4/\text{ml}$ sicher pathologisch. Sehr verdächtig für eine HWI sind Keimzahlen von $10^3/\text{ml}$ bei Katheterurinen und $10^4/\text{ml}$ bei Mittelstrahlurinen. Bei Fieber sollten Blutuntersuchungen erfolgen: Blutbild, CrP bzw. BSG, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Albumin, ASAT, ALAT und einen Astrup.

1.6 Bildgebende Diagnostik

Aufgrund der größeren Anfälligkeit für Spätfolgen einer HWI sollte bei Kindern bis zum Vorschulalter bei jeder ersten HWI und bei einer PN, bzw. bei einem PN-Rezidiv, eine Sonografie der Nieren und der ableitenden Harnwege im Sinne einer orientierenden morphologischen Diagnostik erfolgen. Auch für den Ausschluss bzw. zur Diagnosesicherung einer PN, für die Diagnostik einer Harnstauung oder anderer Harnwegsanomalien ist die Sonografie wichtig. Bei der Sonografie der Blase wird die Wanddicke, ein wichtiger Parameter für eine Entzündung der Blasenschleimhaut, beurteilt und die Blase auf mögliche Konkremente hin untersucht. Außerdem sind ein eventuell vorhandener Restharn und die Darstellbarkeit der Ureteren im Zusammenhang mit einem VUR oder einer Harnwegsobstruktion wichtig. Die Sonografie der Nieren beinhaltet eine Beurteilung von Lage, Volumen und Parenchym (Echogenität und Strukturen). Dilatationen des Nierenbeckenkelchsystems und/oder des Ureters geben Hinweise auf eine bestehende Harnwegsobstruktion bzw. auf einen VUR. Wie bereits für die Sonografie der Blase erwähnt, können auch bei der Nierensonografie Konkremente diagnostiziert bzw. ausgeschlossen. Anhand einer Miktionszystosonografie (MCS) oder einer Miktionszystourethrografie (MCU) sollen ein VUR, bzw. auch Urethralklappen bei Jungen, als begünstigende Faktoren einer HWI

ausgeschlossen werden. Grundsätzlich sollte ein MCU bzw. ein MCS bei allen Kindern mit PN bis zum sechsten Lebensjahr, bei häufigen HWI-Rezidiven, bei Blasendysfunktion und bei einer auffälligen Sonografie erfolgen. Besteht der Verdacht auf Nierennarben, zum Beispiel nach einer PN oder häufigen HWI im Zusammenhang mit einem VUR, können diese durch eine Tc^{99} -DMSA-Szintigraphie frühestens sechs Monate nach Ablauf der akuten Infektion aufgedeckt werden. In der Akutphase einer PN kann mit Hilfe der Tc^{99} -DMSA-Szintigraphie eine Parenchymbeteiligung der Nieren zur Lokalisationsdiagnostik der HWI herangezogen werden. Entzündungsherde der Nieren stellen sich dann als Defekte dar, was zu diesem Zeitpunkt aber noch keinen Schluss auf eine bleibende Nierennarbe zulässt. Bei möglichen Harntransportstörungen wird zur genauen Einschätzung der seitengetrennten Nierenfunktion und des Harnabflusses ein Tc^{99} -MAG3-Diuresenephrogramm erstellt.

1.7 Lokalisation der HWI

Eine gezielte Lokalisationsdiagnostik der HWI sollte grundsätzlich angestrebt werden, da sich aus ihr Konsequenzen für die Diagnose und die erforderliche Therapie ergeben. Sie ist vor allem bei Kindern, die keine, bzw. nur fragliche Zeichen einer Nierenbeteiligung haben und bei Patienten mit der reinen Verdachtsdiagnose HWI besonders wichtig. Die sichere Unterteilung in eine Infektion des oberen (PN) bzw. des unteren (ABU/Zystitis) Urogenitaltraktes ist in der Praxis oft kompliziert. Die Reaktionen des Körpers auf eine den oberen Harntrakt betreffende Entzündung, wie zum Beispiel eine zeitweise tubuläre Dysfunktion der Nieren oder eine Antikörperbildung, sind Möglichkeiten die genaue Lokalisation der HWI zu bestimmen. Für eine Beteiligung der Nieren sprechen eine sonografisch erkennbare Zunahme des Nierenvolumens > 95. Percentile, ein Nierenlagerklopfeschmerz, Fieber > 38°C, die oben bereits erwähnten Defekte in der nicht routinemäßig durchgeführten DMSA-Szintigraphie, ein CrP > 20mg/l, eine Leukozytose mit Linksverschiebung und Leukozytenzylinder im Urin. Da erhöhte CrP-Werte aber auch durch eine andere systemische Infektionskrankheit bedingt sein können und Leukozytenzylindern bei ausgeprägter Pyurie leicht übersehen werden bzw. sich im alkalischen Urin auflösen, ist eine genaue

Betrachtung der Gesamtkonstellation wichtig. Grundsätzlich gilt: Je mehr Kriterien erfüllt sind, desto sicherer ist auch die Diagnose. Im Zweifelsfall sollte bei Säuglingen und Kleinkindern immer von einer PN ausgegangen werden. Bei einer Zystitis kommt es im Gegensatz dazu zu keiner systemischen Reaktion des Körpers, da die Entzündung auf die Blase beschränkt ist. Bei einer ABU (asymptomatischen Bakteriurie) hat der Patient trotz positiver Urinkultur keinerlei klinische Symptome.

1.8 Therapie

Die antibiotische Therapie einer Harnwegsinfektion hängt von vielen verschiedenen Faktoren, wie etwa dem Patientenalter, der Infektion des unteren/oberen Harntraktes, dem Risiko für eventuelle Spätfolgen, der Nierenfunktion und vom Beschwerdebild des Patienten ab. Bei einer akuten PN, aber auch bei anderen symptomatischen HWI sollte nicht erst das Kulturergebnis abgewartet, sondern sofort mit einer kalkulierten Chemotherapie begonnen werden. Für die antibiotische Therapieentscheidung sind klinische Symptome, Entzündungszeichen und eine Leukozyturie ausschlaggebend. Die Therapie zielt zum Einen auf die Beseitigung der Beschwerden des Patienten und zum Anderen ist sie ein guter Schutz gegen mögliche Nierenparenchymschäden. Vor dem Beginn der Chemotherapie sollte eine Urinkultur zur Erregerdifferenzierung und zur Erstellung eines AntibioGRAMMS abgenommen werden. Für eine erfolgreiche HWI-Prophylaxe bei Kindern mit Harnwegsanomalien ist eine hohe Antibiotikakonzentration im Urin entscheidend. Außerdem müssen prophylaktisch eingesetzte Antibiotika besonders gut verträglich sein, und sie dürfen nur eine geringe Resistenzentwicklung zeigen. Bei der Therapie einer PN werden vor allem Substanzen mit einem möglichst großen Wirkspektrum bei gleichzeitiger großer bakterizider bzw. bakterio-statischer Wirkung und guter Gewebekonzentration eingesetzt. Die Wahl des Antibiotikums wird durch Zulassungsbeschränkungen einiger Medikamente für das Kindesalter, wie etwa den Chinolonen, die erst ab dem 2. Lebensjahr zugelassen sind, oder Trimethoprim und Nitrofurantoin, die nicht im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter gegeben werden dürfen, eingeschränkt. Pharmakokinetische Eigenschaften spielen unter Berücksichtigung der Diagnose eine besondere Rolle. So ist zum Beispiel

das Antibiotikum Nitrofurantoin aufgrund seiner hohen Urinkonzentration zwar ausgezeichnet geeignet für die Behandlung von Zystitiden, aber wegen seiner schlechten Gewebegängigkeit ungeeignet für die Therapie von Pyelonephritiden. Die Nierenfunktion des Patienten muss bei der Therapieentscheidung und -durchführung immer mit berücksichtigt werden. Viele Antibiotika, wie zum Beispiel Aminoglykoside, müssen bei eingeschränkter Nierenfunktion in ihrer Dosierung der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden. Das Antibiotikum Nitrofurantoin ist bei der Therapie von Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung sogar kontraindiziert. Die Behandlung der HWI in Abhängigkeit vom Alter des Patienten ist in der unten stehenden Tab. 1 aufgeführt.

Bei einer ABU ist eine antibiotische Therapie nur sinnvoll, falls anamnestisch Risikofaktoren für pyelonephritische Narben, wie zum Beispiel rezidivierende Pyelonephritiden, bekannt sind (Beetz et al. 1998). Nach Beginn der antibiotischen Behandlung sollte bereits nach 24 Stunden der Urin steril sein und der Patient nach spätestens 48-72 Stunden fieberfrei sein. Das CrP ist nach 4-5 Tagen wieder im Normbereich. Bei der Persistenz der Symptome ist eine Überprüfung der Resistenzlage und der Ausschluss einer Harnwegsobstruktion beim Patienten sinnvoll.

Tabelle 1: Therapie von HWI

Diagnose	Medikamente	Applikation	Dauer
<ul style="list-style-type: none"> • akute PN bei Neugeborenen (erste 4 Lebenswochen) • akute PN mit septischem Verlauf • komplizierte PN 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aminoglykosid (Tobramycin) + Ampicillin 2. Ceftazidim + Ampicillin (Nach Resistenzprüfung auch Monotherapie) 	Mindestens 7 Tage i.v., dann orales Cephalosporin nach Antibiogramm	14-21 Tage
akute PN im Säuglingsalter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cephalosporin der 3. Generation (Ceftazidim) + Ampicillin 2. Aminoglykosid + Ampicillin (nach Resistenzprüfung auch Monotherapie) 	3-5 Tage i.v., mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie nach Antibiogramm	10 Tage
unkomplizierte akute PN ab 2. Lj	Cephalosporin (Chinolone erst nach dem 12. Lj)	p.o., bei schwerem Verlauf oder Erbrechen/Durchfall initial i.v.	10 Tage
Zystitis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cephalosporin 2. TMP oder TMP-SA-Kombination 3. Nitrofurantoin 	p.o.	5-7 Tage
ABU jenseits des Säuglings- und Kleinkindalters	keine Therapie		

1.9 Antibakterielle Prophylaxe

Eine antibakterielle Prophylaxe von Harnwegsinfektionen wird bei erhöhtem Risiko für Nierennarben, wie es zum Beispiel bei Harnwegsanomalien oder rezidivierenden Pyelonephritiden der Fall ist, empfohlen. Eine genaue Auflistung der Indikationen und Dauer einer Reinfektionsprophylaxe ist in Tab. 2 dargestellt. Die Dauer dieser Prophylaxe ist abhängig von der Ursache. So wird zum Beispiel auch nach der Therapie einer ersten fieberhaften Harnwegsinfektion im Kindesalter bis zum Abschluss der Diagnostik eine Infektionsprophylaxe betrieben. Durch die Therapie soll das Keimwachstum in Urin und Periurethralregion möglichst supprimiert werden, damit ein effizienter Schutz besteht. Gebräuchliche Antibiotika zur Langzeitinfektionsprophylaxe im Kindesalter sind Nitrofurantoin, Trimethoprim und Oralcephalosporine. Im frühen

Säuglingsalter werden bevorzugt Oralcephalosporine eingesetzt, da diese hier, im Gegensatz zu Nitrofurantoin und Trimethoprim, nicht in ihrer Zulassung beschränkt sind. Abhängig vom eingesetzten Antibiotikum sind bei einer Dauerinfektionsprophylaxe so genannte Durchbruchinfektionen mit resistenten Erregern möglich. Diese Durchbruchinfektionen können durch eine ungenügende Beseitigung von Infektionsrisikofaktoren wie Miktionsaufschub oder Restharn bedingt sein, aber auch aufgrund einer mangelnden Compliance auftreten.

Tabelle 2: Indikationen zur Reinfektionsprophylaxe

erste akute PN	bei Säuglingen und Kleinkindern 2-3 Monate, auf jeden Fall bis zum Abschluss der bildgebenden Diagnostik
rezidivierende PN	6-12 Monate
rezidivierende HWI bei Blasendysfunktion	bis 3 Monate nach erfolgreicher Behandlung
VUR bei konservativer Therapie	solange vorhanden, bei persistierendem VUR mind. bis zum vollendetem 2. Lj. bei Jungen und bis zum 6. Lj. bei Mädchen
VUR nach OP	bei Kontroll-MCU (6 Monate)
Obstruktion unter konservativer Therapie	solange der Abfluss behindert ist, mind. im 1. Lj.
nach OP von Obstruktionen	6 Monate

1.10 Komplikationen und Spätfolgen

Die vulnerable Wachstumsphase der Nieren von Kindern erstreckt sich vom Säuglingsalter bis ins Vorschulalter. Komplizierend sind bei einer Harnwegsinfektion gleichzeitig bestehende Harntransportstörungen, ein VUR, Harnwegsanomalien oder Nierenkonkremente. Jede HWI kann im Sinne von so genannten Infektsteinen zur Bildung von Blasen- bzw. Nierenkonkrementen führen und zu einem Harnwegsinfektionsrezidiv führen. Spätfolgen sind besonders nach Pyelonephritiden im Sinne von Nierenparenchymschäden, einer Niereninsuffizienz oder einem renalen Bluthochdruck zu erwarten. Nach einer Pyelonephritis kann das Nierenwachstum noch für Jahre verzögert sein. Schäden des Nierenparenchyms sind bei 6-15 % der Kinder mit einer Harnwegsinfektion vorhanden, wobei hier vor allem Säuglinge und Kleinkinder betroffen sind

(Beetz et al. 2000). Grundsätzlich sind aber alle Kinder für bleibende pyelonephritische Veränderungen mindestens bis zum Beginn der Schulzeit gefährdet. Zudem erhöht die Anzahl vorangegangener pyelonephritischer Infektionen stark die Wahrscheinlichkeit, Nierennarben zu entwickeln (Wennerström et al. 2000, Martinell et al. 2000). Bei Patienten mit einem VUR steigt die Wahrscheinlichkeit für Nierennarben sogar auf 30 % („Refluxnephropathie“) (Beetz et al. 2000). Grundsätzlich ist für die Vermeidung von Spätfolgen einer Harnwegsinfektion eine schnelle und suffiziente Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden entscheidend. Das Risiko, ein Harnwegsinfektionsrezidiv zu erleiden, beträgt im ersten Jahr ca. 50 %. Besonders Mädchen im Alter von 3-10 Jahren mit einer funktionellen Blasenentleerungsstörung neigen zu häufigen Harnwegsinfektionsrezidiven. Die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion ist in den ersten drei Monaten nach der Infektion am größten und nimmt mit der Zunahme des rezidivfreien Intervalls kontinuierlich ab. Bei steigender Rezidivzahl nimmt auch die Wahrscheinlichkeit zu, wieder eine Harnwegsinfektion zu erleiden und kann bei drei oder mehr Rezidiven bereits 75 % betragen. Frühe Rezidive bekommen Mädchen ebenso häufig wie Jungen, Spätrezidive sind bei Mädchen häufiger (Beetz et al. 2000).

1.11 Resistenzen

Eine Resistenz gegenüber einem Antibiotikum liegt vor, wenn auch unter Ausschöpfung der zugelassenen Höchstdosis keine ausreichende Hemmkonzentration mehr erreicht werden kann. Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Resistenz unterscheiden, die natürliche (= primäre) und die erworbene (= sekundäre) Resistenz. Die natürliche Resistenz ist genetisch manifestiert und bezeichnet eine grundsätzliche Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegenüber einer bestimmten Antibiotikagruppe. Bei der erworbenen Resistenz spielt der Einfluss des zur Behandlung der Infektion bei Mensch und Tier eingesetzten Antibiotikums eine wichtige Rolle. In jeder Bakterienkolonie existieren resistenterer Varianten, die nur eine geringe Empfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum zeigen. Diese Bakterien können sich auch unter der Antibiotikatherapie weiter vermehren. Auch durch Mutationen oder durch Übertragung von

Resistenzfaktoren (Transformation, Transduktion und Konjugation) entstehen resistente Bakterien, die sich ungehindert fortpflanzen und eine neue, resistente Bakterienkolonie bilden können. Chromosomenmutationen sind entweder nur Punktmutationen oder aber sie betreffen größere DNS-Bereiche. Chromosomenmutationen führen aber nicht nur zur Entwicklung von Resistenzen, sondern bedingen auch oft Stoffwechselstörungen, die eine reduzierte Fortpflanzungsfähigkeit der betroffenen Bakterien bewirken. Diese Tatsache erklärt, dass manche Resistenzen bei längerer Anwendungspause wieder verschwinden, was als transitorische Resistenz bezeichnet wird. Die Übertragung von Resistenzfaktoren durch Transformation erfolgt durch die Aufnahme freier DNS. Bei der Transduktion wird die DNS mit Hilfe eines Bakteriophagen, die Bakterien infizieren, übertragen. Diese Form des Resistenzerwerbs funktioniert jedoch nur bei lysogenen, nicht aber bei lytischen Vermehrungszyklen der Bakteriophagen. Eine weitere Möglichkeit der Resistenzentwicklung ist die Konjugation. Bei der Konjugation können Bakterien mit Hilfe eines Sex-Pilus Kontakt zueinander aufnehmen und plasmidgebundene Resistenzfaktoren übertragen. Enthält das übertragene Plasmid nicht nur Resistenzfaktoren, sondern auch die Information für die Ausbildung eines Sex-Pilus, werden diese Plasmide Resistenz-Transfer-Faktoren genannt. Diese Form des Resistenzerwerbs neigt, im Gegensatz zur chromosomalen Resistenz, nicht zu gleichzeitigen Stoffwechselstörungen.

Die Mechanismen, durch welche die Resistenz vermittelt wird, sind dabei vielfältig. Es existieren inaktivierende Enzyme, veränderte Zielmoleküle der Antibiotika, eine veränderte Permeabilität der Zellhülle, eine verstärkte Ausschleusung des Antibiotikums aus der Zelle oder eine Überproduktion des Zielmoleküls. Zu den inaktivierenden Enzymen gehören zum Beispiel die β -Lactamasen, die durch eine Spaltung des β -Lactam-Rings des Antibiotikums einen Wirkungsverlust bedingen. Veränderte Zielmoleküle hingegen bewirken eine Unfähigkeit des Antibiotikums, an das Bakterium zu binden, wie es bei methicillinresistenten Staphylokokken der Fall ist. Bei gramnegativen Bakterien werden hydrophile Substanzen anhand von Porinen durch die Zellmembran transportiert. Eine Abwandlung dieser

Transportkanäle bewirkt eine Unpassierbarkeit der Zellmembran und damit einen Wirkungsverlust des Antibiotikums. Dieser Mechanismus ist durch eine Veränderung des D2-Porins für die Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Imipenem verantwortlich. Auch eine verstärkte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen in der Zellhülle führt zu einem Wirkungsverlust des Antibiotikums. Dieser Mechanismus liegt der Resistenz von Enterobakterien gegenüber Tetracyclinen zugrunde. Wird das Zielmolekül zu häufig exprimiert, kann das Antibiotikum keine ausreichende Konzentration mehr erreichen, was für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Folsäureantagonisten entscheidend ist.

Die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Antibiotika weist regionale Unterschiede auf. Auch eine Veränderung der Sensibilität vieler Erreger gegenüber Antibiotika mit der Zeit, meist im Sinne einer Zunahme der Resistenzrate, ist häufig. Der Haupterreger von Harnwegsinfektionen *E.coli* ist gegenüber Cephalosporinen der 2. und 3. Generation, beispielsweise Aminoglykosiden, Nitrofurantoin, und Chinolonen, sehr sensibel. Leider haben sich auch hier Ausnahmen in Form von multiresistenten *E.coli* (ESBL = extended spectrum β -lactamases) entwickelt, die aufgrund einer Punktmutation in ihrer β -Lactamase auch gegenüber Breitspektrumcephalosporinen resistent sind (Beetz 2006). *E.coli* hat gegenüber Ampicillin in den letzten 20 Jahren in vielen Regionen bereits eine Resistenzrate von bis zu 50 % entwickelt. Eine ähnliche Entwicklung zeichnet sich auch für die Antibiotika Cotrimoxazol und Trimethoprim ab. Eine aktuelle Analyse der Resistenzlage einzelner Erreger ist damit regional von großer Bedeutung (C.P. Schmitt 2007 und Wagenlehner et al. 2002).

2 Fragestellung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Kinder des Universitätskinderklinikums Jena mit der Diagnose HWI auf Erregerspektrum und Sensibilität gegenüber ausgewählten Antibiotika untersucht. Gerade in Zusammenhang mit der Diagnose PN ist zur Vermeidung von Folgeschäden eine schnelle und vor allem wirksame Antibiotikatherapie wichtig. Eine Analyse von Antibiotogrammen ist hierbei sehr hilfreich, da es immer mehr resistente und auch multiresistente Keime gibt. Die Behandlung einer HWI ist demnach zum Einen von der Kenntnis des auslösenden Bakteriums und zum Anderen von einer an das Resistenzspektrum des Keimes angepassten Antibiotikatherapie abhängig. Da das Erregerspektrum und die dazugehörige Antibiotikasensibilität bis zu einem gewissen Grad ortsabhängig sind, stellt sich die Frage, inwiefern diese Ergebnisse mit denen anderer Studien übereinstimmen. Bei der Erfassung wurden mögliche Einflussfaktoren auf Erregerspektrum bzw. Antibiotikasensibilität der Keime erfasst. Zu diesen Faktoren gehörten Geschlecht, Alter, Diagnose, Erst- bzw. Reinfektion, Harnwegsanomalien und ein VUR der Patienten. Weiterhin wurde der Untersuchungszeitraum in die Jahre 1994-1999 und 2000-2005 unterteilt um eine mögliche Veränderung im Erregerspektrum und der Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika zu erkennen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Urinproben der Kinderklinik Jena aus den Jahre 1997-2005, die mit der Fragestellung HWI eingeschickt wurden, unabhängig von der mit ihnen in Verbindung stehenden Diagnose oder sonstigen Einflussfaktoren ausgewertet. Bei der Mehrzahl dieser untersuchten Keime handelte es sich nicht um Erreger einer HWI. Häufig stammten diese Keime aus Kontaminationen der Urinproben mit Bakterien des äußeren Genitales. Interessant hierbei ist der Vergleich des gefunden Erregerspektrums und deren Sensibilität gegenüber Antibiotika mit den Daten der 308 HWI-Patienten. Der Untersuchungszeitraum wurde auch hier in zwei Zeiträume (1997-2000 und 2001-2005) unterteilt um eine mögliche Veränderung des Erregerspektrums bzw. eine Zunahme der

Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika zu erkennen und sie mit den Ergebnissen aus den eigenen Daten vergleichen zu können.

Zudem wurde eine Unterteilung nach dem Ursprung der Urinproben, entweder aus der Poliklinik oder von ausgesuchten Stationen (ohne Onkologie und Intensivstation), vorgenommen und mögliche Unterschiede des Erregerspektrums bzw. der Sensibilität gegenüber Antibiotika berücksichtigt.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakterisierung

Im ersten Teil dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 308 Patienten zwischen 0 und 18 Jahren (198 Mädchen, Median des Alters_{Mädchen} = 6,51 Jahre, Min_{Mädchen} = 0,13 Jahre, Max_{Mädchen} = 18,66 Jahre; 110 Jungen, Median des Alters_{Jungen} = 0,71 Jahre, Min_{Jungen} = 0,04 Jahre, Max_{Jungen} = 17,47 Jahre; Median des Alters_{insgesamt} = 4,42 Jahre, Min_{insgesamt} = 0,04 Jahre, Max_{insgesamt} = 18,66 Jahre) aus den Jahren 1994-2005 mit der Diagnose HWI erfasst.

Die Diagnose HWI wurde anhand einer signifikanten Bakteriurie in Kombination mit einer Monokultur gestellt. Alle erfassten Daten stammten von unterschiedlichen Personen.

Von den 308 untersuchten Urinproben wurden 123 (39,9 %) durch einen Katheter (= KU), 116 (37,7 %) als Mittelstrahlurin, 38 (12,3 %) im Beutel aufgefangen und 31 (10,1 %) durch eine Blasenpunktion gewonnen.

Bei einer Blasenpunktion wurde jede Keimzahl und bei Katheterurinen eine Keimzahl ab 10^3 Keime/ml als pathologisch angesehen. Keimzahlen ab 10^4 Keime/ml bei Mittelstrahlurinen oder Beutelurinproben wurden in Zusammenhang mit klinischen Symptomen wie Nierenlagerklopfeschmerz, erhöhter Körpertemperatur, CrP-Erhöhung, einer Vermehrung der Leukozytenvorstufen im Blutbild, einer Leukozyturie oder Brennen bei der Miktion als Zeichen einer HWI angesehen. Alle Keimzahlen von 10^2 bis $> 10^5$ waren vertreten. Die Keimzahl 10^5 war mit 48,7 % (n= 150) am häufigsten vertreten (Tab. 3).

51,3 % (n= 158) der Untersuchungsgruppe wurden ambulant und 48,7 % (n = 150) stationär in der Universitätskinderklinik Jena betreut. Im untersuchten Patientenkollektiv waren 64,3 % (n= 198) Mädchen und 35,7 % (n = 110) Jungen.

Tabelle 3: Keimzahl und Uringewinnung bei Patienten mit einer HWI aus den Jahren 1994-2005

	Blasenpunktion		Katheterurin		Mittelstrahlurin		Beutelurin		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10 ²	2	6,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,6
10 ³	2	6,5	7	5,7	0	0,0	0	0,0	9	2,9
10 ⁴	3	9,7	10	8,1	9	7,8	5	13,2	27	8,8
10 ⁵	16	51,6	57	46,3	57	49,1	20	52,6	150	48,7
>10 ⁵	8	25,8	49	39,8	50	43,1	13	34,2	120	39,0
Σ	31	100,0	123	100,0	116	100,0	38	100,0	308	100,0

3.2 Sonografie

Eine Sonografie von Harnblase, Ureteren und Nieren wurde bei allen Kindern mit HWI zum Ausschluss bzw. zur Diagnose von pathologischen Veränderungen der Nieren- und Harnwegen herangezogen. Anhand dieser Untersuchung wurden die Blasenfüllung, die Blasenwandkonfiguration und die Blasenwanddicke, Konkremente und die Ureteren im Bezug auf Normvarianten hin beurteilt. Bei der Sonografie der Nieren konnten Nierenvolumen (= Länge x Breite x Tiefe x 0,5; Berechnung der gewichtsbezogenen Perzentile nach Dinkel, 1985), Parenchymechogenität und kortikomedulläre Differenzierbarkeit, Nierenbeckenweite im Hilusquerschnitt, Nierenkelchdilatation und Konfiguration, und Harnleiterdilatationen festgestellt werden. Des Weiteren waren andere Anomalien, wie zum Beispiel Doppelnieren oder Zystennieren, sonografisch zu erkennen.

Die sonografische Einteilung von Nierenbeckenkelchdilatationen in Zusammenhang mit Harntransportstörungen erfolgte modifiziert nach V. Hofmann (1996):

- Grad I: Parenchym normal breit, Pyelon aufgeweitet, Kelche nicht erweitert
- Grad II: Parenchym normal breit, Pyelon deutlich erweitert und Kelche leicht erweitert, dabei erhaltene Papillenspitzen und spitze Fornixwinkel
- Grad III: Parenchym verschmälert, d.h. Papillen abgeflacht und Fornixwinkel stumpf

- Grad IV: erhebliche Parenchymverschmälerung, extreme Nierenbeckenkelcherweiterung, Kelche breit ausgewalzt, Grenze zwischen Pyelon und Kelchsystem teilweise bis vollständig aufgehoben

Eine Harntransportstörung \geq III° wurden als Harnwegsanomalie verschlüsselt. Patienten, die nur eine Harntransportstörung ersten oder zweiten Grades aufwiesen, wurden hingegen nicht zu den Anomalien gezählt.

3.3 Miktionszystourethrografie (MCU) / Miktionszystosonografie (MCS)

MCU

Bei Mädchen wurde die Blase durch einen Katheter retrograd mit einer Kombination aus angewärmter physiologischer Kochsalzlösung und Kontrastmittel (Peritrast 400, Köhler-Chemie, Deutschland) gefüllt und im p.a.-Strahlengang (Durchleuchtungsgerät Sireskop, Siemens) beurteilt. Die Füllung der Blase mit Kontrastmittel erfolgte bei Jungen durch eine Blasenpunktion. Bei gefüllter Blase wurden der ureterovesikale Übergang, die Ureteren und das Nierenbeckenkelchsystem auf einen Reflux hin beobachtet. Nun erfolgte sowohl eine Darstellung der Blase (Wandstruktur und Lumen) als auch der Urethra (Lauensteinposition) während der Miktion. Es konnten Harnröhrenklappen (= infravesikale Harnwegsobstruktion) und ein VUR diagnostiziert werden.

Internationale Refluxklassifikation auf der Basis der Röntgen-MCU (Lebowitz et al., 1985):

- Grad I: Reflux nur in den Ureter
- Grad II: Reflux bis in Nierenbecken und Nierenkelche. Keine Dilatation. Fornices normal.
- Grad III: Leichte oder mäßige Dilatation und/oder Schlingelung des Ureters. Leichte oder mäßige Dilatation des Nierenbeckens, aber keine oder nur geringe Blähung der Fornices.
- Grad IV: Mäßige Dilatation und/oder Schlingelung des Ureters. Mäßige Dilatation des Nierenbeckens und der Kelche. Scharfe

Fornixwinkel komplett aufgehoben, aber Bestehenbleiben der Papillenimpressionen in der Mehrzahl der Kelche.

- Grad V: Starke Dilatation und Schlängelung des Ureters. Starke Dilatation von Nierenbecken und Kelchen. Papillenimpressionen in der Mehrzahl der Kelche sind nicht mehr sichtbar.

MCS

Bei Mädchen wurde ein MCS zur Erstdiagnose eines VUR durchgeführt. Falls im MCS ein Reflux bestand, wurde in der gleichen Sitzung ein MCU zur genauen Ermittlung des Schweregrades und zum Ausschluss einer infravesikalen Obstruktion herangezogen. Die Urethra kann im MCS nicht dargestellt werden, weshalb bei Jungen Urethralklappen nicht erkannt werden können und ein MCU zur Erstdiagnose eines VUR bei Jungen nötig ist.

Nach einer Standardsonografie (Elegra, Siemens) der Nieren und der ableitenden Harnwege mit besonderem Augenmerk auf ureterovesikalen Übergang, eventuelle Ureterdilatationen und Nierenbeckenbeschaffenheit erfolgte eine transurethrale Katheterisierung und Entleerung der Blase. Jetzt wurde die Blase mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Nach zwei Minuten wurde über den liegenden Katheter Kontrastmittel (Sonovue, Bracco International, Amste B.V., Amsterdam, Niederlande) appliziert und dabei der vesikoureterale Übergang, Ureteren und das Nierenbeckenkelchsystem auf einen möglichen Reflux hin beobachtet. In Rückenlage wurde dann das Kind zur Miktion aufgefordert und hierbei wieder auf einen möglichen VUR geachtet.

Ein MCU bzw. ein MCS wurden bei 181 der insgesamt 308 Kinder durchgeführt. Bei 66,8 % (n = 121) der untersuchten Kinder konnte kein Reflux festgestellt werden. Ein Drittel (n = 60) der Patienten hatte einen VUR.

3.4 Festlegung der Diagnosen

Unter dem Oberbegriff HWI wurden die Diagnosen PN, komplizierte PN, Zystitis und asymptomatische Bakteriurie (ABU) zusammengefasst.

Grundlegende Kriterien für das Vorliegen der Diagnose PN waren eine Körperkerntemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$, Nierenlagerklopfeschmerz (ab 4-6 Jahren), eine CrP-Erhöhung auf $> 20 \text{ mg/l}$ und eine Vermehrung der Leukozytenvorstufen im Blutausschrieb ($> 5 \%$). Die beiden Merkmale Fieber oder CrP-Erhöhung waren obligat für die Diagnose PN.

Die PN wurde als kompliziert bezeichnet, wenn gleichzeitig eine oder mehrere Harnwegsanomalie im Sinne einer Obstruktion (Harntransportstörung $\geq \text{III}^{\circ}$, Megaureteren, Harnröhrenklappen usw.), eines VUR $\geq \text{III}^{\circ}$, einer neurogenen Blase oder einer anderen schweren Anomalien der Nieren oder Harnwege vorlagen. Bei mehreren Harnwegsanomalien gleichzeitig wurde im Rahmen von Einzelfallentscheidungen die jeweils schwerwiegendere Anomalie verschlüsselt.

Bei Vorliegen von Dysurie, Pollakisurie und einer Leukozyturie (>10 Leukozyten/ mm^3 im Zählurin) ohne weitere klinische Zeichen und ohne Fieber lag eine Zystitis vor. Ein Vorliegen von über 100 Leukozyten/ mm^3 im Zählurin wurde auch ohne zusätzliche Symptome wie zum Beispiel eine Dysurie als Zystitis gewertet, wenn keine PN-Kriterien bestanden.

Bei der Diagnose ABU lag eine Bakteriurie ohne oder mit einer nur geringen Leukozyturie (≤ 100 Leukozyten im Zählurin) vor. Jegliche klinische Symptome oder auch Fieber waren hier nicht vorhanden.

3.5 Daten aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie

Die Analyse umfasste 2426 Urinproben, die aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena in den Jahren 1997 bis 2005 zur Diagnostik an das Institut für Medizinische Mikrobiologie eingesandt wurden und in denen bakterielle Erreger in einer Keimzahl von mehr als $10^3/\text{ml}$ Urin festgestellt wurden. Bei einer solchen Keimzahl erfolgte im mikrobiologischen Labor dann auch die Bestimmung der Antibiotikaresistenz der angezüchteten Bakterien. Bei der Auswertung der Kulturergebnisse und der Antibiotikaresistenzen wurden das Geschlecht

und Alter der Patienten, klinische Symptome sowie die Grunderkrankung nicht berücksichtigt. Damit ist es prinzipiell möglich, dass neben Erregern echter Harnwegsinfektionen auch Kontaminaten in die Auswertung gelangt sind. Da die Resistenzbestimmung der angezüchteten Keime gegenüber Nitrofurantoin nicht in dem Standardpanel der routinemäßig im Institut für Medizinische Mikrobiologie getesteten Antibiotika enthalten ist, wurde dieses Chemotherapeutikum nicht mit in die Auswertung einbezogen. Die Urinproben von den onkologischen Stationen und der Intensivstation wurden nicht berücksichtigt, da die zu erwartenden höheren Resistenzraten einen Vergleich mit den HWI-Daten nicht erlauben.

3.6 Erregerdifferenzierung und Resistenzbestimmung

Der gewonnene Urin wurde entweder als Nativurin eingeschickt, oder es wurde eine Urintauchkultur (Urin Screen M-Stick, Becton Dickinson France S.A., Le Point de Claix) angelegt. Nach Eingang im mikrobiologischen Labor wurde dieser beimpfte Urinträger für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Gelangte nativer Urin zum Versand, erfolgte im Labor ein fraktionierter Ausstrich auf folgende Medien: Columniaagar (Oxoid, Basingstoke, UK) mit 8 % defibriniertem Schafblut und Winkle-Agar). Bei Verdacht auf eine Candida-Infektion wurde zusätzlich Sabouraud-2 % Glukose-Agar (SIFIN-GmbH, Berlin, Deutschland) als Nährmedium einbezogen. Die Inkubation der beimpften Nährböden erfolgte für 24 Stunden bei 37°C, im Falle der Pilznährböden für 48 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Ablauf der jeweiligen Inkubationszeiten erfolgte die halbquantitative Bestimmung der Keimzahl/ml Urin durch Ermittlung der koloniebildenden Einheiten und Multiplikation mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor. Weiterhin erfolgte die Isolierung der Bakterien, um Reinkulturen für die nachfolgende Identifizierung und Resistenzbestimmung zu erhalten.

Erregerdifferenzierung

Die Identifizierung der angezüchteten Harnkeime erfolgte mit den in der klinischen Bakteriologie üblichen Verfahren. Neben morphologischen Kriterien wurden die StoffwechsellLeistungen der Bakterien ermittelt. Dazu fanden die verschiedenen Verfahren des Crystal-Systems (Becton

Dickinson, Sparks, MD, USA) für grampositive und gramnegative Bakterien sowie das API-System (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) Anwendung.

Resistenzbestimmung

Die Bestimmung der Antibiotikaresistenz der angezüchteten Spezies erfolgte über die Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration mit Hilfe des Mikrobouillonverdünnungstests Micronaut-S für grampositive und gramnegative Erreger (Merlin, Bornholm-Hersel, Deutschland). Die Ergebnisse der Resistenzbestimmung wurden in die Kategorien sensibel, intermediär sensibel und resistent übertragen. In der vorliegenden Auswertung wurden die intermediär sensiblen Ergebnisse den resistenten zugeordnet.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte auf der Basis von Kontingenztafeln. Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und mit dem exakten Test nach Fisher auf dem Signifikanzniveau von 0,05 geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse von 308 Patienten mit Harnwegsinfektionen aus den Jahren 1994–2005

4.1.1 Patientencharakterisierung

Bei 308 Patienten zwischen 0 und 18 Jahren mit der klinischen Diagnose HWI wurden die Urinproben auf verschiedene Erreger hin untersucht und ein Antibiogramm für ausgewählte Antibiotika erstellt.

Es wurden die Daten von 110 (35,7 %) männlichen und 198 (64,3 %) weiblichen Patienten aus den Jahren 1994-2005 retrospektiv mit Hilfe der Krankenakten erhoben. Die Altersgruppe 0-3 Jahre war mit 48,4 % (n = 149), die 4 bis 7jährigen mit 17,9 % (n = 55) und die über 7 Jahre alten Patienten mit 33,8 % (n = 104) vertreten. Auf die verschiedenen Diagnosen entfielen sowohl 19,8 % (n = 61) auf die unkomplizierte, als auch 19,8 % auf die komplizierte PN, 45,5 % (n = 140) auf die Zystitis und 14,9 % (n = 46) auf die asymptomatische Bakteriurie. 56,2 % (173) der untersuchten Urinproben wurden von Patienten mit einem HWI-Rezidiv abgegeben, bei 43,8 % (n = 135) der Patienten handelte es sich um eine Erstinfektion.

Im Patientenkollektiv hatten ein Drittel (n = 93) der Patienten eine Harnwegsanomalie. Beim gleichzeitigen Auftreten mehrerer Anomalien wurde jeweils nur die individuell schwerere Anomalie verschlüsselt. Ein VUR \geq III° wurde im Gegensatz zu VUR I° und II° zu den Anomalien gezählt. Bei beidseitigen Refluxen wurde der höhere Refluxgrad berücksichtigt. In Zusammenhang mit einem beidseitigen Reflux wurde nur der jeweils höhere Grad verschlüsselt. Bei den einzelnen Anomalien entfielen 29,0 % (n = 27) auf den VUR \geq III°, auf die Obstruktion 23,7 % (n = 22), auf die neurogene Blase 28 % (n = 26) und auf andere schwere Anomalien 19,3 % (n = 18).

Unter den 181 Patienten bei denen ein MCU oder MCS durchgeführt wurde hatten 77 (42,5 %) einen VUR. Davon entfielen 44,5 % (n = 35) auf den VUR I° und II° und 54,5 % (n = 42) auf den VUR III°-V°.

In den Jahren 1994-1999 wurden die Daten von 141 (46 %) Patienten und in den Jahren 2000-2005 von 167 (54 %) erhoben.

4.1.2 Erreger

E.coli war mit 73,4 % (n =226) bei einer Gesamtanzahl von 308 untersuchten Urinproben der am häufigsten vorkommende Erreger (Tab. 4 und Abb. 1). In den untersuchten Proben hatte Proteus mirabilis eine Häufigkeit von 8,1 % und Pseudomonas aeruginosa eine Häufigkeit von 5,2 %. Enterokokken, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus epidermidis und andere Erreger erreichten Werte zwischen 3,6 und 1,3 %.

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung des Erregerspektrums bei Patienten mit einer HWI in den Jahren 1994-2005

Erreger	n	%
E.coli.	226	73,4
Proteus mirabilis	25	8,1
Pseudomonas aeruginosa	16	5,2
Enterokokken	11	3,6
Klebsiella	10	3,2
Enterobacter	10	3,2
Staphylococcus epidermidis	4	1,3
Andere	6	1,9

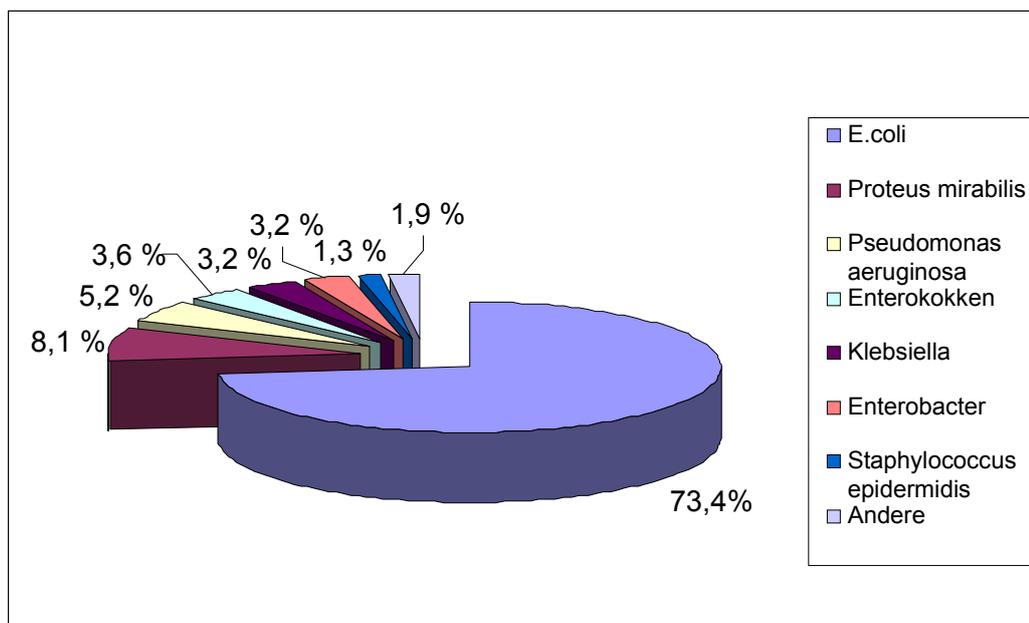


Abbildung 1: Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI

4.1.2.1 Geschlechtsbezogene Erregerverteilung

E.coli, der häufigste Erreger von HWI, war sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten der Haupterreger. Allerdings war E.coli bei Mädchen mit HWI signifikant ($p = 0,000$) häufiger vertreten als bei Jungen mit der Diagnose HWI. Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa und andere Erreger waren häufiger bei männlichen Probanden anzutreffen (Tab. 5).

Tabelle 5: Geschlechtsbezogene Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI

		männlich	weiblich	Σ
E.coli	n	62	164	226
	%	56,4	82,8	73,4
Proteus mirabilis	n	16	9	25
	%	14,5	4,5	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	9	6	15
	%	8,2	3	4,9
Andere	n	23	19	42
	%	20,9	9,6	13,6
Σ	n	110	198	308
	%	100	100	100

4.1.2.2 Erregerverteilung in verschiedenen Altersgruppen

In allen Altersgruppen war E.coli der Haupterreger von HWI. In Bezug auf die Erregerverteilung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Es fällt jedoch auf, dass bei Patienten zwischen 0 und 3 Jahren Pseudomonas aeruginosa besonders häufig vertreten war. Gleichzeitig hatte diese Altersgruppe den geringsten Anteil E.coli im Erregerspektrum. Im Alter von 4-7 Jahren kam Proteus mirabilis im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am häufigsten vor. In dieser Altersgruppe war Pseudomonas aeruginosa am seltensten vertreten (Tab. 6).

Tabelle 6: Erregerverteilung in verschiedenen Altersgruppen bei Patienten mit einer HWI

		0-3 Jahre	4-7 Jahre	über 7 Jahre	Σ
E.coli	n	101	44	81	226
	%	67,8	80	77,9	73,4
Proteus mirabilis	n	14	7	4	25
	%	9,4	12,7	3,8	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	10	1	4	15
	%	6,7	1,8	3,8	4,9
Andere	n	24	3	15	42
	%	16,1	5,5	14,4	13,6
Σ	n	149	55	104	308
	%	100	100	100	100

4.1.2.3 Erregerverteilung in Zusammenhang mit verschiedenen Diagnosen

Die unkomplizierte PN hatte mit 91,8 % den höchsten Anteil an E.coli-Infektionen (Tab. 7). Auffällig war der geringe Anteil E.coli (50 %) und der hohe Anteil von anderen Erregern (32,6 %) bei Patienten mit einer ABU. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7: Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI in Abhängigkeit von den klinischen Diagnosen unkomplizierte Pyelonephritis, komplizierte Pyelonephritis und ABU

		uPN	kPN	Zystitis	ABU	Σ
E.coli	n	56	40	107	23	226
	%	91,8	65,6	76,4	50	73,4
Proteus mirabilis	n	2	4	13	6	25
	%	3,3	6,6	9,3	13	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	2	8	3	2	15
	%	3,3	13,1	2,1	4,3	4,9
Andere	n	1	9	17	15	42
	%	1,6	14,8	12,1	32,6	13,6
Σ	n	61	61	140	46	308
	%	100	100	100	100	100

4.1.2.4 Erregerverteilung in Zusammenhang mit der Diagnose Pyelonephritis

E.coli war sowohl bei Patienten mit einer PN, als auch bei Patienten mit einer ABU oder Zystitis der Haupterreger. Kinder mit einer PN hatten signifikant ($p = 0,006$) häufiger Infektionen mit E.coli und Pseudomonas aeruginosa. Proteus mirabilis und die Gruppe andere Erreger kamen vor allem bei den Zystitiden und asymptomatischen Bakteriurien vor (Tab. 8).

Tabelle 8: Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI in Zusammenhang mit der Diagnose PN

		PN	keine PN	Σ
E.coli	n	96	130	226
	%	78,7	69,9	73,4
Proteus mirabilis	n	6	19	25
	%	4,9	10,2	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	10	5	15
	%	8,2	2,7	4,9
Andere	n	10	32	42
	%	8,2	17,2	13,6
Σ	n	122	186	308
	%	100	100	100

4.1.2.5 Erregerverteilung in Bezug auf eine Erst- bzw. Reinfektion

Bei Patienten, die zum ersten Mal an einem Harnwegsinfekt erkrankten, war E.coli häufiger der ursächliche Keim als bei Reinfektionen. Bei HWI-Rezidiven war der Anteil von Pseudomonas aeruginosa und anderen Erregern größer als bei Erstinfektionen (Tab. 9). Statistisch ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 9: Erregerverteilung bei Patienten in Abhängigkeit von einer Erst- bzw. Reinfektion

		EI	RI	Σ
E.coli	n	106	120	226
	%	78,5	69,4	73,4
Proteus mirabilis	n	10	15	25
	%	7,4	8,7	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	4	11	15
	%	3	6,4	4,9
Andere	n	15	27	42
	%	11,1	15,6	13,6
Σ	n	135	173	308
	%	100	100	100

4.1.2.6 Erregerverteilung in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien

Zwischen der Gruppe mit Harnwegsanomalie (alle Anomalien und VUR III°-V° wurden berücksichtigt) und der Gruppe ohne Anomalien (VUR I°-II° wurden mit eingeschlossen) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,000$) bezüglich der Erregerverteilung (Tab. 10). Kinder ohne Anomalien hatten im Vergleich zur Patientengruppe mit Harnwegsanomalien einen signifikant höheren Anteil an E.coli-Infektionen. In der Untersuchungsgruppe mit Anomalien war ein deutlich höherer Prozentsatz Pseudomonas aeruginosa und andere Erreger, wie zum Beispiel Enterokokken, Klebsiella und Enterobacter vertreten (nicht aus Tab. 10 ersichtlich).

Tabelle 10: Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien

		Anomalie	keine Anomalie	Σ
E.coli	n	49	177	226
	%	52,7	82,3	73,4
Proteus mirabilis	n	9	16	25
	%	9,7	7,4	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	9	6	15
	%	9,7	2,8	4,9
Andere	n	26	16	42
	%	28	7,4	13,6
Σ	n	93	215	308
	%	100	100	100

4.1.2.7 Erregerverteilung in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux

Es wurden nur die Daten von Kindern mit durchgeführtem MCS/MCU berücksichtigt. Patienten mit zusätzlich schweren Anomalien wurden nicht einbezogen. Die Erregerverteilung bei Patienten mit und ohne VUR ergab statistisch keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen war E.coli mit über 80 % der Haupterreger (Tab. 11). Die Gruppe ohne VUR hatte im Vergleich zur Gruppe mit VUR häufiger Proteus mirabilis als Keim. Pseudomonas aeruginosa kam besonders bei Patienten mit VUR vor.

Tabelle 11: Erregerverteilung bei Patienten mit und ohne VUR in Zusammenhang mit HWI

		VUR	Kein VUR	Σ
E.coli	n	49	100	149
	%	81,7	82,6	82,3
Proteus mirabilis	n	1	9	10
	%	1,7	7,4	5,5
Pseudomonas aeruginosa	n	5	1	6
	%	8,3	0,8	3,3
Andere	n	5	11	16
	%	8,3	9,1	8,8
Σ	n	60	121	181
	%	100	100	100

4.1.2.8 Erregerverteilung in den zwei Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005

Zwischen den beiden Zeiträumen ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erregerverteilung.

In beiden Zeiträumen war E.coli der Haupterreger (Tab. 12).

Tabelle 12: Erregerverteilung bei Patienten mit einer HWI in den zwei Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005

		1994-1999	2000-2005	Σ
E.coli	n	98	128	226
	%	69,5	76,6	73,4
Proteus mirabilis	n	15	10	25
	%	10,6	6	8,1
Pseudomonas aeruginosa	n	9	6	15
	%	6,4	3,6	4,9
Andere	n	19	23	42
	%	13,5	13,8	13,6
Σ	n	141	167	308
	%	100	100	100

4.1.3 Analyse der 308 Patienten mit einer HWI in Zusammenhang mit der Sensibilität gegenüber Antibiotika

4.1.3.1 Sensibilität für verschiedene Erreger gegenüber Antibiotika im gesamten Zeitraum

Es wurden nur die Erreger E.coli, Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa berücksichtigt, da die Anzahl der übrigen Erreger für eine suffiziente Auswertung zu gering war.

E.coli

E.coli war gegenüber Aminopenicillinen, wie Amoxicillin oder Ampicillin lediglich zu einem Drittel sensibel. Auch die Kombination eines Aminopenicillines mit einem β -Lactamase-Hemstoffes wie Sulbactam oder Clavulansäure erhöhte die Sensibilität von 33,2 % lediglich auf 55,2 % bzw. 45,1 % (Tab. 13).

Gegenüber Piperacillin und Thrimethoprim/Sulfonamid war E.coli mit 61,3 % und 74,7 % nur unzureichend empfindlich. In Bezug auf die Kombination aus Piperacillin und Sulbactam bzw. Tazobactam zeigte E.coli mit 83,5 % bzw. 93,3 % jedoch eine gute bzw. sehr gute Sensibilität.

E.coli war mit einer Resistenzrate von unter 10 % hoch empfindlich gegenüber Imipenem, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin, allen Aminoglykoside und sämtlichen Cephalosporine.

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis zeigte in den Jahren 1994-2005 mit 21,4 % eine sehr schlechte Sensibilität gegenüber Nitrofurantoin. Auch gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid, Aminipenicilline und Amoxicillin/Clavulansäure war Proteus mirabilis mit ca. 70 % nur unzureichend sensibel (Tab. 13).

Gegenüber Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin waren dagegen nur 20 bzw. 12 % der isolierten Erreger resistent.

Proteus mirabilis war mit über 90 % sehr empfindlich gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, Imipenem, Ciprofloxacin, Aminoglykosiden und allen Cephalosporinen.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa zeigte gegenüber Cephalosporinen der Generation 2/3a und Aminopenicillinen (auch in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmstoff) eine sehr hohe Resistenz. Mit einer Resistenzrate von 85,7 % und 80 % war Pseudomonas aeruginosa auch gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid und Nitrofurantoin sehr unempfindlich. Des Weiteren war Pseudomonas aeruginosa gegenüber Piperacillin/Sulbactam und Gentamicin mit ca. 60 % nur gering sensibel.

Im Gegensatz dazu war Pseudomonas aeruginosa für Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim mit ca. 80 % gut sensibel. Eine sehr gute Sensibilität von über 90 % zeigte Pseudomonas aeruginosa gegenüber Imipenem, Ciprofloxacin, Tobramycin, Amikacin und für Cefepim (Tab. 13).

Tabelle 13: Sensibilität gegenüber Antibiotika bei Patienten mit einer HWI in Bezug auf verschiedene Erreger in den Jahren 1994-2005 in %. Bei n <5 wurden keine Prozentwerte angegeben. Die Anzahl (n) bezieht sich auf alle getesteten Stämme

Antibiotika	E.coli		Proteus mirabilis		Pseudomonas aeruginosa	
	%	n	%	n	%	n
Amoxicillin, Ampicillin	33,2	211	70,8	24	0,0	14
Ampicillin Sulbactam	55,2	194	80,0	20	0,0	14
Amoxicillin Clavulansäure	45,1	184	73,7	19	0,0	12
Piperacillin	61,3	225	88,0	25	80,0	15
Piperacillin Tazobactam	93,3	210	95,7	23	80,0	15
Piperacillin Sulbactam	83,5	109	100,0	7	60,0	5
Cefuroxim	91,6	225	100,0	25	0,0	14
Cefotiam	96,5	141	100,0	14	-	2
Cefotaxim	97,8	223	100,0	25	0,0	14
Ceftriaxon	97,4	151	100,0	14	8,3	12
Ceftazidim	97,6	205	100,0	24	78,6	14
Cefepim	97,3	150	100,0	13	92,3	13
Imipenem	99,6	225	100,0	25	93,3	15
Ciprofloxacin	97,3	223	100,0	25	100,0	15
Trimethoprim Sulfonamid	74,7	225	72,0	25	14,3	14
Gentamicin	92,0	225	92,0	25	66,7	15
Tobramycin	94,3	158	93,8	16	92,3	13
Amikacin	100,0	113	90,0	10	100,0	10
Nitrofurantoin	94,2	137	21,4	14	20,0	5

4.1.3.2 Geschlechtsbezogene Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika

In den folgenden Ausführungen des Punktes 4.1.3 wurden nur Daten für den Erreger E.coli ausgewertet, da die Anzahl der anderen Erreger für diese Auswertung zu gering war. In der Statistik ergaben sich bezüglich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen (Abb. 2).

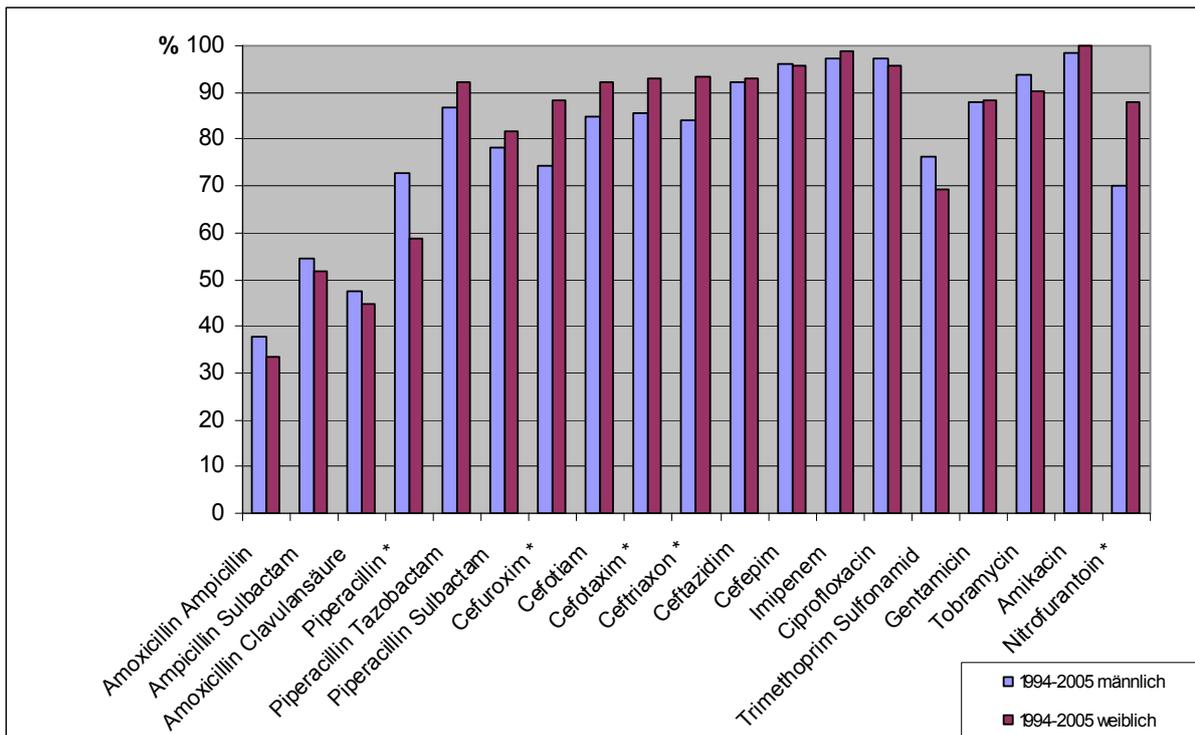


Abbildung 2: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in Abhängigkeit vom Geschlecht (* = signifikanter Unterschied)

Bei weiblichen Patienten war E.coli gegenüber Piperacillin ($p = 0,014$) nur zu 58,6 % sensibel, wohingegen bei männlichen Patienten eine Sensibilität von 72,9 % vorlag.

Dagegen wies E.coli gegenüber Cefotaxim ($p = 0,036$), Ceftriaxon ($p = 0,039$), Cefuroxim ($p = 0,002$) und Nitrofurantoin ($p = 0,003$) eine signifikant höhere Sensibilität bei weiblichen Patienten im Vergleich zur männlichen Patientengruppe auf.

4.1.3.3 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in den verschiedenen Altersgruppen

Statistisch ergaben sich zwischen den drei Altersgruppen (Abb. 3) signifikante Unterschiede in der Sensibilität gegenüber verschiedenen Antibiotika.

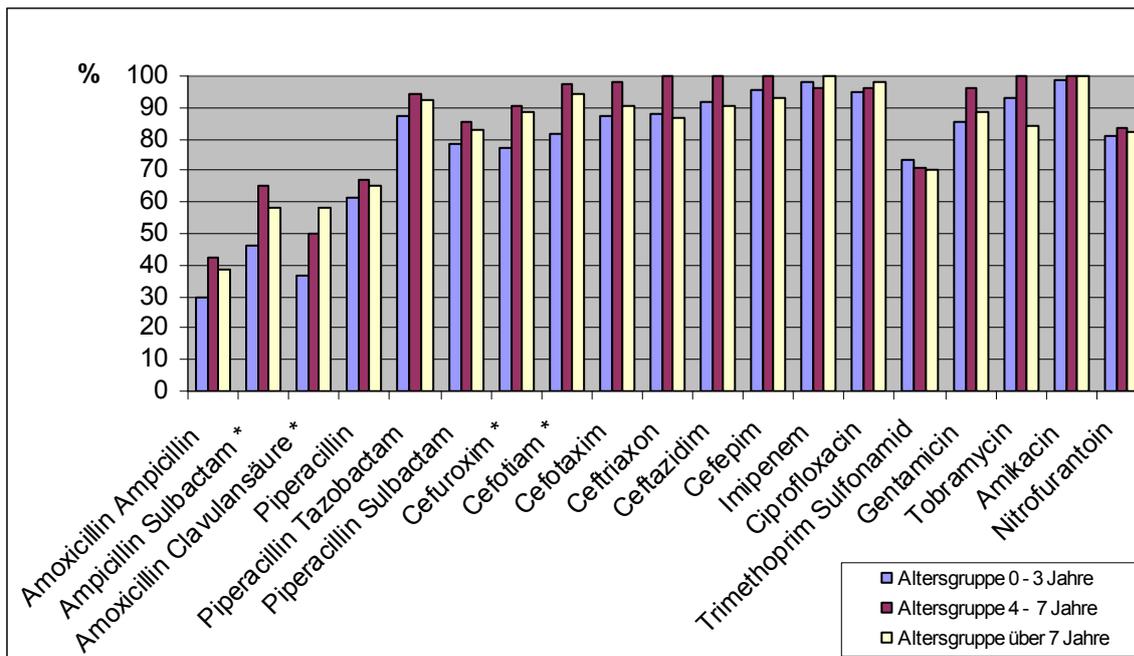


Abbildung 3: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in den drei Altersgruppen (* = signifikanter Unterschied)

Bei allen als signifikant getesteten Antibiotika zeigte E.coli in der jüngsten Altersgruppe die geringste Sensibilität. In den Altersgruppen 4-7 und über 7 Jahre war E.coli gegenüber Ampicillin/Sulbactam ($p = 0,045$), Amoxicillin/Clavulansäure ($p = 0,011$), Cefuroxim ($p = 0,015$) und Cefotiam ($p = 0,015$) um 10 bis 20 Prozentpunkte signifikant sensibler als bei der Altersgruppe 0-3 Jahre.

4.1.3.4 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit verschiedenen Diagnosen

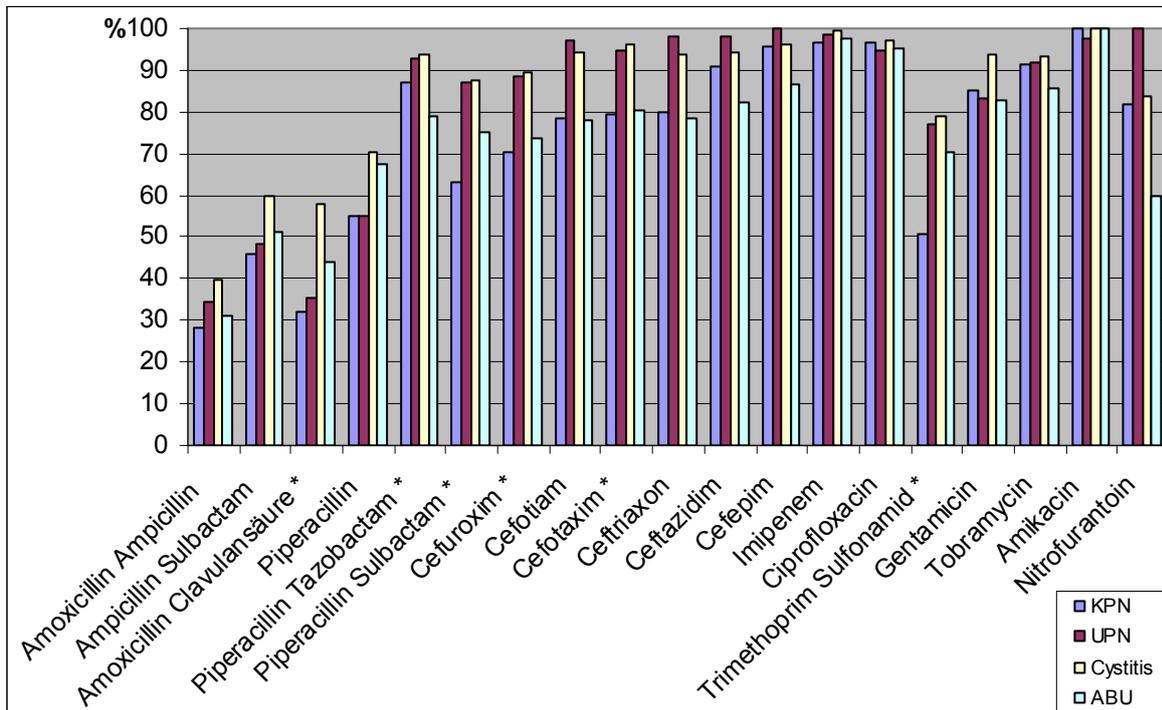


Abbildung 4: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in Bezug auf verschiedene Diagnosen (* = signifikanter Unterschied)

Eine signifikant geringere Sensibilität von E.coli gegenüber Ampicillin/Clavulansäure ($p = 0,05$), Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,038$), Piperacillin/Sulbactam ($p = 0,035$), Cefotaxim ($p = 0,002$) und Thrimethoprim/Sulfonamid ($p = 0,000$) um bis zu 30 %-Punkte war in Zusammenhang mit den Diagnosen kPN und ABU festzustellen. Die Sensibilität von E.coli bei kPN war gegenüber allen als signifikant getesteten Antibiotika, mit Ausnahme der Antibiotikakombination Piperacillin/Tazobactam, am geringsten (Abb. 4).

4.1.3.5 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit der Diagnose Pyelonephritis

Die Sensibilität von E.coli bei Kindern mit einer Pyelonephritis war signifikant niedriger gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure ($p = 0,001$), Piperacillin ($p = 0,012$) und Trimethoprim/Sulfonamid ($p = 0,013$) und signifikant höher gegenüber Nitrofurantoin ($p = 0,034$) als bei Kindern ohne PN, d.h. bei Zystitis oder ABU.

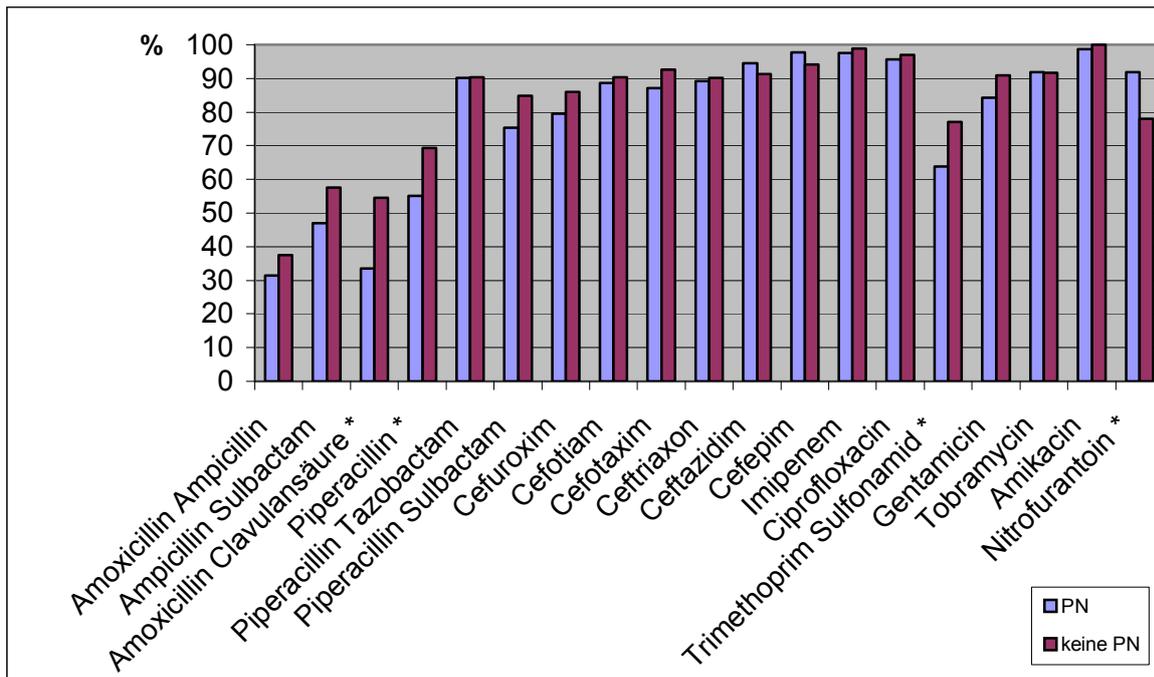


Abbildung 5: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in Bezug auf die Diagnose PN (* = signifikanter Unterschied)

4.1.3.6 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Bezug auf eine Erst- bzw. Reinfektion

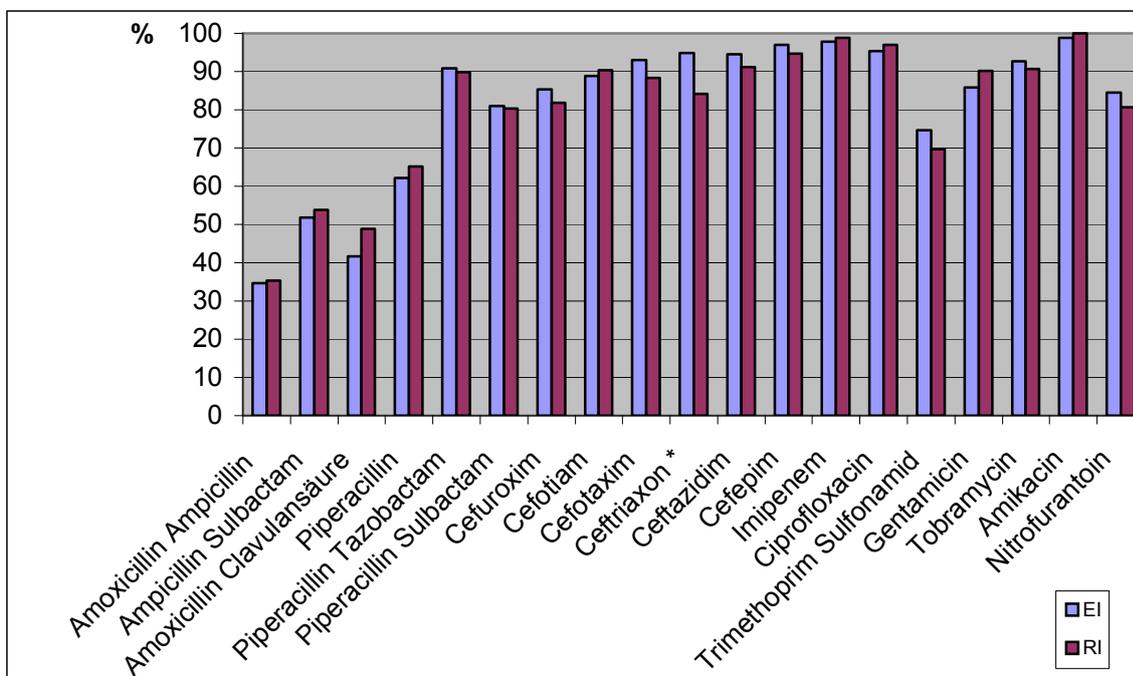


Abbildung 6: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in Bezug auf EI und RI (* = signifikanter Unterschied)

Die Sensibilitäten von E.coli zeigten für die meisten Antibiotika keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Reinfektion. Lediglich

gegenüber Ceftriaxon ($p = 0,014$) war E.coli von Reinfektionen signifikant häufiger resistent.

4.1.3.7 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien

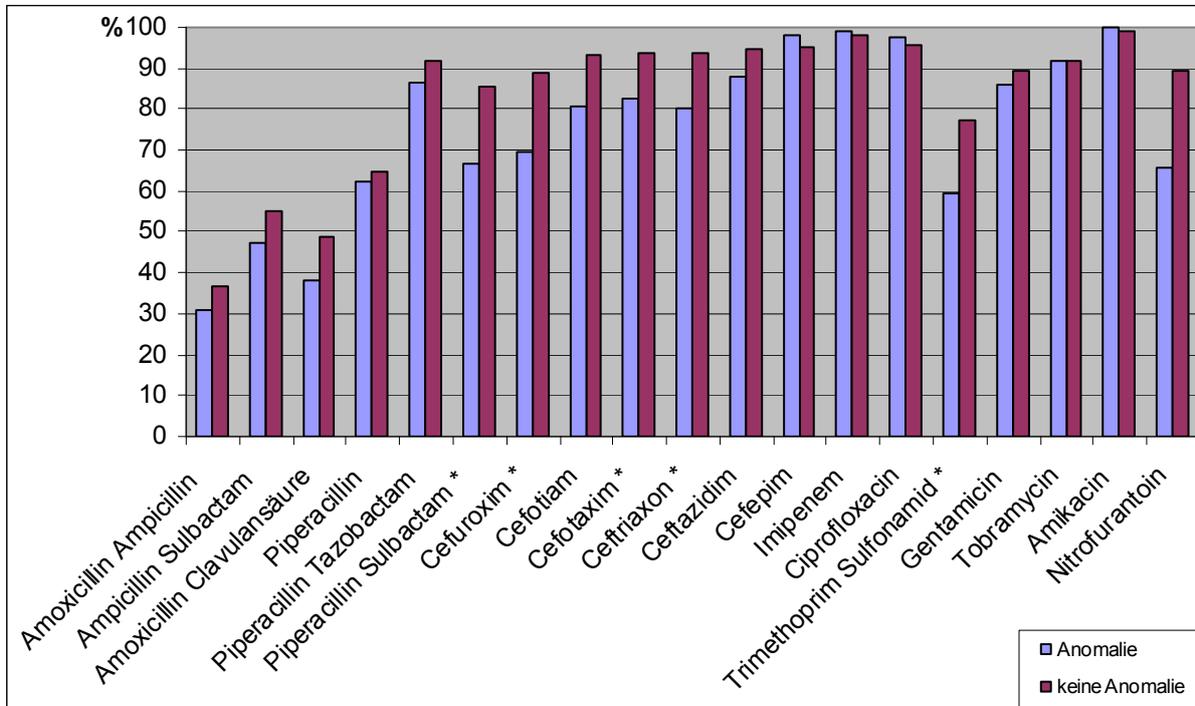


Abbildung 7: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit Harnwegsanomalien (* = signifikanter Unterschied)

Um den Einfluss von Harnwegsanomalien auf die Antibiotikaempfindlichkeit der Keime zu prüfen, wurden die Sensibilitäten von E.coli bei Kindern mit Anomalien (einschließlich VUR \geq III°) und Kindern ohne Anomalien (einschließlich VUR I-II°) verglichen.

Es zeigte sich, dass die Resistenzen von E.coli bei Anomalien sehr häufig höher waren. Signifikante Unterschiede ergaben sich für Piperacillin/Sulbactam ($p = 0,013$), Cefuroxim ($p = 0,000$), Cefotaxim ($p = 0,004$), Ceftriaxon ($p = 0,005$) und Trimethoprim/Sulfonamid ($p = 0,002$) (Abb. 7).

4.1.3.8 Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux

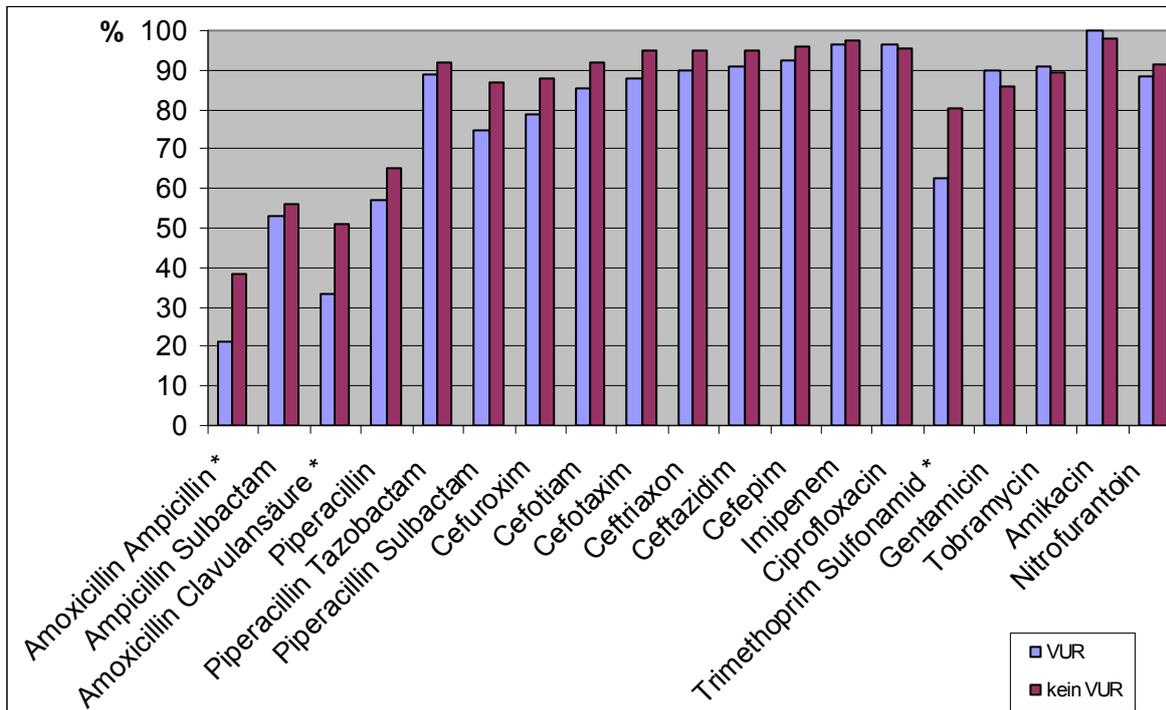


Abbildung 8: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika mit und ohne VUR (* = signifikanter Unterschied)

Abb. 8 zeigt die Empfindlichkeit von E.coli gegenüber Antibiotika bei Kindern mit und ohne VUR. Kinder mit zusätzlichen Anomalien wurden nicht berücksichtigt. Bei Kindern mit einer HWI ohne VUR war E.coli gegenüber den meisten Antibiotika sensibler als bei Kindern mit einem VUR. Signifikante Unterschiede ergaben sich für Amoxicillin/Ampicillin ($p = 0,025$), Amoxicillin/Clavulansäure ($p = 0,044$) und Trimethoprim/Sulfonamid ($p = 0,012$) (Abb. 8).

4.1.3.9 Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika in den Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005

In der Statistik ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der Sensibilität von E.coli gegenüber verschiedenen Antibiotika in den zwei untersuchten Zeiträumen (Abb. 9).

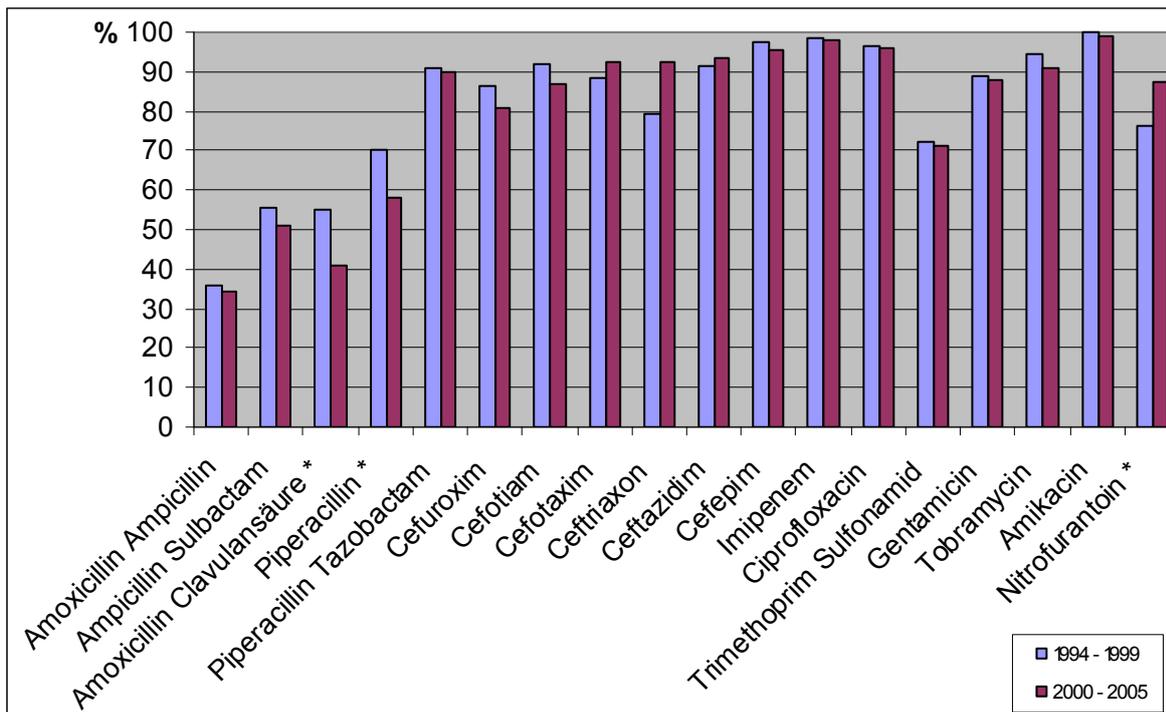


Abbildung 9: Sensibilität von E.coli bei Patienten mit einer HWI gegenüber Antibiotika in den zwei Zeiträumen 1994-1999 und 2000-2005 (* = signifikanter Unterschied)

Es zeigte sich, dass E.coli (n = 226) im zweiten Zeitraum (2000-2005) gegenüber den meisten Antibiotika weniger sensibel war als im ersten Untersuchungszeitraum (1994-2000). Signifikante Unterschiede ergaben sich für Amoxicillin/Clavulansäure (p = 0,037) und Piperacillin (p = 0,035). Gegenüber Nitrofurantoin (p = 0,047) waren dagegen im zweiten Zeitraum signifikant mehr E.coli-Keime sensibel.

4.2 Analyse von 2624 Urinen der Kinderklinik aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997–2005

Die untersuchten Urinproben stammten aus der Poliklinik und von Stationen (ohne Onkologie und Intensivstationen) der Kinderklinik Jena aus den Jahren 1997-2005.

4.2.1 Erreger

E.coli war mit 36,6 % der häufigste Keim in den untersuchten Urinproben. Die Enterokokken kamen in 13,4 %, Proteus mirabilis in 9,8 % der untersuchten Fälle vor. Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus epidermidis zeigten Werte zwischen 5,7 und 7,7 %. Bei 13,6 % der Urinproben wurden Keime außerhalb der

erwähnten Erregertypen (= andere Erreger), die nicht einzeln aufgelistet wurden, isoliert (Abb. 10; Tab. 14).

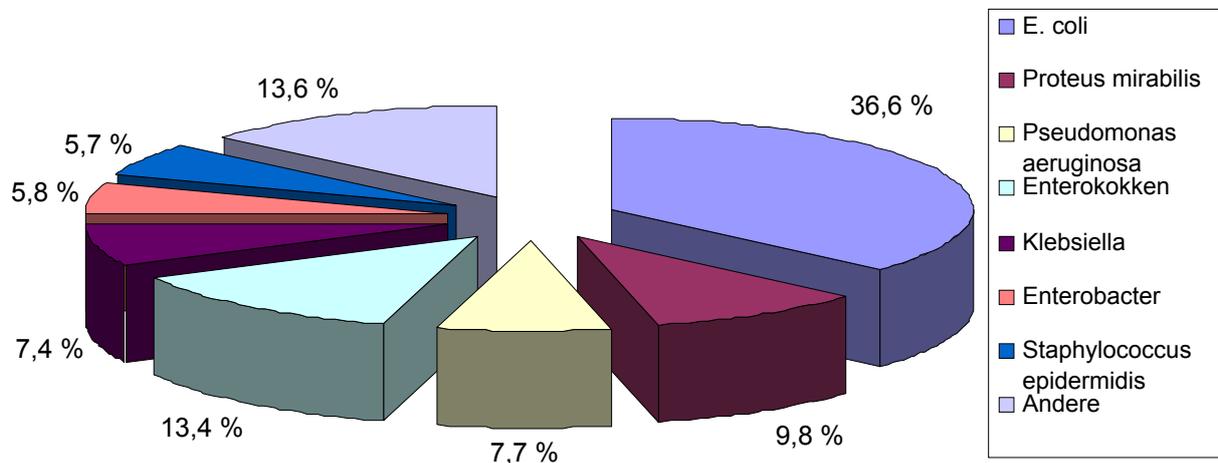


Abbildung 10: Erregerverteilung in Urinproben der Kinderklinik aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Institutes aus den Jahren 1997-2005

Tabelle 14: Erregerverteilung in Urinproben der Kinderklinik aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Institutes aus den Jahren 1997-2005

Erreger	n	%
E.coli	961	36,6
Proteus mirabilis	258	9,8
Pseudomonas aeruginosa	202	7,7
Enterokokken	351	13,4
Klebsiella	193	7,4
Enterobacter	151	5,8
Staphylococcus epidermidis	150	5,7
Andere	358	13,6

4.2.1.1 Vergleich des Erregerspektrums zwischen den beiden Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005

In der Erregerverteilung ergaben sich signifikante Unterschiede ($p = 0,000$) zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen. Besonders auffällig war der Unterschied für E.coli und Staphylococcus epidermidis.

E.coli wurde im zweiten Zeitraum mit ca. 40 % häufiger als im ersten Zeitraum (34 %) isoliert. Im Gegensatz dazu war Staphylococcus epidermidis im ersten Zeitraum häufiger vertreten als im Vergleichszeitraum (Tab. 15).

Tabelle 15: Erregerverteilung in Urinproben der Kinderklinik aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Institutes aus den zwei Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005

Erreger	1997-2000	1997-2000	2001-2005	2001-2005
	n	%	n	%
E.coli	485	34,0	476	39,8
Proteus mirabilis	149	10,4	109	9,1
Pseudomonas aeruginosa	119	8,3	83	7,0
Enterokokken	201	14,1	150	12,6
Klebsiella	99	6,9	92	7,7
Enterobacter	69	4,8	83	7,0
Staphylococcus epidermidis	101	7,1	49	4,1
Andere	205	14,4	153	12,8
Gesamtanzahl	1428	100,0	1195	100,0

4.2.1.2 Vergleich des Erregerspektrums zwischen Poliklinik und Station in den Jahren 1997-2005

Beim Vergleich des Erregerspektrums zwischen Poliklinik und Stationen für die Jahre 1997-2005 ergaben sich insgesamt gesehen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,16$). In der Poliklinik und in den Stationen des Universitätskinderklinikums Jena war E.coli mit 36,0 bzw. 40,3 % der am häufigsten isolierte Keim. Die zweithäufigsten Erreger waren die Enterokokken mit 12,8 bzw. 15,1 %.

4.2.1.3 Vergleich des Erregerspektrums zwischen den beiden Zeiträumen in Bezug auf den Herkunftsort der Urinproben (Poliklinik oder Station)

Bezüglich der Erregerverteilung ergaben sich sowohl für die Poliklinik, als auch für Stationen des Universitätskinderklinikums Jena, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen 1997-2000 und 2001-2005 (Poliklinik: $p = 0,04$; Station: $p = 0,026$). In der Poliklinik und in den Stationen des Universitätskinderklinikums Jena zeigte sich eine ähnliche Entwicklung des Erregerspektrums. E.coli wurde in den Jahren 2001-2005 im Vergleich zu den Jahren 1997-2000 häufiger isoliert, wohingegen Staphylococcus epidermidis seltener vertreten war.

4.2.2 Sensibilität der Urinkeime der Datenbank des mikrobiologischen Institutes gegenüber Antibiotika

Im Gegensatz zu den Daten der 308 HWI wurde hier das Antibiotikum Nitrofurantoin im Datenspeicher des mikrobiologischen Institutes nicht erfasst.

Natürliche Resistenzen wurden berücksichtigt und diese Antibiotika in Bezug auf diese Keime nicht getestet (Enterokokken wurden nicht auf Cephalosporine und Amikacin und Enterobacter nicht auf Ampicillin/Sulbactam getestet).

4.2.2.1 Sensibilität von verschiedenen Erregern gegenüber Antibiotika aus den Jahren 1997-2005

E.coli

E.coli war gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, allen Cephalosporinen, Ciprofloxacin und allen Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin und Amikacin) mit 92-100 % sehr gut sensibel. Dagegen waren nur 77 % der E.coli-Stämme für Trimethoprim/Sulfonamid sensibel. Für die restlichen Antibiotika war E.coli nur unzureichend sensibel. Die geringste Sensibilität (37 %) zeigte E.coli gegenüber Amoxicillin und Ampicillin (Tab. 16, 17 und 18).

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis war, wie E.coli, besonders gut sensibel für Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, alle Cephalosporine, Ciprofloxacin und alle Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin und Amikacin). Gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin waren 79-87 % der untersuchten Proteus-Stämme sensibel. Nur 62 % bzw. 69 % der Keime waren ausreichend sensibel für Amoxicillin/Ampicillin bzw. Trimethoprim/Sulfonamid (Tab. 16, 17 und 18).

Pseudomonas aeruginosa

Mit 94-99 % war Pseudomonas aeruginosa sehr gut sensibel gegenüber den Cephalosporinen der Generation 3b (Ceftazidim und Cefepim), Ciprofloxacin, Tobramycin und Amikacin (Tab. 16,17 und 18).

Pseudomonas aeruginosa war für Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam und Imipenem mit 80-84 % gut sensibel.

Gegenüber Piperacillin waren jedoch nur 75 %, und gegenüber Gentamicin nur 53 % der getesteten Stämme sensibel. Für alle anderen Antibiotika war *Pseudomonas aeruginosa* in höchstens 2 % der Fälle sensibel.

Enterokokken

Mit 83-89 % waren Enterokokken gegenüber Aminopenicilline, Piperacillin (jeweils auch in Verbindung mit einem β -Lactamase-Hemmstoff), Imipenem und Thrimethoprim/Sulfonamid gut sensibel. Lediglich 73 % der untersuchten Enterokokkenstämme waren sensibel für Ciprofloxacin.

Enterokokken waren mit einem Prozent der Fälle praktisch resistent gegenüber Aminoglykosiden (Tab. 16, 17 und 18).

Klebsiella

Die Klebsiellen waren mit 90-99 % sehr sensibel für Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Ciprofloxacin und für Aminoglykoside. Gute Sensibilitätsraten von 83-88 % hatten die Erreger für Piperacillin/Sulbactam, Cefotiam und Trimethoprim/Sulfonamid. Des Weiteren waren die Klebsiellen gegenüber Cefuroxim zu 78 % sensibel. Für Ampicillin oder Amoxicillin waren die Erreger nicht sensibel (Tab. 16, 17 und 18).

Enterobacter

Enterobacter war mit 94-99 % sehr sensibel gegenüber Imipenem, Ciprofloxacin, Thrimethoprim/Sulfonamid und den Aminoglykosiden. Gegenüber Cefepim waren die Erreger mit 86 % gut sensibel. Des Weiteren waren 72 % der Erreger für Ceftazidim und 68 % für Cefotaxim/Ceftriaxon sensibel. Mit nur 1 % Sensibilität war Enterobacter praktisch völlig resistent gegenüber Ampicillin und Amoxicillin (Tab. 16, 17 und 18).

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis war für Cefepim und Amikacin bei allen untersuchten Erregern und für Ciprofloxacin bei 91 % der getesteten Erreger sensibel. Weiterhin war der Erreger gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim/Ceftriaxon,

Imipenem, Trimethoprim/Sulfonamid, Gentamicin und Tobramycin mit 80-89 % gut sensibel (Tab. 16, 17 und 18). 77 % der Keime waren für Ceftazidim sensibel. Dagegen war Staphylococcus epidermidis gegenüber Ampicillin und Amoxicillin mit 33 % nur gering sensibel.

Tabelle 16: Sensibilität von Erregern gegenüber Antibiotika aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997-2005 (in %)

	Amoxicillin Ampicillin	Ampicillin Sulbactam	Amoxicillin Clavulansäure	Piperacillin	Piperacillin Tazobactam	Piperacillin Sulbactam
	%	%	%	%	%	%
E.coli	37	64	49	63	96	92
Proteus mirabilis	62	79	80	87	99	99
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1	75	80	83
Enterokokken	85	84	88	88	86	-
Klebsiella	0	66	65	46	90	88
Enterobacter	1	-	6	61	67	70
Staphylococcus epidermidis	33	71	76	52	89	-

Tabelle 17: Sensibilität von Erregern gegenüber Antibiotika aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997-2005 (in %)

	Cefuroxim	Cefotiam	Cefotaxim Ceftriaxon	Ceftazidim	Cefepim	Imipenem
	%	%	%	%	%	%
E.coli	93	97	99	98	99	99
Proteus mirabilis	92	92	98	100	99	96
Pseudomonas aeruginosa	0	0	2	96	94	84
Enterokokken	-	-	-	-	-	83
Klebsiella	78	83	95	96	96	98
Enterobacter	31	25	68	72	86	99
Staphylococcus epidermidis	86	88	83	77	100	80

Tabelle 18: Sensibilität von Erregern gegenüber Antibiotika aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997-2005

	Ciprofloxacin	Trimethoprim Sulfonamid	Gentamicin	Tobramycin	Amikacin
	%	%	%	%	%
E.coli	98	77	95	93	100
Proteus mirabilis	98	69	89	89	96
Pseudomonas aeruginosa	99	1	53	95	89
Enterokokken	73	89	1	1	-
Klebsiella	99	87	95	94	96
Enterobacter	99	94	98	95	98
Staphylococcus epidermidis	91	81	83	81	100

4.2.2.2 Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen Poliklinik und Stationen in den Jahren 1997-2005

Alle unter den Punkten 4.2.2.2 bis 4.2.2.5 aufgeführten Daten beziehen sich auf den Erreger E.coli. Es erfolgte keine statistische Auswertung, da die Ausgangswerte nur in Form von Prozentwerten vorlagen. Es ergaben sich praktisch keine Unterschiede bezüglich der Sensibilität von E.coli gegenüber verschiedenen Antibiotika in Zusammenhang mit dem Herkunftsort der Erreger (Poliklinik und Station) (Abb. 11).

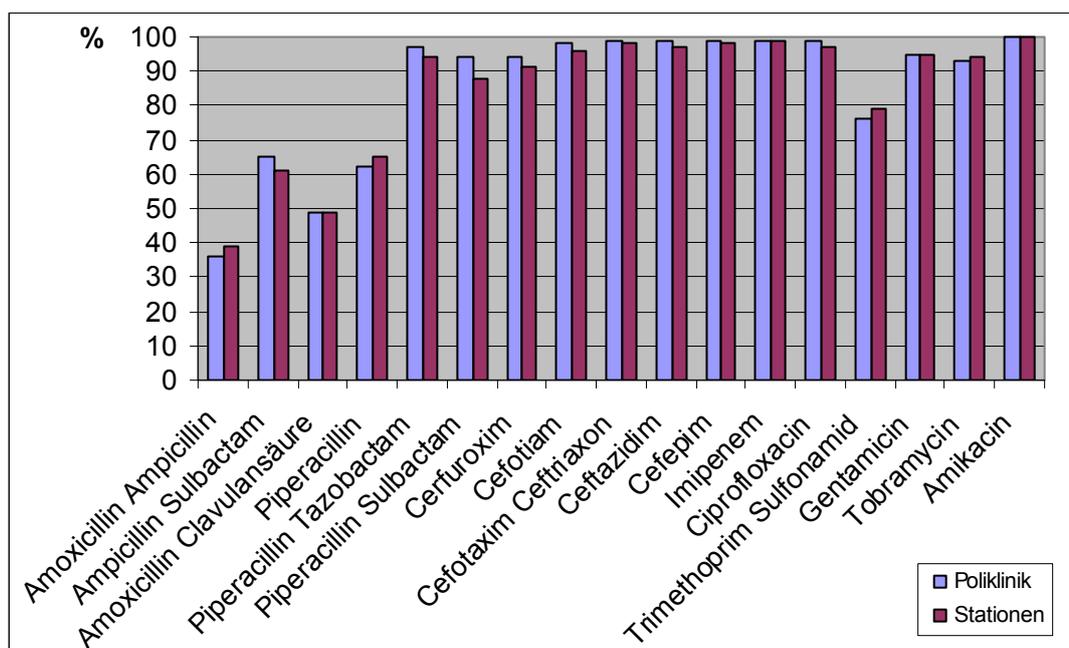


Abbildung 11: Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen Poliklinik und Stationen in den Jahren 1997-2005

4.2.2.3 Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen den Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005

Eine geringe Abnahme der Sensibilität vom ersten Zeitraum gegenüber den Jahren 2001-2005 war bei einigen der untersuchten Antibiotika festzustellen. Besonders gegenüber Cefuroxim und Tobramycin war E.coli mit 8 bzw. 9-Prozentpunkten in den Jahren 2001-2005 weniger sensibel als im Vergleichszeitraum (Abb. 12). Für Ampicillin und Amoxicillin konnten dagegen eine Zunahme der Sensibilität von 28 % im ersten Zeitraum auf 39 % im zweiten Zeitraum festgestellt werden.

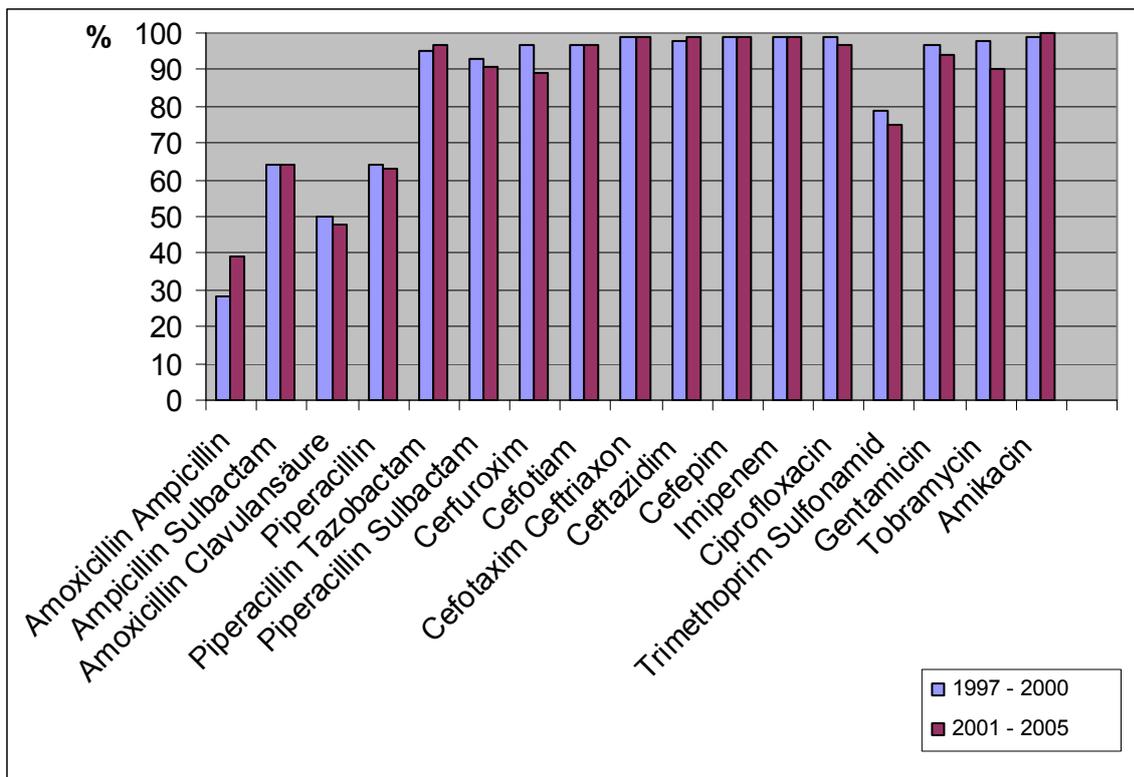


Abbildung 12: Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen den Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005

4.2.2.4 Vergleich der Sensibilität von E.coli gegenüber Antibiotika zwischen den Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005 in Bezug auf die Poliklinik bzw. in Bezug auf ausgesuchte Stationen

Als Trend war bei vielen der untersuchten Antibiotika, sowohl in Bezug auf die Poliklinik, als auch in Bezug auf ausgesuchte Stationen mit den Jahren eine geringe Abnahme der Sensibilität zu erkennen. Im zweiten Untersuchungszeitraum war E.coli vor allem gegenüber Cefuroxim, Tobramycin und in ausgesuchten Stationen auch gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid, um jeweils 7 bis 9,8 Prozentpunkte geringer

sensibel als in den Jahren 1997-2000. Im Gegensatz dazu war E.coli gegenüber Ampicillin/Amoxicillin (ausgesuchte Stationen und Poliklinik) in den Jahren 2001-2005 etwas sensibler als in den Jahren 1997-2000.

4.3 Vergleich der Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika bei 308 Patienten mit HWI mit den Urinisolaten aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts

Es ergaben sich nur geringe Unterschiede in der Sensibilität gegenüber Antibiotika für Erreger einer HWI im Vergleich mit Erregern aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Institutes. Über weite Strecken zeigte sich eine fast identische Sensibilität der Erreger für Antibiotika. Die wenigen Unterschiede betrafen überwiegend den Erreger *Pseudomonas aeruginosa*, was wahrscheinlich mit dem geringen Vorkommen dieses Erregers bei den 308 HWI-Patienten zu erklären ist.

E.coli

Für die meisten untersuchten Antibiotika war E.coli in Urinisolaten, die lediglich mit der Verdachtsdiagnose HWI an das mikrobiologische Institut verschickt wurden, tendenziell sensibler als E.coli-Stämme, die im Zusammenhang mit der Diagnose HWI getestet wurden. Ein deutlicherer Unterschied zeigte sich für die Antibiotika Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Sulbactam. Zusammenfassend war bei Erregern mit, als auch bei Erregern ohne gesicherte HWI ein ähnliches Resistenzverhalten zu beobachten (Tab.17).

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis war im Zusammenhang mit gesicherten HWI gegenüber Amoxicillin, Ampicillin, Cefuroxim und Cefotiam um 8-8,8 % sensibler, als bei Urinisolaten ohne genaue Diagnose. Insgesamt waren keine großen Unterschiede bezüglich der Sensibilität gegenüber Antibiotika zwischen Urinproben mit der Verdachtsdiagnose HWI und denen mit nachgewiesener HWI zu erkennen (Tab. 17).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas-Stämme von nachgewiesenen HWI waren im Schnitt zwischen 9,7-13,7 % sensibler für Imipenem, Gentamicin und Amikacin. Im Gegensatz dazu war der Erreger mit einem Unterschied von 23 % für

Piperacillin/Sulbactam und 17,4 % für Ceftazidim gegenüber diesen Antibiotika bei Proben mit unklarer Diagnose deutlich sensibler. Bei den übrigen Antibiotika ergaben sich keine größeren Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen (Tab. 19).

Tabelle 19: Vergleich der Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika bei 308 Patienten mit HWI aus den Jahren 1994-2005 mit den Urinisolaten aus dem Datenspeicher des mikrobiologischen Instituts aus den Jahren 1997-2005

	E.coli		Proteus mirabilis		Pseudomonas aeruginosa	
	nachgewiesene HWI in %	Urinisolate ohne Diagnose in %	nachgewiesene HWI in %	Urinisolate ohne Diagnose in %	nachgewiesene HWI in %	Urinisolate ohne Diagnose in %
Amoxicillin, Ampicillin	33,2	37,0	70,8	62,0	0,0	0,0
Ampicillin Sulbactam	55,2	64,0	80,0	79,0	0,0	0,0
Amoxicillin Clavulansäure	45,1	49,0	73,7	80,0	0,0	1,0
Piperacillin	61,3	63,0	88,0	87,0	80,0	75,0
Piperacillin Tazobactam	93,3	96,0	95,7	99,0	80,0	80,0
Piperacillin Sulbactam	83,5	92,0	100,0	99,0	60,0	83,0
Cefuroxim	91,6	93,0	100,0	92,0	0,0	0,0
Cefotiam	96,5	97,0	100,0	92,0	-	0,0
Cefotaxim	97,8	99,0	100,0	98,0	0,0	2,0
Ceftriaxon	97,4	99,0	100,0	98,0	8,3	2,0
Ceftazidim	97,6	98,0	100,0	100,0	78,6	96,0
Cefepim	97,3	99,0	100,0	99,0	92,3	94,0
Imipenem	99,6	99,0	100,0	96,0	93,3	84,0
Ciprofloxacin	97,3	98,0	100,0	98,0	100,0	99,0
Trimethoprim Sulfonamid	74,7	77,0	72,0	69,0	14,3	1,0
Gentamicin	92,0	95,0	92,0	89,0	66,7	53,0
Tobramycin	94,3	93,0	93,8	89,0	92,3	95,0
Amikacin	100,0	100,0	90,0	96,0	100,0	89,0

5 Diskussion

Die HWI ist die zweithäufigste bakterielle Infektion im Kindesalter (Beetz 2006, Pape et al. 2005). Gerade bei Neugeborenen und Säuglingen sind die klinischen Symptome einer HWI oft unspezifisch und eine schnelle Diagnosestellung somit nicht immer einfach (Beetz 2006). Im ersten Lebensjahr sind febrile HWI mit Beteiligung des Nierenparenchyms häufiger als nach dem zweiten Lebensjahr (Marild et al. 1998). Um die mit einer PN verbundene mögliche Nierenparenchymschädigung möglichst zu verhindern, ist eine schnelle Diagnosestellung und ein unverzüglicher Therapiebeginn mit einem für den Erreger der Infektion geeigneten Antibiotikum essentiell (Welling et al. 1989/90). Bei Kindern mit Harnwegsanomalien, besonders im Zusammenhang mit einem VUR oder bei einer Blasendysfunktion sind prophylaktische Antibiotikagaben zur Vermeidung von HWI und damit zur Prävention neuer Nierenparenchymschäden sinnvoll (Beetz 2006). Um eine gute Therapie gewährleisten zu können, sind die Kenntnis des Erregerspektrums und dessen Sensibilität gegenüber Antibiotika wichtig. Hierbei müssen die natürlichen und erworbenen Resistenzen der einzelnen Erreger berücksichtigt werden. So sind zum Beispiel Enterokokken natürlicherweise gegenüber Cephalosporinen und Aminoglykosiden resistent. *Pseudomonas aeruginosa* verfügt über ein breites Spektrum an Resistenzmechanismen, das seine Unempfindlichkeit gegenüber Carbapenemen, Fluorchinolonen und Penicillinen erklärt. Es hat sich gezeigt, dass sowohl Erregerspektrum, als auch das Resistenzverhalten der Keime örtlichen und zeitlichen Schwankungen unterliegen. Zudem hängen viele Resistenzentwicklungen mit dem individuellen Antibiotikaeinsatz in den einzelnen Krankenhäusern zusammen (Welling et al. 1989/90, Wagenlehner 2003, Pape et al. 2004 und Haller et al. 2004). Es ist daher für jedes Krankenhaus wichtig, in regelmäßigen Abständen Erregerspektrum und Resistenzverhalten von Harnwegsinfektionserregern zu erheben.

In der vorliegenden Arbeit wurden Erregerspektrum und Resistenzverhalten bei 308 Kindern mit der Diagnose HWI am

Universitätsklinikum Jena aus den Jahren 1994-2005 retrospektiv mit Hilfe von Krankenakten ausgewertet. Bei dieser Auswertung wurden verschiedene Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Diagnose, Erst/Reinfektion oder eventuell vorhandene Anomalien bzw. ein VUR berücksichtigt. Der Untersuchungszeitraum wurde in zwei Zeiträume unterteilt und hierbei auf Veränderungen im Erregerspektrum oder im Resistenzverhalten der Erreger geachtet. Als Zusatz wurden Urinisolate aus den Jahren 1997-2005, die vom Universitätskinderklinikum Jena zum Ausschluss einer HWI an das mikrobiologische Institut geschickt wurden, ausgewertet. Die Ergebnisse wurden bezüglich Erregerspektrum und Resistenzverhalten mit den 308 HWI-Patienten verglichen.

5.1 Erreger

Die Kenntnis des Erregerspektrums einer HWI ist für eine gute kalkulierte Antibiotikatherapie essentiell. In den Urinproben der 308 HWI-Patienten war E.coli mit 73,4 % der am häufigsten isolierte Erreger. E.coli war in vielen Studien der Haupterreger einer HWI, sowohl im Kindesalter (Pape et al. 2004, Welling et al 19989/90, Wagenlehner et al.2003, Schmitt 2007, Larcombe 1999 u.a.) als auch im Erwachsenenalter (Abelson Storby et al. 2004, Steinke et al. 2001, Kahlmeter 2003). Die Spannweite für E.coli erstreckte sich von ca. 50 % bis teilweise 90 % (Schmitt 2007, Haller et al. 2004, Ladhani und Gransden 2003 und Marcus et al. 2005). Der zweithäufigste Keim im eigenen Patientenkollektiv war Proteus mirabilis mit 8,1 %, gefolgt von Pseudomonas aeruginosa, der in 5,2 % der untersuchten Urinproben gefunden wurde. Alle weiteren Erreger waren lediglich in 3,6 % bis 1,3 % der Fälle infektiösauslösend. Auch in der Literatur ergaben sich ähnliche Prozentwerte, jedoch waren in einigen Studien besonders Enterokokken prozentual noch vor Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa vertreten (Haller et al 2004 und Ladhani und Gransden 2003). Diese Tatsache lässt sich möglicherweise durch Unterschiede in den Uringewinnungsmethoden der einzelnen Studien erklären. In Studien mit einer hohen Anzahl sehr sauberer Uringewinnungsmethoden, wie Blasenpunktionen und Katheterurinproben, waren - ebenso wie im hier untersuchten Patientengut - wesentlich

weniger Urinproben mit Enterokokken verunreinigt, wie es zum Beispiel bei Beutelurin- oder Mittelstrahlurinproben der Fall gewesen wäre.

5.1.1 Geschlecht und Alter

Ein möglicher Einflussfaktor auf das Erregerspektrum und die Resistenzlage einer HWI ist das Geschlecht (Marcus et al. 2005) des Patienten. E.coli wurde signifikant häufiger bei weiblichen Patienten gefunden, was sich auch in der Literatur widerspiegelt (Mazzulli 2002, Paris et al. 2002). Männliche Patienten waren dagegen überzufällig häufig von HWI durch die Erreger *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* und anderen Erregern wie dem Keim *Enterobacter* betroffen und weniger durch E.coli. Auch Welling et al. (1989/90) und Larcombe (1999) kamen auf ähnliche Ergebnisse. Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv in drei Altersgruppen unterteilt, um mögliche Unterschiede im Erregerspektrum in den verschiedenen Altersgruppen aufzuzeigen. In der Altersgruppe 0-3 Jahre war *Pseudomonas aeruginosa* und im Alter von 4 bis 7 *Proteus mirabilis* am häufigsten. Der geringste E.coli-Anteil wurde im Patientenkollektiv bei den 0-3-jährigen gefunden. *Pseudomonas aeruginosa* war in der Altersgruppe von 4-7 Jahren und *Proteus mirabilis* bei den über 7-jährigen am seltensten vertreten. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen waren nicht signifikant, was möglicherweise mit der für diese Untersuchung zu geringen Patientenzahl zusammenhängt. In der Literatur wurden bei Mädchen ab dem 10. Lebensjahr gehäuft Staphylokokken, und bei Jungen nach dem 1. Lebensjahr zunehmend *Proteus mirabilis* in den Urinproben von HWI-Patienten gefunden (Schmitt 2007 und Beetz et al. 2000). Da in den hier untersuchten Altersgruppen aufgrund der zu geringen Patientenzahl keine zusätzliche geschlechtsspezifische Unterteilung vorgenommen wurde, ist ein Vergleich mit den Daten aus der Literatur schwierig.

5.1.2 Diagnosen

Anhand klinischer Symptome und Befunde kann die HWI in ABU, Zystitis, unkomplizierte PN und komplizierte PN eingeteilt werden. Die Einteilung der Patienten in verschiedene Diagnosegruppen wurde vorgenommen, um mögliche Unterschiede im Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Diagnose des Patienten aufzuzeigen. Insgesamt lässt sich sagen, dass

Kinder mit einer uPN den höchsten E.coli-Anteil (91,8 %) im Erregerspektrum hatten. Bei der ABU zeigte sich ein sehr vielfältiges Erregerspektrum, wobei gleichzeitig ein mit ca. 50 % sehr geringer E.coli-Anteil im Erregerspektrum auffällig war. Eine Signifikanz ergab sich wahrscheinlich aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht. Die Literatur beschreibt hierzu eine grundsätzlich höhere Variabilität des Erregerspektrums bei komplizierten HWI im Vergleich zum Erregerspektrum einer uPN oder einer Zystitis (Naber 2003), was sich auch in dieser Studie widerspiegelt.

Zusätzlich zur genauen Einteilung der Kinder anhand ihrer Diagnosen erfolgte eine Aufteilung des Patientenkollektives in nur zwei Diagnosegruppen. Kinder mit einer PN (unkomplizierte PN und komplizierte PN) wurden Patienten mit einer Zystitis oder ABU gegenübergestellt. Eine signifikante Häufung der Keime E.coli und Pseudomonas aeruginosa wurde bei Kindern mit der Diagnose PN im Vergleich zur Diagnosegruppe ABU oder Zystitis festgestellt. In der Literatur wurden bei komplizierten HWI außer dem Keim E.coli eine größere Variabilität von Erregern, wie zum Beispiel den Enterokokken, aber auch von Pseudomonas aeruginosa, beschrieben (Naber 2003). Bei unkomplizierten Pyelonephritiden wurde ein besonders hoher E.coli-Anteil beschrieben (Misselwitz et al. 1993). Das gehäufte Auftreten von Pseudomonas aeruginosa bei Kindern mit einer PN hängt somit wahrscheinlich mit den Harnwegsanomalien, die mit einer komplizierten PN vergesellschaftet sind, zusammen. Außerdem lässt sich der hohe E.coli-Anteil möglicherweise auf die unkomplizierten Pyelonephritiden in dieser Diagnosegruppe zurückführen.

5.1.3 Anomalien und VUR

Ein besonderes Augenmerk gilt dem Vergleich von Kindern mit Harnwegsanomalien (VUR III°-V° und alle anderen Anomalien wurden berücksichtigt) mit Patienten, die einen normalen Harntrakt haben. In Anbetracht der erhöhten Anfälligkeit für HWI von Kindern mit Harnwegsanomalien, im Vergleich zu Patienten mit einem normalen Harntrakt, war die Frage interessant, ob sich dadurch auch Unterschiede im Erregerspektrum der Patienten ergeben. Bei den 308 HWI-Patienten

der Kinderklinik Jena wurde bei Patienten mit Harnwegsanomalien, im Gegensatz zu Kindern mit einem normalen Harntrakt, ein signifikant niedrigerer E.coli-Anteil (nur 52,7 %) im Erregerspektrum gefunden. Alle anderen HWI-Erreger hingegen, besonders aber der Keim *Pseudomonas aeruginosa*, waren in dieser Patientengruppe häufiger vertreten als bei Kindern ohne jegliche Harnwegsanomalien. Kinder mit einem normalen Harntrakt erkrankten dagegen mit 82,3 %, signifikant häufiger an einer E.coli-Infektion. In vielen anderen Studien über HWI wurden ähnliche Ergebnisse erzielt (Pape et al. 2004, Ladhani und Gransden 2003, Shigemura et al. 2005, Paris et al. 2003 und Honkinen et al. 2000).

Gerade im Säuglings- und Kleinkindalter ist der VUR ein häufiges Problem (Riccabona 2003). Betrachtet man nun diejenigen unter den 308 HWI-Patienten mit einem VUR im Vergleich zu Kindern mit einem normalen Harntrakt, so fanden sich bei Kindern mit einem VUR gehäuft *Pseudomonas aeruginosa* und bei Kindern mit einem normalen Harntrakt häufiger *Proteus mirabilis*. Der E.coli-Anteil in den beiden Untersuchungsgruppen unterschied sich praktisch nicht. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Wie bereits erwähnt haben Kinder mit Harnwegsanomalien einen niedrigeren E.coli-Anteil als Kinder mit einem normalen Harntrakt. Da sich bei Kindern mit einem VUR im Vergleich mit der Patientengruppe ohne VUR der E.coli-Anteil im Erregerspektrum kaum unterscheidet, ist der geringe E.coli-Anteil von Kindern mit Harnwegsanomalien wahrscheinlich auf das Vorhandensein anderer Anomalien (HTS usw.) und nicht auf den VUR zurückzuführen. Studien, die sich mit dieser Frage beschäftigten, fanden *Pseudomonas aeruginosa* gehäuft bei organischen Abflußhindernissen und *Proteus mirabilis* bei einem VUR oder einem normalen Harntrakt gehäuft vor (Pape et al. 2004 und Welling et al. 1989/90).

5.1.4 Erstinfektion/Reinfektion

Hinsichtlich der Frage, ob bei einer Erstinfektion im Vergleich zu einer rezidivierenden HWI die Erregerhäufigkeiten variieren, wurden die Erregerspektren beider Gruppen miteinander verglichen. Bei Erstinfektionen wurde häufiger der Keim E.coli und bei Reinfektionen gehäuft *Pseudomonas aeruginosa* und diverse andere Erreger gefunden,

allerdings ohne Signifikanz. Auch Schmitt schreibt 2007 in seiner Arbeit, dass im Zusammenhang mit einer Reinfektion ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für einen anderen HWI-Erreger als E.coli besteht. Im Zusammenhang mit einer Antibiotikadauerprophylaxe sei das Risiko sogar noch höher (4-fach). Bei einem größeren Patientenkollektiv hätten sich vermutlich auch in der hier vorliegenden Studie signifikante Unterschiede - und nicht nur Tendenzen - ergeben.

5.1.5 Zeiträume

In beiden Untersuchungszeiträumen war E.coli wie erwartet der Haupterreger. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Erregerspektrum zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen. Auch in einer Studie mit Erwachsenen von Wagenlehner et al. (2003) war E.coli im Untersuchungszeitraum 1994-2001 immer der Haupterreger einer HWI. Das Erregerspektrum in den Anfangsjahren der Studie unterschied sich nicht wesentlich von dem am Ende der Untersuchungsperiode. Im Gegensatz dazu waren in den Jahren 1983-2002 in einer Studie von Shigemura et al. (2005) *Pseudomonas aeruginosa* bei stationären und E.coli bei ambulanten urologischen Patienten die am häufigsten isolierten Erreger einer HWI bei urologischen Patienten im Erwachsenenalter. Die Anzahl der isolierten E.coli war bei ambulanten Patienten rückläufig, bei stationären Patienten wurden hingegen in der letzten Untersuchungsperiode vermehrt E.coli-Infektionen gefunden. In der 12-Jahresanalyse (1990-2001) von Storby et al. (2004) mit Kindern und erwachsenen Patienten war sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen E.coli der Haupterreger einer HWI. E.coli wurde hier im zweiten Untersuchungszeitraum in beiden Untersuchungsgruppen häufiger isoliert. Zudem wurden Enterokokken und koagulase negative Staphylokokken bei Storby et al. gehäuft in Beutelurinproben gefunden und waren wahrscheinlich durch eine höhere Kontamination dieser Urinproben bedingt. Insgesamt gesehen spiegelt die Literatur also die Ergebnisse der vorliegenden Studie wider.

5.2 Sensibilitäten

E.coli

Bei der Analyse von HWI war E.coli, wie bereits erwähnt, der am häufigsten vertretene Erreger. Deshalb ist es wichtig, gerade E.coli auf seine Sensibilität gegenüber verschiedenen Antibiotika hin zu untersuchen. Im gesamten Untersuchungszeitraum (1994-2005) war E.coli gegenüber den Aminopenicillinen nur zu 33,2 % sensibel. Auch für die Kombination aus Aminopenicillin und β -Lactamase-Hemmstoff waren lediglich 55,2 % der untersuchten Keime empfindlich. Der Wirkstoff Piperacillin zeigte, ebenso wie die Kombination Trimethoprim/Sulfonamid für E.coli mit Sensibilitätsraten von 61,3 % bzw. 74,7 % eine nicht zufriedenstellende Sensibilität. Für Piperacillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam war E.coli im Gegensatz dazu mit 83,5 % und 93,3 % gut bis sehr gut empfindlich. Besonders geringe Resistenzraten von unter 10 % zeigten sich im untersuchten Patientenkollektiv für Imipenem, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin und gegenüber allen getesteten Aminoglykosiden und Cephalosporinen.

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis war gegenüber Nitrofurantoin mit einer Sensibilitätsrate von 21,4 % sehr unempfindlich. Deutlich sensibler, mit Sensibilitätsraten von 70,8 % bis 88 %, war Proteus mirabilis für Ampicillin/Amoxicillin, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin und für Trimethoprim/Sulfonamid. Gegenüber allen anderen untersuchten Antibiotika (Piperacillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmstoff, Cephalosporine, Imipenem, Ciprofloxacin und Aminoglykoside) war Proteus mirabilis mit einer Sensibilitätsrate von 92-100 % sehr gut sensibel.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa war gegenüber β -Lactamantibiotika (auch in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmstoff), Cephalosporinen der Generation 2/3a (Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim und Ceftriaxon), Nitrofurantoin und für Trimethoprim/Sulfonamid sehr unempfindlich. Für Gentamicin und Piperacillin/Sulbactam war Pseudomonas aeruginosa zu

ca. 60 % sensibel. Gegenüber Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim war *Pseudomonas aeruginosa* mit einer Sensibilitätsrate von ca. 80 % gut sensibel. Sehr gute Ergebnisse, mit Sensibilitätsraten von 92,3 bis 100 %, wurden für Imipenem, Ciprofloxacin, Amikacin, Tobramycin, Ceftazidim und Cefepim gefunden.

Insgesamt gesehen spiegelt auch die aktuelle Literatur, eine gewisse regionale Variabilität mit eingerechnet, diese Resistenzraten wider (Welling et al. 1989/90, Schmitt 2007, Pape et al. 2005, Ladhani und Gransden 2003). Lediglich gegenüber Ciprofloxacin zeigten erwachsene Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion deutlich niedrigere Sensibilitätsraten von 69,2 bis 49,1 % als im hier untersuchten Krankengut (Sensibilitätsrate > 90 %) (Wagenlehner et al. 2003). Andere Studien mit Kindern kamen, ebenso wie im hier untersuchten Patientenkollektiv zu einer deutlich höheren Sensibilitätsrate von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin als es in der Studie von Wagenlehner et al. (2003) mit Erwachsenen der Fall war (Pape et al. 2005 und Haller et al. 2004). Die höheren Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin bei Erwachsenen, im Vergleich zu den Resistenzraten bei Kindern, hängen höchst wahrscheinlich mit dem bisher eher geringen Einsatz von Chinolonen in der Pädiatrie zusammen. Die Cephalosporine der Gruppen 2 (Cefuroxim und Cefotiam) und 3a (Cefotaxim und Ceftriaxon) und Nitrofurantoin wurden in der gängigen Literatur nicht für *Pseudomonas aeruginosa* untersucht.

Aufgrund der zu geringen Anzahl der übrigen Erreger wurden die folgenden Faktoren nur im Bezug auf *E.coli* ausgewertet.

5.2.1 Geschlecht und Alter

Bei der Aufteilung des Patientenkollektives in Mädchen und Jungen sollten mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Resistenzverhalten aufgedeckt werden. Gegenüber einigen Antibiotika ergaben sich für *E.coli* geschlechtsspezifische Unterschiede. Jungen mit einer *E.coli*-HWI waren für Piperacillin signifikant sensibler als Mädchen. Demgegenüber waren die Sensibilitätsraten von *E.coli* bei Mädchen für die Cephalosporine Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefuroxim und für Nitrofurantoin signifikant höher als bei Jungen. Paris et al. veröffentlichten 2003 eine Studie über

Erstinfektionen von ambulant erworbenen HWI im Kindesalter. Hier zeigte sich, dass die HWI-Erreger von männlichen Patienten grundsätzlich sensibler gegenüber den getesteten Antibiotika waren, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Autoren erklärten diese Tatsache durch die geringe antibiotische Vorbelastung der männlichen Probanden anhand ihres meist jüngeren Alters. In den hier untersuchten Daten handelt es sich sowohl um Erst- als auch um Reinfektionen, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Desweiteren leiden Jungen häufiger unter obstruktiven Uropathien als Mädchen (Beetz 1992 und Pape et al. 2005), was das Reinfektionsrisiko erhöht (Haller et al. 2004) und die Besiedlung des Harntraktes mit resistenten Keimen erleichtert. Möglicherweise war der Anteil von Reinfektionen bei männlichen Patienten im hier untersuchten Patientenkollektiv zufällig größer.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf das Resistenzverhalten der Erreger ist das Patientenalter. Bei der altersspezifischen Betrachtung zeigten sich in der jüngsten Altersgruppe (0-3 Jahre) grundsätzlich die geringsten Sensibilitätsraten. Für die Antibiotika Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim und Cefotiam war E.coli bei Kindern nach dem 3. Lebensjahr signifikant sensibler, als in der Altersgruppe 0-3 Jahre. Im Gegensatz dazu schrieb Mazzulli (2002), dass die Resistenzraten für Nitrofurantoin im Kindesalter am geringsten sind und mit zunehmendem Alter ansteigen. Im Alter unter 3 Jahren lagen bei Mazzulli die niedrigsten Resistenzraten vor. In der hier vorgestellten Arbeit ist der Anteil an männlichen Patienten in der jüngsten Altersgruppe (0-3 Jahre), wie auch in der Literatur für das erste Lebensjahr beschrieben (Riccabona 2003), am größten. Ein größerer Jungenanteil im Krankengut ist meist auch mit einem höheren Anteil an HWI-Anomalien im Patientenkollektiv (Pape et al. 2005) vergesellschaftet. Aufgrund der Harnwegsanomalien kommt es zu rezidivierenden HWI und zu einer zunehmenden Besiedlung des Harntraktes mit resistenten Keimen (siehe unten). Die höheren Resistenzraten in der jüngsten Altersgruppe im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv hängen somit wahrscheinlich mit dem großen Anteil männlicher Patienten in dieser Altersgruppe zusammen.

5.2.2 Diagnosen

Die Unterteilung der HWI in verschiedene Diagnosen sollte, neben Unterschieden im Erregerspektrum, auch den Einfluss der Diagnose auf das Resistenzspektrum der Erreger aufzeigen. Bei der Betrachtung der Diagnosen ABU, Zystitis, unkomplizierte PN und komplizierte PN im Zusammenhang mit der Sensibilität der auslösenden Erreger für Antibiotika hat sich gezeigt, dass die Erreger einer komplizierten PN grundsätzlich die niedrigsten Sensibilitätsraten zeigten. Nur für Piperacillin/Tazobactam war die Sensibilitätsrate von E.coli bei Patienten mit einer ABU im Vergleich zu den übrigen Diagnosen am geringsten. Signifikant geringer sensibel waren die Erreger einer komplizierten PN bzw. die Erreger einer ABU gegenüber den Antibiotika Ampicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, Cefotaxim und Trimethoprim/Sulfonamid. In der Literatur fallen Kinder mit Harnwegsanomalien grundsätzlich durch höhere Resistenzraten auf (Haller et al. 2004). Da die komplizierte PN definitionsgemäß mit Harnwegsanomalien einhergeht, sind die durchgehend höheren Resistenzraten in dieser Diagnosegruppe durchaus erklärbar. Ein weiterer Punkt in dieser Studie war die Unterteilung des Patientenkollektives in nur zwei Diagnosegruppen. Die eine Untersuchungsgruppe bestand aus Kindern mit einer fieberhaften HWI (kPN und uPN) und die andere Gruppe aus Patienten mit einer nicht fieberhaften HWI (Zystitis und ABU). Hier hat sich gezeigt, dass die Patientengruppe mit der Diagnose PN sensibler für das Antibiotikum Nitrofurantoin und resistenter gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin und Trimethoprim/Sulfonamid war. Insgesamt gesehen ergaben sich keine größeren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nitrofurantoin erreicht keine ausreichenden Gewebespiegel im Nierenparenchym, weshalb es für die Therapie einer PN nicht geeignet ist. Gegenüber Nitrofurantoin entwickeln sich grundsätzlich sehr selten Resistenzen, da es weder die Darmflora schädigt und noch in der Tiermedizin angewandt wird. Die höheren Resistenzraten gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin und für Trimethoprim/Sulfonamid ergeben sich wahrscheinlich aufgrund der bei einer komplizierten PN vorliegenden Harnwegsanomalien.

5.2.3 Anomalien und VUR

Die Erreger einer HWI von Patienten mit einer Harnwegsanomalie bzw. mit einem VUR unterscheiden sich häufig im Resistenzverhalten von HWI-Erregern bei Kindern mit einem normalen Harntrakt. Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich sowohl bei der Betrachtung aller Harnwegsanomalieformen als auch bei der alleinigen Betrachtung des VUR, höhere Resistenzraten für E.coli im Vergleich zu Kindern mit einem normalen Harntrakt. E.coli war bei Kindern mit Harnwegsanomalien gegenüber Piperacillin/Sulbactam, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon und Trimethoprim/Sulfonamid signifikant resistenter als in der Vergleichsgruppe. Bei Kindern mit einem VUR war der Unterschied nicht ganz so deutlich. E.coli war hier vor allem gegenüber den Antibiotika Ampicillin/Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim/Sulfonamid geringer sensibel im Vergleich zu Kindern ohne VUR. Die grundsätzlich höheren Resistenzraten von Kindern mit Harnwegsanomalien oder einem VUR spiegeln sich auch in der Literatur wider (Haller et al. 2004 und Ladhani et al. 2003). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Kinder mit Harnwegsanomalien gehäuft zu Reinfektionen neigen und wiederholten Antibiotikatherapien ausgesetzt werden. Dadurch können sich leichter resistente Keime bilden und im Harntrakt ansiedeln als es im Gegensatz zu Kindern mit einem normalen Harntrakt der Fall ist. Des Weiteren ist bei Kindern mit Harnwegsanomalien die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit resistenten Hospitalkeimen im Zusammenhang mit einer operativen Korrektur der Anomalie erhöht.

5.2.4 Erstinfektion/Reinfektion

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Sensibilitätsraten von Erregern einer Harnwegserstinfektion mit denen einer Harnwegsreinfektion vergleichbar sind, oder ob sich Unterschiede ergeben. Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich für die meisten der untersuchten Antibiotika kein signifikanter Unterschied. Lediglich gegenüber Ceftriaxon war E.coli bei Reinfektionen signifikant resistenter als bei einer Erstinfektion. Haller et al. (2004) fanden in ihrer retrospektiven Studie höhere Resistenzraten bei Reinfektionen im Vergleich mit einer Erstinfektion. Der hier nur geringe Unterschied

zwischen Patienten mit einer EI bzw. einer RI lässt sich vermutlich auf ein zu kleines Patientenkollektiv zurückführen.

5.2.5 Zeiträume

Im Patientenkollektiv der Jahre 2000-2005 zeichnete sich im Vergleich mit den Daten der Patienten aus den Jahren 1994-1999 eine Zunahme der Resistenz von E.coli gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin ab. Demgegenüber zeigte sich im Vergleich dieser beiden Zeiträume sogar ein Rückgang der Resistenzraten von E.coli für Nitrofurantoin. Pape et al. (2004) fanden bei einer Studie mit 100 Kindern ebenfalls sehr niedrige Resistenzraten für Nitrofurantoin, allerdings steigende Resistenzraten für Trimethoprim/Sulfonamid und Cephalosporine der ersten Generation. Auch Wagenlehner et al. (2003) untersuchten in den Jahren 1994-2001 die Antibiotikaresistenz beim Harnwegsinfekt von Erwachsenen. Es zeichnete sich zwar kein genereller Trend einer Resistenzzunahme ab, aber gegenüber Ciprofloxacin und Trimethoprim/Sulfonamid wurden deutlich steigende Resistenzraten für E.coli gefunden. In der Literatur waren somit steigende Resistenzen von E.coli gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu finden. Gegenüber dem Chinolon Ciprofloxacin waren nur im Erwachsenenalter steigende Resistenzraten aufgefallen, was wahrscheinlich - wie bereits oben erwähnt - seinen geringen Einsatz in der Pädiatrie widerspiegelt. Die Unterschiede in der Resistenzentwicklung von E.coli in der hier vorliegenden Studie im Vergleich zu den Angaben aus der Literatur lassen sich vermutlich auf regionale Unterschiede zurückführen. Der regional gebräuchliche Antibiotikaeinsatz ist ausschlaggebend für die ortsabhängige Resistenzentwicklung (Pape et al. 2004). Vor allem die Anzahl der vorausgegangenen Antibiotikatherapien und die Wahl des Antibiotikums sind hierbei wichtig. Mit zunehmender Anzahl von Chemotherapien wird eine Resistenzentwicklung gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum bzw. gegenüber der eingesetzten Wirkstoffgruppe immer wahrscheinlicher (Steinke et al. 2001 und Kahlmeter et al. 2003). Dieses Phänomen ist, wie bereits oben erwähnt, deutlich bei der Behandlung von Erwachsenen mit Ciprofloxacin sichtbar.

5.3 Vergleich der 308 HWI-Patienten mit den Daten aus dem mikrobiologischen Institut

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war der Vergleich von Erregerspektrum und Sensibilität der 308 HWI-Patienten mit den Urinisolaten von Patienten, die zum Ausschluss einer HWI im mikrobiologischen Institut untersucht wurden.

5.3.1 Erreger

Deutliche Unterschiede ergaben sich vor allem im Erregerspektrum der verschiedenen Urinproben. HWI-Patienten hatten durchschnittlich 73,4 % E.coli in ihrem Erregerspektrum. Hingegen wurde in Urinproben, die zum Ausschluss einer HWI untersucht wurden, lediglich ein E.coli-Anteil von 36,6 % gefunden. In beiden Fällen war E.coli der Haupterreger. Die Enterokokken waren in diesem Patientenkollektiv mit 13,4 % die am zweithäufigsten isolierten Erreger, gefolgt von *Proteus mirabilis* (9,8 %) und *Pseudomonas aeruginosa* (7,7 %). Bei den 308 HWI-Patienten hingegen belegte *Proteus mirabilis* den zweiten und *Pseudomonas aeruginosa* den dritten Platz der Erregerhäufigkeit. Enterokokken wurden bei den HWI-Patienten nur in 3,6 % der Fälle gefunden. Die großen Unterschiede im Erregerspektrum lassen bei Patienten, deren Urinproben lediglich zum Ausschluss einer HWI untersucht wurden, auf einen großen Anteil von Patienten ohne tatsächliche HWI schließen. Außerdem wurden in diesem Patientenkollektiv, im Gegensatz zu den 308 HWI-Patienten, hauptsächlich Urinproben in Form von Beutel- oder Mittelstrahlurin verwendet, was auf eine höhere Kontamination dieser Urinproben schließen lässt.

Zeiträume

Wie bereits bei den 308 HWI-Patienten wurden auch die Daten aus dem mikrobiologischen Institut in zwei Untersuchungszeiträume unterteilt und die Entwicklung des Erregerspektrums zusätzlich unter Einbeziehung des Herkunftsortes (Poliklinik und Station) hin untersucht. In den zwei Zeiträumen 1997-2000 und 2001-2005 zeigte sich sowohl bei der getrennten Betrachtung von Poliklinik bzw. Station als auch bei der insgesamt Betrachtung der Daten aus Poliklinik und Station mit der Zeit eine signifikante Zunahme des Erregers E.coli und eine Abnahme des

Keims *Staphylococcus epidermidis*. Demgegenüber wurden bei den 308 HWI-Patienten keine signifikanten Unterschiede im Erregerspektrum zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen festgestellt.

5.3.2 Sensibilitäten

Eine statistische Auswertung der Sensibilitätsraten war nicht möglich, da die Werte ausschließlich als Prozentwerte ohne dazugehörige Anzahl vorlagen.

E.coli

Für die meisten untersuchten Antibiotika war *E.coli* aus den Urinisolaten von Patienten, die zum Ausschluß einer HWI untersucht wurden, etwas sensibler als bei den 308 HWI-Patienten. Besonders deutlich war dieser Unterschied für die Antibiotika Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Sulbactam. Insgesamt gesehen ergaben sich aber keine großen Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Proteus mirabilis

Für *Proteus mirabilis* ergaben sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. *Proteus mirabilis* war im Zusammenhang mit den 308 HWI-Patienten gegenüber Amoxicillin, Ampicillin, Cefuroxim und Cefotiam um 8-8,8 % sensibler als in den Urinisolaten, die zum Ausschluss einer HWI untersucht wurden. Gegenüber den restlichen getesteten Antibiotika war das Resistenzverhalten der Keime aus den beiden Patientenkollektiven sehr ähnlich.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa war im Patientenkollektiv der 308 HWI-Patienten mit Werten zwischen 9,7-13,7 % sensibler für Imipenem, Gentamicin und Amikacin als in der Vergleichsgruppe. Im Gegensatz dazu war *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten, die zum Ausschluss einer HWI untersucht wurden, für die Antibiotika Piperacillin/Sulbactam und Ceftazidim mit einer Differenz von 23 % bzw. 17,4 % deutlich sensibler als bei den 308 HWI-Patienten. Die etwas größeren Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen lassen sich durch die deutlich geringere Anzahl *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen im Patientenkollektiv der 308 untersuchten HWI-Patienten erklären.

Zeiträume

In den beiden Untersuchungszeiträumen ergaben sich sowohl in der Einzelbetrachtung nach dem Herkunftsort (ausgesuchte Stationen und Poliklinik) als auch bei der Untersuchung des gesamten Materials ähnliche Ergebnisse. Für Cefuroxim und Tobramycin, und in ausgesuchten Stationen auch für Trimethoprim/Sulfonamid, war E.coli im ersten Untersuchungszeitraum um 7-9,8 % sensibler als im Vergleichszeitraum. Demgegenüber zeigte sich für E.coli mit der Zeit eine Zunahme der Sensibilität für Ampicillin/Amoxicillin um 6-16 %. Bei den 308 HWI-Patienten war E.coli hingegen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin im ersten Untersuchungszeitraum sensibler als in den späteren Jahren. Eine signifikante Zunahme der Sensibilität von E.coli im zweiten Untersuchungszeitraum zeigte sich bei den 308 Patienten für Nitrofurantoin, das nur hinsichtlich der nephrologischen Ambulanz und Station getestet wurde.

6 Schlussfolgerung

6.1 Erreger

E.coli war der am häufigsten isolierte Keim einer HWI im Kindesalter. Besonders häufig war E.coli bei unkomplizierten Pyelonephritiden (91,8 %) und beim weiblichen Geschlecht (82,8 %). Andere Erreger, vor allem der Keim Pseudomonas aeruginosa, wurden bei komplizierten Pyelonephritiden, d.h. bei Kindern mit Harnwegsanomalien vermehrt in den Urinisolaten gefunden. Bei einer komplizierten PN oder bei Kindern mit Harnwegsanomalien war der E.coli-Anteil im Erregerspektrum daher zwangsläufig, vor allem zu Gunsten von Pseudomonas aeruginosa und anderen Erregern, mit Prozentwerten von 52,7-65,6 % deutlich niedriger. Zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen haben sich keine großen Unterschiede im Erregerspektrum ergeben.

6.2 Resistenzverhalten der 308 HWI-Patienten für die Jahre 1994-2005

E.coli

Die niedrigste Sensibilitätsrate von 33,2 % zeigte E.coli gegenüber den Aminopenicillinen Amoxicillin und Ampicillin. Auch in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmstoff (Sulbactam oder Clavulansäure) waren lediglich 55,2 % bzw. 45,1 % der getesteten E.coli-Stämme sensibel. Sehr gute Sensibilitätsraten von über 90 % zeigte E.coli gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin und gegenüber allen Aminoglykosiden und Cephalosporinen.

Proteus mirabilis

Proteus mirabilis war gegenüber Nitrofurantoin mit einer Sensibilität von 21,4 % recht unempfindlich. Äußerst sensibel (Sensibilitätsrate > 90 %) war Proteus mirabilis gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, Imipenem, Ciprofloxacin und gegenüber allen Aminoglykosiden und Cephalosporinen.

Pseudomonas aeruginosa

Sehr unempfindlich, mit Sensibilitätsraten von maximal 20 %, war Pseudomonas aeruginosa gegenüber Trimethoprim/Sulfonamid,

Nitrofurantoin, gegenüber Cephalosporinen der Generation 2/3a (Cefuroxim, Cefotiam / Cefotaxim, Ceftriaxon) und gegenüber Aminopenicillinen (auch in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmstoff). Hoch sensibel (Sensibilitätsrate > 90 %) war Pseudomonas aeruginosa gegenüber Imipenem, Ciprofloxacin, Tobramycin, Amikacin und gegenüber Cefepim.

Zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen haben sich kaum Veränderungen im Resistenzverhalten von E.coli ergeben.

6.3 Therapie

Bei der kalkulierten Chemotherapie einer PN mit noch unbekanntem Erreger sollte ein Antibiotikum gewählt werden, das gegen alle drei Haupterreger einer HWI gut, am besten sogar sehr gut wirksam ist. Für die stationäre Therapie einer PN ist ein Cephalosporin der Generation 3b (Ceftazidim und Cefepim) oder ein Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin oder Amikacin) in Kombination mit Ampicillin sinnvoll. Auf die alleinige Therapie mit Aminopenicillinen oder Trimethoprim/Sulfonamid sollte zur Behandlung einer PN nicht zurückgegriffen werden, da hier die Resistenzraten für E.coli und Pseudomonas aeruginosa zu hoch sind. Cefuroxim und andere Oralcephalosporine sind für die ambulante, orale Therapie einer PN gut geeignet. Cystitiden können mit Cefuroxim, anderen Oralcephalosporine oder Trimethoprim/Sulfonamid unter Berücksichtigung ihrer Wirkungsschwächen (Pseudomonaslücke) gut behandelt werden. Nitrofurantoin ist (Proteuslücke und Pseudomonaslücke) aufgrund seiner hohen Sensibilitätsrate gegenüber E.coli ohne erkennbare Resistenzentwicklung weiterhin sehr gut für die Prophylaxe einer HWI einsetzbar.

6.4 Vergleich der 308 HWI-Patienten mit den Daten aus dem mikrobiologischen Institut

Das Erregerspektrum der 308 HWI-Patienten unterschied sich deutlich von den Patienten, die zum Ausschluss einer HWI untersucht wurden. So hatten HWI-Patienten, im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, häufiger E.coli, aber seltener Enterokokken im Erregerspektrum. Diese Tatsache

lässt sich durch den geringen Anteil tatsächlicher HWI in der Vergleichsgruppe erklären.

Die Sensibilitätsraten von E.coli, Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa bei den 308 HWI-Patienten stimmten weitgehend mit den Sensibilitätsraten von Patienten ohne gesicherte HWI überein. Daher eignen sich die Sensibilitätsraten aus dem Datenpool des mikrobiologischen Institutes gut für die Überprüfung der lokalen Resistenzlage von Antibiotika.

Literaturverzeichnis

Abrahamsson K, Hansson S, Jodal U und Lincoln K. 1992. Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children. Eur J Pediatr, 152: 69 – 71.

Akram M, Shahid M, Khan AU. 2007. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 6: 4.

Anders H-J. 2007. Bedeutung des angeborenen Immunsystems für Harnwegsinfektionen. Monatsschrift Kinderheilkunde, 155 (3): 210 – 214.

Arnold SR und Straus SE. 2005. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev, 19(4): CD003539.

Barišić Z, Babić-Erceg A, Borzić E, Zoranić V, Kaliterna V und Carev M. 2003. Urinary tract infections in South Croatia: aetiology and antimicrobial resistance. International Journal of Antimicrobial Agents, 22 (2): 61 – 64.

Bayram A und Balci I. 2006. Patterns of antimicrobial resistance in a surgical care unit of a university hospital of Turkey. BMC Infect Dis, 6: 155.

Beetz R. 2006. Antibiotische Prophylaxe bei Harnwegsfehlbildung nach Infektion mit ESBI. Consilium infectiorum Klinik Sonderausgabe, Seite 36 – 37.

Beetz R. 2006. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Chemotherapie Journal, 16 (6): 163 – 171.

Beetz R. 1992. Wie gefährlich ist die Harnwegsinfektion? Hautnah Pädiatrie, 3: 146 - 154.

Beetz R, Bachmann H, Kuwertz-Bröking, Misselwitz J, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thüroff JW, Vahlensieck W und Westenfelder M. 2006. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, Akademie der Deutschen Urologen, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie.

- Beetz** R, Mannhardt-Laakmann W und Schofer O. 1998. Kinderurologische Sprechstunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh.
- Beetz** R, Misselwitz J, Rascher W und Scholz H. 2000. Harnwegsinfektionen. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Dritte Auflage. München: Futuramed Verlag.
- Brueggemann** AB. 2006. Antibiotic Resistance Mechanisms Among Pediatric Respiratory and Enteric Pathogens. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25 (10): 969 – 973.
- Byington** CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J und Pavia AT. 2003. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*, 111(5 Pt 1): 964 – 8.
- Chon** CH, Lai FC und Shortliffe LMD. 2001. *Pediatric Urology*, 48 (6): 1441 – 1457.
- Craig** JC. 2001. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 14: 309 – 313.
- Dimitrov** TS, Udo EE, Emara M, Awni F und Passadilla R. 2004. Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital. *Med Princ Pract*, 13(6): 334 – 9.
- Elmanama** AA, Elaiwa NM, El-Ottol AE und Abu-Ekamreen FH. 2006. Antibiotic resistance of uropathogens isolated from Al-shifa hospital in gaza strip in 2002. *J Chemother*, 18(3):298 – 302.
- Fan** SY, Zhang BL, Wang WH und Zhang X. 2006. Bacterial pathogens and resistance patterns in community acquired pediatric urinary tract infection: experience of 152 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 8(2): 115 – 7.
- Garcia** Garcia MI, Munoz Bellido JL, Garcia Rodriguez JA. 2007 In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002 – 2004). *J Chemother*, 19(3): 263 – 70.

- Gökçe** I, Alpay H, Biyikli N und Ozdemir N. 2006. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol*, 21(9): 1327 – 8.
- Haller** M, Brandis M und Berner R. 2004. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol*, 19: 982 – 986.
- Hofmann** V, Deeg KH und Hoyer PF. 1996. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Zweite Aufl. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, S. 382.
- Honkinen** O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J und Ruukanen O. 2000. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 19: 630 – 635.
- Jaecklin** T, Rohner P, Jacomo V, Schmidheiny K und Gervaix A. 2006. Trends in antibiotic resistance of respiratory tract pathogens in children in Geneva, Switzerland. *European Journal of Paediatrics*, 165 (1): 3 – 8.
- Johnson** JR, Manges AR, O'Bryan TT und Riley LW. 2002. A disseminated multidrug-resistant clonal group of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *The Lancet*, 359 (9325): 2249 – 2251.
- Jones** ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF und Bradley JS. 2004. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23(6): 445 – 55.
- Kahlmeter** G. 2003. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated Zystitis in Europe. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22 (2): 49 – 59.
- Katsumi** S, Kazushi T, Hiroshi O, Yuzo N, Shohiro K, Akinobu G, Soichi A und Masato F. 2005. Pathogen Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Urinary Tract Infection Cases during a 20-Year Period (1983 – 2002) at a Single Institution in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 58: 303 – 308.

Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP und Sampaio JL. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol*, 33 (1): 42 – 8.

Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. 2006. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrum-Antibiotika. *Chemotherapie Journal*, 15 (6): 179-190.

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

Laracombe J. 1999. Urinary tract infection in children. *BMJ*, 319: 1773 – 1175.

Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV et al. (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 15: 105-109.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE und Riley LW. 2001. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *The New England Journal of Medicine*, 345 (14): 1007 – 1013.

Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z und Livni G. 2005. Non-*Escherichia coli* Versus *Escherichia coli* Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children Hospitalized in a Tertiary Center. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24 (7): 581 – 585.

Marild S und Jodal U. 1998. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*, 87: 549 – 552.

Mazzuli T. 2002. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *The Journal of Urology*, 168: 1720 – 1722.

McLoughlin TG Jr. und Joseph MM. 2003. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 10(4): 347 – 51.

Mischalk D. 2002. Erkrankungen des Urogenitalsystems. In: Bob A und K. Pädiatrie. Zweite Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.

Misselwitz J, John U und Vogt S. 1993. Verlauf und Prognose der Pyelonephritis im Säuglingsalter. *Kinderärztliche Praxis*, 61: 134 – 138.

Misselwitz J und Handrick W. 1991. Die Harnwegsinfektion im Kindesalter – eine Übersicht. *Kinderärztliche Praxis*, 59: 64 – 67.

Naber KG. 2003. Prudent use of antibiotic therapy in nosocomial urinary tract infections. *Newsletter of the International Society of Chemotherapy*, Seite 10 – 11.

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

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

Pape L, Ziesing S und Ehrich JHH. 2005. Moderne Antibiotikatherapie in der Kindernephrologie.

Pong A und Bradley JS. 2004. Clinical challenges of nosocomial infections caused by antibiotic-resistant pathogens in pediatrics. *Semin Pediatr Infect Dis*, 15(1): 21 – 9.

Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L und Amir J. 2003. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 88: 215 – 218.

Randrianirina F, Soares JL, Carod JF, Ratsima E, Thonnier V, Combe P, Grosjean P und Talarmin A. 2007. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother*, 59(2): 309 – 12.

Riccabona M. 2003. Urinary tract infections in children. *Current Opinion in Urology*, 13: 59 – 62.

Ronald A. 2002. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*, 113: 14S – 19S.

- Schärer** K, Mehls O, Hrsg. 2002. Pädiatrische Nephrologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. Kinder- und Jugendarzt, 36 (9): 600 – 605.
- Schmitt** CP. 2007. Keimspektrum und Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Monatsschrift Kinderheilkunde, 155: 228 – 233.
- Schmitz** FJ. 2006. Ertapenem als Therapieoption. Chemotherapie Journal, 15 (3): 57 - 68.
- Schneider** S, Stein G und Schmidt S. 1983. Keimspektrum und Resistenzverhalten von Bakterien bei Harnwegsinfektionen. Deutsches Gesundheitswesen, 38 (8): 304 – 308.
- Sharifian** M, Karimi A, Tabatabaei SR und Anvaripour N. 2006. Microbial sensitivity pattern in urinary tract infections in children: a single center experience of 1177 urine cultures. Jpn J Infect Dis, 59(6): 380 – 2.
- Stein** G und Fünfstück R. 1989. Harnwegsinfektion – Aktuelle Gesichtspunkte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. II. Wissenschaftliches Symposium, Jena. Frankfurt am Main: pmi Verlag GmbH.
- Steinke** DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM and Davey PG. 2001. Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case-control study with multivariate analysis for other risk factors. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 47: 781 – 787.
- Stewart** PS und Costerton JW. 2001. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The Lancet, 358 (9276): 135 – 138.
- Stille** W, Brodt H-R, Groll AH und Just-Nübling G. 2004. Antibiotika-Therapie. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag.
- Storby** KA, Österlund A und Kahlmeter G. 2004. Antimicrobial resistance in Escherichia coli in urine samples from children and adults: a 12 year analysis. Acta Paediatr, 93: 487 – 491.
- Stratchounski** LS und Rafalski VV. 2006. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-

acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents*, 28 Suppl 1: S4 – 9.

Tessema B, Kassu A, Mulu A und Yismaw G. 2007. Pridominant isolates of urinary tract and their antimicrobial susceptibility patterns in Gondar University Teaching Hospital, northwest Ethiopia. *Ethiop Med J*, 45(1): 61 – 7.

Tillotson G. 2003. Hot Topics in Urinary Tract Infections. Newsletter of the International Society of Chemotherapy, Seite 4 – 5.

Wagenlehner FME, Niemetz A und Naber KB. 2003. Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz beim Harnwegsinfekt und Konsequenzen für die Antibiotikatherapie, *Urologe*, 42: 13 – 25.

Wagenlehner FM, Weidner W und Naber KG. 2005. Emergence of antibiotic resistance amongst hospital-acquired urinary tract infections and pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *J Hosp Infect*, 60(3): 191 – 200.

Welling U und Olbing H. 1989/90. Antibiotikaresistenz der Erreger von Harnwegsinfektionen bei Kindern. *Pädiatrische Praxis*, 39: 39 – 48.

Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M und Yalçinkaya. 2006. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 28(5): 413 – 6.

Zbinden R. 2006. Trends in antibiotic resistance among respiratory tract pathogens in children in two regions in france, a high level resistance country. *European Journal of Pediatrics*, 165 (1): 1-2.

Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Arbeit wurde ich durch zahlreiche Personen unterstützt. Allen Personen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrugen, gilt mein herzlichster Dank.

Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, der wissenschaftlichen Beratung und der sehr guten Betreuung während der Bearbeitung danke ich Prof. Dr. med. J. Misselwitz besonders.

Prof. Dr. W. Pfister danke ich für die Hilfe und Unterstützung im mikrobiologischen Teil meiner Arbeit.

Frau Dr. med. U. Zimmermann bin ich für die erlaubten Einblicke in die Sonografie und die radiologische Diagnostik sehr dankbar.

Bei der statistischen Auswertung meiner Daten war Frau Dr.-Ing. H. Hoyer eine immer hilfsbereite Ansprechpartnerin.

Die Auswertung der Akten wurde mir durch die freundliche Unterstützung der Schwestern aus der nephrologischen Ambulanz sehr erleichtert.

Meiner Familie danke ich für die Hilfe und Motivation bei der Fertigstellung meiner Arbeit.

Marc danke ich für seine liebevolle Unterstützung, die aufbauenden Worte zur richtigen Zeit und für sein unerschütterliches Vertrauen in mich und meine Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,
dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir
benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner
Arbeit angegeben sind,
dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des
Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
Prof. Dr. med. J. Misselwitz, Prof. Dr. W. Pfister, Dr.-Ing. H. Hoyer und Dr.
med. U. Zimmermann,
dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen
wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte
Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang
mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche
oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine
andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation
eingereicht habe.

Nürnberg, 30.04.2008

Sabine Köhlerschmidt

Lebenslauf

Sabine Köhlerschmidt

geb. am 29.03.1980 in Bamberg

1986 – 1990	Grundschule Walsdorf
1990 – 1999	Gymnasium: Institut der Englischen Fräulein Bamberg
1999	Abitur
1999 – 2000	FÖJ Burg Feuerstein, Buttenheim
2000 – 2001	Pflegepraktikum in der Privatklinik Dr. Schellerer in Bamberg
2001 – 2008	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena

Nürnberg, 30.04.2008

Sabine Köhlerschmidt