

Harnwegsinfektionen im Kindesalter - Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

AWMF Register Nr. 166-004

S2k-Leitlinie

der

- Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) (federführend),
und des
- Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie in der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) (federführend)

und

- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI),
- Arbeitskreis Infektiologie und Hygiene in der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Berufsverband der Kinderärzte Deutschlands (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Version: 1

Herausgebende

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Bitte wie folgt zitieren:

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Version 1, 23.08.2021*, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/166-004.html>. (*Zugriff am: TT.MM.JJ*)

Inhalt

1	Präambel.....	9
1.1	Zielsetzung und Fragestellung.....	9
1.2	Versorgungsbereich	9
1.3	Patient*innenzielgruppe.....	9
1.4	Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)	9
1.5	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	9
1.6	Produkthaftung.....	10
2	Klassifikation und Nomenklatur	10
2.1	Definition der HWI.....	10
2.2	Asymptomatische Bakteriurie	10
2.3	Symptomatische vs. asymptomatische HWI	10
2.4	Unkomplizierte vs. komplizierte HWI	10
2.5	Bakterielle Urethritis	11
2.6	Zystitis.....	11
2.7	Pyelonephritis	11
2.8	Akute fokale bakterielle Nephritis (lobar nephronia)	11
2.9	Kortikomedullärer Abszess	11
2.10	Nierenkarbunkel (kortikaler Abszess).....	11
2.11	Pyonephrose	11
2.12	Bakteriämie, Urosepsis.....	12
2.13	Rezidiv, Relaps, rezidivierende HWI	12
2.14	Durchbruchsinfektion	12
3	Ätiologie und Pathogenese	12
3.1	Ätiologie und Pathogenese	12
3.2	Erregerspektrum	13
3.2.1	Häufigste uropathogene Erreger	13
3.3	Erregereigenschaften, Virulenzfaktoren.....	14
3.3.1	Virulenzfaktoren bei asymptomatischer Bakteriurie (ABU).....	15
3.4	Protektive Wirtsfaktoren.....	16
3.4.1	Uromodulin.....	16
3.4.2	Uroepithel als lokales antibakterielles Abwehrsystem.....	16
3.4.3	Bedeutung der „Toll-like“ Rezeptoren (TLR) im Harntrakt.....	17
3.4.4	Mediatoren der Entzündungsreaktion im Harntrakt:Zytokine	17

3.4.5	Antibakterielle Effektormoleküle im Harntrakt: epitheliale Defensine	18
3.4.6	Wirtsfaktoren, die eine HWI begünstigen.....	18
3.5	Pathogenese der pyelonephritischen Parenchymschädigung.....	19
3.6	Prognose bei Nierenparenchymnarben	20
3.6.1	Arterielle Hypertonie:.....	21
3.6.2	Nierenfunktionseinschränkung:	21
3.6.3	Schwangerschaftskomplikationen	21
4	Epidemiologie	22
4.1	Allgemeine Inzidenz	22
4.2	Asymptomatische Bakteriurie	22
4.3	Prävalenz einer Bakteriämie bei HWI.....	23
4.4	Rezidivhäufigkeit.....	23
5	Symptome.....	23
5.1	Neonatale HWI.....	23
5.2	HWI im Säuglings- und Kleinkindalter	23
5.3	HWI bei Kindern und Jugendlichen.....	24
6	Diagnose	24
6.1	Körperliche Untersuchung.....	24
6.2	Indikation zur Urin-Untersuchung.....	24
6.2.1	Stellenwert der Urinuntersuchung beim asymptomatischen Kind	26
6.3	Techniken der Uringewinnung	26
6.3.1	Mittelstrahlurin.....	26
6.3.2	« Beutelurin »	26
6.3.3	Clean Catch-Urin.....	27
6.3.4	“Pad method”, „Nappy Pad“, „Cotton balls in nappy“, “Cotton wool pad”	28
6.3.5	Einmalkatheterismus	28
6.3.6	Suprapubische Blasenpunktion	28
6.3.7	Kontaminationsrisiko unterschiedlicher Uringewinnungsverfahren	30
6.3.8	Algorithmus zur Uringewinnung für die Urinkultur bei Verdacht auf HWI im Säuglings- und Kleinkindesalter	30
6.4	Urindiagnostische Verfahren.....	32
6.4.1	Urinteststreifen	32
6.4.2	Urinmikroskopie	34
6.4.3	Durchflusszytometrie.....	35
6.4.4	Grenzwerte	35
6.4.5	Urinkultur.....	37

6.5	Blutuntersuchungen	44
6.5.1	Blutkultur	44
6.5.2	Inflammationsparameter	45
6.5.3	Nierenfunktionsdiagnostik	46
6.5.4	Elektrolyt- und Säure-Basen-Status	46
7	Antibakterielle Therapie	47
7.1	Therapieziele	47
7.2	Geeignete Antibiotika/Chemotherapeutika/Antiinfektiva	47
7.3	Dosierung	49
7.3.1	Dosierung bei Nierenfunktionseinschränkung	52
7.3.2	Geeignete Applikationsform	53
7.4	Antibakterielle Therapiekonzepte bei Pyelonephritis	53
7.4.1	Einfluss des Therapiebeginns auf die Ausbildung pyelonephritischer Parenchymdefekte	53
7.4.2	Pyelonephritis bei Neugeborenen und Säuglingen ≤ 3 Monate	55
7.4.3	Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monate und bei Kindern	57
7.4.4	Komplizierte Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und bei Kindern	60
7.5	Antibakterielles Therapiekonzept bei Urosepsis	65
7.6	Therapie bei unkomplizierter Zystitis im Kindes- und Jugendalter	66
7.6.1	Geeignete Antibiotika	66
7.6.2	Supportive Maßnahmen	67
7.6.3	Therapiedauer	67
7.6.4	Nicht-antibakterielle Therapie der Zystitis bei jugendlichen Mädchen	67
7.7	Antibakterielles Therapiekonzept bei Nierenabszess	68
7.8	Antibakterielles Therapiekonzept bei Nierenkarbunkel	69
7.9	Antibakterielles Therapiekonzept bei fokaler bakterieller Nephritis („lobar nephronia“)	69
7.10	Vorgehen bei asymptomatischer Bakteriurie	69
7.11	Therapie – Erfolgskontrolle	70
7.12	Vorgehen bei diskordanter empirischer Therapie	70
8	Weiterführende Diagnostik	71
8.1	Anamnese	71
8.2	Körperliche Untersuchung	71
8.3	Sonographische Diagnostik	71
8.3.1	Sonographische Basis-Diagnostik	72
8.3.2	Spezielle sonographische Diagnostik	74

8.4	Refluxprüfung	75
8.4.1	Hintergrund	75
8.4.2	Indikationsstellung zur Refluxprüfung	77
8.4.3	Verfahren zur Refluxprüfung	82
8.4.4	Zeitpunkt der Refluxprüfung	85
8.4.5	Infektionsprophylaxe bei der Refluxdiagnostik	85
8.5	DMSA-Szintigraphie	86
8.5.1	Strahlenexposition bei der DMSA-Szintigraphie:	89
8.6	Magnetresonanztomographie	89
8.7	Computertomographie	90
8.8	Intravenöses Pyelogramm (ivP)	90
8.9	Blasenfunktionsdiagnostik	91
8.9.1	Blasenfunktionsstörungen	91
8.9.2	Basisdiagnostik bei Verdacht auf Blasenfunktionsstörungen	92
9	Infektionsprophylaxe	92
9.1	Antibakterielle Langzeit-Prophylaxe	92
9.1.1	Indikationen zur antibakteriellen Langzeit-Prophylaxe	93
9.1.2	Stand des Wissens zur Effektivität der antibakteriellen Prophylaxe	93
9.1.3	Antibiotika-Auswahl	96
9.1.4	„Durchbruchsinfektionen“	100
9.1.5	Das Problem der Compliance	102
9.1.6	Risiken der antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe	103
9.2	Medikamentöse, nicht antibakterielle Infektionsprophylaxe	105
9.2.1	Probiotika	105
9.2.2	D-Mannose, Mannoside	106
9.2.3	L-Methionin	106
9.2.4	Vitamin C	107
9.2.5	Phytotherapeutika	107
9.3	Immunstimulation	110
9.3.1	Orale Immunstimulation	110
9.3.2	Parenterale Immunstimulation	111
9.4	Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe	111
9.4.1	Therapie von Blasenfunktionsstörungen	111
9.4.2	Regulation der Stuhlentleerung, Obstipationsbehandlung	112
9.4.3	Flüssigkeitszufuhr	112
9.4.4	Lokalbehandlung einer „physiologischen Phimose“	113

9.4.5	Zirkumzision	114
9.4.6	Lokalbehandlung einer Labiensusynechie.....	114
9.5	Primäre Prophylaxe und Gesundheitsförderung.....	115
9.5.1	Brustmilchernährung	115
9.5.2	Windelversorgung	115
9.5.3	Miktionsverhalten	115
9.5.4	Genitalhygiene	115
10	Wichtige Forschungsfragen	116
11	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	116
11.1	Leitlinienkoordinator	116
11.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	116
11.3	Beteiligung externer Experten	117
11.4	Patient*innen / Bürger*innenbeteiligung	118
11.5	Methodische Begleitung	118
12	Informationen zu dieser Leitlinie.....	118
12.1	Methodische Grundlagen	118
12.2	Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz.....	118
12.3	Strukturierte Konsensfindung.....	118
12.4	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke.....	120
13	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	121
13.1	Finanzierung der Leitlinie	121
13.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	121
14	Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	122
15	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	123
16	Verwendete Abkürzungen	124
17	Literaturverzeichnis	125
18	Kurze Synopse einiger anderer Leitlinien zu Harnwegsinfektionen bei Kindern	154
18.1	Indikation zur Urindiagnostik in anderen Leitlinien	155
18.2	Empfehlungen zur Uringewinnung für die Urinkultur bei Säuglingen und Kindern ohne Blasenkontrolle in anderen Leitlinien.....	156
18.3	Empfehlungen zur Urindiagnostik in anderen Leitlinien	157
18.4	Definitionen der „signifikanten Keimzahl“ in anderen Leitlinien.....	158
18.5	Bluttests zur Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis in anderen Leitlinien	159
18.6	Empfehlungen zur Durchführung einer Blutkultur in anderen Leitlinien.....	160

18.7	Empfehlungen zur Applikation des Antibiotikums in anderen Leitlinien.....	161
18.8	Dauer der antibakteriellen Therapie bei Pyelonephritis in anderen Leitlinien	162
18.9	Dauer der antibakteriellen Therapie bei Zystitis in anderen Leitlinien.....	163
18.10	Empfehlungen zur sonographischen Diagnostik bei/nach fieberhafter Harnwegsinfektion in anderen Leitlinien	164
18.11	Empfehlungen zur Refluxdiagnostik in anderen Leitlinien	165
18.12	Empfehlungen zur DMSA-Szintigraphie in anderen Leitlinien.....	166
19	Anhang: Adressen der Mitglieder der Leitliniengruppe.....	167
20	Anhang: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	170

1 Präambel

Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Säuglings- und Kindesalter. In den letzten Jahren sind erhebliche Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Prophylaxe erreicht worden, die zu teils durchgreifenden Neuerungen und Paradigmenwechseln geführt haben. Resistenzentwicklung uropathogener Erreger, neuere Erkenntnisse zur Auswirkung antibakterieller Therapie auf die Mikrobiota und Anforderungen des „Antibiotic Stewardship“ machen die Erarbeitung aktueller Leitlinien dringend notwendig.

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziele sind die Implementierung geeigneter Verfahren zur Uringewinnung bei klinischem Verdacht auf HWI, die Erstellung diagnostischer Kriterien für die Diagnose der HWI, die Umsetzung rationaler antibakterieller Therapiestrategien unter Berücksichtigung aktueller Resistenzentwicklungen, die Konzeption einer weiterführenden Diagnostik zur Erfassung von Risikofaktoren für rezidivierende HWI und pyelonephritische Parenchymschäden sowie Ansätze zur Prophylaxe von HWI.

Zahlreiche Aspekte in der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von HWI sind altersabhängig. Sofern sich daraus relevante Konsequenzen für Empfehlungen ergeben, wird jeweils auf die altersspezifischen Besonderheiten eingegangen. Die Leitlinienkommission hat sich trotz der Schwierigkeiten bei der Formulierung von Empfehlungen angesichts der Heterogenität der zu berücksichtigenden Altersgruppen dazu entschlossen, das gesamte Kindes- und Jugendalter (0-18 Jahre) einzubeziehen.

1.2 Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Akut-Versorgung sowie weiterführende Diagnostik und ambulante Nachbetreuung

1.3 Patient*innenzielgruppe

Säuglinge und Kinder mit akuten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

1.4 Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)

Kinder- und Jugendärzte, Urologen, Kinderchirurgen, pädiatrische Nephrologen und Infektiologen, Mikrobiologen, Pädiatrische Radiologen, Nuklearmediziner. Die Leitlinie dient zur Information für Allgemeinmediziner.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die Leitlinie wird auf den Webseiten der AWMF als Langfassung publiziert. Sie wird im Übrigen durch Veröffentlichungen in den Fachzeitschriften „Der Urologe“ und „Monatsschrift Kinderheilkunde“ der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht.

1.6 Produkthaftung

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen u.a. kann von den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

2 Klassifikation und Nomenklatur

2.1 Definition der HWI

Die Besiedlung des Harntraktes durch Infektionserreger, die mit einer lokalen und/oder systemischen Entzündungsreaktion einhergeht, wird als HWI bezeichnet.

2.2 Asymptomatische Bakteriurie

Von einer asymptomatischen Bakteriurie wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer bakteriellen Harntraktbesiedlung keinerlei Symptome sowie keine lokalen Inflammationszeichen (Leukozyturie) oder systemische Entzündungsreaktionen bestehen

2.3 Symptomatische vs. asymptomatische HWI

Die Symptomatik von HWI im Säuglings- und Kindesalter ist vielfältig und oft unspezifisch. So können beim Säugling Trinkunlust, Nahrungsverweigerung, Erbrechen oder Hyperexzitabilität Symptome einer HWI sein.

Von einer asymptomatischen HWI wird gesprochen, wenn bei nachgewiesener bakterieller Harntraktbesiedlung und Leukozyturie keinerlei klinische Symptome bestehen.

Die Definition „asymptomatische HWI“ wird jedoch in urologischen Leitlinien für Erwachsene vermieden; dort wird stattdessen unabhängig von einer Leukozyturie bei asymptomatischem Verlauf generell von einer „asymptomatischen Bakteriurie“ gesprochen [1]. Diese Differenzierung ist nicht unproblematisch. So werden zum Beispiel bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen (z.B. im Zusammenhang mit einer Spina bifida) unter Umständen vermehrter Harndrang, Algurie oder Dysurie nicht wahrgenommen, sodass die Zuordnung zu einer „symptomatischen“ oder „asymptomatischen“ HWI schwierig sein kann.

2.4 Unkomplizierte vs. komplizierte HWI

Als „unkompliziert“ werden HWI bei anatomisch und funktionell normalem Harntrakt, normaler Blasenfunktion, normaler Nierenfunktion und Immunkompetenz eingestuft.

Als „kompliziert“ gelten HWI bei Nieren- oder/und Harntraktfehlbildungen, urodynamisch relevanter Harnabflussbehinderung, Harnwegskonkrementen, neuropathischer Blasenfunktionsstörung, Immundefizienz, Diabetes mellitus, Fremdkörpern (z.B. transurethraler Katheter), Niereninsuffizienz oder bei Zustand nach Nierentransplantation.

Säuglinge in den ersten Lebensmonaten tragen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Urosepsis – in dieser Altersgruppe kann jede symptomatische HWI als kompliziert eingestuft werden [2].

2.5 Bakterielle Urethritis

Die Urethritis bezeichnet beim Jungen eine Entzündung der bulbären und/oder penilen Harnröhre. Eine isolierte bakterielle Urethritis ist im Kindesalter ausgesprochen selten. Sie kann durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* oder verschiedene Ureaplasmen verursacht werden. Da es sich dabei um sexuell übertragbare Erreger handelt, muss bei entsprechendem Erregernachweis ein Kindesmissbrauch in Betracht gezogen werden.

2.6 Zystitis

Bei einer Zystitis ist die Infektion auf die Harnblase beschränkt.

2.7 Pyelonephritis

Bei der Pyelonephritis ist das Nierenparenchym in die Harnwegsinfektion (HWI) einbezogen. Bei fieberhaften HWI finden sich bei etwa 50% der betroffenen Kinder im DMSA-Szintigramm, dem wissenschaftlichen Goldstandard für die Diagnose einer Pyelonephritis, Zonen verminderter Perfusion und tubulärer Funktion. Sie gelten als sicherstes Zeichen für eine Parenchymentzündung [3-7].

2.8 Akute fokale bakterielle Nephritis

Als akute fokale bakterielle Nephritis (engl. lobar nephronia) wird eine lokalisierte, umschriebene, gegenüber dem umgebenden Gewebe gut abgrenzbare, interstitielle Parenchyminfektion bezeichnet, die einen oder mehrere Nieren-Lobuli betrifft [8-15].

2.9 Kortikomedullärer Abszess

Kortikomedulläre Abszesse sind Parenchym-Einschmelzungen, denen eine Pyelonephritis oder eine fokale bakterielle Nephritis – meist verursacht durch gramnegative Erreger wie *E. coli* - vorausgehen. Sie können als Komplikation bei ascendierenden HWI mit intrarenalem Reflux oder bei Harnwegsobstruktionen („komplizierte HWI“) auftreten.

2.10 Nierenkarbunkel (kortikaler Abszess)

Nierenkarbunkel sind im Rindenparenchym lokalisiert und entstehen durch hämatogene Streuung, ausgehend von einem anderen bakteriellen Infektionsherd (z.B. Hautinfektionen). Häufigster Erreger ist *Staphylococcus aureus*.

2.11 Pyonephrose

Eine Pyonephrose ist eine Eiteransammlung in einem dilatierten, bakteriell infizierten Harntrakt. Sie entsteht in der Regel auf dem Boden einer obstruktiven konnatalen (z.B. bei obstruktivem Megaureter) oder erworbenen Uropathie (z.B. bei obstruierendem

Konkrement). Eine Pyonephrose ist ein kinderurologischer Notfall und bedarf unter Umständen einer akuten Drainage, zum Beispiel durch eine perkutane Nephrostomie.

2.12 Bakteriämie, Urosepsis

Das klinische Bild der Urosepsis deckt sich mit Septitiden, die von einem anderen Fokus (z.B. Lunge, Gastrointestinaltrakt etc.) ausgehen. Ihnen gemeinsam ist die systemische Immundysregulation unter dem Bild des SIRS („systemic inflammatory response syndrome“). Eine Urosepsis jenseits des Neugeborenen- bzw. jungen Säuglingsalters entsteht in der Regel auf dem Wege einer ascendierenden HWI. Beim Jungen kann eine Infektion des Genitaltrakts Ausgangspunkt der Urosepsis sein. Zu den Risikofaktoren gehören das Neugeborenen- und frühe Säuglingsalter, Harnwegsobstruktionen und das männliche Geschlecht.

2.13 Rezidiv, Relaps, rezidivierende HWI

Kommt es nach adäquat und erfolgreich behandelter HWI zu einem Rezidiv mit dem identischen Erreger, so spricht man von „*Relaps*“.

Eine *Re-Infektion* ist dagegen ein Rezidiv mit einem vom verursachenden Keim der ersten Infektion unterschiedlichen Erreger.

Von *rezidivierenden HWI* wird gesprochen, wenn sich zwei oder mehr Episoden innerhalb von sechs Monaten und drei oder mehr Episoden im zurückliegenden Jahr ereignet haben [1, 16].

2.14 Durchbruchsinfektion

Als Durchbruchsinfektion wird eine HWI bezeichnet, die unter antibakterieller Infektionsprophylaxe selbst bei regelrechter Einnahme der verordneten Medikation auftritt.

3 Ätiologie und Pathogenese

3.1 Ätiologie und Pathogenese

HWI werden in der Regel durch Bakterien verursacht. Pilz- oder Virusinfektionen sind extrem selten. Besondere Merkmale uropathogener Bakterien sind die Fähigkeit zur Besiedlung des Perineums und Präputiums, rasches Wachstum im Urin, Adhäsion an Uroepithelzellen und Aszension im Harntrakt. Gramnegative Bakterien aus dem Darmtrakt sind die häufigsten Erreger von HWI.

Die Mehrzahl der Betroffenen mit HWI, zumeist Mädchen und Frauen, weisen keine zugrunde liegenden Harntraktanomalien auf; die Anfälligkeit für rezidivierende bakterielle HWI wird vielmehr zum einen durch spezielle Virulenzfaktoren, zum anderen durch eine verminderte Abwehrfähigkeit spezieller Wirtsfaktoren begünstigt: Die Folge ist eine

Imbalance der physiologischen Interaktion zwischen Erregern, die auch bei Gesunden den Harntrakt immer wieder besiedeln und immunologischen Mechanismen, die die bakterielle Invasivität kontrollieren.

Die Erreger stammen überwiegend aus dem physiologischen Keimreservoir des Darmes, die nach Aszension in den Harntrakt die Infektion verursachen [17]. Vor Manifestation der HWI besiedeln sie die Periurethralregion und/oder das Präputium in dichter Keimzahl [18-20]. Bei Patientinnen mit Anfälligkeit gegenüber rezidivierenden HWI lässt sich auch im infektfreien Intervall eine im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhte lokale Erregerbesiedlung des Introitus vaginae nachweisen [19, 21, 22].

3.2 Erregerspektrum

3.2.1 Häufigste uropathogene Erreger

In 70-90 % der Fälle sind für die erste symptomatische HWI uropathogene Stämme von *Escherichia coli* verantwortlich. Andere uropathogene, gramnegative Keime aus der Ordnung der *Enterobacterales* (=Enterobakterien) sind *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp. und –selten– Salmonellen. *Pseudomonaceae* gehören den sog. Non-Fermentern an und bilden eine eigene Familie; sie sind ebenfalls gramnegativ und stäbchenförmig. Unter den grampositiven Keimen werden bei HWI am häufigsten Vertreter der Staphylokokken und Enterokokken nachgewiesen. *Staphylococcus saprophyticus* (zählt zu den Koagulase-negativen Staphylokokken) findet sich in 15-30% bei weiblichen Jugendlichen mit HWI (z.B. „Honeymoon-Zystitis“) [23, 24]. Der Nachweis von *Staphylococcus aureus* im Urin muss an extrarenale Herde (z.B. Osteomyelitis, Endokarditis) oder Nierenkarbunkel denken lassen und indiziert eine entsprechend ausgerichtete erweiterte Diagnostik bzw. Fokussanierung [24].

Bei komplizierten HWI und bei nosokomial erworbenen HWI finden sich *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. oder *Klebsiella* spp. häufiger als bei unkomplizierten HWI.

Bei jungen Säuglingen finden sich häufiger als in der weiteren Kindheit Non-*E. coli*-Stämme, z.B. Enterokokken [25].

Proteus spp. ließen sich in einer epidemiologischen Studie aus Göteborg bei 33% der Jungen zwischen 1 und 16 Jahren nachweisen, die erstmals an einer symptomatischen, unkomplizierten HWI erkrankten [26].

Aus all diesen Daten lässt sich schließen, dass Alter, Geschlecht und andere prädisponierende Faktoren das Spektrum der jeweiligen verantwortlichen Erreger der HWI mitbestimmen.

3.3 Erregereigenschaften, Virulenzfaktoren

Bakterien müssen einige Voraussetzungen erfüllen, damit sie eine HWI verursachen können. In diesem Zusammenhang sind genetisch determinierte Erregereigenschaften uropathogener *E. coli* (UPEC) besonders ausführlich untersucht worden. Seit vielen Jahren sind charakteristische Eigenschaften der äußeren Zellwand („outer membrane proteins“, Lipopolysaccharide (LPS) = O-Antigene, Kapselbildung = K-Antigene) bekannt. Während fäkale *E. coli*-Isolate in etwa 20-30% uropathogene Determinanten aufweisen, lassen sich solche Stämme bei Kindern mit Zystitis in 50-60%, bei Patienten mit Pyelonephritis und / oder Urosepsis in bis zu 100% finden [27]. Demgegenüber weisen Bakterienstämme, die bei komplizierten HWI aufgrund zugrunde liegender Harntraktanomalien angezüchtet werden, häufig keine speziellen uropathogenen Virulenzeigenschaften auf [28].

Als charakteristische UPEC-Merkmale spielen neben den genannten virulenzspezifischen Oberflächenstrukturen der Bakterienwand die Expression von Flagellen (H-Antigene) zur Sicherstellung der Motilität sowie die Sekretion zytotoxischer Enzyme (α/β -Hämolysine) und wachstumsunterstützender Eisen-bindender Siderophore (Yersiniabactin, Salmochelin, Aerobactin) eine wichtige Rolle [27].

Die Fähigkeit der UPEC, entgegen dem Urinstrom den Harntrakt zu kolonisieren, hängt von der bakteriellen Adhäsion am Wirtsgewebe ab. Darüber hinaus stimuliert Adhärenz das Eindringen und den Verbleib der Erreger in die Uroepithelzelle - ein Prozess, der das UPEC-Überleben im Harntrakt fördert [29]. Die Adhärenz der Erreger am Epithel wird durch spezielle genetisch determinierte adhäsive, dünne, proteinogene Filamente vermittelt, die als Fimbrien oder Pili bezeichnet werden. UPEC exprimieren unter anderem zwei Fimbrientypen mit sehr charakteristischen Eigenschaften – Typ I und Pap Pili [30-33]. Pili sind chromosomal in mindestens 10 Genclustern codiert; ihre Expression unterliegt einem raschen Wechsel, der sehr entscheidend von Kultur- und Umgebungsbedingungen des Bakteriums reguliert wird und hierdurch dem Erreger eine optimale Anpassung ermöglicht.

Typ I - Pili (Mannose sensitive Pili) sind hoch konserviert und werden als wichtigste Voraussetzung für Eindringen, Persistenz und Vermehrung der UPEC im Harntrakt angesehen. Genetisches „knock-out“ des Adhäsionsgens (FimH) der Typ I Pili führt sowohl in freiwilligen Selbstversuchen als auch in Mäusen zum signifikanten Verlust der Fähigkeit der Erreger, den Harntrakt zu kolonisieren [34, 35]. Die adhäsive Komponente des Typ I Pilus (FimH) enthält eine Region, die Mannose-haltige Wirts-Glykoproteinrezeptoren (Uroplakin) bindet [36]. Die Expression des FimH Gens wird augenblicklich nach Eindringen des Erregers in die Blase eingeleitet. Die Interaktion zwischen FimH und Glykoproteinrezeptor führt zur spezifischen Adhäsion der Erreger am Uroepithel, kann aber ebenso die Invasion des Erregers in die Wirtszelle einleiten. Dementsprechend ermöglichen FimH die Entwicklung eines intrazellulären „bakteriellen Biofilms“ der UPEC [37], der zum

intrazellulären Überleben der Erreger, eventuell auch unter antibakterieller Therapie [27], führt.

„Mechanisms of recurrence“: Erst kürzlich wurden die Mechanismen aufgeklärt, die ein intraepitheliales Überleben von UPEC im Harntrakt erklären. Die Interaktion von Typ I Pili mit dem Mannosehaltigen epithelialen Rezeptor setzen eine Signalkaskade in Gang, die die Internalisation der Erreger in die Zelle ermöglicht. Intrazellulär resultiert ein stummes Überleben durch Abschottung der Erreger durch umgebende Aktinfilamente. Das Potential zur zukünftigen erneuten Proliferation der Erreger bleibt erhalten - UPEC bilden einen intrazellulären Biofilm und dienen als Reservoir für neuerliche Infektionen [38]. In diesem Fall handelt es sich allerdings nicht um eine Neuinfektion, sondern um eine endogene Reinfektion. Mit dieser Erklärung wäre ein Paradigmenwechsel eingeleitet, da man bislang davon ausging, dass Rezidive einer HWI immer durch Reinfektionen mit einem neuen Erreger nach Aszension in den Harntrakt entstehen. Inwieweit die endogene Erreger-Reaktivierung beim Menschen zur Pathogenese der Rezidive beiträgt, wird in laufenden Studien untersucht [27].

Pap- Pili („Pyelonephritis-assoziierte Pili“) sind streng mit der Fähigkeit von UPEC, Pyelonephritis und/oder Urosepsis zu induzieren, korreliert [30]. Biochemisch lassen sie sich durch ihre Mannose-resistenten Adhäsionseigenschaften am Uroepithel charakterisieren. PapG-Pili binden spezifisch an uroepitheliales Globotetraosylceramid, einer im Glykosphingolipid eingebetteten Digalaktose [33, 39]. Inzwischen sind mindestens drei verschiedene PapG Typen identifiziert worden (PapG I, II, und III), die unterschiedliche Globotriasylceramidreste insbesondere auf Nierenepithelzellen erkennen. Während humane *E. coli*-Pyelonephritistämme PapGII-Varianten exprimieren, lassen sich PapGIII Varianten bevorzugt bei Zystitis nachweisen [40].

PapG-Adhäsine sind also entscheidende Faktoren, um die Niere zu kolonisieren. Die spezifische Ligand-Rezeptor –Interaktion stimuliert darüber hinaus die epitheliale Sekretion proinflammatorischer Zytokine (IL6, IL8, TNF α) und induziert die Pyelonephritis.

3.3.1 Virulenzfaktoren bei asymptomatischer Bakteriurie (ABU)

Sehr interessant verhalten sich *E. coli*-Isolate der für den Patienten harmlosen asymptomatischen Bakteriurie (ABU). Diese Bakterien exprimieren praktisch keine der beschriebenen Virulenzfaktoren, besiedeln den Harntrakt jedoch in signifikanter Keimzahl im Sinne einer kommensalen Beziehung. Es wird postuliert, dass ABU-Erreger hierdurch die Besiedlung mit UPEC verhindern [41]. UPEC-assoziierte Virulenz-Gene wurden bei ABU-Erregern mit einer Ausnahme als nichtfunktional charakterisiert. Insbesondere sind die Gencluster für adhäsive Pili (Typ I, PapG) inaktiv; ein spezifisches fimbrienvermitteltes Anhaften der Erreger am Uroepithel und die damit verknüpfte Induktion einer

Entzündungsreaktion sind somit unterbunden. Lediglich Enzyme zur Steigerung der Eisenverfügbarkeit (Aerobactin, Enterobactin, Yersiniabactin, Salmochelin) sind transkriptionell signifikant hochreguliert [42, 43]. Hiermit gelingt es den Bakterien, im eisenarmen Urinmilieu in hoher Keimzahl ohne bedeutsame Entzündungsreaktion zu überleben [44].

Klinisch hat sich aus dieser interessanten Erreger-Wirts-Beziehung bereits eine therapeutische Option abgeleitet: erste Studien prüfen, inwieweit sich ein spezieller *E. coli* Stamm (ABU 83972), der in den Harntrakt infektanfälliger Personen eingebracht wird, zur Prophylaxe rezidivierender HWI eignet [45].

3.4 Protektive Wirtsfaktoren

Lokale Wirtsmechanismen gegenüber der Invasion uropathogener Erreger beinhalten triviale Eigenschaften des Harntraktes wie unidirektionaler Urinfluss nach außen (vorausgesetzt, es liegt kein VUR vor) sowie physikochemische antibakterielle Eigenschaften des Urins selbst. Darüber hinaus interferieren lokal sezernierte Mukopolysaccharide und Proteine (Uromodulin) mit der bakteriellen Adhäsion am Uroepithel. Schlussendlich verhindert die Mukosabarriere die systemische Invasion.

3.4.1 Uromodulin

Uromodulin (Tamm-Horsefall-Protein) ist wesentlich an der lokalen Abwehr des Harntraktes beteiligt und verknüpft regulierend die angeborene („innate“) mit der spezifischen Immunität. Uromodulin wird exklusiv im aufsteigenden Trakt der Henle Schleife der Niere exprimiert und mit dem Urin in die weiterführenden Harnwege ausgeschieden. Biochemisch setzt sich Uromodulin aus verschiedenen Glykoproteinen mit terminal anhängenden Zuckerresten, insbesondere hohem Mannoseanteil [46] zusammen. Die spezifische Lokalisation im Harntrakt schützt die Niere vor bakteriellen Infektionen [47]. Dabei übernimmt Uromodulin mehrere Aufgaben: die zahlreichen Mannosereste konkurrieren mit den mannosehaltigen epithelialen Oberflächenrezeptoren, binden Typ I Pili und hemmen somit kompetitiv die Adhärenz der Erreger am Uroepithel. „Gefangene“ UPEC werden mit dem Urinstrom ausgeschieden. Des Weiteren aktiviert Uromodulin als endogener „Trigger“ die unspezifische Abwehr (Granulozyten, Monozyten, dendritische Zellen), spart Uroepithel indessen explizit aus [48]. Proinflammatorische Uromodulin-Stimuli an den Entzündungszellen werden am ehesten über TLR4-Signale vermittelt, wie Experimente mit TLR4 „knockout“-Mäusen zeigen [49].

3.4.2 Uroepithel als lokales antibakterielles Abwehrsystem

Mukosaepithelzellen leisten einen bislang unterschätzten Beitrag zur „innate immunity“. Es konnte gezeigt werden, dass Uroepithelzell-*E. coli*-Kokulturen zu einer signifikanten

Suppression der Proliferation der kokultivierten UPEC führen, wenn die Mukosaepithelzellen von gesunden Probanden stammten. Voraussetzung war die Adhärenz der Erreger an der Uroepithelzelle [50].

Während der letzten Jahre sind die Interaktionsmechanismen zwischen UPEC und Uroepithel intensiv untersucht worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass mehrere spezifische Ligand-Rezeptor-Interaktionen zu einer Signal-vermittelten Uroepithelzellaktivierung mit konsekutiver Entzündungsreaktion führen. Als bakterielle Liganden sind insbesondere Lipopolysaccharide (LPS) sowie Typ I und Pap-Pili von Bedeutung [51]. Als uroepitheliale Rezeptoren werden je nach Ursprung der Epithelzelle „Toll-like“ Rezeptoren (TLR), besonders TLR4 (erkennt LPS) sowie Glykolipid (=Ceramid-) Rezeptoren (erkennen Pap-Pili) diskutiert.

3.4.3 Bedeutung der „Toll-like“ Rezeptoren (TLR) im Harntrakt

TLRs bilden eine Rezeptorfamilie, die Erreger-spezifische strukturell konservierte Motive erkennen („pathogen-associated molecular patterns“ = PAMP). Die Aktivierung der TLRs führt zumeist über den NF κ B Signalweg zur Transkription verschiedener Zytokingene der angeborenen („innate“) Immunität [52]. Von den insgesamt 11 verschiedenen bekannten TLRs spielen für die Infektion im Harntrakt TLR2, TLR4 und TLR11 (nur bei der Maus) eine wichtige Rolle. In Zusammenhang mit HWI ist die Bedeutung von TLR4 bislang am besten untersucht. Während TLR2 Bestandteile der grampositiven Membran (Lipoproteine, Lipoteichoinsäure) erkennen, erkennt TLR4 Lipopolysaccharid (LPS), den wesentlichen Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien und damit auch UPEC. TLR4 wird im unteren Harntrakt und auf Blasenepithel exprimiert, die Expression auf Nierenepithelzellen ist kontrovers [48]. Die Aktivierung der LPS-Signaltransduktion ist allerdings komplex und nicht auf die Expression von TLR4 beschränkt: CD14 und weitere akzessorische Moleküle spielen zur Induktion der Signaltransduktion nach LPS-Stimulation eine Rolle [53]. Scherberich et al diskutieren eine Kooperation zwischen TLR4 und dem Glykolipidrezeptor (Ceramid-signalweg induziert durch Pap-Pili), um proinflammatorische Zytokine (besonders IL1, IL6, IL8, TNF α) zu induzieren [51].

3.4.4 Mediatoren der Entzündungsreaktion im Harntrakt: Zytokine

LPS induziert proinflammatorische Zytokine in Makrophagen/Monozyten. Im Harntrakt HWI-infizierter Tieren ließ sich zeigen, dass nicht nur IL1, IL6 und TNF α , sondern auch antiinflammatorische Zytokine (IL4, IL10) induziert werden können [54]. Bei Kindern mit akuter HWI fanden sich signifikant erhöhte Spiegel von IL6, IL8 und löslichem TNF α -Rezeptor im Urin [55].

In der Tat sezernieren humane Uroepithelzellen proinflammatorische Zytokine auf bakterielle Stimuli hin [56, 57], deren wesentliche Aufgabe darin besteht, unspezifische und spezifische

Immunabwehrmechanismen einzuleiten. Diese für die Entzündungsreaktion und lokale Infektionsabwehr wichtige Interaktion wird als „crosstalk“ zwischen Bakterien, Harntraktsepithelzellen und Monozyten bezeichnet [51].

3.4.5 Antibakterielle Effektormoleküle im Harntrakt: epitheliale Defensine

Mukosa-Epithelzellen der inneren Körperoberflächen regulieren nicht nur über Zytokine, sondern auch über die Sekretion von „antibakteriellen Peptiden“ (Defensine) die bakterielle Besiedlung der Schleimhäute. Defensine weisen ein breites Wirkungsspektrum gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen auf. Sie wirken innerhalb von Minuten über eine Membran-Depolarisation und daraus resultierender, spannungsabhängiger Porenbildung in Zellmembranen und führen zur Zielzellyse [58]. Defensine sind antibakterielle Peptide mit besonderen Eigenschaften: während *alpha-Defensine* etwa 5-7% des granulären Proteins in Granulozyten ausmachen, wurden *beta-Defensine* in epithelialen Zellen entdeckt. Humane β -Defensine 1 und 2 (HBD1/ HBD2) sind aktiv gegen gramnegative Bakterien bei Konzentrationen von 60 - 500 μ g/ml. Während HBD1 konstitutiv im Urogenitaltrakt, im Pankreas und in Epithelzellen des Atmungstraktes exprimiert wird, reagieren Epithelzellen der Haut, der Lunge und der Trachea nach Stimulation mit *Pseudomonas aeruginosa* und/oder Zytokinen (TNF- α , IL-1 β) mit einer Sekretion von HBD2 [59]. Die Bedeutung von HBD1-3 im Urogenitaltrakt wurde von Ganz 2003 untersucht. HBD2 wirkt antibakteriell gegen gramnegative Bakterien und Candida, aber kaum gegenüber Gram-positiven Erregern. Aktives HBD2 ist antibakteriell 10fach potenter als HBD1 [59]. HBD2 bindet Anteile des Transkriptionsfaktors NF- κ B, was darauf hinweist, dass die Transkription von HBD2 durch immunologische Faktoren (Zytokine) reguliert wird [60]. Die Kokultur verschiedener Mukosaepithellinien mit uropathogenen *E. coli* und/oder mit LPS führt zur Expression antibakterieller Peptide, insbesondere HBD2 [50, 61].

3.4.6 Wirtsfaktoren, die eine HWI begünstigen

Die Entstehung einer HWI ist nicht nur von Eigenschaften des Erregers, sondern auch von Wirtsfaktoren abhängig, welche die periurethrale Besiedlung, Aszension, Adhärenz am Uroepithel oder das Keimwachstum begünstigen. Zu ihnen gehören Blasenfunktionsstörungen, Harnwegsanomalien oder eine gestörte antibakterielle Abwehrfähigkeit des Uroepithels.

Seit den 70iger Jahren wird die Auffassung diskutiert, dass die Ursache für eine Infektionsanfälligkeit im Harntrakt auf einer lokalen Abwehrschwäche des Harntraktes beruht [18]. Eine mögliche Erklärung fand sich in Experimenten von Stamey und Mihara [19], die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der bakteriellen Dichte der periurethralen Besiedlung und der HWI-Anfälligkeit zeigen konnten. Ebenso begünstigt die Dichte der

Glykolipidrezeptoren für Pap-Pili die Anfälligkeit für HWI [62, 63]. Entsprechend der in jüngster Zeit gewonnen Erkenntnissen zur Pathogen-Wirts-Interaktion bei HWI sind ebenfalls bevorzugte genetische Polymorphismen für TLR4, proinflammatorische Zytokine (z.B. $\text{TNF}\alpha$) oder beta-Defensine (HBD1,2,3) zu diskutieren [48].

3.5 Pathogenese der pyelonephritischen Parenchymschädigung

Im Anschluss an eine Pyelonephritis mit entzündlichen Parenchymveränderungen in der akuten DMSA-Szintigraphie lassen sich in bis zu 40% der Patienten 6 Monate später persistierende Nierenparenchymdefekte nachweisen [64, 65]. Die Mechanismen, die im Rahmen der Parenchyminfektion zum persistierenden Nierenschaden führen, sind nicht vollständig geklärt. Einerseits wird postuliert, dass eine chronische Infektion oder die Persistenz bakterieller Antigene eine spezifische lokale Immunreaktion stimuliert und aufrechterhält, die das Parenchym schädigt. Andererseits konnte gezeigt werden, dass in erster Linie die akute Entzündungsreaktion dafür verantwortlich sein dürfte. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Infiltration des Parenchyms durch polymorphkernige Leukozyten, welche toxische Metabolite freisetzen. Die Nierenschädigung lässt sich tierexperimentell sowohl durch Verhinderung der Leukozyteninfiltration, als auch durch Inaktivierung dieser Metabolite verhindern [66]. Tierexperimentelle Untersuchungen lassen vermuten, dass auf der Seite des Wirtsorganismus das Ausmaß der zum Nierenschaden führenden Entzündungsreaktion genetisch determiniert und damit von Individuum zu Individuum unterschiedlich sein könnte [67-73].

Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für erworbene Parenchymnarben:

- Hoher Refluxgrad (III-V) [65], intrarenaler Reflux [74]
- Hoher Miktionsdruck [75]
- Frühes Säuglings- und Kleinkindalter
- Pyelonephritis-Rezidive [76]
- Therapieverzögerung bei Pyelonephritis [77-79]
- Bereits vorhandene Nierenparenchymdefekte

Das Vorhandensein eines VUR erhöht das Risiko für das Auftreten permanenter Nierennarben in der betroffenen Niere um das 3,7-fache [64]. Refluxive Nierenpapillen erleichtern die Keiminvasion in das Nierenparenchym. Sie werden bei etwa zwei Dritteln aller Kinder am oberen und/oder unteren Nierenpol nachgewiesen, wo sich auch die weitaus meisten post-pyelonephritischen Narben finden [80]. Ob der VUR der ausschlaggebende pathogenetische Faktor für die Entstehung von pyelonephritischen Narben ist, wird jedoch zunehmend kontrovers diskutiert [81, 82]. So ließ sich bei systematischer Diagnostik mittels

DMSA-Szintigraphie (s.u.) zeigen, dass post-pyelonephritische Narbenbildungen bei Säuglingen und Kindern ohne VUR ebenso häufig –in einigen Studien sogar öfter- auftraten als in Vergleichsgruppen mit primärem VUR [83]. In vielen Fällen entstehen also erworbene Nierennarben (*acquired pyelonephritic scars*) auch unabhängig vom Vorliegen eines vesikoureteralen Refluxes. Die Pyelonephritis selbst, weniger der VUR, stellt den entscheidenden Schädigungsmechanismus für das Parenchym dar [84, 85]. Die Tatsache, dass ein hoher Prozentsatz von Kindern mit dilatierendem VUR bereits postnatal Parenchymdefekte aufweist, ist größtenteils auf die Assoziation hoher Refluxgrade mit einer renalen Dysplasie („konatale Refluxnephropathie“) zurückzuführen.

Wenn auch Daten dafür sprechen, dass Säuglinge und jüngere Kinder ein erhöhtes Risiko für pyelonephritische Parenchymschäden tragen [86], können während der gesamten Kindheit Parenchymdefekte im Zusammenhang mit einer Pyelonephritis entstehen [87-90].

Das Risiko einer pyelonephritischen Narbe steigt mit jedem Pyelonephritis-Rezidiv massiv an.

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse der Daten, die im Rahmen von zwei multizentrischen prospektiven Studien (RIVUR = Randomised Intervention for Children with vesicoureteral Reflux und CUTIE = Careful Urinary Tract Infection) bei 345 Kindern nach ersten Harnwegsinfektion jeweils über 2 Jahre gesammelt wurden, ließ sich der Einfluss von Pyelonephritis-Rezidiven auf das Risiko für Parenchymnarben darstellen. Sie wurden mittels DMSA-Szintigraphie nachgewiesen, die am Studienende bzw. ca. 4 Monate nach der letzten fieberhaften Harnwegsinfektion durchgeführt wurde. Es wurden 345 Kinder eingeschlossen (307 Mädchen und 38 Jungen; Durchschnittsalter [SD]: 19,4 [18,2] Monate; 221 mit VUR und 124 ohne vesikoureteralen Reflux). Die Inzidenz von Nierenvernarbungen betrug 2,8% (95% CI, 1,2% -5,8%) nach der ersten fieberhaften HWI, 25,7% (95% CI, 12,5% -43,3%) nach 2 fieberhaften HWI und 28,6% (95% CI, 8,4% -58,1%) nach 3 oder mehr fieberhaften HWI. Die Wahrscheinlichkeit einer Parenchymnarbe nach einer zweiten fieberhaften Infektion war 11,8-mal höher als nach einer einzelnen fieberhaften Infektion, und die Wahrscheinlichkeit eines Parenchymdefektes nach drei oder mehr fieberhaften Infektionen war 13,7-mal größer als nach einer einzelnen fieberhaften Infektion [76].

3.6 Prognose bei Nierenparenchymnarben

Nach einer Pyelonephritis können jahrelang andauernde Verzögerungen des Nierenwachstums beobachtet werden. Irreversibel und daher prognostisch ungünstiger sind segmentale Nierennarben oder im Extremfall globale Dezimierungen des Parenchyms.

Bei Kindern mit refluxassoziierten bzw. post-pyelonephritischen Nierenschäden ist mit folgenden Risiken zu rechnen, die eine Beratung und weitere Langzeitbetreuung erforderlich

machen [91]:

3.6.1 **Arterielle Hypertonie:**

Refluxnephropathie und erworbene pyelonephritische Narben gehen mit einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie einher und gehören zu den häufigsten Ursachen einer arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter überhaupt. Bei betroffenen Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde eine Prävalenz von 11-14 % gefunden [92-94]. Sie nimmt mit dem Ausmaß des Nierenparenchymschadens und bei bilateralem Befall sowie mit steigendem Lebensalter deutlich zu [95, 96]. Ob und wann sich bei vorhandenen Nierennarben eine arterielle Hypertonie entwickelt, ist durch keinen Parameter sicher vorherzusagen. Lebenslange Blutdruckkontrollen sind daher ratsam.

3.6.2 **Nierenfunktionseinschränkung:**

Im allgemeinen ist bei unilateralen Nierenparenchymdefekten die Gesamt-Nierenfunktion infolge kompensatorischer Hypertrophie nicht betroffener Nierenanteile nicht signifikant eingeschränkt [97]. Hochgradiger VUR und bilaterale Nierenparenchymdefekte sind jedoch wesentliche Prädiktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei VUR [98]. Vieles spricht dafür, dass für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter im Zusammenhang mit einem VUR in erster Linie angeborene refluxassoziierte Nierenschäden verantwortlich sind [99]. In einer italienischen Multizenterstudie war eine Refluxnephropathie für ca. 25% aller Fälle von chronischer Niereninsuffizienz im Kindesalter verantwortlich [100]. Das Vorwiegen des männlichen Geschlechts (77,5%), der hohe Refluxgrad (IV-V) und der überwiegend frühe Zeitpunkt der Diagnose (18% pränatal) sprachen in dieser Population dafür, dass für die chronische Niereninsuffizienz bei den betroffenen Kindern in erster Linie eine konnatale Refluxnephropathie verantwortlich war [99].

Als Indikatoren für das Risiko der Progression in eine chronische Niereninsuffizienz gelten arterielle Hypertonie und Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie [101]. Die adäquate Therapie einer gleichzeitig bestehenden arteriellen Hypertonie kann die Progredienz der Niereninsuffizienz vermindern [102, 103].

3.6.3 **Schwangerschaftskomplikationen**

Mit Nierenparenchymsnarben und rezidivierenden HWI in der Kindheit ist ein erhöhtes Risiko für eine EPH-Gestose verbunden; eine noch mäßiggradige Nierenfunktionsstörung kann sich verschlechtern. Besteht eine arterielle Hypertonie bereits bei Konzeption, so ist das Risiko für fetale Komplikationen vier- bis fünffach erhöht [104]. Während einer Schwangerschaft sollte die Kooperation des Geburtshelfers mit dem Nephrologen angestrebt werden [94].

4 Epidemiologie

4.1 Allgemeine Inzidenz

Bakterielle HWI zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Bis zum Alter von 6 Jahren erleiden über 7% aller Mädchen und 1,6% aller Jungen mindestens eine HWI [105, 106]. In einer britischen Studie wiesen 2,8% der Jungen und 8,2% der Mädchen bis zum Alter von acht Jahren mindestens eine HWI auf. In dieser Studie stieg dieser kumulative Prozentsatz bis zum Alter von 16 Jahren auf 3,6 bzw. 11,3% an [107].

Ihre erste symptomatische HWI erleben mehr als die Hälfte der Kinder bereits in den ersten drei Lebensjahren. In einer schwedischen Studie betrug die kumulative Inzidenz von HWI bis zum Ende des ersten Lebensjahres bei Jungen 2,2%, bei Mädchen 2,1% [108]. In Notfallambulanzen fand sich bei ca. 3,3-5% der Kinder unter 2 Jahren, die mit Fieber unklarer Genese vorgestellt wurden, eine HWI [109, 110]

15,4% von 670 fiebernden Neugeborenen und Säuglingen im Alter von unter 30 Tagen wiesen in einer retrospektiven Studie eine durch Urinkultur aus Katheter-Urin diagnostizierte HWI auf [111]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine prospektive Studie mit über 1000 Säuglingen im Alter von 0-60 Tagen mit Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Die Inzidenz von kulturell aus Katheterurin diagnostizierten HWI betrug hier 9 % [112].

In der Neonatalphase sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen [113]. Zirkumzidierte Jungen tragen allerdings im frühen Säuglingsalter ein wesentlich geringeres Risiko für HWI als nicht-zirkumzidierte Jungen. In einer Meta-Analyse von Säuglingen im Alter von ≤ 3 Monaten mit Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) wiesen 2,4% der zirkumzidierten Jungen, jedoch 20,1% der nicht-zirkumzidierten Jungen eine HWI auf [114]. Ab dem Alter von einem Jahr sank die Prävalenz der HWI bei zirkumzidierten Jungen auf unter ein Prozent [114].

4.2 Asymptomatische Bakteriurie

Asymptomatische Bakteriurien (ABU) finden sich bei 1-2% der Mädchen im Vorschulalter. Bei Jungen liegt die Inzidenz während der ersten Lebensmonate bei 2%, nimmt dann jedoch stark ab [115]. In einer großen Population von Säuglingen konnte eine asymptomatische Bakteriurie bei 2,5% der Knaben und 0,9% der Mädchen identifiziert und durch Blasenpunktion bestätigt werden [116]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2020 mit fast 50000 Kindern aus 14 Studien erbrachte jedoch eine wesentlich niedrigere Prävalenz einer ABU (ohne Pyurie) von 0,18% bei Jungen und 0,38% bei Mädchen zwischen 0 und 19 Jahren. Die Gruppen mit der höchsten Prävalenz waren nicht zirkumzidierte Jungen < 1 Jahr und Mädchen > 2 Jahren [117].

4.3 Prävalenz einer Bakteriämie bei HWI

Bei Neugeborenen findet sich eine Bakteriämie im Zusammenhang mit einer HWI häufiger als im späteren Kindesalter. In einer retrospektiven Studie waren 12,4% der Blutkulturen von Neonaten mit HWI positiv [118]. Eine Urosepsis findet sich in dieser Altersstufe bei nosokomialen Infektionen mit 24,2% öfter als bei außerklinisch erworbenen HWI (10,8%) [119].

4.4 Rezidivhäufigkeit

Mit einem Rezidiv muss bei 12% bis zu über 30% der Kinder gerechnet werden [120, 121]. Keren et al errechneten in ihrem Kollektiv ein 2-Jahres-Rezidivrisiko von über 25% [122]. Das Risiko ist in den ersten drei Monaten nach einer HWI am größten und korreliert direkt mit der Zahl vorangegangener Infektionen [123]. In einer retrospektiven Studie bei 262 Kindern mit erster HWI im ersten Lebensjahr ließ sich bei 35% der Jungen und bei 32% der Mädchen innerhalb der Beobachtungszeit von 3 Jahren ein Rezidiv nachweisen [124]. Zu den Risikofaktoren für Rezidive zählen ein Alter von < 6 Monaten bei Erstinfektion und ein dilatierender VUR Grad III-V [122, 124, 125].

5 Symptome

5.1 Neonatale HWI

Beim *Neugeborenen* können Trinkschwäche, Gewichtsverlust, Ikterus, grau-blasses Hautkolorit, ZNS-Symptome und Berührungsempfindlichkeit Symptome einer Pyelonephritis bzw. einer beginnenden Urosepsis sein [119, 126]. Eine direkte Hyperbilirubinämie wird als gelegentliches Symptom beschrieben [127]. Hohes Fieber wie beim älteren Säugling ist in dieser Altersstufe eher ungewöhnlich [113].

5.2 HWI im Säuglings- und Kleinkindalter

In den ersten 2-3 Monaten können Hyperexzitabilität, Erbrechen, Trinkunlust und verminderte Aktivität erste (und einzige) Symptome einer HWI sein.

Säuglinge fallen oft lediglich durch hohes Fieber auf [109, 110, 112]. Durchfälle, Erbrechen oder andere unspezifische Symptome können anfangs zur Fehldiagnose verleiten.

Gelegentlich wird von den Eltern ein auffällig veränderter Uringeruch beschrieben, dessen prognostischer Wert umstritten ist [128].

In eine prospektive Kohortenstudie wurden 331 Kinder zwischen 1 und 36 Monaten eingeschlossen, bei denen in einer Kinder-Notfallambulanz in Montreal eine Urinkultur bei Verdacht auf HWI veranlasst worden war. Das mittlere Alter betrug 12 Monate; 58 % der Kinder waren Mädchen. Bei über 90 % der Kinder war „Fieber ohne Fokus“ der Anlass zur

Urindiagnostik. Eine HWI wurde bei 51 (15 %) der Kinder mikrobiologisch nachgewiesen. Mittels Fragebogen wurden die Eltern bereits bei Indikationsstellung zur Uringewinnung um detaillierte anamnestische Angaben gebeten. Unter anderem wurde nach „auffälligem“ Uringeruch gefragt. 57 % der Eltern der Kinder mit HWI hatten einen unangenehmen/auffälligen Uringeruch bemerkt; demgegenüber machten diese Angabe lediglich 32 % der Eltern von Kindern, bei denen sich der Verdacht auf HWI nicht bestätigte. Der Unterschied erwies sich in dieser Studie als signifikant (Odds Ratio 2.83, 95 % Konfidenz-Intervall 1,54 – 5,23) [129].

5.3 HWI bei Kindern und Jugendlichen

Hinweisende Symptome für eine Zystitis sind bei Kindern jeweils akut auftretende Pollakisurie, ungewöhnlich kleine Miktionsmengen, Dysurie, Algurie, andere Miktionsauffälligkeiten, Unterbauchschmerzen, neu einsetzendes Einnässen nach erreichter Harnkontinenz, selten Makrohämaturie [130].

Bei einer Pyelonephritis ist das Auftreten von Fieber, Schüttelfrost und Flankenschmerzen hinweisend für eine Pyelonephritis. Jüngere Kinder lokalisieren Schmerzen oft lediglich in das Abdomen.

6 Diagnose

6.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung bei klinischem Verdacht auf eine HWI umfasst neben der Temperaturmessung und Erhebung des allgemeinen körperlichen internistischen Untersuchungsbefundes die gezielte Suche nach Genitalveränderungen (z. B. Phimose, Balanoposthitis, Labiencynechie, Vulvitis, Meatusstenose beim Jungen, Epididymitis) und nach möglichen neurogenen Ursachen für Blasenfunktionsstörungen (z. B. Spina bifida occulta, sakrale Dysgenese). Bei Pyelonephritis können ältere Kinder einen Nierenklopfschmerz bei systematischem Beklopfen der rechten und linken Paravertebralregion von thorakal nach kaudal angeben. Durch Palpation und Perkussion der Region zwischen Nabel und Symphyse können suprapubische Druckdolenz und Blasenfüllung geprüft werden.

6.2 Indikation zur Urin-Untersuchung

Bei anamnestisch und klinisch hinweisenden Zeichen für eine HWI ist eine Urindiagnostik indiziert – insbesondere dann, wenn eine antibakterielle Therapie geplant ist. Klinisch ungeklärtes hohes Fieber > 39°C, unklares Fieber über 48 Stunden, anamnestisch bereits vorangegangene HWI und suprapubische Druckdolenz sind bei Säuglingen und Kleinkindern

unter 2 Jahren Risikoindikatoren für eine HWI und sollten zu einer Urindiagnostik veranlassen [130, 131]. Beim jungen Säugling (in den ersten drei Lebensmonaten) muss bei jedem unklaren Fieber („Fieber ohne Fokus“) eine Urindiagnostik erfolgen [132].

Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind neben Fieber Bauchschmerzen, Flankenschmerzen, Dysurie/Pollakisurie und neu einsetzende Harninkontinenz Kriterien für die Indikation zur Urindiagnostik [130].

In der Praxis wird jedoch nicht selten auf eine Urin-Untersuchung verzichtet. Im Rahmen des „Urologic Disease in America Project“ untersuchte eine kalifornische Autorengruppe anhand der Patienten-Dateien einer USA-weiten Versicherungs-Datenbank die Verordnungspraxis bei HWI aus den Jahren 2002 bis 2007 [133]. Die Daten von über 40,000 HWI-Episoden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-18 Jahren, bei denen anhand der dokumentierten ICD-Codes die Diagnose einer HWI gestellt und eine antibakterielle Therapie eingeleitet worden war, wurden in die retrospektive Populationsstudie eingeschlossen. Eine Urinuntersuchung zur Sicherung der Verdachtsdiagnose „HWI“ erfolgte bei 76%, eine Urinkultur bei lediglich 57% dieser Kinder. Im Säuglings- und Kleinkindesalter (< 2 Jahren) wurde sogar in 32% der Fälle weder eine Urin-Untersuchung noch eine Urinkultur vor Einleitung der antibakteriellen Therapie veranlasst.

Der Verzicht auf die mikrobiologische Diagnostik ist im Säuglings- und Kleinkindalter beim klinischen Verdacht auf eine Pyelonephritis nicht zu rechtfertigen. In dieser Altersgruppe sind „non-*E. coli*-Keime“ häufiger; diese sprechen auf eine übliche kalkulierte Therapie nicht an. Zudem setzt die Fehldiagnose einer HWI unter Umständen eine Kaskade unnötiger weiterführender diagnostischer Maßnahmen (z.B. Sonographie, Miktionszystourethrogramm (MCU), ggfs. sogar eine operative Refluxkorrektur) in Gang.

Tab.6.1: Symptome, die zur Urinuntersuchung auf Harnwegsinfektion veranlassen sollen

Jedes Fieber beim Säugling
Jedes Fieber unklarer Ätiologie unabhängig vom Alter
Unklare Gedeihstörung und / oder beeinträchtigter Allgemeinzustand beim Säugling
Unklare Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerzen (auch bei Verdacht auf Appendizitis)
Pollakisurie, Drangsymptomatik, neu auftretende Inkontinenz
Miktionsbeschwerden
Makrohämaturie

Empfehlung 6.1.: Eine Urinuntersuchung soll bei jedem unklaren Fieber bei Säuglingen und jungen Kleinkindern und in jedem Alter bei Symptomen erfolgen, die für eine Harnwegsinfektion sprechen.

Starker Konsens

6.2.1 Stellenwert der Urinuntersuchung beim asymptomatischen Kind

Routinemäßige Urin-Streifentests bei asymptomatischen Säuglingen –z.B. solchen mit bekannten Harntraktanomalien- zur „Früherkennung“ einer HWI sind nicht ratsam. Auffällige Befunde können Eltern und Arzt/Ärztin verunsichern und zu unnötiger weiterführender Diagnostik veranlassen [134].

6.3 Techniken der Uringewinnung

6.3.1 Mittelstrahlurin

Bei Kindern mit bereits vorhandener Blasenkontrolle kann Mittelstrahlurin gewonnen werden. Durch die Inspektion und Reinigung des Genitales und des Perineums vor der Miktions mit Leitungswasser lässt sich eine Urin-Kontamination mit periurethralen Keimen und Leukozyten ausreichend reduzieren [135-137]. Das Intervall zwischen der letzten Miktions und dem Zeitpunkt der Uringewinnung sollte möglichst lang sein, damit den in der Blase befindlichen Keimen genügend Zeit zur Vermehrung gegeben wird. Dadurch wird auch die bakterielle Umwandlung des Nitrats in Nitrit ermöglicht, das als Korrelat für das Wachstum nitritbildender Erreger im Streifentest genutzt wird.

6.3.2 « Beutelurin »

Nach Inspektion, gründlicher Reinigung des Genitales mit warmem Wasser und Abtrocknen wird ein geeigneter selbstklebender Urinbeutel befestigt. Anschließend sollte bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr die Miktions abgewartet und der Urin unmittelbar nach der Miktions verarbeitet werden. Über einen zuvor angebrachten Schlitz in der Windel kann der Beutel durchgezogen und so von außen ohne Öffnen der Windel wahrnehmbar werden, wenn der Säugling miktioniert hat [138].

Bei auffälligem Befund im Urin-Streifentest oder/und bei der mikroskopischen Untersuchung des Beutelurins ist eine weitere Uringewinnung mittels Katheter oder Blasenpunktion (alternativ: „Clean catch-Urin“) ratsam. Ist keine Leukozyturie und/oder Nitriturie im Beutelurin nachweisbar, so kann eine HWI mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei anhaltend ungeklärtem Fieber und/oder hinweisenden Symptomen ist eine Wiederholung der Urindiagnostik nach ein bis zwei Tagen empfehlenswert.

Wegen der sehr hohen Kontaminationsraten ist die Verwendung des „Beutelurins“ für die Beurteilung einer Bakteriurie in der Urinkultur nicht geeignet [139-141]. Das Ergebnis der Urinkultur kann daher nur zum Ausschluss einer HWI bei unauffälligem Befund herangezogen werden.

In einer Studie bei 7584 Kindern im Alter \leq 24 Monaten wiesen die Beutelurinproben in 62,8%, die Katheterurinproben in 9,1% der Fälle eine Kontamination auf [139]. In einer weiteren Studie fand sich eine Kontamination bei 43,9% der Beutelurinproben, während „Clean catch“-Urinproben lediglich in 14,3% kontaminiert waren [142].

6.3.3 Clean Catch-Urin

Um frischen Blasenurin aufzufangen, wird der Säugling mit entblößtem Genitale von einem Elternteil bzw. von einem Mitglied des Pflegeteams auf dem Schoß gehalten, nach größerer Trinkmenge die spontane Miktion abgewartet und der Urin kurz nach Einsetzen der Miktion mit einem sterilen Gefäß aufgefangen. Diese Methode erbringt falsch-positive Ergebnisse in lediglich 5% [143]. Die bakterielle Kontaminationsrate ist erheblich geringer als beim „Beutelurin“ und war in einer Studie bei jungen Säuglingen sogar geringer als beim Katheter-Urin [144]. Die italienischen [145] und die britischen NICE-Guidelines [146, 147] empfehlen aus pragmatischen Erwägungen den „Clean catch Urin“ als Standardmethode bei Säuglingen (siehe Kap.19).

6.3.3.1 Stimulation der Blasenentleerung durch Kälteapplikation („Quick-Wee“-Methode)

Die suprapubische Kälteapplikation durch einen zuvor in kaltes Wasser getauchten Tupfer kann eine Miktion auslösen [148].

In einer randomisierten Studie bei Säuglingen zwischen 1 und 12 Monaten kam es damit innerhalb von 5 Minuten signifikant häufiger zur Spontanmiktion als mit der üblichen „Clean-catch“-Methode (s.o.) allein (30% vs. 9%) [148].

6.3.3.2 Stimulation der Miktion beim Neugeborenen und jungen Säugling:

Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen erweist sich eine spezielle Stimulationstechnik als erfolgreich [149, 150]: etwa 30 min. nach einer Trinkmahlzeit wird der Säugling von einer Betreuungsperson an den Achseln unterfasst und mit nach unten hängenden Beinen hochgehoben. Eine zweite Betreuungsperson beginnt nun, die Blase mit zarten Klopfbewegungen auf die suprapubische Region über 30 Sekunden mit einer Frequenz von ca. 100/min. zu stimulieren. Im dritten Schritt wird eine leichte kreisende Massage der lumbalen Paravertebralregion durchgeführt. Diese Prozedur wird solange wiederholt, bis sich ein Erfolg einstellt [149].

In einer prospektiven Studie mit 80 Neugeborenen (Durchschnittsalter ca. 6 Tage) wurde die Methode untersucht und als erfolgreich gewertet, wenn die Miktion innerhalb von 5 Minuten einsetzte. Die Methode war bei 86 % der Kinder (n=69/80) erfolgreich. Die mittlere Stimulationszeit bis zu Miktion lag bei lediglich 57 Sekunden [149]. In einer Folgestudie erbrachte die Methode bei Säuglingen unter 90 Tagen mit 5% eine niedrigere Kontaminationsrate als bei Einmalkatheterismus (8%) [144].

6.3.4 **“Pad method”, „Nappy Pad“, „Cotton balls in nappy“, “Cotton wool pad”**

Das in Groß-Britannien häufig praktizierte Platzieren von saugfähigen Einlagen oder Gaze-Tupfern in die Windel, aus welchen der Urin zur Untersuchung mittels Kompression gewonnen wird, ist im deutschsprachigen Raum nicht verbreitet [147, 151-153].

In der britischen DUTY-Studie mit Kindern < 5 Jahren, an welcher 233 Institutionen der Grundversorgung teilnahmen, fand sich eine offensichtliche Kontamination bei 12,2% der „nappy-pad“-Urinproben gegenüber 1,8% der „Clean-Catch“-Urinproben [154].

Die Methode ist umstritten und kann hier nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden [155].

6.3.5 **Einmalkatheterismus**

Die Uringewinnung mittels transurethralem Einmalkatheterismus ist vor allem bei weiblichen Säuglingen und Kleinkindern eine mögliche Alternative zur suprapubischen Blasenpunktion. Zum aseptischen Einmalkatheterismus ist nach Reinigung der Periarethralregion mit einem Schleimhautantiseptikum oder sterilem Wasser [137] ein steriler 6 Ch.-Einmalkatheter oder – bei Früh- und Neugeborenen- auch eine dünne Magensonde Ch.4 (Verwendung von Gleitgel erforderlich) geeignet. Eine Kontaminationsmöglichkeit ist durch die urethrale Flora auch beim transurethralen Katheterismus gegeben. Sie kann durch zwei Maßnahmen reduziert werden: zum einen sollte man die ersten Milliliter des austretenden Urins verwerfen, zum anderen bei misslungenem Einführen des Katheters immer einen neuen sterilen Katheter verwenden [156].

6.3.6 **Suprapubische Blasenpunktion**

Die suprapubische Blasenpunktion ist im Säuglingsalter ein geeignetes Verfahren zur sterilen Uringewinnung. Nach sonographischer Überprüfung des Füllungszustandes der Harnblase und anschließender Hautdesinfektion erfolgt die Punktion mit 20 Gauge-Kanüle und aufgesetzter Spritze ca. 1-1,5 cm oberhalb des Schambeins in der Mittellinie lotrecht zur Hautoberfläche. Bei Erreichen des Blasenlumens wird die Urinprobe entnommen. Die Methode eignet sich besonders dann, wenn mit einer Kontamination bei transurethraler Uringewinnung gerechnet werden muss, z. B. bei Vorliegen einer Vulvovaginitis, einer

ausgeprägten Labiensusynechie, einer anogenitalen Dermatitis oder einer Phimose. Bei Jungen sollte die suprapubische Blasenpunktion gegenüber dem Katheterurin bevorzugt werden [157-159]. Die Erfolgsrate der Punktion ist am höchsten, wenn zuvor das Füllungsvolumen der Blase sonographisch abgeschätzt wird. Auf diese Weise lässt sich die Rate ausreichender Urinproben bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen auf fast 98% steigern [160-162]. Ein steriles Auffanggefäß sollte immer in der Nähe des Genitalbereichs bereitstehen, falls es während der Vorbereitung zur Blasenpunktion zur Miktion kommt. Auf diese Weise lässt sich zumindest ein „Clean Catch-Urin“ gewinnen.

In einer Fallkontrollstudie wurde die Erfolgsrate der Blasenpunktion unter Ultraschallkontrolle bei 50 Säuglingen unter 4 Monaten mit der Urin-Ausbeute bei 50 vergleichbaren Kontrollpatienten verglichen, bei denen die Punktion „blind“ (ohne vorangegangene Prüfung der Blasenfüllung) durchgeführt worden war. Der Anteil erfolgreicher Blasenpunktionen betrug nach vorangegangener Ultraschallkontrolle 92,3 %, bei „blinder“ Punktion lediglich 30,8 %. Bei einem anteroposterioren Durchmesser > 2 cm erwies sich die ultraschallkontrollierte Punktion mit einer ausreichenden Uringewinnung bei 97,8 % der Punktionen am erfolgreichsten. Größere Komplikationen wurden in keiner der beiden Gruppen beobachtet [162].

Komplikationen sind mit 0,22% sehr selten und reichen von einer transienten Hämaturie bis zur Darmperforation [162, 163]. In einer Studie bei Säuglingen unter 2 Monaten ging die suprapubische Punktion mit einer höheren Schmerzintensität als der transurethrale Katheterismus einher [164]. Dies ließ sich jedoch in einer vergleichbaren Arbeit nicht bestätigen [165]: Die lokale Vorbehandlung der suprapubischen Punktionsstelle mit einer Lidocain / Prilocain-Creme (1:1-Mischung) kann den Punktionsschmerz lindern. Über die Reduktion der Schmerzreaktion von Säuglingen mittels oraler Gabe von Glucose - Lösung wurde bei Punktionen berichtet [166].

Gegenüber dem Blasenkateterismus zeigte sich in einer prospektiven, einfach geblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie bei jungen Säuglingen im Alter zwischen 0 und 2 Monaten bei Blasenpunktion in einer Studie kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzbelastung junger Säuglinge [165]. Dabei erfolgte eine Randomisierung in eine Gruppe (A) mit suprapubischer Blasenpunktion (nach lokaler Applikation von Lidocain/Prilocain-Creme) und in eine zweite Gruppe (B) mit transurethraler Katheterisierung (3,5 Ch. Nabelkatheter oder 5 Ch. Magensonde).

6.3.7 Kontaminationsrisiko unterschiedlicher Uringewinnungsverfahren

Das Kontaminationsrisiko ist unter anderem abhängig von der Technik der Uringewinnung. Am höchsten ist das Kontaminationsrisiko beim „Beutelurin“. In abnehmender Häufigkeit wird eine Kontamination bei Mittelstrahlurin, Clean Catch-Urin und bei Katheter-Urin gefunden [167].

Bei nicht-zirkumzidierten Jungen < 6 Monaten ist das Kontaminationsrisiko eines transurethral gewonnenen Katheterurins höher als bei zirkumzidierten Knaben; es betrug in einer Studie immerhin 43% [168].

Eine australische Arbeitsgruppe prüfte im Rahmen einer Beobachtungsstudie die Kontaminationsraten verschiedener Uringewinnungsmethoden in der „realen Welt“ einer großen Notfallambulanz [167]. Eingeschlossen wurden Kinder unter 2 Jahren, bei denen in der großen Notfallambulanz einer Klinik der Maximalversorgung eine mikrobiologische Urindiagnostik veranlasst worden war. Als kontaminiert wurden diejenigen Urinproben eingeordnet, bei denen eine Mischflora gefunden wurde, deren Keimzahl den Grenzwert für die jeweilige Probengewinnung erreichte bzw. überschritt. Dieser lag für Blasenpunktionsurin sowie Katheterurin bei 10^1 KBE/ml und für Clean catch Urin sowie für den „Beutelurin“ bei 10^5 KBE/ml. Von 599 Kindern mit einem mittleren Alter von 7 Monaten (54 % Jungen) wurden Urinproben ausgewertet. Die Kontaminationsrate betrug bei suprapubischer Punktion 1 %, bei Katheterurin 12 % und bei „Clean catch“- Urin immerhin 26 %. Die wenigen „Beutelurin“-Proben wiesen mit 46 % die weitaus höchsten Kontaminationsraten auf [167].

6.3.8 Algorithmus zur Uringewinnung für die Urinkultur bei Verdacht auf HWI im Säuglings- und Kleinkindesalter

Für die Interpretation mikrobiologischer Kulturergebnisse ist die Art der Uringewinnung von besonderer Bedeutung.

6.3.8.1 Optimales Vorgehen

In den Leitlinien der American Academy of Pediatrics (AAP) wird bei Säuglingen und Kleinkindern mit V.a. Pyelonephritis die primäre suprapubische Blasenpunktion bzw. der Einmalkatheterismus insbesondere dann empfohlen, wenn die Einleitung einer sofortigen kalkulierten antibakteriellen Therapie aus klinischen Gründen dringlich erscheint. In den übrigen Fällen kann zunächst die Gewinnung eines „Beutelurins“ zur Teststreifenuntersuchung erfolgen. Ergeben sich daraus Hinweise für eine Pyelonephritis, wird in der AAP-Leitlinie zur Uringewinnung für die Bestätigung des Befundes und für die mikrobiologische Untersuchung die suprapubische Blasenpunktion oder der transurethrale

Katheterismus empfohlen [159, 169].

Bei Säuglingen und Kindern ohne ausreichende Blasenkontrolle lässt sich die Verdachtsdiagnose einer HWI durch die mikrobiologische Urinkultur-Diagnostik unter Verwendung eines Blasenpunktions- oder Katheter-Urins mit der größtmöglichen Sicherheit bestätigen.

6.3.8.2 Suboptimales Vorgehen

Erfahrungsgemäß werden in der Kinderarztpraxis transurethraler Katheterismus und Blasenpunktion nicht routinemäßig als Verfahren zur Uringewinnung eingesetzt. Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis ist jedoch als Mindestanforderung eine „Clean-catch“-Urinprobe zur Durchführung einer Urinkultur-Diagnostik notwendig, um das Risiko einer Kontamination zu verringern

Empfehlung 6.2.: Bei Kindern mit ausreichender Blasenkontrolle soll ein sauber gewonnener Mittelstrahlurin für die Urindiagnostik einschließlich Urinkultur verwendet werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.3.: Bei einem Säugling oder Kind mit nicht vorhandener Blasenkontrolle kann ein Beutelurin verwendet werden, um bei unauffälligem Befund eine HWI weitgehend auszuschließen. Für die Durchführung einer Urinkultur-Diagnostik soll eine „Clean-catch“-Urinprobe (besser Katheterurin oder Blasenpunktionsurin) gewonnen werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.4.: Für eine mikrobiologische Urinkultur-Diagnostik soll ein „Beutelurin“ nicht verwendet werden, da in einer solchen Urinprobe sehr häufig mit Kontaminationen bzw. Mischkulturen zu rechnen ist.

Konsens

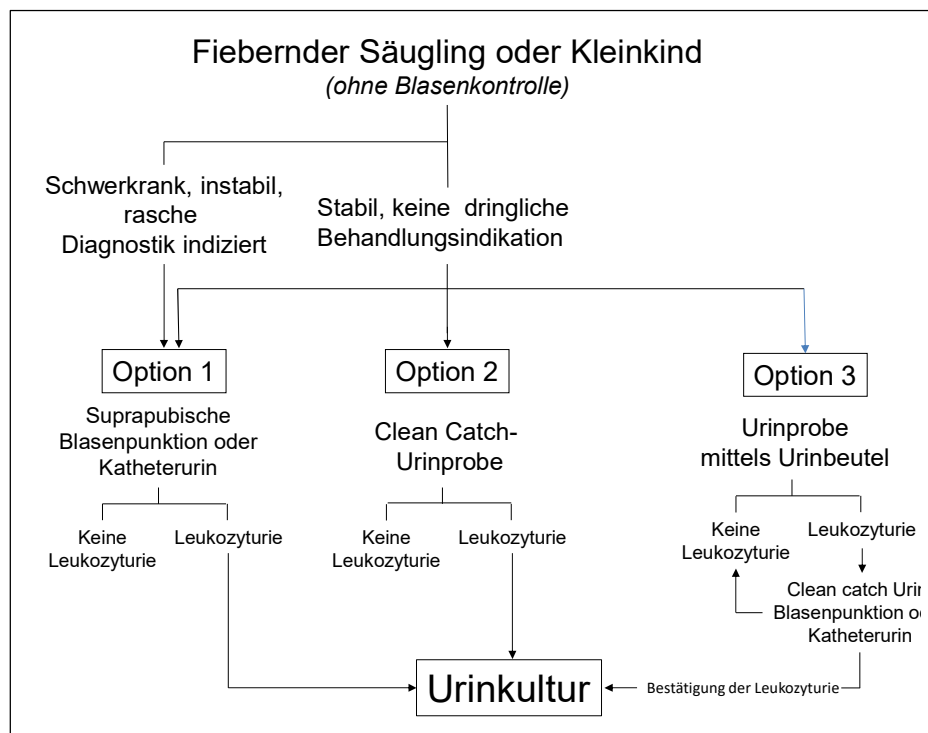
Empfehlung 6.5.: Bei einem Säugling oder Kleinkind mit begründetem Verdacht auf eine Pyelonephritis soll für eine Urinkultur bevorzugt Katheter- oder Blasenpunktions-Urin, zumindest aber eine Clean-Catch-Urinprobe, gewonnen werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.6.: Vor einer Blasenpunktion soll die ausreichende Blasenfüllung sonographisch überprüft werden.

Starker Konsens

Abbildung 6.1: Uringewinnung bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion bei einem fiebernden Säugling oder Kleinkind ohne Blasenkontrolle



6.3.8.3 Inadäquates Vorgehen

Die Einleitung einer antibakteriellen Therapie vor Asservierung einer Urinprobe für die mikrobiologische Diagnostik ist im Säuglings- und Kindesalter obsolet. Ein solches Vorgehen erschwert eine unter Umständen notwendige Therapieumstellung nach Erhalt des Urinkultur-Ergebnisses.

6.4 Urindiagnostische Verfahren

6.4.1 Urinteststreifen

Urinteststreifen eignen sich zur Screening-Diagnostik bei Verdacht auf HWI in jeder Altersstufe [170]. In diesem semiquantitativen Schnelltest sind die Felder für die Leukozyten- und Nitrit-Bestimmung zur Beurteilung einer möglichen HWI vorgesehen [171].

6.4.1.1 Leukozytenesterase-Reaktion

Die Leukozytenesterase-Reaktion dient zur Erkennung einer Leukozyturie in möglichst frisch gewonnenem Urin. Der Teststreifen soll für 1-2 Sekunden in die gut durchmischte Urinprobe getaucht werden, so dass das Testfeld komplett benetzt ist. Die Enzymreaktion auf dem Testfeld benötigt je nach Hersteller 60-120 Sekunden – wird das Testfeld bereits früher abgelesen, so kann dies zu einem falsch negativen Ergebnis führen. Die Empfindlichkeit des Teststreifens liegt je nach Herstellerangaben bei 5-15 Leukozyten/µl [172] bzw. 10-25 Leukozyten/µl Urin [173].

Das spezifische Uringewicht beeinflusst die Konzentration der Leukozytenesterase [174].

Das Verfahren kann durch weitere Faktoren eingeschränkt werden: Stabilisatoren in den Probenbehältnissen, auf die unter anderem deswegen verzichtet werden sollte, wie auch eine Medikation mit einigen Antibiotika (z. B. Meropenem, Imipenem, Clavulansäure) können falsch positive Reaktionen bewirken. Abgeschwächte oder falsch negative Ergebnisse sind durch Borsäure als Stabilisator und Antibiotika wie Gentamicin, Doxycyclin und Cephalexin oder die Einnahme von Vitamin C möglich. Eine zu ausgeprägte Eigenfarbe des Urins (z.B. Bilirubin, Nitrofurantoin) kann ein korrektes Ablesen erschweren [175].

Empfehlung 6.7.: Zur Erfassung einer Leukozyturie kann der Urin-Streifentest auf Leukozytenesterase erfolgen; er kann die Urin-Mikroskopie zum Nachweis von Leukozyten in der Regel ersetzen.

Starker Konsens

6.4.1.2 Nitrit-Reaktion

Die Nitritprobe erfasst die Fähigkeit der meisten uropathogenen Keime (nicht aber z.B. Enterokokken, *Staphylococcus spp.* und anderer grampositiver Bakterien sowie *Pseudomonas aeruginosa*), Nitrat zu Nitrit zu reduzieren. Dieser Prozess benötigt Zeit und setzt eine bestimmte Bakterienkonzentration voraus, sodass die Probe bei einer Blasenverweildauer des Urins unter 4 Stunden und trotz Anwesenheit einiger nitritbildender Keime negativ bleiben kann [176]. Falsch negative Resultate treten weiterhin bei Luftexposition, sehr saurem Urin, hohen Konzentrationen an Urobilinogen, nitratarmer Kost und bei Einnahme von Vitamin C auf. Falsch positive Ergebnisse beim Urinstreifen-Test für Nitrit-Bildung sind bei langem Stehenlassen des Urins und durch Farbstoffe im Urin (z.B. rote Bete) möglich.

Die Sensitivität des Nitrit-Tests ist bei Säuglingen wegen der kurzen Blasenverweilzeit sehr gering. Seine Spezifität ist dagegen in allen Altersstufen hoch, sofern die Urinprobe ohne Verzögerung untersucht wird [176]. Bei Mädchen jenseits des Kleinkindesalters liegt die Wahrscheinlichkeit einer Bakteriurie bei positivem Nitrittest bei mehr als 98 %, sodass ein positiver Test zusammen mit einer Leukozyturie einen hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer HWI darstellt [176].

Der gleichzeitige Nachweis von Leukozyten und Nitrit macht eine HWI höchstwahrscheinlich, während das gleichzeitige Fehlen von Leukozyturie und Nitriturie eine HWI weitgehend – jedoch nicht hundertprozentig- ausschließt.

Ein positiver Nitrit-Test ohne Leukozytennachweis oder positives Leukozytenesterase-Testergebnis muss bei einem fiebernden Kind an ein zufälliges Aufeinandertreffen einer

Bakteriurie mit einer fieberhaften Infektion anderer Genese denken lassen. Bei Persistenz des Fiebers und ausbleibender Diagnose eines anderen Fokus sollte die Urindiagnostik jedoch wiederholt werden, um eine sich entwickelnde Leukozyturie nicht zu übersehen.

6.4.2 Urinmikroskopie

Bei Säuglingen und Kindern erfolgt die mikroskopische Untersuchung im unzentrifugierten frischen Nativ-Urin. Die Urinprobe wird geschüttelt und mit einer Pipette in eine Zählkammer (z. B. Fuchs-Rosenthal- oder Neubauer-Zählkammer) gebracht. Zelluläre Elemente (Leukozyten, Bakterien, Erythrozyten) lassen sich in einem Untersuchungsgang erkennen. Der Nachweis von Leukozytenzylindern gelingt am besten durch die mikroskopische Beurteilung eines Urinsedimentes. Zusammen mit dem Nachweis einer signifikanten Bakteriurie ist dieser Befund beweisend für eine Nierenbeteiligung im Sinne einer Pyelonephritis.

Der Nachweis eines einzigen gramnegativen Keims unter Öl-Immersion korreliert mit 10^5 /ml KBE pro Milliliter [177]. Der zusätzliche mikroskopische Nachweis von Bakterien nach Gram-Färbung kann die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert der Mikroskopie für das Vorliegen einer HWI erhöhen [170]. In einer Studie bei Kindern erwies sich die konventionelle Mikroskopie und der Urin-Streifentest hinsichtlich der Sensitivität als gleichwertig, während die Spezifität des mikroskopischen Bakteriennachweises nach Gram-Färbung eine deutlich niedrigere Spezifität aufwies. Die Autoren dieser Studie kommen deshalb zu der Schlussfolgerung, dass sich der Aufwand der Gramfärbung und Mikroskopie nicht lohne [178].

In einem Review, in welchem ein altersabhängiger Vergleich des Streifentests mit der Urin-Mikroskopie erfolgte, konnte dagegen eine Überlegenheit der Mikroskopie bei Kindern <1-2 Jahren gezeigt werden, die bei älteren Kindern nicht mehr bestand [179]. In einer japanischen Studie fand sich bei Kindern unter 3 Jahren unter Verwendung der Urinkultur als Goldstandard eine Sensitivität und Spezifität des alleinigen Leukozytennachweises von 73,2% bzw. 95,1%, während die point-of-care-Diagnostik unter Einschluss der Mikroskopie nach Gram-Färbung entsprechende Werte von 81,4% und 98,2% erbrachte [180].

Die AAP empfiehlt die Urin-Mikroskopie nach Gram-Färbung als zu bevorzugende Methode, „wenn das entsprechende Equipment und Personal verfügbar ist“ [159]. Die Methode weist bei Bakteriurien von $<10^5$ KBE/ml allerdings eine ungenügende Sensitivität auf, ist zeitaufwändig und verteuert die Urindiagnostik. Sie ist daher in der Routinediagnostik nicht generell zu empfehlen, jedoch gezielt einsetzbar bei unklarem Streifentestergebnis [170].

Empfehlung 6.8.: Die Urinmikroskopie kann alternativ zum Streifentest eingesetzt werden.

Starker Konsens

Durch Kombination des Urinstreifentests mit der Urin-Mikroskopie erhöht sich die Sensitivität – allerdings um den Preis verminderter Spezifität [181].

6.4.3 Durchflusszytometrie

Eine Untersucher-unabhängige Alternative zur Urin-Mikroskopie stellt die Durchflusszytometrie dar, mit deren Hilfe die Zahl korpuskulärer Elemente (Granulozyten, aber auch Bakterien) bestimmt werden kann [182, 183].

In einer Studie bei Kindern zwischen 3 und 18 Jahren mit klinischen Symptomen einer HWI, in welcher als „signifikante Keimzahl“ 10^3 KFU/ml in der Urinkultur angenommen wurde, erreichte die Durchflusszytometrie eine Sensitivität und einen negativen prädiktiven Wert von jeweils 100%, wenn der Nachweis von ≥ 10 Bakterien/ μ l in der Durchflusszytometrie als Grenzwert eingesetzt wurde. In mehr als einem Drittel der Fälle identifizierte die Durchflusszytometrie unter diesen Bedingungen einen negativen Befund, sodass theoretisch bei diesen Kindern die Urinkultur hätte unterlassen werden können [184].

6.4.4 Grenzwerte

Die Leukozytenzahl im Urin wird durch Schwankungen des Harnzeitvolumens beeinflusst. Eine Leukozytenzahl von $\geq 10/\mu$ l gilt als pathologisch [185, 186]; dies entspricht der von den Herstellern angegebenen Nachweisgrenze üblicher Harnstreifentests von 5-15/ μ l [172] bzw. 10-25 Leukozyten/ μ l Urin [173]. Demnach ist unabhängig von der Höhe der Leukozytenzahl jeder Nachweis einer Leukozyturie im Streifentest verdächtig [181].

Tab.6.2: Fehlermöglichkeiten bei Urin-Streifentests (nach S.Schubert)

	Leukozyten-Esterase	Nitrit
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none">• Kontamination mit Vaginalflüssigkeit• Antibiotika, z.B.:<ul style="list-style-type: none">- Meropenem- Imipenem- Clavulansäure• Formaldehyd	<ul style="list-style-type: none">• langes Stehenlassen des Urins• Farbstoff im Urin (z.B. Rote Beete)
Falsch negativ	<ul style="list-style-type: none">• Vitamin C• Doxycyclin• Reaktionsfarbe wird überdeckt durch<ul style="list-style-type: none">- hohe Konzentrationen an Bilirubin- hohe Konzentrationen an Nitrofurantoin• Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch<ul style="list-style-type: none">- Eiweißausscheidung $> 5\text{g/l}$- Glukoseausscheidung $> 20\text{g/l}$	<ul style="list-style-type: none">• Luftexposition• ungenügende Blasenverweilzeit• stark verdünnter Urin• sehr saurer Urin• hohe Konzentration an Urobilinogen• nitratarme Kost• Vitamin C

	<ul style="list-style-type: none"> • Borsäure • Antibiotika <ul style="list-style-type: none"> - Cefalexin - Gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Ansprechen bei fehlender Nitrat-Reduktase des Erregers
--	--	---

Ab welcher Leukozytenzahl mit einer HWI gerechnet werden muss, ist in der älteren Literatur nicht einheitlich definiert. Eine Leukozytenzahl unter 20/µl galt im Allgemeinen als normal, zwischen 20 und 50/µl als verdächtig und über 50/µl als sicher pathologisch. Bei Jungen über drei Jahre wurde eine Leukozytenzahl über 10/µl im Mittelstrahlurin als pathologisch betrachtet [187]. Diese Unterteilung ist heute obsolet.

Empfehlung 6.9.: Jeglicher positive Leukozytenesterase-Nachweis im Urinstreifentest sollte als ein mögliches Hinweiskriterium für eine HWI gewertet werden.

starker Konsens

Eine Leukozyturie macht eine HWI wahrscheinlich, hat aber als isolierte Untersuchung eine relativ geringe Spezifität – sie kann im Kindesalter auch im Sinne einer „sterilen“ Begleit-Leukozyturie bei fieberhaften Infektionen anderer Lokalisation auftreten [188, 189]. Auch bei Urolithiasis kann eine „sterile Leukozyturie“ bestehen [190].

Der Befund einer Leukozyturie im „Beutelurin“ ist unter Umständen irreführend. In einer Studie ließ sich die im Beutelurin nachweisbare Leukozyturie in 28% der Fälle nicht im Katheter-Urin bestätigen. Dieser Prozentsatz war bei Mädchen deutlich höher als bei Jungen (56,7% vs. 8,9%, $p < 0.0001$) [191].

6.4.4.1 Sonderfall: HWI bei Leukozytopenie

Bei neutropenischen Patienten (z.B. unter Chemotherapie) kann eine Leukozyturie trotz eindeutiger Klinik einer HWI fehlen [192]. In diesen Fällen und bei Fieber ohne erkennbaren Fokus ist daher die Veranlassung einer Urinkultur auch bei unauffälligem Urinstreifentest ratsam.

Dies wird durch eine niederländische retrospektive Studie eindrucksvoll belegt [192]. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die unter Chemotherapie und bei einer Neutrophilenzahl $< 0.5 \times 10^9/l$ Fieber $> 38,5^\circ C$ und eine signifikante Bakteriurie entwickelt hatten. Als Kontrolle dienten HWI während nicht-neutropenischer Episoden. Bei neutropenischen Kindern wurde lediglich in 4 % eine Leukozyturie (> 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld im frisch zentrifugierten Urinsediment) dokumentiert, während bei nicht-neutropenischen Patienten eine Leukozyturie in 68 % der Fälle nachweisbar war. Die Studie zeigt, dass das Fehlen einer Leukozyturie eine HWI bei neutropenischen Patienten nicht ausschließt. Zur Früherkennung einer Bakteriurie könnte der Nitrit-Streifentest oder die Urinmikroskopie mit Fokus auf die Erkennung von Bakterien beitragen; dies war jedoch nicht

6.4.5 Urinkultur

6.4.5.1 Indikation

Im Säuglings- und Kleinkindesalter ist bei begründetem Verdacht auf eine HWI vor Einleitung der kalkulierten antibakteriellen Therapie eine Urinkultur indiziert. Sie kann bei klinischem Verdacht auf eine Pyelonephritis auch im Falle einer fehlenden Leukozyturie, insbesondere bei Vorliegen einer Nitriturie, angezeigt sein, da eine Pyelonephritis in seltenen Fällen auch ohne eine Leukozyturie einhergeht [147, 193-195]. In einer koreanischen Studie mit Kindern zwischen 2 und 24 Monaten war die Fieberdauer bei den Patienten ohne Leukozyturie, jedoch signifikanter Bakteriurie, wesentlich kürzer als bei der Gruppe mit Pyurie und Bakteriurie [195].

Die AAP verlangte für Kinder < 2 Jahren bei Verdacht auf eine fieberhafte HWI eine Urinkultur auch dann, wenn keine Leukozyturie nachgewiesen werden kann, jedoch starke klinische Hinweise für eine HWI bestehen [159]. In der Praxis sind solche Konstellationen jedoch erfahrungsgemäß extrem selten. Die „Members of the Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN)“ definieren in ihrem Prädiktionsmodell den „auffälligen Urinbefund“, der zu einer gezielten weiterführenden Diagnostik zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose führen muss, als die Kombination von positiver Leukozytenesterase, Nitrit oder Pyurie [196]. Zwischenzeitlich hat auch die AAP in ihrer 2016 revidierten Leitlinie ihre Strategie geändert: Wenn in einer frisch gewonnenen Urinprobe negative Befunde für Leukozyten und Nitrit nachweisbar sind, sei es angemessen, den klinischen Verlauf zu beobachten- allerdings im Bewusstsein, dass eine negative Urinanalyse eine HWI nicht mit Sicherheit ausschließen kann [156].

Für HWI bei älteren Kindern und Jugendlichen existieren hinsichtlich der Indikation zur obligatorischen mikrobiologischen Diagnostik nur wenige Studien und Handlungsempfehlungen [133]. Bei Fieber und anderen Symptomen, die für eine Pyelonephritis sprechen (z.B. Flankenschmerzen), sollte vor Einleitung der antibakteriellen Therapie die Anforderung einer Urinkultur erfolgen.

Spricht die klinische Symptomatik bei einem jugendlichen Mädchen für eine Zystitis, so kann vor Therapieeinleitung auf die mikrobiologische Diagnostik verzichtet werden. Sie ist jedoch dann indiziert, wenn rezidivierende HWI bestehen, wenn Hinweise für eine komplizierte HWI vorliegen oder/und wenn kurz zuvor eine antibakterielle Therapie (unabhängig von deren Indikation) durchgeführt wurde.

Die britische Guideline des National Institute for Health and Care Excellence fordert bei Kindern > 3 Jahren den Urinstreifentest auf Leukozytenesterase und Nitrit vor Einleitung der antibakteriellen Therapie; eine Urinkultur wird in diesem Alter lediglich verlangt, wenn eine ernsthafte Erkrankung („serious illness“) vorliegt oder/und bereits HWI vorausgegangen sind [147].

Eine von der AWMF publizierte Leitlinie zur unkomplizierten HWI im Erwachsenenalter gestattet vor Therapiebeginn den Verzicht auf eine „Urinuntersuchung und weitergehende Diagnostik“, wenn „aufgrund typischer, akuter Beschwerden wie Dysurie, Pollakisurie und imperativem Harndrang eine unkomplizierte Zystitis angenommen werden kann“ und „anhand der Anamnese eine Pyelonephritis und eine komplizierte HWI unwahrscheinlich ist“ (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044k_S3_HWI.pdf) [197].

Empfehlung 6.10.: Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis oder komplizierte Zystitis soll in jedem Alter vor Einleitung einer antibakteriellen Therapie eine Urinkultur veranlasst werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.11.: Bei Verdacht auf eine unkomplizierte Zystitis sollte in der Regel vor Einleitung einer antibakteriellen Therapie eine Urinkultur veranlasst werden.

Starker Konsens

Empfehlung 6.12.: Im Falle einer unkomplizierten Zystitis bei jugendlichen Mädchen kann auf die Urinkultur-Diagnostik nach sorgfältiger Abwägung verzichtet werden. Sie ist jedoch dann angezeigt, wenn rezidivierende HWI bestehen oder kurz zuvor eine antibakterielle Therapie (unabhängig von deren Indikation) durchgeführt wurde.

Starker Konsens

1

6.4.5.2 Transport und Verarbeitung im mikrobiologischen Labor

Die Beauftragung einer mikrobiologischen Diagnostik soll grundsätzlich die Angabe über Art der Uringewinnung (Mittelstrahlurin, Blasenpunktion, Clean-Catch-Urin, Katheterurin) und den Entnahmezeitpunkt beinhalten, um eine adäquate Interpretation der Kulturergebnisse (z.B. Keimzahlen, Mischkulturen) zu ermöglichen [167].

6.4.5.2.1 Nativurin

Für den Nachweis von Bakterien, die für eine HWI verantwortlich sind, ist Nativurin das am besten geeignete Untersuchungsmaterial. Jede Urinkultur sollte idealerweise aus einer frisch gewonnenen Urinprobe innerhalb von (2-) 4 Stunden angesetzt werden. Bis dahin ist der Urin bei 2-8 °C aufzubewahren, um falsch hohe Keimzahlen zu vermeiden. Lange Kühlzeiten

führen wiederum zu einer Keimreduktion und verfälschen daher das Ergebnis.

6.4.5.2.2 Probengefäße mit Zusätzen

Wenn eine sofortige, innerhalb von 2-4 h durchzuführende Verarbeitung der Urin-Proben nicht gewährleistet ist, ist neben der Kühlung der Probe für maximal 20 h die Aufbewahrung der Urinprobe mit Stabilisator (Borat)-Zusatz bei Raumtemperatur für maximal 20 h als gleichwertige Alternative anzusehen [198].

6.4.5.2.3 Eintauchnährböden

Durch Eintauchnährböden (Uricult o.a.) lässt sich vor Ort bei 36 °C eine Kultur anlegen, durch welche die Keimzahl zum Zeitpunkt der Probengewinnung dokumentiert werden kann. Transport- und Anlageverzögerungen z.B. an Wochenenden können damit vermieden werden. Diese Methode hat jedoch zahlreiche Nachteile: Die korrekte Handhabung erfordert ein Eintauchen und eine gleichmäßige Benetzung der Nährmedien, was eine ausreichende Urinmenge erfordert, die im Säuglings- und Kleinkindesalter nicht immer gegeben ist. Restflüssigkeit in den Probenröhrchen hingegen kann über eine wiederkehrende oder dauerhafte Inkubation der Kulturmedien das Ergebnis erheblich verfälschen. Mischkulturen führen zu einer verzögerten, unter Umständen auch unvollständigen Identifizierung vorhandener Bakterien, die wiederum mit einer Latenz der Resistenzbestimmung einhergehen kann. Zusätzlich werden Keimzahlen $<10^4/\text{ml}$ nicht sicher erfasst [199]. Darüber hinaus ist eine Aussage zu Hemmstoffen (s.u.) nicht möglich.

6.4.5.3 Kulturverfahren

6.4.5.3.1 Nährmedien zum kulturellen Nachweis der Uropathogene

Grundsätzlich werden zwei unterschiedliche Nährmedien eingesetzt, mit welchen die interessierenden Infektionserreger zuverlässig nachgewiesen werden können.

Unter Berücksichtigung der Relevanz gramnegativer Bakterien als Erreger von HWI wird neben einem Universalmedium, welches das Wachstum Gram-positiver und Gramnegativer Bakterien erlaubt (z.B. Blutagar), ein Selektivmedium eingesetzt, das vor allem für den kulturellen Nachweis von Enterobakterien geeignet ist. Weitere Selektivmedien können bei besonderen Fragestellungen bzw. anamnestischen Angaben die Diagnostik erweitern.

Um bei positivem kulturellem Keimnachweis eine Keimzahlbestimmung zu ermöglichen, hat sich aufgrund ökonomischer Konditionen das sogenannte Oberflächenverdünnungsverfahren als Standardmethode etabliert. Hierzu werden kalibrierte, meist 10µl Ösen verwendet, über die der gut durchmischte Urin aufgenommen und über die Agarplatten ausgestrichen wird; dabei ist es Ziel, aus der letzten Ausstrichfraktion Einzelkolonien isolieren zu können, welche die Voraussetzung für eine rasche Identifizierung und Resistenztestung darstellen.

In welchem Umfang eine Identifizierung und Resistenzbestimmung der nachgewiesenen Mikroorganismen indiziert ist, hängt von der Art des Keimes, der Keimzahl und dem Vorliegen einer Leukozyturie, aber auch der klinischen Situation ab. Daher sollten dem mikrobiologischen Labor mit dem Anforderungsschein wesentliche klinische Informationen zugänglich gemacht werden.

Das mikrobiologische Labor interpretiert das kulturelle Wachstums gemäß den Algorithmen des jeweils gültigen mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ) [171].

6.4.5.3.2 Prüfung auf antibakterielle Hemmstoffe (z.B. Antibiotika)

Im Urinbefund werden die nachgewiesenen Mikroorganismen mit Keimzahlen angegeben, die wiederum Aussagen zu deren ätiologischer Relevanz erlauben. Die Keimzahlen sind unter anderem davon abhängig, ob zum Zeitpunkt der Probengewinnung bereits Antiinfektiva verabreicht wurden, die das mikrobielle Wachstum beeinflussen können. Das Wissen um derartige Hemmstoffe kann unter Umständen eine zuverlässigere Interpretation des Urinbefundes ermöglichen.

Hierzu werden im mikrobiologischen Labor 1-10 µl des Nativurins auf eine mit Sporen von *Bacillus subtilis* beimpfte Platte aufgebracht und nachfolgend bis zum Folgetag, und damit parallel zur eigentlichen Urinkultur, inkubiert. Jede Hemmung des Wachstums von *Bacillus subtilis* wird als Hemmstoffaktivität gewertet. Die Grenzwerte für eine signifikante Bakteriurie gelten in diesem Falle nicht mehr. Reinkulturen typischer Uropathogene können bei nachgewiesener Hemmstoffaktivität auch in niedriger Keimzahl relevant sein. In vielen Laboren üblich ist die Praxis, dass der Befund einer Hemmstoff-positiven Urinprobe einen Text-Zusatz erhält, welcher die möglicherweise in vivo höheren Keimzahlen erwähnt und eine Neueinsendung des Urins empfiehlt.

Der Hemmstofftest wird im deutschsprachigen Raum in einigen Labors durchgeführt, muss jedoch mit Vorsicht bewertet werden. So können unter Umständen unter dem Selektionsdruck Mikroorganismen in relevanter Keimzahl nachgewiesen werden, die nicht notwendigerweise ätiologisch relevant sein müssen (z.B. Enterokokken-Nachweis während einer Cephalosporin-Therapie). Die Praxis, geringere Erregerzahlen (10^3 KBE/ml) bei Nachweis von Hemmstoffen als ätiologisch relevant zu betrachten, ist problematisch, da hier der Grenzbereich zu Kontaminationen erreicht wird und unter Umständen eine unnötige Resistenztestung erfolgt. Für die mikrobiologische Routinediagnostik ist dieser Test nicht empfehlenswert.

6.4.5.4 Antibiotogramm/Resistenzprüfung

Die Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Urin angezüchteten Mikroorganismen und die Erstellung entsprechender Antibiotogramme erfolgt nach entsprechenden international gültigen

Leitlinien, z.B. „The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST, (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) und NAK (<http://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/nak-dokumente/grenzwerte.html>) oder „The Clinical & Laboratory Standards Institute“ (CLSI, <https://clsi.org/>). In diesen werden klinische Grenzwerte für Antibiotika-Erregerkombinationen festgelegt, in deren Erstellung Daten klinischer Wirksamkeitsstudien sowie pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften der Antibiotika eingeflossen sind. Zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen werden die Kategorien „S“, „I“ und „R“ gewählt. Dabei ist die Kategorie „S“ gleichbedeutend mit „sensibel bei normaler Exposition“, d.h. bei normaler Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz (Standarddosis in der üblichen Darreichungsform) besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg. Das „I“ bedeutet „sensibel bei erhöhter Exposition“, d.h. bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg. Die erhöhte Exposition kann z.B. durch eine erhöhte Dosis, eine veränderte Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort erreicht werden (z.B. Anreicherung von Betalaktam-Antibiotika oder Fosfomycin in den Harnwegen). Ein Mikroorganismus wird als resistent („R“) eingestuft, wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht.

Bei der Auswahl der zu testenden Antibiotika sind vor allem oral applizierbare und renal ausgeschiedene antibakterielle Chemotherapeutika zu berücksichtigen. In das Spektrum der getesteten Substanzen sollten einbezogen werden:

1. Aminopenicilline (z.B. Amoxicillin/Ampicillin)
2. β -Laktamase-Inhibitor geschützte Amino- oder Acylureidopenicilline
3. Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen (z.B. Cotrimoxazol)
4. orale Cephalosporine der 2./3. Generation
5. Fosfomycin
6. Fluorochinolone
7. Nitrofurantoin
8. Mecillinam
9. Aminoglykoside (z.B. Tobramycin, Gentamicin, Amikacin)

In Abhängigkeit von der Art der Infektion, dem Erreger und einer bereits erfolgten/geplanten Antibiotika-Therapie müssen weitere Substanzen getestet werden. Aufgrund unerwünschter Wirkungen und/oder verstärkter Selektion von Resistenz-Phänotypen (z.B. ESBL, stabil dereprimierte AmpC- β -Laktamasen) wird der Einsatz von Cephalosporinen und Chinolonen (z.B. Ciprofloxacin) zunehmend kritisch beurteilt.

6.4.5.5 Bewertung unterschiedlicher Kolonie-Zahlen

Die Bestimmung der Keimzahl in der Urinkultur beruht in der Alltagssituation auf einer quantitativen Messmethode, bei der die Angabe der Erregerzahlen in log-Stufen erfolgt und jeweils auf ganze log-Stufen auf- oder abgerundet wird.

In den fünfziger Jahren wurde durch Kass nach Studien an erwachsenen Frauen der Begriff der „signifikanten Keimzahl“ im Mittelstrahlurin als Kriterium für die Diagnose einer Pyelonephritis geprägt und auf den Grenzwert von > 100.000 KBE/ml ($> 10^5$ Kolonie-bildende Einheiten pro ml) festgelegt.

Unabhängig von der Art der Uringewinnung ist bei Verwendung der „signifikanten Keimzahl“ von $> 10^5$ KBE/ml mit einer Spezifität von annähernd 100 % zu rechnen. In aller Regel finden sich bei HWI auch im Katheter-Urin oder Blasenpunktat Keimzahlen $\geq 10^5$ KBE/ml [200].

Es werden jedoch gelegentlich auch niedrigere Keimzahlen in Monokultur bei Patienten mit Symptomen einer im DMSA-Szintigramm bestätigten akuten Pyelonephritis gefunden [201-205]. Tatsächlich sollte man bei entsprechender Klinik auch im Falle einer Monokultur mit einer niedrigeren Keimzahl als 10^5 KBE/ml die Diagnose einer Pyelonephritis nicht verwerfen [204]. Allerdings geht die damit verbundene erhöhte Sensitivität auf Kosten der Spezifität.

Daher sollte zur Erhöhung der Spezifität in Fällen niedriger Erregerzahlen (zwischen $\geq 10^3$ KBE/ml und $< 10^5$ KBE/ml) der Nachweis einer begleitenden Leukozyturie obligates Kriterium für die Relevanz der nachgewiesenen Erreger und Durchführung weiterführender Laborteste (z.B. Antibiotogramm) sein.

Im Spontanurin werden wegen des Kontaminationsrisikos im Allgemeinen hohe Keimzahlen $> 10^5$ KBE/ml für die Diagnosestellung einer HWI gefordert. Dagegen sind für den Katheter- und Blasenpunktionsurin in den aktuellen Leitlinien wesentlich niedrigere Keimzahlen akzeptiert. Diese Grenzwerte sind jedoch unzureichend evidenzbasiert und unterscheiden sich nicht zuletzt deswegen teilweise um Potenzen in unterschiedlichen Leitlinien (siehe Anhang). Die Annahme, dass jeglicher Keimnachweis im Blasenpunktionsurin eine HWI beweist, führt zu einer Anzahl falsch-positiver Befunde, sodass in einigen Leitlinien eine Keimzahl von mindestens $\geq 10^4$ KBE/ml oder $> 5 \times 10^4$ KBE/ml im Blasenpunktionsurin empfohlen wird [206-208].

Eine Götaborger Arbeitsgruppe analysierte das Verhältnis zwischen Keimzahlbefunden und Entzündungsparametern, VUR, Parenchymdefekten in der DMSA-Szintigraphie sowie Rezidivrisiko bei Säuglingen mit Pyelonephritis [202]. In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden 430 Säuglinge und Kleinkinder < 1 Jahr, die primär in der Götaborger Notfallambulanz wegen einer HWI behandelt und nach dem dortigen

systematischen Standard weiterbetreut worden waren. Die Urindiagnostik erfolgte generell aus einem suprapubischem Blasenpunktat. 83 (19 %) dieser Kinder wiesen eine Keimzahl < 100.000 KBE/ml, während bei den übrigen 347 (81 %) mehr als 100.000 KBE/ml gefunden wurden. In beiden Gruppen war die Häufigkeit eines VUR mit 19 % identisch, und in beiden Gruppen fanden sich etwa gleich häufig pyelonephritische Parenchymveränderungen (17 % vs 23 %, $p=0.33$). Auch die Rezidiv-Quote innerhalb der Beobachtungsperiode unterschied sich nicht signifikant (6 bzw. 12 %, $p=0.17$). In der Gruppe mit den geringeren Keimzahlen war der mittlere CRP-Wert niedriger (50 vs 79 mg/l), die maximale Körpertemperatur war geringer, es bestand seltener eine Pyurie (78 % vs 92 %, $p<0.001$), und es wurden dort häufiger andere Erreger als *E. coli* nachgewiesen. Die Autoren schlussfolgern, dass HWI mit niedrigen Keimzahlen häufig sind und sowohl mit VUR als auch mit dem Risiko pyelonephritischer Parenchymschäden vergesellschaftet sein können.

Empfehlung 6.13.: Beim symptomatischen Kind mit Leukozyturie soll eine Monokultur eines uropathogenen Keims bei korrekter Uringewinnung als pathologisch eingeordnet werden.

Starker Konsens

6.4.5.6 Bewertung von „Mischkulturen“

Nicht jede „Mischflora“ ist ein Beleg für eine Kontamination [209, 210]. In ca. 2% der Fälle kann bei HWI im Kindesalter mehr als ein Keim angezüchtet werden [211].

Im Falle einer korrekten Indikationsstellung und Präanalytik können auch mehrere, als typische Uropathogene geltende Bakterien berücksichtigt, einer weiteren Diagnostik (Speziesidentifizierung und antibakterielle Austestung) zugeführt und kommuniziert werden. Dabei hängt es von der Art der Probengewinnung ab, in welchem Umfang dies erfolgt. Da eine ausgeprägte Vielfalt unterschiedlicher Mikroorganismen eine valide Beurteilung und Interpretation nicht mehr erlaubt, wird regelhaft auf die oben genannte weitere Diagnostik verzichtet, wenn ≥ 3 typische Uropathogene in relevanten Keimzahlen identifiziert werden können. Über eine Terminologie wie „Gramnegative Mischflora“ inkl. Angabe der vorliegenden Keimzahl wird primär der Kontaminationsaspekt kommuniziert.

6.4.5.7 Bewertung „atypischer“ Erreger

Gemäß den oben genannten Kriterien lassen sich neben den Verdachtskeimen für eine HWI auch Mikroorganismen identifizieren, die keine erkennbare Relevanz für einen mutmaßlichen zugrundeliegenden HWI besitzen. Die in diesem Sinne irrelevanten Keimnachweise sollen möglichst ohne Einfluss auf die Indikation bzw. Zusammensetzung einer antiinfektiven Medikation bleiben, so dass diese mit unterschiedlichen Bezeichnungen benannt werden können, die deren fehlende Therapierelevanz verdeutlicht (z.B. Gram-positive Mischflora).

Besonders dann, wenn gleichzeitig in signifikanter Keimzahl typische pathogene Keimarten nachgewiesen werden, kann eine derartige Interpretation eine nicht indizierte Erweiterung der antiinfektiven Therapie vermeiden helfen; gleichermaßen ist auch eine lediglich deskriptive Beschreibung der am ehesten einer Kontamination zuzuordnenden Mikroorganismen möglich (z.B. vergrünende Streptokokken, koryneforme Bakterien).

Gemäß aktuell gültiger „MiQ HWI“ kann auf eine Identifizierung verzichtet werden, wenn das Gesamtbild mehrerer unterscheidbarer Kolonieformen die Interpretation einer Kontamination ohne sichere Identifizierung des mutmaßlich führenden Uropathogens zulässt [175]. In der aktuellen „MIQ HWI“ (*Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*) werden auch bis dato als nicht uropathogene Erreger gewertete Bakterien der Urethralflora, die mit HWI assoziiert werden konnten, als potentiell uropathogene Bakterien beschrieben [212]. Hierzu zählen einige grampositive Bakterien wie *Aerococcus urinae*, *Actinotignum schaalii* und *Corynebacterium urealyticum*. Eine ätiologische Relevanz dieser potenziell uropathogenen Bakterien für die HWI ist bei gleichzeitig nachgewiesener Leukozyturie gegeben. Sie können rasch und zweifelsfrei im mikrobiologischen Labor identifiziert werden.

6.4.5.8 Definition der „Kontamination“

Zeichen für eine Kontamination der Urinprobe sind niedrige Keimzahlen, Mischkulturen, unterschiedliche Keime in seriellen Proben oder Keime, die gewöhnlich nicht bei HWI gefunden werden. Nicht jede „Mischflora“ ist jedoch ein Hinweis für eine Kontamination; in ca. 2% kann bei HWI im Kindesalter mehr als ein Keim angezüchtet werden [211].

Die Unterscheidung einer „Infektion“ von einer reinen „Kolonisation“ bzw. „Kontamination“ kann nicht allein anhand der Erregerzahl geführt erfolgen. Zum einen spielt neben der klinischen Symptomatik der Nachweis einer Leukozyturie eine entscheidende Rolle. Zum anderen ist die Erregerart zu berücksichtigen, um die nachgewiesenen Bakterien als Infektionserreger oder aber als Kontaminanten zu klassifizieren. Die MiQ unterscheidet in einer Art Ampelsystem „typische uropathogene Erreger“, „potenziell uropathogene Erreger“ und „Kontaminanten/keine uropathogenen Erreger“. So wird empfohlen – unabhängig von der Erregerkonzentration – von der letzten Gruppe (bis auf sehr seltene Ausnahmen) kein Antibiotogramm anzufertigen [212].

6.5 Blutuntersuchungen

6.5.1 Blutkultur

Eine Blutkultur zur Dokumentation einer Bakteriämie ist nicht bei jeder fieberhaften HWI erforderlich [213].

Bei Neugeborenen und Säuglingen < 1 Jahr mit HWI ist in ca. 8% der Fälle mit einer Bakteriämie zu rechnen [214]. Zu den Risikofaktoren für eine Bakteriämie zählen das Alter

≤3 Monaten, das männliche Geschlecht und ein erhöhtes Serum-Kreatinin. In einer retrospektiven Studie erwies sich das Serum-Kreatinin als einziger unabhängiger Risikofaktor [215]. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein positives Blutkulturergebnis besteht bei komplizierter Pyelonephritis [216].

Insbesondere in den beiden folgenden Situationen kann eine Blutkulturdiagnostik hilfreich sein: Nach begonnener kalkulierter antibakterieller Therapie kann die Urinkultur bereits ein negatives Ergebnis erbringen, während in der Blutkultur noch der verantwortliche Keim nachweisbar ist [216, 217]. Im Falle einer Kontamination oder einer bakteriellen Mischflora des Urins kann der monokulturelle Keimnachweis in der Blutkultur helfen, den verantwortlichen Erreger zu identifizieren und die Therapie darauf abzustimmen [217]. Auch die Gesamtbeurteilung des Krankheitsbilds wird durch den Befund einer positiven Blutkultur mitbestimmt.

Empfehlung 6.14.: Bei schwerem Krankheitsbild, hämodynamischer Instabilität oder andere Hinweise auf eine Sepsis, bei Früh- und Neugeborenen und bei Säuglingen soll stets eine Blutkultur-Diagnostik angelegt werden.

Bei hämodynamisch stabilen Kindern ohne andere Hinweise auf eine Sepsis, die aufgrund einer komplizierten HWI stationär aufgenommen werden, kann die Abnahme einer Blutkultur erwogen werden, insbesondere dann, wenn die Infektion bereits zuvor mit oralen Antibiotika behandelt wurde.

Starker Konsens

6.5.2 Inflammationsparameter

Blutuntersuchungen gehören nicht zur Basisdiagnostik der HWI. Differentialblutbild, CRP, Interleukin 6 und insbesondere Procalcitonin erlauben jedoch mit in der Reihenfolge steigender Sensitivität und Spezifität einen Rückschluss auf die Nierenparenchymbeteiligung.

Vor allem im Säuglings- und frühen Kindesalter ist eine Differenzierung zwischen Pyelonephritis und Zystitis nach klinischen Parametern schwierig. In der alltäglichen Praxis ist die gemeinsame Beurteilung von Leukozytenzahl, Differentialblutbild und CRP bzw. Procalcitonin im Blut zusammen mit der klinischen Symptomatik und der Sonographie gebräuchlich, wenngleich diese Parameter den Nachteil einer jeweils relativ geringen Spezifität haben [218, 219].

Eine Differenzierung zwischen bakteriämischem und nicht-bakteriämischem Verlauf der HWI ist mit den genannten inflammatorischen Markern nicht zuverlässig möglich [220]

Eine Cochrane-Meta-Analyse erbrachte für Procalcitonin, CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit

(BSG) eine Sensitivität von 0,86, 0,94 und 0,87. Die errechnete summarische Spezifität für den jeweiligen Test betrug 0,74, 0,39 und 0,48. Die Cochrane-Analyse kommt zu dem Schluss, dass die Bestimmung dieser Parameter für die Routine-Diagnostik nicht empfohlen werden kann [219]. In den AAP-Leitlinien wird auf jegliche Blutuntersuchung (z.B. Differentialblutbild, CRP, Procalcitonin) verzichtet. Klinische Einschätzung und Urinbefund stehen dort ganz im Vordergrund der Diagnostik. In der restriktiven Haltung gegenüber Blutentnahmen decken sich die Empfehlungen mit den britischen NICE-Guidelines 2007 [146, 147] und der aktuellen italienischen Leitlinie [145], die lediglich Fieber über 39°C als klinischen Marker für die Beteiligung des Nierenparenchyms bei einer HWI betrachtet [145].

Serum-Procalcitonin hat sich allerdings in einigen Studien als ein sensibler Parameter für das Vorliegen einer Nierenparenchymbeteiligung bei HWI und als Risikomarker für einen dilatierenden VUR erwiesen [221, 222]. Ein Procalcitonin-Wert > 1,0 ng/ml wies in einer Studie an Kindern unter 2 Jahren mit erster fieberhafter HWI eine Sensitivität von 96,5% für einen VUR Grad III-V auf [223]. Möglicherweise wird in Zukunft auch dem Einsatz von Markersubstanzen im Urin (z.B. Interleukin 6 und Interleukin 8) eine wachsende Bedeutung bei der Selektion von Patienten für die Refluxdiagnostik zukommen. Zu ihnen werden u.U. auch Urin-Proteomics zählen [224].

Empfehlung 6.15.: Die Bestimmung von Inflammationsparametern (z.B. Procalcitonin, C-reaktives Protein oder IL6) kann durchgeführt werden, um in der Zusammenschau mit klinischen und sonographischen Parametern die Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis zu erleichtern.

Starker Konsens

6.5.3 Nierenfunktionsdiagnostik

Die Bestimmung des Serum-Kreatinins ist nicht Teil der Basisdiagnostik. Sie kann bei vorangegangenen rezidivierenden HWI, Zeichen der Nierenparenchym-Minderung oder/und Hydronephrose angezeigt sein, um eine Nierenfunktionseinschränkung zu erfassen, die Einfluss auf die Auswahl und Dosierung des Antibiotikums haben könnte.

6.5.4 Elektrolyt- und Säure-Basen-Status

Insbesondere im Zusammenhang mit obstruktiven Uropathien kann sich bei Säuglingen in den ersten 3-6 Lebensmonaten das Bild eines transienten sekundären Pseudohypoaldosteronismus mit Salzverlust, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose entwickeln [225-228]. Klinisch können die betroffenen Kinder durch Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Dehydratation und Gewichtsverlust auffallen [229-231]. Pathogenetisch wird eine

Mineralocorticoidresistenz aufgrund der tubulointerstitiellen Entzündung und einer altersbedingten tubulären Unreife vermutet [232]. Die laborchemische Konstellation lässt sich durch die Erhebung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Status nachweisen.

7 Antibakterielle Therapie

7.1 Therapieziele

Hauptziele der Therapie sind:

- die rasche Beseitigung der Krankheitssymptome,
- die Vermeidung einer Urosepsis und infektionsbedingter Komplikationen wie Urolithiasis und Nierenabszess
- die Verhinderung persistierender Nierenparenchymschäden.

7.2 Geeignete Antibiotika/Chemotherapeutika/Antiinfektiva

Meist erfordert der klinische und laborchemische Verdacht auf eine akute HWI eine empirische bzw. kalkulierte antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der Resistenztestung vorliegt. Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums finden mehrere Kriterien Berücksichtigung, die in Tab. 8 aufgeführt sind. Einen wesentlichen Aspekt stellt die jeweils aktuelle lokale Resistenzsituation von *E. coli*, des dominanten Uropathogens, dar.

Tab.7.1: Kriterien für die Auswahl des geeigneten Antibiotikums

- Erwartetes Erregerspektrum und dessen übliche Antibiotikaempfindlichkeit
- Individuelles Risiko des Patienten
- Schwere und Lokalisation der Infektion
- Alter des Patienten
- Regionale Resistenzsituation
- Individueller Bezug zu anderer geographischer Region mit unterschiedlichem regionalem Resistenzmuster
- Antiinfektive Vortherapien
- Pharmakodynamik und orale Bioverfügbarkeit (im Falle einer oralen Therapieoption)
- Konzentration bzw. Anreicherung im Nierenparenchym bzw. im Urin
- Erwartete Wirksamkeit der antibakteriellen Substanz
- Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation beim Patienten
- Epidemiologische Auswirkungen des Arzneimittel-Einsatzes

Das zu erwartende Erregerspektrum und die Resistenzrate des zu erwartenden Erregers werden unter anderem von den folgenden Faktoren beeinflusst.

Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Ampicillin hat in vielen Regionen auf über 50% zugenommen, ist jedoch regional sehr unterschiedlich und stark abhängig von epidemiologischen Faktoren (z.B. erste oder rezidivierende, komplizierte oder unkomplizierte HWI, vorausgehende Krankenhausaufenthalte etc.). Ampicillin oder Amoxicillin gelten daher für die kalkulierte Monotherapie heute in der Regel als nicht geeignet.

Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Trimethoprim liegt vielerorts über 20%.

Trimethoprim bzw. TMP in Kombination mit einem Sulfonamid ist in solchen Regionen für die empirische Therapie nicht geeignet.

Nach einer antibakteriellen Therapie oder bei „Durchbruchinfektionen“ unter einer antibakteriellen Langzeitprophylaxe ist mit *Non-E. coli*-Bakterien (z.B. Enterokokken) und resistenten uropathogenen Keimen zu rechnen [233].

Bei HWI-Rezidiven ist der neue verantwortliche Keim oft auf die meisten Antibiotika resistent, die gegenüber dem vorangegangenen Keim ebenfalls nicht wirksam waren [234].

Eine vorangegangene antibakterielle Therapie (z.B. bei Angina tonsillaris, Bronchitis, Pneumonie; HWI o.ä.) erhöht das Risiko resistenter uropathogener Erreger als Ursache für die HWI [235, 236].

Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL)-produzierende Enterobakterien bzw. MRGN („multiresistente gramnegative Erreger“) spielen eine zunehmende Rolle bei kindlichen HWI [237]. Weltweit nehmen nicht nur nosokomiale Infektionen mit diesen Erregern, sondern auch außerhalb des Krankenhauses erworbene HWI zu [238, 239]. Prädisponierende Faktoren sind rezidivierende HWI, kürzliche Krankenhausaufenthalte und vorausgegangene antibakterielle Therapie oder Prophylaxe, insbesondere mit Cephalosporinen [237, 240-242]. Klinischer Verlauf und Outcome scheinen sich kaum von Infektionen mit weniger resistenten Keimen zu unterscheiden [239-241, 243].

Nach Eintreffen des Antibiotogramms ist die antibakterielle Therapie entsprechend dem Resistenzmuster des isolierten Uropathogens gegebenenfalls anzupassen [159].

Empfehlung 7.1.: Sprechen Symptomatik und Urinbefund für das Vorliegen einer HWI, so soll grundsätzlich eine antibakterielle Therapie eingeleitet werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.2.: Zur kalkulierten Therapie sollen nach Möglichkeit geeignete Antibiotika angewendet werden, deren Resistenzrate bei *E. coli* in der regionalen Umgebung des Kindes unter 20% liegt (siehe Tab.9 und 10).

Starker Konsens

Empfehlung 7.3.: Erbringt nach Einleitung der kalkulierten Therapie die zuvor angelegte Urinkultur kein Keimwachstum und war vor Gewinnung der Urinkultur keine antibakterielle

Therapie erfolgt, so soll eine klinische Re-Evaluation erfolgen, nach welcher unter Berücksichtigung des Verlaufs und bei Sistieren der Leukozyturie die antibakterielle Behandlung beendet wird.

Starker Konsens

7.3 Dosierung

Die Dosierung der geeigneten Antiinfektiva erfolgt in der Regel im Säuglings- und Kindesalter entsprechend dem aktuellen Körpergewicht (in mg/kgKG).

Tab.7.2: Auswahl von **Antiinfektiva zur parenteralen Therapie** von HWI im Kindes- und Jugendalter (Dosierungsvorschläge modifiziert nach [244]):

Antiinfektivum zur parenteralen Applikation	Therapeutische Tagesdosis	Applikation	Bemerkungen
Aminopenicilline			
Ampicillin	100-200 (-300) mg/kgKG (Jugendl.: 3-6 g) (max. 12 g)	i.v. in 3-4 ED	Als Monotherapie für die empirische Therapie nicht geeignet (hohe Resistenzquoten z.B. bei <i>E. coli</i>); bei bekannter Erregerempfindlichkeit und v.a. bei <i>Enterococcus faecalis</i> -Infektionen jedoch gut einsetzbar
Penicillin-Kombinationen mit Betalaktamase-Inhibitoren			
Ampicillin/Sulbactam	Säuglinge ab der 2.Lebenswoche und Kinder 150 mg/kgKG (bezogen auf die Kombination) (Jugendl.: 2,25-6,75 g)	i.v. in 3-4 ED	
Piperacillin/Tazobactam	Kinder 2-12 J.: 300 mg/kgKG (bezogen auf den Piperacillin-Anteil) Kinder >40 kg: 13,5 g (Jugendl.: 13,5-16 g)	i.v. in 3-4 ED	für die kalkulierte Therapie bei Urosepsis geeignet. Anwendungsbeschränkung: Kinder < 2 Jahre
Cephalosporine			
Cefuroxim	75-150 mg/kgKG (Jugendl.: 2,25-4,5 g)	i.v. in 3-4 ED	
Cefotaxim	100-150 mg/kgKG (Jugendl.: 3-6 g) (max. 9 g)	i.v. in 2-4 ED	
Ceftazidim	100-150 mg/kgKG (Jugendl.: 2-6 g)	i.v. in 2-3 ED	Gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> potentiell wirksam
Cefepim	100-150 mg/kgKG (Jugendl.: 4 g)	i.v. in 2-3 ED	Anwendungsbeschränkung: Kinder < 2 Monate
Ceftriaxon	50-75 mg/kgKG (Jugendl.: 1-2 g)	i.v. in 1-2 ED	ab der 6.Lebenswoche zugelassen
Aminoglykoside			
Amikacin ¹	15 mg/kgKG (Jugendl.: 15 mg/kgKG)	i.v. in 1 ED	gilt als Reserveaminoglykosid und sollte möglichst nur gegen Gentamicin-resistente Stämme von <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> etc. eingesetzt werden Ziel-Talspiegel: < 2 mg/l bei einmaligen Tagesdosen

Gentamicin ¹	Säuglinge: 5-7,5 mg/kgKG Kinder 1-12 J.: 7,5 mg/kgKG (Jugendl.: 7,5 mg/kgKG)	i.v. in 1 ED	Dosierungsvorgaben streng beachten, Therapiedauer möglichst nicht länger als 3- 5 Tage. Ziel-Talspiegel: < 1 mg/l bei einmaligen Tagesdosen
Tobramycin ¹	5-7,5 mg/kgKG (Jugendl.: 3-5 mg/kgKG, max. 0,4g)	i.v. in 1 ED	Dosierungsvorgaben streng beachten, Therapiedauer möglichst nicht länger als 3- 5 Tage, Blutspiegelkontrollen. Ziel-Talspiegel: < 1 mg/l bei einmaligen Tagesdosen,
Carbapeneme			
Imipenem+Cilastin	Kinder ≥ 60/60 mg/kgKG oder 100/100 mg/kgKG (Jugendl.: 2-4 g)	i.v. in 4 ED	
Meropenem	Säuglinge, Kinder ab 3 Monate: 60 mg/kgKG (Jugendl.: 1,5-3 g)	i.v. in 3 ED	
Chinolone (Gyrasehemmer)			
Ciprofloxacin	Kinder und Jugendliche von 1-17 Jahren: 20-30 mg/kgKG	i.v. in 2-3 ED	ist zugelassen als Zweit- und Drittlinientherapie von komplizierten HWI und Pyelonephritiden ab dem 2.Lebensjahr. Der Einsatz von Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin) soll auf Infektionen durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> oder multiresistente gramnegative Keime beschränkt werden, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist
Antibiotika unterschiedlicher chem. Struktur			
Fosfomycin	Säuglinge: 200 mg/kgKG Kinder 1-12 Jahre: 200-300 mg/kgKG (Jugendl. mit GFR> 80 ml/min.: 12-24 g)	i.v. in 2-3 ED	
¹ Blutspiegelkontrollen erforderlich!			
Für das Neugeborenenalter und die ersten drei Lebensmonate existieren bei einigen der aufgeführten Substanzen Anwendungsbeschränkungen und eigene Dosierungsvorschriften, die beachtet werden müssen. Sie sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.			

Tab.7.3: Auswahl von **Antinfektiva zur peroralen Therapie** von HWI im Kindes- und Jugendalter (Dosierungsvorschläge modifiziert nach [244])*:

Antinfektivum zur peroralen Applikation	Therapeutische Tagesdosis	Applikation	Bemerkungen
Aminopenicilline			
Amoxicillin	50-90 mg/kgKG (Jugendl.: 1,5-6 g)	p.o. in 3 ED	als Monotherapie für die empirische Therapie nicht geeignet (hohe Resistenzquoten bei E. coli); bei bekannter Erregerempfindlichkeit und v.a. bei Enterococcus faecalis - Infektionen jedoch gut einsetzbar
Amoxicillin/Clavulansäure [4:1-Formulierung]	50-80 mg/kgKG (bezogen auf Amoxicillin-Anteil) (Jugendl.: 1500 + 375 mg)	p.o. in 3 ED	
Amoxicillin/Clavulansäure [7:1-Formulierung]	Kinder 2-12 J. (bis 40 kg): 50-80 mg/kgKG, bezogen auf Amoxicillin-Anteil Kinder > 40 kg: 1750 + 250 mg)	p.o. in 2 ED	7:1-Formulierung (besser verträglich als die 4:1-Formulierung, wird lediglich 2x/die verabreicht)
Cephalosporine			
Ceftibuten	9 mg/kgKG (Jugendl.: 0,4 g)	p.o. in 1-2 ED	Nicht für Neugeborene zugelassen. Bioverfügbarkeit 70-90%. Derzeit in Deutschland nicht erhältlich
Cefixim	8 mg/kgKG (Jugendl.: 0,4 g)	p.o. in 1-2 ED	Nicht für Neugeborene zugelassen. Bioverfügbarkeit 40-50%, kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um 10-30% gesteigert werden.
Cefpodoximproxetil	8-10 mg/kgKG (Jugendl.: 0,4 g)	p.o. in 2 ED	Nicht für Neugeborene zugelassen. Bioverfügbarkeit 50%, kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um 10-30% gesteigert werden.
Cefaclor	30-50 (-100) mg/kgKG (Jugendl. 1,5-4 g)	p.o. in 2-3 ED	Oralcephalosporin Gruppe 1; zur kalkulierten Therapie der Pyelonephritis weniger geeignet als die Oralcephalosporine der Gruppe 3
Sulfonamide			
Trimethoprim	5 mg/kgKG	p.o. in 2 ED	Zur Therapie bei Zystitis geeignet.
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	5 mg/kgKG (TMP-Anteil) (Jugendl.: 320 mg TMP + 1600 mg SMZ)	p.o. in 2 ED	Trimethoprim ist bei Früh- und Neugeborenen kontraindiziert; eine Anwendungsbeschränkung besteht für Säuglinge unter 6 Wochen wegen nicht ausreichender Erfahrungen. Der Sulfonamidanteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen ist in der Regel verzichtbar, da durch ihn weder eine wesentliche Verbesserung der antibakteriellen Wirkung noch ein Einfluss auf die Resistenzsituation erreicht wird und das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigt. Bei einer regionalen E. coli-Resistenzrate > 20% sollte TMP nicht zur initialen kalkulierten Therapie einer HWI eingesetzt werden.
Chinolone (Gyrasehemmer)			
Ciprofloxacin	Kinder und Jugendliche von 1-17 Jahren: 30-40 mg/kgKG (max. ED 750 mg) Max. Tagesdosis: 1,5 g	p.o. in 2 ED	ist zugelassen als Zweit- und Drittlinientherapie von komplizierten HWI und akuten Pyelonephritiden ab dem 2.Lebensjahr. Der Einsatz von Fluorchinolonen (z.B.

			Ciprofloxacin) soll auf Infektionen durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> oder multiresistente gramnegative Keime beschränkt werden, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist
Antibiotika unterschiedlicher chem. Struktur			
Fosfomycin	Mädchen ab 12 J. und Frauen > 50 kgKG: 3 g	p.o. 1 ED einmalig	Zugelassen ab einem Alter von 12 Jahren Gegenanzeige: Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 80 ml/min x 1,73 qm) kann zur Einmaltherapie bei Zystitis eingesetzt werden ESBL-bildende Erreger sind in Deutschland meist gegenüber Fosfomycin sensibel
Nitrofurantoin ⁴	3-5 mg/kgKG Jugendl.: 0,3-0,4 g	p.o. in 2 ED p.o. in 2-4 ED	Geeignet zur Therapie der unkomplizierten Zystitis. Bis zum 3. Lebensmonat u.a. wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie nicht zugelassen. Wegen seiner unzureichenden Gewebespiegel ist Nitrofurantoin bei Pyelonephritis keinesfalls geeignet. Bei einer GFR < 45 ml/minx1.73 qm kontraindiziert.
Nitroxolin	Kinder 10-20 mg/kgKG Jugendl. ab 14 Jahren: 450 mg	p.o. in 3 ED	Geeignet zur Therapie der unkomplizierten Zystitis. Derzeit existieren lediglich Weichkapseln à 150 und à 250 mg auf dem Markt, die ab 14 Jahren zugelassen sind. Nitroxolin soll wegen seiner niedriger Gewebsspiegel im Nierenparenchym bei Pyelonephritis nicht eingesetzt werden. Verminderte Wirksamkeit bei Nierenfunktionseinschränkung.
<i>Für das Neugeborenen- und die ersten drei Lebensmonate existieren bei einigen der aufgeführten Substanzen Anwendungsbeschränkungen und eigene Dosierungsvorschriften, die beachtet werden müssen. Sie sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.</i>			

7.3.1 Dosierung bei Nierenfunktionseinschränkung

Im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung erfolgt die Anpassung der Tagesdosis und der Applikationsintervalle an die glomeruläre Filtrationsrate, die sich zum Beispiel mit der Schwartz'schen Formel aus dem aktuellem Serum-Kreatinin oder nach der „Filler-Formel“ aus Serum-Cystatin C und der jeweiligen Körperlänge errechnen lässt. Detaillierte Empfehlungen zur Dosisanpassung können entsprechenden Tabellen entnommen werden [245].

Als Startdosis des Antibiotikums ist in der Regel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion die Standarddosis zu verabreichen. Erst die Erhaltungsdosis muss der Nierenfunktion abhängig von der Halbwertszeit angepasst werden.

$$\text{Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (ml/minx1.73 m}^2\text{)} = 0,413 \times L_{(\text{cm})} / \text{Kreatinin}_s$$

L = Körperlänge in cm; Kreatinin_s = Kreatinin im Serum (mg/dl)

(nach: Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-637) [246]

Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) = $91,62 \times (1/\text{CysC})^{1,123}$

(nach: Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? Pediatr Nephrol 2003; 18: 981-985) [247]

Empfehlung 7.4.: Bei einer Niereninsuffizienz soll die Auswahl und die Dosierung des Antibiotikums dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung angepasst werden.

Starker Konsens

7.3.2 Geeignete Applikationsform

Die Entscheidung zur parenteralen oder peroralen Therapie ist von der Schwere der Infektionszeichen, dem Alter des Kindes, dem Vorhandensein oder Fehlen komplizierender Faktoren („komplizierte HWI“), vom möglicherweise zu erwartenden Erregerspektrum und nicht zuletzt von den Zulassungsbestimmungen für peroral bzw. parenteral applizierbare Antibiotika abhängig.

Nach Möglichkeit ist bei entsprechenden Voraussetzungen eine perorale Applikationsform zu bevorzugen [248-251].

Tab.7.4: Indikationen zur initial parenteralen antibakteriellen Therapie

• Früh- und Neugeborene, Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten
• Verdacht auf Urosepsis
• Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsverweigerung
• Erbrechen, Durchfall
• Non-Compliance
• Pyelonephritis bei hochgradiger Harntransportstörung, bei Pyonephrose
• Nierenabszess, Nierenkarbunkel, xanthogranulomatöse Nephritis

Besteht die Indikation zu einer stationären Aufnahme des Kindes, so ist die Initiierung einer parenteralen antibakteriellen Behandlung angemessen.

7.4 Antibakterielle Therapiekonzepte bei Pyelonephritis

7.4.1 Einfluss des Therapiebeginns auf die Ausbildung pyelonephritischer Parenchymdefekte

Eine frühzeitige antibakterielle Therapie bei Pyelonephritis ist eine wirksame Maßnahme zur Verhinderung pyelonephritischer Narben. Tierexperimentelle und klinische Daten sprechen dafür, dass eine Therapieverzögerung über mehr als 48-72 Stunden das Risiko einer

irreversiblen Parenchymschädigung erhöht [66, 77, 78, 252-255].

Eine italienische Arbeitsgruppe publizierte im Jahre 2008 die Ergebnisse einer prospektiven Studie, die dies zu widerlegen scheint [256]. Sie verfolgte Patienten, die im Alter von 1 Monat bis Ende des 7. Lebensjahres eine im DMSA-Scan szintigraphisch nachgewiesene Nierenparenchymbeteiligung im Sinne ihrer ersten akuten Pyelonephritis gezeigt und 12 Monate später einen erneuten DMSA-Scan mit der Frage nach persistierenden Nierennarben erhalten hatten. In 30% der Fälle wurden persistierende Nierennarben gefunden. Die Häufigkeit von Nierennarben war überraschenderweise nicht abhängig vom Grad der Therapieverzögerung (Therapiebeginn < 1 Tag bis > 5 Tage nach Einsetzen von Fieber). Die Schlussfolgerung der Autoren, dass der Zeitpunkt des Therapiebeginns bei fieberhafter HWI keinen Einfluss auf die Entstehung persistierender Nierennarben hat, muss jedoch relativiert werden:

Doganis et al. fanden bei Kindern mit fieberhafter HWI bei 41 % der Kinder, die innerhalb von 24 Stunden behandelt wurden und bei 75 % der Kinder mit Therapieverzögerung um mehr als 4 Tage akute Perfusionsdefekte im DMSA-Scan [78]. In 51 % all dieser Fälle entwickelten sich daraus persistierende Nierennarben, die in einem zweiten DMSA-Scan nach 6,5 Monaten (Median) nachgewiesen wurden. Diese Entwicklung persistierender Narben war jedoch unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Man darf daraus schließen, dass bei fieberhaften HWI die Ausprägung des Vollbildes einer Pyelonephritis mit Perfusionsdefekten im DMSA-Scan in einem Teil der Fälle verhindert werden kann. Jede Verzögerung der Therapie führt also durchaus zu einem erhöhten Risiko für akute Parenchymdefekte. Wenn aber eine Pyelonephritis im DMSA-Scan erst einmal nachweisbar wird, scheint der Zeitpunkt des Therapiebeginns für die Entwicklung persistierender Narben nicht mehr maßgeblich zu sein.

Daten von 148 Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren (Median 2,4 Monate) mit erster Episode einer fieberhaften HWI sprechen ebenfalls dafür [257]. In der initialen DMSA-Szintigraphie während der Akutphase der Infektion fanden sich bei 76 der 148 Kinder Parenchymläsionen. 6-12 Monate später wurde die DMSA-Szintigraphie bei diesen Kindern wiederholt. In 34 Fällen wurden nun definitiv Nierennarben nachgewiesen, während sich die initialen Veränderungen bei den übrigen betroffenen Kindern wieder zurückgebildet hatten. Vorhandensein und Schweregrad eines VUR im obligatorischen MCU, Höhe des Procalcitoninwertes und absolute Neutrophilenzahl im Blutbild waren mit der Entwicklung von Nierennarben assoziiert. Eine Fieberdauer von mehr als 72 Stunden vor Therapiebeginn erwies sich jedoch statistisch in der multiplen Regressionsanalyse als der einzige unab-

hängige Einflussfaktor, der einen signifikanten Vorhersagewert für die Entwicklung irreversibler Narben in der zweiten DMSA-Szintigraphie besaß ($p=0.005$).

Eine iranische Studie zeigt ebenfalls die Bedeutung des Zeitfaktors bei der Entwicklung pyelonephritischer Schäden [252]: In die prospektive Studie wurden 119 Kinder (93 Mädchen, 26 Jungen) im mittleren Alter von ca. 2 8/12 Jahren mit erster fieberhafter HWI eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren unter anderem strukturelle Harntraktanomalien und vorangegangene HWI. Als „*therapeutic delay time*“ (TDT) wurde die Zeit vom Beginn des Fiebers bis zum Therapiebeginn gewertet. Die „*therapeutic response time*“ (TRT) wurde definiert als die Zahl der Stunden vom Beginn der Therapie bis hin zur Entfieberung (Temp. $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$). Alle Patienten erhielten innerhalb der ersten Woche ihres stationären Aufenthaltes einen DMSA-Scan. Die mittlere TDT betrug 74,1 Stunden (Range 6-240 Stunden!), die mittlere TRT 39,6 Stunden. In der Multi-Varianzanalyse erwiesen sich eine TDT ≥ 48 Stunden und eine TRT ≥ 24 Stunden als prädiktive unabhängige Variablen für akute DMSA-Veränderungen. In dieser Studie waren TDT und TRT doppelt so hoch wie in einer kürzlich publizierten westeuropäischen Studie mit vergleichbarer Fragestellung [254], was die Autoren in erster Linie auf die unterschiedlichen soziokulturellen Verhältnisse und die schlechteren Bedingungen der gesundheitlichen Versorgung in ihrem Land zurückführen.

7.4.2 Pyelonephritis bei Neugeborenen und Säuglingen ≤ 3 Monate

7.4.2.1 Bevorzugte Applikationsform

Bei neonataler Pyelonephritis ist eine initiale parenterale antibakterielle Therapie nicht zuletzt wegen der hohen Inzidenz einer Bakteriämie bzw. Urosepsis in dieser Altersstufe angezeigt [258, 259]. Neugeborene und Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten bedürfen grundsätzlich der stationären Aufnahme zur Einleitung einer parenteralen antibakteriellen Therapie [145, 146].

7.4.2.2 Geeignete Antibiotika

Die Kombinationsbehandlung mit Ampicillin und einem Aminoglykosid (Tobramycin, Gentamicin) oder mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 bringt in dieser Altersstufe eine große therapeutische Treffsicherheit. Ein wichtiges Argument für Ampicillin in der Kombinationstherapie ist die therapeutische Lücke für *Enterococcus faecalis* des jeweiligen Kombinationspartners, die durch Ampicillin geschlossen wird. Enterokokken sind bei Säuglingen deutlich häufiger anzutreffen als in der übrigen Kindheit. Ihr Anteil beträgt bis zu 20% aller Erreger bei Jungen und bis zu 15% bei Mädchen im frühen Säuglingsalter [25, 233].

7.4.2.3 Therapiedauer

Für Säuglinge in den ersten drei Lebensmonaten wird im Allgemeinen eine intravenöse antibakterielle Breitspektrum-Therapie für mindestens 3 Tage, gefolgt von einer oralen Behandlung gemäß Antibiotogramm bei einer Gesamt-Therapiedauer von 7-14 Tagen, empfohlen. Die Dosierung sollte den Empfehlungen der DGPI folgen ([260]).

Für die optimale Dauer der initialen parenteralen Therapie existieren keine ausreichend evidenten Daten. Ein Unsicherheitsfaktor kann im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter die Bioverfügbarkeit des Antibiotikums bei oraler Applikation sein [261].

Eine amerikanische Studie zeigte einen Trend zur kürzeren intravenösen antibakteriellen Therapie (< 4 Tage) bei Säuglingen < 60 Tagen in einer Erfassung der Therapiedauer in 41 Kliniken. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der intravenösen Therapiedauer und der Wiedervorstellungsrate infolge eines Rezidivs erkennen [262].

In einer retrospektiven Studie für Säuglinge unter 6 Monaten ließ sich zeigen, dass bei einer durchschnittlichen parenteralen Therapiedauer von ≤ 3 Tagen, gefolgt von oraler Behandlung, kein häufigeres Therapieversagen auftrat als bei einer initialen intravenösen Therapiedauer ≥ 4 Tagen [263].

Eine Multicenter-Studie an 11 amerikanischen Kinderkrankenhäusern erfasste 115 Säuglinge < 60 Lebenstagen mit bakteriämischer Harnwegsinfektion. Differenziert wurde zwischen einer „langen“ parenteralen Therapie (> 7 Tage) und einer „kurzen“ parenteralen Therapie (≤ 7 Tage). Es bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied in der Wiederaufnahme-Rate bzw. der Rezidivrate [264].

Tab.7.5: *Vorschlag zur kalkulierten Therapie der Pyelonephritis im Neugeborenen- und Säuglingsalter ≤ 3 Monaten*

Vorschlag zur kalkulierten Therapie ¹	Applikation	Gesamte Therapiedauer
Aminoglykosid ² + Ampicillin oder Cephalosporin der Gruppe 3 ³ + Ampicillin	parenteral bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie gemäß Antibiotogramm	mindestens 7–14 Tage

¹ Die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird unter anderem wegen der häufigeren Enterokokken-Infektionen im frühen Säuglingsalter empfohlen.

² z.B. Tobramycin oder Gentamicin. Die Therapie mit einem Aminoglykosid sollte möglichst nicht länger als drei bis fünf Tage lang durchgeführt und nach Erhalt des Antibiotogramms ggfs. durch ein anderes, geeignetes Antibiotikum abgelöst werden.

³ z.B. Ceftriaxon, Cefotaxim oder Ceftazidim. Gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* ist allenfalls Ceftazidim wirksam

7.4.2.4 Supportive Maßnahmen

Die Deckung des Flüssigkeitsbedarfs sollte bei stationärer Behandlung im Falle eines drohenden Volumendefizits mittels Infusion geeigneter Elektrolytlösungen sichergestellt werden.

Eine konnatale obstruktive Uropathie erfordert unter Umständen eine passagere perkutane oder transurethrale Harnableitung.

Insbesondere im Zusammenhang mit obstruktiven Uropathien kann sich bei Säuglingen vor allem in den ersten 3 Lebensmonaten das Bild eines transienten sekundären Pseudohypoaldosteronismus mit Salzverlust, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose entwickeln. In diesen Fällen ist eine Volumensubstitution mit isotoner Infusionslösung (z.B. 0,9%iger isotonischer NaCl-Lösung) notwendig, um nicht nur das Volumendefizit, sondern auch die Elektrolytverschiebung und die metabolische Azidose auszugleichen [227].

Empfehlung 7.5.: Bei Säuglingen ≤ 3 Monaten soll initial eine parenterale antibakterielle Therapie mindestens bis zum Erhalt des Antibiotogramms erfolgen. Sie kann nach Entfieberung resistenzgerecht auf eine perorale Gabe umgestellt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.6.: Die antibakterielle Gesamt-Therapiedauer einer Harnwegsinfektion sollte bei Säuglingen ≤ 3 Monaten unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs mindestens 7-14 Tage betragen.

Starker Konsens

7.4.3 Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monate und bei Kindern

7.4.3.1 Bevorzugte Applikationsform

Bei schwerkrankem Kind, Verdacht auf Urosepsis oder fehlender Gewährleistung einer adäquaten oralen Therapie (z.B. bei Erbrechen oder Diarrhoe) soll initial eine parenterale antibakterielle Therapie erfolgen. Sie kann in der Regel nach 3-4 Tagen bzw. nach zwei fieberfreien Tagen auf eine orale Medikation umgestellt werden.

Bei unkomplizierter Pyelonephritis jenseits des frühen Säuglingsalters gleicht die Inzidenz von Parenchymnarben in der DMSA-Szintigraphie nach dreitägiger antibakterieller intravenöser Therapie und anschließender 5-tägiger oraler Behandlung der Inzidenz nach 8-tägiger intravenöser Behandlung [265].

Bei unkomplizierter Pyelonephritis ist die ausschließliche orale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 (z.B. Cefixim) oder Amoxicillin/Clavulansäure der üblichen 2-4-tägigen intravenösen Therapie mit nachfolgender oraler Behandlung ebenbürtig [248-251].

Die Entscheidung über die Applikationsform ist dem behandelnden Arzt nach praktischen Erwägungen überlassen. Elterliche Compliance, Notwendigkeit einer stationären Behandlung und organisatorische Gegebenheiten spielen bei der Entscheidungsfindung eine Rolle. Der Ausschluss einer komplizierten HWI, eine angemessene Überwachung, medizinische Betreuung und gegebenenfalls rasche Umstellung einer Therapie müssen gewährleistet sein [266]. Eine parenterale Behandlung ist bei septischem Krankheitsbild und dann, wenn eine zuverlässige orale Aufnahme nicht möglich ist, einzuleiten.

7.4.3.2 Geeignete Antibiotika

Zur kalkulierten Therapieeinleitung geeignete Antiinfektiva bei unkomplizierter Pyelonephritis sind in der Tabelle aufgeführt. Erfolgt die Initialtherapie intravenös, so kann nach Erhalt des Antibiotogramms die orale Behandlung entsprechend der Sensibilität des Keims fortgeführt werden.

Im Säuglingsalter ist die relativ hohe Inzidenz von *Enterococcus faecalis* zu berücksichtigen, die gegenüber Cephalosporinen eine natürliche Resistenz aufweisen.

7.4.3.3 Indikationen zur stationären Behandlung

Eine angemessene Überwachung, medizinische Betreuung und gegebenenfalls Umstellung einer Therapie gemäß Antibiotogramm müssen bei der Behandlung einer Pyelonephritis gewährleistet sein [266]. Wird die Entscheidung zur ambulanten Behandlung gefällt, so sollte sonographisch eine relevante Harntransportstörung, Nierenfehlbildung und Urolithiasis ausgeschlossen worden sein.

Eine Klinikseinweisung ist dann notwendig, wenn das Kind schwerkrank oder dehydriert ist, wenn eine Non-Compliance zu befürchten ist oder wenn trotz resistenzgerechter Therapie anhaltendes Fieber über mehr als 72 Stunden besteht [145, 146] (Tab.).

Tab.7.6: Indikationen zur stationären Behandlung bei Säuglingen und Kleinkindern

• Schwere Krankheitssymptome (Sepsis, Dehydratation, Erbrechen/Diarrhoe)
• Zweifel über das Vorliegen einer komplizierten Pyelonephritis
• Zweifel über Compliance und angemessene häusliche Betreuung während der Erkrankung
• Über mehr als 3 Tage persistierendes Fieber trotz resistenzgerechter Therapie

7.4.3.4 Therapiedauer

Eine Therapiedauer von 7(-10) Tagen ist bei unkompliziertem Verlauf ausreichend. Sollte es zu einer eindeutigen klinischen Verbesserung (z.B. Entfieberung, Verschwinden der Krankheitssymptome, deutlichem Rückgang der Inflamationsparameter) unter der initialen kalkulierten antibakteriellen Therapie gekommen sein, so kann auch im Falle einer

Erregerresistenz und Notwendigkeit der Therapieumstellung bereits der erste Behandlungstag als Ausgangspunkt für die Therapiedauer betrachtet werden.

Angesichts der aktuellen Studienlage fasst die Leitlinienkommission der AAP ihre Empfehlung für die Dauer der Therapie bei Kindern zwischen 2 Monaten und 2 Jahren mit 7 – 14 Tagen recht weit; die britischen NICE-Guidelines und eine aktuelle italienische Leitlinie legten sich demgegenüber auf 10 Tage fest [145-147, 156]. Auch für Säuglinge unter 2-3 Monaten wird im Allgemeinen eine intravenöse antibakterielle Breitspektrum-Therapie für mindestens 3 Tage, gefolgt von einer oralen Behandlung gemäß Antibiogramm bei einer Gesamt-Therapiedauer von 7-14 Tagen, empfohlen. In einer retrospektiven Studie für Säuglinge unter 6 Monaten ließ sich kürzlich zeigen, dass bei einer durchschnittlichen parenteralen Therapiedauer von ≤ 3 Tagen, gefolgt von oraler Behandlung, kein häufigeres Therapieversagen auftrat als bei einer initialen intravenösen Therapiedauer ≥ 4 Tagen [263].

Tab.7.7: Vorschlag zur kalkulierten antibakteriellen Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und Kindern

Therapievorschlag	Applikation	Gesamte Therapiedauer
Cephalosporin Gruppe 3 oder Amoxicillin/Clavulansäure	peroral	7 (– 10) Tage
Aminoglycosid + Ampicillin oder Ampicillin/Sulbactam oder Cephalosporin Gruppe 3	initial parenteral, anschließend perorale Therapie nach Vorliegen des Antibigramms	7 (– 10) Tage

7.4.3.5 Supportive Maßnahmen

Eine altersentsprechend normale Flüssigkeitszufuhr ist zu gewährleisten. Die Deckung des Flüssigkeitsbedarfs sollte bei stationärer Behandlung im Falle eines drohenden Volumendefizits mittels Infusion geeigneter Elektrolytlösungen sichergestellt werden (z.B. bei unzureichender oraler Flüssigkeitsaufnahme, Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratationszeichen).

Zur Frage, ob eine forcierte Diurese den Heilungsverlauf beschleunigt oder die Ausbildung pyelonephritischer Parenchymdefekte verhindert, existieren lediglich wenige tierexperimentelle Studien [267-270]. Sie sprechen dafür, dass eine Reduktion der interstitiellen Osmolalität des Nierenmarks die Mobilität und Phagozytosefähigkeit der

Leukozyten steigert. Mangels klinischer Studien ist eine evidenzbasierte Empfehlung einer verstärkten Diureseförderung bei Pyelonephritis jedoch nicht möglich [271].

Empfehlung 7.7.: Bei Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und Kindern kann initial eine perorale antibakterielle Therapie durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.8.: Die antibakterielle Gesamt-Therapiedauer einer Pyelonephritis sollte bei Säuglingen > 3 Monaten sowie bei Kindern etwa 7 Tage betragen.

Starker Konsens

7.4.4 Komplizierte Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und bei Kindern

Eine parenterale antibakterielle Therapie ist bei komplizierter Pyelonephritis der oralen Therapie in der Regel vorzuziehen. Bei komplizierten HWI muss häufiger mit Non-*E. coli* – Keimen wie *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und im frühen Säuglingsalter mit Enterokokken gerechnet werden.

7.4.4.1 Geeignete Antibiotika

Insbesondere bei einer komplizierten Pyelonephritis sind zur Festlegung der kalkulierten Therapie mikrobiologische Vorbefunde und Risikofaktoren zu berücksichtigen, welche die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit multiresistenten Erregern (z.B. ESBL, MRGN) erhöhen. Risikofaktoren sind z.B. vorangegangene antibakterielle Therapien und nosokomiale Infektionen. Der Einsatz eines Carbapenems kann in diesen Fällen bereits bei Einleitung der empirischen Therapie erwogen werden.

Zur peroralen Therapie ist Ciprofloxacin für komplizierte Pyelonephritiden ab dem 2. Lebensjahr zugelassen. Der Einsatz von Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin) sollte jedoch auf Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistente gramnegative Keime beschränkt werden, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist.

7.4.4.2 Supportive Maßnahmen

Bei hochgradigen obstruktiven Uropathien ist im Falle eines Therapieversagens (z.B. bei Pyonephrose auf dem Boden eines obstruktiven Megaureters) unter Umständen eine passagere perkutane Harnableitung oder die transurethrale Implantation eines ureteralen Doppel-J-Katheters erforderlich. Bei anatomischer oder funktioneller infravesikaler Obstruktion (z.B. bei neurogener Blasenentleerungsstörung) kann eine passagere Entlastung der Harnblase durch einen transurethralen Verweilkatheter, bei perspektivisch längerfristig geplanter Harnableitung auch eine suprapubische Zystostomie sinnvoll sein.

Bei organischen „Infektsteinen“ (Magnesium-Ammonium-Sulfat), stellt die Ansäuerung des Urins, z. B. mit L-Methionin, eine supportive Maßnahme dar. Ureaseproduzierende Bakterienstämme wie *Proteus mirabilis* erzeugen durch enzymatische Harnstoffspaltung einen alkalischen Urin-pH, in dem sie günstige Wachstumsbedingungen vorfinden und in dem es zur Ausfällung organischer Substanzen kommt.

7.4.4.3 Therapiedauer

Bei komplizierter Pyelonephritis wird eine Behandlungsdauer von 10-14 Tagen empfohlen, an welche sich unter Umständen eine antibakterielle Infektionsprophylaxe anschließt, wenn ein erheblich erhöhtes Risiko für ein Pyelonephritis-Rezidiv besteht, das (noch) nicht behoben ist (z.B. hochgradig dilatierender VUR oder hochgradig obstruktiver Megaureter).

Tab.7.8: Kalkulierte antibakterielle Therapie der komplizierten Pyelonephritis bei Säuglingen > 3 Monaten und Kindern

Therapievorschlag ^{1,2}	Applikation	Gesamte Therapiedauer
Aminoglykosid + Ampicillin oder Piperacillin/Tazobactam ³ oder Cephalosporin Gruppe 3 + Ampicillin	parenteral bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie nach Antibiotogramm	10 (-14) Tage

¹ die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird u.a. wegen der häufigeren Enterococcus faecalis-Infektionen bei komplizierten Pyelonephritiden empfohlen

² insbesondere bei der komplizierten Pyelonephritis sind bei der Festlegung der kalkulierten Therapie mikrobiologische Vorbefunde und Risikofaktoren zu berücksichtigen, welche die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit multiresistenten Erregern (z.B. ESBL, MRGN) erhöhen. Sie werden u.U. durch die genannten Kombinationen nicht erfasst. Risikofaktoren sind z.B. vorangegangene antibakterielle Therapien und nosokomiale Infektionen. Der Einsatz eines Carbapenems muss in diesen Fällen bei der empirischen Therapie abgewogen werden

³ Anwendungsbeschränkung bei Kindern < 2 Jahren

Empfehlung 7.9.: Bei komplizierter Pyelonephritis sollte initial eine parenterale antibakterielle Therapie erfolgen.

Starker Konsens

7.5 Therapie der Pyelonephritis mit multiresistenten Erregern

Bei komplizierten und vor allem nosokomial erworbenen Pyelonephritiden finden sich wesentlich häufiger multiresistente Bakterien als bei unkomplizierten HWI.

Die häufigsten HWI mit ESBL-Bildnern werden durch *E.coli* oder *Klebsiella pneumoniae* verursacht. Erweist sich nach Erhalt des Antibiotogramms der Erreger der Pyelonephritis als resistent gegenüber der eingeleiteten antibakteriellen Therapie, so ist eine

Therapieumstellung gemäß Antibiogramm angebracht. Allerdings lässt sich auch bereits unter diskordanter empirischer Therapie bei einem Großteil der betroffenen Kinder eine klinische Besserung bzw. Entfieberung beobachten [272].

Im Falle multiresistenter gramnegativer Bakterien (MRGN) stehen verschiedene Reserve-Antibiotika zur Verfügung (/siehe Tab.7.9) [273, 274]. Im Kindesalter haben sich Carbapeneme bei HWI mit MRGN bewährt. In ausgewählten Fällen (erhöhtes Risiko für MRGN, schwerer Krankheitsverlauf) kann der Einsatz eines Carbapenems bereits bei Einleitung der empirischen Therapie erwogen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem multiresistenten Keim gerechnet werden muss [275]. Angesichts einer globalen Zunahme Carbapenem-resistenter Enterobakterien ist jedoch die Indikation für Carbapeneme zur empirischen Therapie streng zu stellen [276, 277]. Zusätzlich kann sich hieraus die Notwendigkeit anderer wirksamer Therapieoptionen ergeben.

HWI durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) werden bei Kindern zunehmend häufig beobachtet [278]. Der Anteil an Carbapenemase-Bildnern stieg bei Kindern in den USA unter Enterobakterien allein in der Zeit von 1999/2000 bis 2010/2011 von 0% auf 0,47%, unter *Pseudomonas*-Isolaten in der Zeit von 1999 bis 2012 von 9,4% auf 20% und unter *Acinetobacter baumannii*-Isolaten im gleichen Zeitraum von 0,6% auf 6,1% an [279].

Neuere β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitoren (BLBLI) wie Ceftazidim-Avibactam sind zur Therapie einer Pyelonephritis mit Carbapenemase-Bildnern im Kindesalter geeignet [278, 280-283] (siehe Tab.7.9). Für Ceftolozan-Tazobactam existieren bereits Studien zur Dosisfindung im Kindesalter [280, 281]; eine Zulassung für diese Altersgruppe liegt jedoch bislang nicht vor.

Insbesondere im Falle einer komplizierten Pyelonephritis mit multiresistenten Erregern ist ein konsequentes „Antibiotic Stewardship“ (ABS) zu fordern. Zu den Elementen eines ABS zählen neben der Fortbildung zum ABS-beauftragten Arzt bzw. zum ABS-Experten rationale Therapiestandards für eine empirische wie eine gezielte antiinfektive Therapie, die in Dauer und Breite der Wirksamkeit, dem klinischen Bild wie den Ergebnissen einer indizierten Diagnostik gerecht wird. Integrativer Bestandteil ist ein interdisziplinärer Ansatz, der idealerweise die Kontaktaufnahme und Beratung mit Mikrobiologen und/oder Infektiologie sowie infektiologisch orientierten Apothekern beinhalten sollte.

Tab.7.9: Auswahl von parenteralen Reserve-Antibiotika für die komplizierte Pyelonephritis, insbesondere mit multiresistenten Erregern (*Dosierungsangaben, Ausführungen zum Wirkmechanismus und Anwendungsempfehlungen laut Fachinformation*)

Substanz	Dosierung im Kindesalter bei normaler Nierenfunktion	Wirkmechanismus	Bemerkungen zur Anwendung im Kindesalter
1. Beta-Laktam-Antibiotika + Beta-Laktamase-Inhibitor (BLBLI)			
Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®)	<p><u>Bei GFR ≥ 50 ml/min $\times 1,73$ qm^1:</u></p> <p>Kinder > 6 Monate -18 LJ.: 50 mg/kg/ 12,5 mg/kgKG bis maximal 2 g/ 0,5 g alle 8 Stunden iv.</p> <p>Säuglinge 3-6 Monate: 40 mg/kg/ 10 mg/kg alle 8 Stunden iv.</p>	Ceftazidim ist ein bekanntes 3. Generations-Cephalosporin mit potenzieller Wirksamkeit gegenüber <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Avibactam ist ein neuerer und sehr potenter Beta-Laktamase-Inhibitor, der viele Beta-Laktamasen einschließlich ESBL, AmpC, KPC und OXA-48 Carbapenemases hemmt. Gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen (z.B. NDM, VIM) ist diese Substanz-kombination nicht wirksam.	Für Säuglinge > 3 Monate und Kinder zugelassen
Ceftolozan-Tazobactam (Zerbaxa®)		Ceftolozan, ein neueres Cephalosporin, besitzt in vitro eine etwa achtfach erhöhte Aktivität gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> im Vergleich zu Ceftazidim. Tazobactam ist ein länger gebräuchlicher Beta-Laktamase-Inhibitor, der die häufigsten Beta-Laktamasen hemmen kann (z.B. CTX-M, SHV und TEM). Am ehesten kann diese Kombination bei multiresistenten <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektionen indiziert sein.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
2. Carbapeneme			
Meropenem (Meronem®)	Säuglinge ≥ 3 Monate und Kinder: 20 mg/kgKG alle 8 Stunden iv. (max. 6g/d) ab 50 kgKG: 3x2000mg	Meropenem wirkt bakterizid, indem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP) die Zellwandsynthese bei vielen gramnegativen und einigen grampositiven Bakterien hemmt.	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 3 Monaten wurde nicht untersucht und eine optimale Dosierung wurde nicht ermittelt. Es liegen jedoch begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, die auf eine Dosierung von 20 mg/kg alle 8 Stunden als angemessene Behandlung hindeuten
Imipenem-Cilastatin (Zienam®)	Kinder / Jugendliche ≥ 1 LJ: 15/15 -25/25 mg/kgKG alle 6 Stunden iv. ²	Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an PBP	Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für Kinder unter 1 Jahr empfehlen zu können.

		Cilastatin(-Natrium) ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem. Im Unterschied zu Meropenem besitzt Imipenem/Cilastatin eine ausreichende Wirksamkeit gegenüber <i>E. faecalis</i> .	
Ertapenem (Invanz®)	Säuglinge, Kleinkinder und Kinder ≥ 3 Monate bis 12 LJ: 15 mg/kg KG zweimal täglich iv. (maximal 1 g/Tag)	Ertapenem hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an PBP. Es besitzt keine Wirksamkeit gegenüber <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und gilt gegenüber den anderen hier aufgeführten Carbapenemen als schwächer wirksam.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Kindern unter 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
3. Siderophor-Cephalosporin			
Cefiderocol (Fetroja®)		Cefiderocol ist ein <i>Siderophor-Cephalosporin</i> mit Wirkung gegen Carbapenem-resistente und multiresistente gram-negative Bakterien einschließlich ESBL- und Carbapenemase-Bildner. Neben seiner passiven Diffusion durch die Porinkanäle der äußeren Membran besitzt Cefiderocol die Fähigkeit, sich über seine Siderophor-Seitenkette an extrazelluläres freies Eisen zu binden, was einen aktiven Transport über Siderophor-Aufnahmesysteme in den periplasmatischen Raum von gramnegativen Bakterien ermöglicht. Anschließend bindet Cefiderocol an PBP und hemmt die Peptidoglykanythese in der bakteriellen Zellwand, was zur Lyse und zum Tod der Zelle führt.	Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Zulassung für das Kindesalter wird angestrebt
4. Sonstige (auf die bakterielle Zellwand wirkende) Antiinfektiva			
Fosfomycin (Infectofofos®)	Frühgeborene (Alter < 40 Wochen) 100 mg/kgKG in 2 Teildosen iv. Neugeborene (Alter 40 – 44 Wochen) 200 mg/kg KG in 3 Teildosen iv. Säuglinge im Alter von 1 – 12 Monaten (bis zu 10 kg	Fosfomycin übt eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Krankheitserreger aus, indem es die enzymatische Synthese der Bakterienzellwand verhindert. Fosfomycin hemmt die erste Stufe der	Für Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit komplizierter HWI zugelassen, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen

	KG) 200-300 mg/kgKG in 3 Teildosen iv. Säuglinge und Kinder im Alter von 1 ≤ 12 Jahren (10 ≤ 40 kg KG) 200-400 mg/kgKG in 3-4 Teildosen iv.	intrazellulären bakteriellen Zellwandsynthese, indem es die Peptidoglykan-synthese blockiert. (In den Indikationen und der Pharmakodynamik unterscheidet sich das parenteral zu applizierende Fosfomycin grundlegend von dem ausschließlich oral zu verabreichenden Fosfomycin-Trometamol.)	antibakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird.
5. Fluorchinolone („Gyrasehemmer“)			
Ciprofloxacin (Ciprobay®)	6 -10 mg/kgKG 3x täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg iv.	Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNA benötigt. Der große Vorteil dieser Substanz ist die Möglichkeit einer oralen Applikation bei sehr guter oraler Bioverfügbarkeit.	Eine Behandlung von HWI mit Ciprofloxacin kann in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen, und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests beruhen. An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren teil.

¹ Dosierungen bei GFR < 50 ml/min. x 1,73 qm siehe Fachinformation

² Die Dosierungsangabe nach dem Querstrich bezieht sich jeweils auf den Cilastin-Anteil

7.6 Antibakterielles Therapiekonzept bei Urosepsis

Bei nachgewiesener oder klinisch vermuteter HWI, die mit den definierten Zeichen eines „SIRS“ (systemic inflammatory response syndrome) einhergehen, wird von einer Urosepsis gesprochen [284]. Im Falle des akuten Versagens mindestens eines Organs liegt definitionsgemäß eine schwere Sepsis vor.

Die Kooperation zwischen Kindernephrologie, Infektiologie, pädiatrischer Intensivmedizin, Mikrobiologie und Kinderurologie ist für die angemessene Therapiestrategie wünschenswert. Nach stationärer Aufnahme ist in Abhängigkeit vom klinischen Zustand die Weiterleitung auf die Kinder-Intensivstation zu erwägen.

Die häufige Assoziation einer Urosepsis mit Harntransportstörungen verlangt eine rasche sonographische Abklärung. Im Kindesalter sind angeborene Harnwegsobstruktionen (z.B. Urethralklappen, Megaureteren) ein wichtiger Risikofaktor. Erworbene Harnabflussbehinderungen, wie sie bei Uretersteinen, Tumoren oder Prostataerkrankungen

im Erwachsenenalter auftreten können und dort bei 80% aller Urosepsis-Fälle zu finden sind, spielen dagegen bei Kindern kaum eine Rolle.

Nach Gewinnung von Blutkulturen und Urin für die bakteriologische Diagnostik muss die intravenöse (oder intraossäre) antibakterielle Behandlung unmittelbar nach klinischer Diagnosestellung eingeleitet werden. Für die ambulant erworbene Urosepsis eignet sich eine empirische Therapie mit parenteralen Cephalosporinen der Gruppe 3 oder Piperacillin/Tazobactam. Bei nosokomial erworbener Urosepsis (z.B. nach operativen Eingriffen am Harntrakt) sollte ein Pseudomonas-wirksames Cephalosporin der Gruppe 3 (z.B. Ceftazidim) oder Piperacillin/Tazobactam mit Aminoglykosiden oder ein Carbapenem zum Einsatz kommen [285, 286].

Bei hochgradiger obstruktiver Uropathie ist zur Fokussanierung unter Umständen eine passagere Harnableitung erforderlich.

7.7 Therapie bei unkomplizierter Zystitis im Kindes- und Jugendalter

Im Falle von relevanten dysurischen Beschwerden sollte nach Uringewinnung für die Urinkultur eine kalkulierte antibakterielle Therapie mit einem der in Tab. aufgeführten Antiinfektiva unmittelbar eingeleitet werden.

Falls die Symptome der Zystitis kaum beeinträchtigend sind, kann bis zum Erhalt des mikrobiologischen Befundes zunächst eine rein symptomatische Behandlung erfolgen. Die antibakterielle Therapie erfolgt dann direkt resistenzgerecht.

7.7.1 Geeignete Antibiotika

Antiinfektiva, die hohe Urinkonzentrationen erreichen, sind für die Behandlung der Zystitis besonders gut geeignet (Tab.). Prinzipiell sollten zur kalkulierten Therapie einer unkomplizierten Zystitis im Kindes- und Jugendalter hochwirksame Reserveantibiotika (z.B. Ciprofloxacin, Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3) nicht eingesetzt werden.

Tab.7.9: Antiinfektiva zur Therapie der unkomplizierten Zystitis im Kindes- und Jugendalter

Antiinfektivum	Bemerkungen
Nitrofurantoin	Im Erwachsenenalter zählt es heute wieder zu den Mitteln der ersten Wahl für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen [16]. In einer kürzlichen Metaanalyse erwies sich Nitrofurantoin bei Kurzzeitanwendung als gut verträglich [287]. In der Fachinformation wird der Einsatz von Nitrofurantoin folgendermaßen eingeschränkt: „Nitrofurantoin darf nur verabreicht werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind“ ¹ . Nitrofurantoin soll bei einer GFR < 45 ml/minx1.73 qm nicht eingesetzt werden.

Fosfomycin	ist in Deutschland erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen und wird als einmalige Einzeldosis eingenommen.
Trimethoprim <i>oder</i> Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Der Sulfonamidanteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen ist in der Regel verzichtbar.
Nitroxolin	
Amoxicillin/Clavulansäure	Bevorzugt 7:1- Formulierung; Aufteilung der Tagesdosis auf 2 Gaben
Oral-Cephalosporine (z.B. Cefaclor, Cefalexin, Cefpodoximproxetil, Cefixim)	Sie sollten bei unkomplizierter Zystitis möglichst <u>nicht</u> zum Einsatz kommen, um Resistenzen (insbesondere der Entwicklung von ESBL-Bildnern) vorzubeugen

¹ Rote Liste 2020, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland [288]

7.7.2 Supportive Maßnahmen

Durch großzügige Hydratation und häufige Miktionen kann die Keimelimination beschleunigt werden.

Bei Algurie kann eine analgetische Therapie Linderung verschaffen. Blasen-Tenesmen und ausgeprägte Drangsymptomatik und Dranginkontinenz können durch den Einsatz eines Antimuskarinergikums (z.B. Propiverinhydrochlorid) abgemindert werden.

7.7.3 Therapiedauer

Tran et al. verglichen anhand von 22 publizierten randomisierten kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren die Effektivität einer Therapiedauer von 4 und weniger Tagen mit einer Therapiedauer von 5 und mehr Tagen. Die Therapiedauer von 3 Tagen erwies sich bei Verwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol ebenso wirksam wie die längere Therapie [289]. Michael et al. konnten in einer Literaturübersicht von 10 Studien bei Kindern zwischen 3 Monaten und 18 Jahren zeigen, dass eine Therapiedauer von 2-4 Tagen ebenso effektiv wie eine Behandlungsdauer von 7-14 Tagen war. Erfolgskriterium war die Häufigkeit positiver Urinkulturen nach Therapieende [290, 291].

Entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolges ist der klinische Verlauf und das Erreichen der Beschwerdefreiheit.

Empfehlung 7.10.: Die Gesamt-Therapiedauer bei unkomplizierter Zystitis sollte in der Regel 3–5 Tage betragen (s.Tab.24).

Starker Konsens

7.7.4 Nicht-antibakterielle Therapie der Zystitis bei jugendlichen Mädchen

Nicht zuletzt wegen der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika gibt es zunehmende Bestrebungen zur Etablierung nicht- antibakterieller Therapiemöglichkeiten. Zu diesen gehören unter vielen anderen Phytotherapeutika und eine symptomatische Therapie mit Antiphlogistika [292-299].

Phytotherapeutika: In einer doppelblinden, randomisierten multizentrischen Studie wurde bei Frauen der Einfluss eines Phytotherapeutikums (Tausendgüldenkraut, Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter) mit Fosfomycin-Trometamol zur Therapie der unkomplizierten Zystitis verglichen. 16,5% der Patienten in der Phytotherapie-Gruppe benötigten im Verlauf der Studie eine zusätzliche Therapie mit Antibiotika; in der Fosfomycin-Gruppe musste das Antibiotikum in 10,2% gewechselt werden. Das Phytotherapeutikum erwies sich gegenüber Fosfomycin als nicht unterlegen. Allerdings kam es unter Verwendung des Phytotherapeutikums zu 5 Pyelonephritis-Episoden im Vergleich zu einer einzigen unter Fosfomycin [293].

Symptomatische Therapie mit Antiphlogistika: Ähnliche Beobachtungen ließen sich unter Verwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika als Alternative zur antibakteriellen Therapie machen [300]. Unter Behandlung mit Diclofenac oder Ibuprofen kam es in einer Vielzahl der Fälle zu einer Verbesserung der Symptome, die im Vergleich zur antibakteriellen Therapie allerdings länger anhielten. Die Zahl von unter Therapie entstehenden Pyelonephritiden war höher als in der antibakteriell behandelten Vergleichsgruppe [295-298]. Aufgrund der Unsicherheit darüber, welche der Patientinnen zu dieser Komplikation neigen, kann die alleinige symptomatische Therapie einer Zystitis mit nicht-steroidalen Antiphlogistika insbesondere für das Kindes- und Jugendalter noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden [295]. Zweifellos besteht auf diesem Gebiet ein großer Bedarf an prospektiven, randomisierten Therapiestudien [301].

Eine initial rein symptomatische Therapie einer unkomplizierten Zystitis kann u.U. bei einem jugendlichen Mädchen aufgrund der starken Spontanheilungstendenz ausreichend sein. Bei ausbleibendem Rückgang der Symptomatik innerhalb von 48 Stunden kann die antibakterielle Therapie -idealerweise unter Berücksichtigung des Antibiotogramms- verzögert eingeleitet werden [299, 302].

Empfehlung 7.11.: Bei jugendlichen Mädchen mit rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden kann bei akuter Zystitis die probatorische Behandlung mit einem Phytotherapeutikum erwogen werden, wenn dies nach Aufklärung über das Risiko einer Pyelonephritis ausdrücklich gewünscht wird.

Starker Konsens

7.8 Antibakterielles Therapiekonzept bei Nierenabszess

Kortikomedulläre Abszesse werden als Komplikationen bei aufsteigenden HWI mit vesikorenalem (intrarenalem) Reflux oder bei Harnwegsobstruktionen beobachtet, denen

Pyelonephritis oder fokale bakterielle Nephritis durch gramnegative Keime, z. B. *E. coli*, vorangehen. Bei weitem nicht immer ist eine Abszessdrainage erforderlich. Eine dreiwöchige, parenteral eingeleitete antibakterielle Therapie mit einem als sensibel getesteten Antibiotikum ist in vielen Fällen ausreichend [303-305].

7.9 Antibakterielles Therapiekonzept bei Nierenkarbunkel

Nierenkarbunkel (kortikale Abszesse) entstehen durch hämatogene Streuung, ausgehend von einem anderen bakteriellen Infektionsherd (z.B. einer infizierten Hautverletzung oder einem Furunkel); häufigster Erreger ist *Staphylococcus aureus*. Die Urinkulturen sind bei kortikalen Abszessen meist steril. Die Diagnose erfolgt durch Sonographie und MRT. In den meisten Fällen ist eine dreiwöchige, parenteral eingeleitete Kombinationstherapie unter Einschluss eines staphylokokkenwirksamen Antibiotikums, ggfs. unterstützt durch eine perkutane Abszessdrainage, ausreichend wirksam. Sehr selten werden offene operative Revisionen oder eine Nephrektomie erforderlich. Lässt sich der verantwortliche Fokus identifizieren, so ist dessen Sanierung anzustreben.

7.10 Antibakterielles Therapiekonzept bei fokaler bakterieller Nephritis

Eine akute fokale bakterielle Nephritis (engl. lobar nephronia) verläuft meist mit hohem Fieber, rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Abdominal- oder Flankenschmerzen, Erbrechen und gelegentlich zentralnervösen Symptomen wie Bewußtseinsbeschränkung. Erbringt die bildgebende Diagnostik den Befund einer akuten fokalen bakteriellen Nephritis, so ist eine dreiwöchige antibakterielle Therapie angemessen, die parenteral begonnen wird [306, 307].

7.11 Vorgehen bei asymptomatischer Bakteriurie

Eine asymptomatische Bakteriurie (ABU) ohne Zeichen einer Entzündungsreaktion wie Leukozyturie oder Fieber findet sich bei 1-3% aller Säuglinge und Kleinkinder sowie 1% aller Kinder [308]. Bei unkomplizierter ABU besteht wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pyelonephritis. Ursächlich werden Keime niedriger Virulenz angenommen, die lediglich zu einer Kolonisation, nicht jedoch zu einer Infektion führen und den Harntrakt sogar vor der Invasion durch höher virulente Bakterien „schützen“ können. Die Pyelonephritis-Rate scheint bei antibakteriell behandelten Mädchen mit ABU sogar höher zu sein als bei denjenigen, bei welchen auf die antibakterielle Behandlung verzichtet wird [309]. In den meisten Fällen kommt es zu einem spontanen Verschwinden der Bakteriurie nach Tagen bis Monaten, ohne dass eine symptomatische HWI auftritt [310].

Empfehlung 7.12.: Eine asymptomatische Bakteriurie soll grundsätzlich nicht antibakteriell behandelt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 7.13.: Eine vorbestehende asymptomatische Bakteriurie soll bei Schleimhaut-invasiven Interventionen im Bereich der Harnwege wegen des möglichen Infektionsrisikos resistenzgerecht antibakteriell behandelt werden.

Starker Konsens

7.12 Erfolgskontrolle der antibakteriellen Therapie

Die Beurteilung des Therapieerfolgs richtet sich in erster Linie nach der klinischen Besserung. Zusätzlich kann das Verschwinden der Leukozyturie bei der Urinkontrolle als Erfolgskriterium herangezogen werden [311]. In der Regel ist bei klinischem Ansprechen auf die Therapie eine neuerliche mikrobiologische Urindiagnostik nicht erforderlich [312].

Bei fehlender Wirksamkeit der Therapie (persistierendes Fieber über mehr als 2 Tage, unverändert pathologischer Urinbefund) muss – außer an einen resistenten Keim, einen Keimwechsel oder an eine Non-Compliance – auch an das Vorliegen einer konnatalen oder akuten Harnwegsobstruktion (z. B. durch ein Konkrement) gedacht werden. In einem solchen Fall ist eine Wiederholung der Urinkulturdiagnostik und eine (erneute) Uro-Sonographie in Erwägung zu ziehen

Empfehlung 7.14.: Neben dem klinischen Verlauf kann der Urinstreifentest zur Erfolgskontrolle herangezogen werden. Eine erneute mikrobiologische Urinkultur ist bei unkompliziertem Verlauf nicht erforderlich.

Starker Konsens

7.13 Vorgehen bei diskordanter empirischer Therapie

Erbringt die mikrobiologische Urinkultur den Nachweis eines gegen das verwendete Antibiotikum resistenten Erregers, so sollte die Umstellung auf ein geeignetes Antibiotikum aus dem erstellten Antibiotogramm erfolgen. Kam es bis zum Erhalt des Antibiotogramms trotz in vitro nachgewiesener Resistenz zu einer deutlichen klinischen Verbesserung, so kann die Zeit der diskordanten Therapie auf die Gesamt-Therapiedauer angerechnet werden.

Eine diskordante empirische Therapie war in einer Studie bei Erwachsenen >18 Jahre statistisch nicht mit einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes korreliert [313]. Bei erwachsenen Patienten mit Pyelonephritis und Bakteriämie verlängerte sich zwar der stationäre Aufenthalt; auf die definitive Heilungsrate hatte die diskordante Therapie jedoch keinen Einfluss [314]. Bei Kindern im Alter von 3 Tagen bis 18 Jahren wurde in einer Studie eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes um 1,8 Tage dokumentiert; in dieser Studie waren 10% der Erreger gegenüber der empirischen Therapie resistent. Es fand sich kein Unterschied in der Fieberdauer bei den Kindern mit und ohne diskordante Therapie [315].

Kam es bis zum Erhalt des Antibiotogramms trotz in vitro nachgewiesener Resistenz zu einer deutlichen klinischen Verbesserung, so kann dies zumindest zwei Gründe haben: 1) der mikrobiologische Befund beruhte auf einer Kontamination des Urins, oder 2) der uropathogene Keim reagiert in vivo sensibel auf das verwendete Antibiotikum.

8 Weiterführende Diagnostik

8.1 Anamnese

Voraussetzung für eine rationale weiterführende Diagnostik ist eine anamnestisch durch klinische Symptomatik und Urindiagnostik (einschließlich mikrobiologischem Befund) gesicherte HWI.

Folgende Fragen sollten zusätzlich zur Planung der weiterführenden Diagnostik geklärt werden:

- Gibt es anamnestische Hinweise für vorangegangene symptomatische HWI?
- Gibt es anamnestische Zeichen für Blasenfunktionsstörungen oder/und Obstipationsneigung?
- Liegen bei Verwandten ersten Grades Hinweise für einen vesikoureteralen Reflux oder andere Nieren- und Harntraktanomalien vor?

8.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung beinhaltet die körperlich-internistische Befunderhebung mit Palpation des Abdomens (Druckdolenz, Raumforderung) und die Prüfung des Flanken-Klopfschmerzes sowie die gezielte Suche nach Genitalauffälligkeiten (z. B. Phimose, Hypospadie, Meatusstenose, Balanoposthitis, Labiencynechie, Vulvitis) und nach möglichen Ursachen für Blasenfunktionsstörungen (z. B. Spina bifida occulta, sakrale Dysgenese).

8.3 Sonographische Diagnostik

Ziele der sonographischen Diagnostik von Nieren und Harnwegen bei Harnwegsinfektionen:

- Erfassung sonographisch erkennbarer Entzündungszeichen
- Erkennung von akuten Harnabflussstörungen (z.B. bei Konkrementen)
- Erfassung von Anomalien und Fehlbildungen von Nieren und ableitenden Harnwegen, welche das Risiko für HWI oder/und pyelonephritische Schäden erhöhen können
- Erkennung von Nierenparenchymveränderungen (z.B. Zysten, Parenchymdefekten)

8.3.1 Sonographische Basis-Diagnostik

8.3.1.1 Indikationsstellung zur orientierenden Uro-Sonographie

Die Sonographie der Nieren und Harnwege ist Bestandteil der Basisdiagnostik bei erster fieberhafter HWI im Säuglings- und Kleinkindalter [159, 316-318]. Sie sollte innerhalb von 24 Stunden zumindest orientierend erfolgen, um relevante konnatale Uropathien, Konkremente oder Abszessbildung nachzuweisen [318].

Einige Autoren räumen ein, dass nach unauffälligem Nierenbefund im intrauterinen Screening auf eine Ultraschalldiagnostik nach Pyelonephritis verzichtet werden kann [319, 320]. Dieses Statement ist nicht unwidersprochen. So zeigen verschiedene Studien eine unzureichende Sensitivität der Pränataldiagnostik für Nieren- und Harnwegsfehlbildungen. Bei weitem nicht alle Nieren- und Harntraktfehlbildungen werden im pränatalen Ultraschallscreening entdeckt [321, 322]. Richter-Rodier et al. fanden eine Sensitivität von 18,2 % im pränatalen Screening, während das neonatale Screening eine Sensitivität von 79,6 % aufwies [323]. Ähnlich niedrige Detektionsraten der Pränataldiagnostik hinsichtlich Nieren- und Harntraktanomalien wurden auch von anderen Autoren gefunden [324]. In einer Studie von Beseghi et al. fand sich pränatal bei lediglich 12 von 4130 Neugeborenen ein auffälliger Nierenbefund. Bei den pränatal als unauffällig eingeordneten Neugeborenen erbrachte das Neugeborenencreening in 0,9% „signifikante“ Harntraktanomalien (Nierenbeckenweite > 15 mm) und in 5,1% „milde“ Veränderungen (Nierenbeckenweite 5-15 mm) [325]. In einer großen Populationsstudie war lediglich ein Drittel der Neugeborenen mit auffälligem neonatalem Ultraschallbefund bereits im sonographischen Pränatalscreening aufgefallen [326].

Ein generelles, qualitätskontrolliertes sonographisches Nierenscreening ist in Deutschland bislang nicht etabliert. Im Jahre 2010 hat der gemeinsame Bundesausschuss (gBA) folgenden Beschluss gefasst: „Aufgrund der unsicheren Datenlage kann derzeit die Aufnahme eines universellen Screenings auf Nierenfehlbildungen und Fehlbildungen der ableitenden Harnwege in die Kinder-Richtlinien nicht empfohlen werden“. Einer der Ablehnungsgründe war, dass es kaum Studien gebe, die „den Nutzen einer frühen Behandlung von angeborenen Nierenfehlbildungen und Fehlbildungen der ableitenden Harnwege im Vergleich zu einer späteren Behandlung untersucht haben“ [327].

Empfehlung 8.1: Eine orientierende Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege soll bei der ersten fieberhaften Harnwegsinfektion im Säuglings- und Kleinkindalter als Bestandteil der Basisdiagnostik durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 8.2.: Die orientierende Basis-Sonographie sollte zeitnah nach Stellung der Verdachtsdiagnose einer fieberhaften Harnwegsinfektion, möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden, erfolgen.

Starker Konsens

1

Auch wenn die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass trotz gut dokumentiertem unauffälligem neonatalem sonographischem Screening-Befund in der Geburtsklinik oder in der kinderärztlichen Praxis eine relevante Harntraktfehlbildung bzw. Harntransportstörung übersehen wurde, sprechen für die obligatorische Sonographie bei Pyelonephritis folgende Gründe:

1. Nierenanomalien wie Markschwammnieren, polyzystische Nieren vom autosomal dominanten Typ oder Nierenerkrankungen aus dem MCKD-Nephronophthase-Komplex werden sonographisch mit zunehmendem Alter besser erkennbar und können initial übersehen werden.
2. Verschiedene sonographische Befunde bei VUR sind unter anderem von der Blasenfüllung abhängig und können im Screening unentdeckt geblieben sein
3. Durch die gezielte Sonographie können neu entstandene bzw. akute Veränderungen wie Urolithiasis, Sludge, Nierenabszess, Nierenkarbunkel, größere Parenchymdefekte, intermittierende Hydronephrose bei ureteropelviner Stenose etc. erkannt werden.
4. Indirekte sonographische Hinweise für einen vesikoureteralen Reflux sind bedeutsam für die Indikation zur Refluxprüfung (siehe Kap. 8.4.2.).
5. Blasendivertikel und andere konnatale oder erworbene Blasenwandveränderungen (wie Detrusorhypertrophie) sowie Restharnbildung werden bei gezielter Fragestellung erkannt.

8.3.1.2 Anforderungen an die Uro-Sonographie

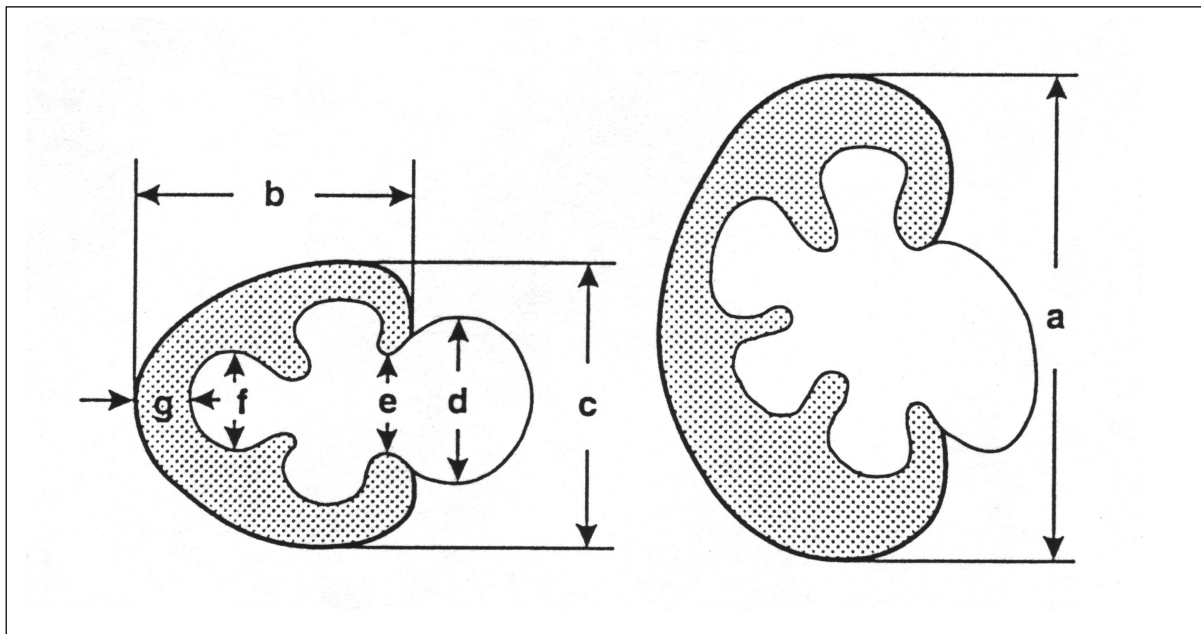
Die Standard-B-Bild-Urosonographie umfasst die Untersuchung der Harnblase und ableitenden Harnwege in Rückenlagerung sowie die Untersuchung der Nieren von ventral und dorsal in Rücken- bzw. Bauchlagerung. Als Hinweise für eine Pyelonephritis gelten generalisierte oder fokale Echogenitätsanhebungen im Nierenparenchym und verminderte Mark-Rindendifferenzierbarkeit. Zu den sonographischen Hinweisen für eine HWI zählen eine Urothelschwellung im Nierenbeckenkelchsystem, Ureter oder/und in der Harnblase sowie echogene „Schwebeteilchen“ oder Sludgebildungen in den ableitenden Harnwegen.

Tabelle.8.1: Sonographische Untersuchungsparameter (die genannten Messwerte werden idealerweise von dorsal in Bauchlage erhoben) (s.Abb.8.1, aus [328])

- Organbeweglichkeit („Atemverschieblichkeit“) der Nieren
- Parenchymbeschaffenheit (Echogenität, Mark-Rinden-Differenzierbarkeit, Zysten, Konkremente?)

- Nierenvolumen (maximaler Längsdurchmesser (a) x Querdurchmesser (b) x Tiefendurchmesser (c) in Hilusebene x 0,523 ml)
- Nierenbeckenweite extrarenal (d) und intrarenal (e) in Hilusebene im Querschnitt
- Maximale Kelchweite im Querschnitt (f)
- Parenchymdicke = schmalster Abstand Parenchymaußenkontur-Kelch (g)
- Pyelon: Echogenität? Wanddicke?
- Ureter: Echogenität, Wanddicke, Weite?
- Harnblase: Füllungszustand, Wanddicke, (Pseudo-)Divertikel?

Abb.8.1: Sonographische Mess-Strecken



8.3.2 Spezielle sonographische Diagnostik

Zur erweiterten sonographischen Diagnostik zählt die Beurteilung der Vaskularisation und der Perfusion unter Einsatz von farbkodierter Duplex-Sonographie, Power-Doppler-Sonographie und anderer sonographischer Blutflusstechniken [329-331].

In der farbkodierten Power-Doppler-Sonographie können Areale mit vermindertem Farbdopplersignal identifiziert werden, die ein höheres Risiko für Narbenbildungen aufweisen. Die Beurteilung in der Polregion der Nieren ist schwierig, da hier methodisch bedingt eine Ableitung des Dopplersignals erschwert ist. Die Darstellung in zwei Ebenen ist bei Perfusionsausfällen obligat.

Bei komplizierter Pyelonephritis ist die Anwendung der kontrastverstärkten Sonographie (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS) intravenös, die als off-label-use Anwendung eingesetzt werden kann, als Alternative zu MRT oder CT zu diskutieren [332]. CEUS erfolgt unter intravenöser Applikation von Microbubbles, die abgeatmet werden und als intravasale Kontrastmittel eine exakte Beurteilung der Perfusion der Nieren gestatten. Mit CEUS kann

zwischen fokaler Nephritis und Einschmelzung unterschieden werden [333]. So stellt sich der Abszess in allen Parenchymphasen als Aussparung dar, während sich die fokale Nephritis in der kortikalen Phase echoärmer darstellt, in der Parenchymphase eine Angleichung an die Echogenität des gesunden Gewebes erfolgt und in der späten Parenchymphase erst eine deutlich geringere Echogenität als im Referenzgewebe der Niere vorliegt.

Die erweiterte sonographische Diagnostik ist hilfreich bei atypischem Krankheitsverlauf, z.B. bei ausbleibender Heilung trotz adäquater antibakterieller Therapie.

Empfehlung 8.3.: Eine sonographische Perfusionsbeurteilung kann bei Verdacht auf eine Pyelonephritis erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlung 8.4.: Die kontrastverstärkte Sonographie (CEUS) kann als Alternative zur MRT oder CT für die Erkennung einer fokalen Nephritis bzw. einer Abszedierung und zu deren Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden - entsprechende Erfahrung und Zustimmung zur Off- label Anwendung des Kontrastmittels vorausgesetzt.

Konsens

8.4 Refluxprüfung

8.4.1 Hintergrund

Der vesikoureterale Reflux (VUR) gilt als ein Risikofaktor für eine Nierenparenchymbeteiligung bei einer HWI und für pyelonephritische Nierenparenchymnarben.

Nach einer HWI kann bei etwa 30% der betroffenen Kinder ein vesikoureteraler Reflux (VUR) diagnostiziert werden [334, 335]. In Abhängigkeit vom Refluxgrad lassen sich bei Diagnosestellung des VUR Parenchymdefekte nachweisen, die zur umschriebenen Einziehung der Nierenaußenkontur und Kelchverplumpung führen, aber auch die gesamte Niere betreffen können. Nur selten finden sich bei diesen Kindern solche Parenchymdefekte in der kontralateralen, nicht refluxiven Niere [92, 336, 337].

Diese radiologisch erkennbaren Parenchymveränderungen wurden schon früh unter dem Begriff **Refluxnephropathie** zusammengefasst [338]. Man nahm ursprünglich an, dass nur das Zusammentreffen von VUR und HWI zur Refluxnephropathie führen kann [339, 340]. Einen wesentlichen Fortschritt hat die Erkenntnis gebracht, dass die refluxassoziierten Nierenveränderungen in vielen Fällen Teil einer komplexen angeborenen Entwicklungsstörung sind (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract = CAKUT)

[341-343]. Somit gibt es heute zwei grundsätzlich unterschiedliche Erklärungen für die bei VUR zu beobachtenden Nierenveränderungen:

1. Konnatale Refluxnephropathie: Im Verlauf der Embryonalentwicklung kann sich eine dystop entspringende Ureterknospe mit weniger differenzierten Arealen des metanephrogenen Blastems verbinden, sodass neben der späteren Dystopie der Harnleitermündung auch die Entwicklung von dysplastischem Nierengewebe induziert wird [344]. Damit erklärt sich der Befund dysplastischer Nierenveränderungen bei Neugeborenen oder Säuglingen mit dilatierendem VUR, die im Rahmen des postnatalen sonographischen Screenings auffallen [345-348]. Die Inzidenz der Refluxnephropathie korreliert mit dem Grad des ipsilateralen VUR [92, 349].

Auffällig ist, dass durch das sonographische Screening vorwiegend Jungen erfasst werden, die in dieser frühen Entwicklungsphase häufiger höhere Refluxgrade als Mädchen aufweisen. Sie sind dementsprechend auch öfter von einer konnatalen Refluxnephropathie betroffen [347]. Das Risiko für eine angeborene Refluxnephropathie ist wahrscheinlich genetisch determiniert [345, 350].

2. Erworbene pyelonephritische Narben: Die Entstehung neuer Parenchymnarben ist in der Regel an das Auftreten einer Pyelonephritis gebunden [89]. Der vesikorenale Reflux begünstigt dabei die Keimaszension in das Nierenbecken; refluxive Nierenpapillen erleichtern die Keiminvasion in das Nierenparenchym (intrarenaler Reflux) [80, 351-354].

Im Anschluss an eine in der DMSA-Szintigraphie gesicherte Pyelonephritis ließen sich in einer Meta-Analyse bei 37% der betroffenen Nieren persistierende Nierenparenchymschäden in einem späteren Kontroll-DMSA-Szintigramm nachweisen [64]. In der zitierten Meta-Analyse streuten die Angaben allerdings je nach Region zwischen 16,7 und 58,4% [64]. Das Vorhandensein eines VUR erhöhte das Risiko für das Auftreten permanenter Nierennarben in der betroffenen Niere um das 3,7-fache [64]. Die Pyelonephritis selbst stellt den entscheidenden Schädigungsmechanismus für das Parenchym dar [83-85]. Jedes Pyelonephritisrezidiv erhöht demnach die Wahrscheinlichkeit eines Parenchymdefekts

Auch wenn Daten dafür sprechen, dass Säuglinge und jüngere Kinder ein erhöhtes Risiko für Parenchymnarben tragen [86], können während der gesamten Kindheit pyelonephritische Parenchymdefekte entstehen [87-89]. Somit ist die Prophylaxe pyelonephritischer Narbenbildung unabhängig vom Alter von Bedeutung.

In Abwesenheit von HWI sind refluxbedingte Parenchymschäden lediglich als Folge massiver intravesikaler Druckerhöhungen zu erwarten (sog. "Wasserhammereffekt"), wie sie bei schwerer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, bei neurogener Blasenfunktionsstörung

Blase mit hyperaktivem Detrusor oder bei Harnröhrenklappen auftreten können. Unter physiologischen Blasendruckverhältnissen führt ein steriler Reflux dagegen nicht zu Nierenschäden.

Zusammengefasst können refluxassoziierte Nierenparenchymschäden sowohl Teilaspekt einer komplexen konnatalen Fehlbildung von Niere und zugehörigem Ureterostium, als auch Zustandsbild nach pyelonephritischer Schädigung bei assoziiertem VUR sein. Bei Jungen steht offenbar die konnatale Refluxnephropathie als Ursache für Nierenparenchymschäden im Vordergrund [99], während bei Mädchen in erster Linie Pyelonephritiden verantwortlich sind, deren Entstehung durch einen vesikorenenalen Reflux begünstigt wird [349, 355, 356].

8.4.2 Indikationsstellung zur Refluxprüfung

Ziel der Reflux-Diagnostik nach Pyelonephritis ist die frühzeitige Erkennung eines dilatierenden VUR, um prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung pyelonephritischer Rezidive und erworbener Nierenschäden einleiten zu können.

Zur Indikation zur Refluxprüfung gibt es derzeit divergierende Empfehlungen in verschiedenen aktuellen Leitlinien ([145, 159, 206, 357-359]. Die American Association of Pediatrics spricht in ihrer letzten Leitlinie vom Jahre 2011 und in der überarbeiteten Fassung vom Jahre 2016 folgende Empfehlung zum MCU aus [156, 159]: „Ein MCU sollte nicht routinemäßig nach der ersten fieberhaften HWI durchgeführt werden. Ein MCU ist dann indiziert, wenn die Ultraschalluntersuchung eine Nierenbeckenkelchsystem-Dilatation, narbige Parenchymveränderungen oder andere Befunde erbringt, welche einen hochgradigen vesikorenenalen Reflux (VUR) oder eine obstruktive Uropathie nahelegen, sowie bei atypischen oder komplexen klinischen Verhältnissen (Evidenzgrad B; Empfehlung). Eine weiterführende Abklärung sollte beim Rezidiv einer fieberhaften HWI erfolgen.“ Dagegen sah die Leitlinie der European Urological Association (EAU) noch im Jahre 2015 ein MCU bereits nach erster HWI bei Kindern zwischen 0 und 2 Jahren vor, revidierte dies jedoch in einem Update 2021 und schloss sich weitgehend den übrigen Leitlinien an [360, 361].

Insgesamt wird in den meisten aktuellen Leitlinien eine obligatorische Refluxprüfung nach Pyelonephritis abgelehnt und eine streng selektive Indikationsstellung gefordert. Dafür werden unter anderem folgende Begründungen angeführt:

1. Die Entwicklung einer akuten Pyelonephritis und/oder von Nierenparenchymdefekten ist mit und ohne assoziiertem VUR möglich.
2. In Langzeitstudien ließ sich nach erster Pyelonephritis auch bei Vorhandensein eines VUR keine progressive Nierenfunktionseinschränkung nachweisen [97, 362].

3. Mit niedrigen Refluxgraden sind konnatale Refluxnephropathie oder pyelonephritische Schäden nur selten assoziiert [82].
4. Das „Übersehen“ eines niedriggradigen VUR erspart dem Kind nicht nur die (Strahlen-) Belastung der Erstuntersuchung, sondern auch (potentiell unnötige) Folgeuntersuchungen mit der Frage der Refluxmaturation [363].
5. Eine antibakterielle Infektionsprophylaxe beeinflusste in prospektiven, kontrollierten Studien statistisch nicht das Risiko für neue Nierenparenchymschäden bei VUR [364, 365].

Die Konsequenzen aus diesen Statements bergen die Gefahr eines diagnostischen Nihilismus. Stattdessen ist eine risikoorientierte Strategie mit der weitestmöglichen Identifikation all derjenigen Fälle anzustreben, die voraussichtlich von einer Refluxtherapie (konservative Maßnahmen oder operative Korrektur) profitieren. Die Indikation zur Refluxprüfung nach einer HWI stützt sich daher auf prognostische Faktoren, die für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen VUR sprechen.

Folgende Parameter können als Kriterien für die Indikationsstellung zur Refluxprüfung genutzt werden:

A) Das Alter des Kindes

Mit dem Lebensalter nimmt der Anteil refluxiver Ureteren in einer Population kontinuierlich ab. So wurde nach HWI bei Säuglingen in 70%, bei 1- bis 4-Jährigen in 25%, bei 5- bis 12-Jährigen in 15% und bei Erwachsenen in 5,2% der Patienten ein VUR gefunden [366]. Ähnliche Beobachtungen ließen sich in aktuelleren Studien bestätigen [367]. Bei Kindern mit VUR nimmt der durchschnittliche Refluxgrad mit dem Alter deutlich ab. In der Internationalen Refluxstudie waren nach 10-jähriger Beobachtungszeit 73% der VUR Grad III und 44% der VUR Grad IV verschwunden [368]. Die spontane Rückbildungsrate ist vom Alter des Kindes, aber auch vom Refluxgrad, der Ein- oder Beidseitigkeit des VUR, dem Vorhandensein einer assoziierten Blasenfunktionsstörung und nicht zuletzt von vorbestehenden, ipsilateralen Nierenparenchymschäden abhängig [369]. Insgesamt gilt: je älter das Kind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es einen hochgradig dilatierenden (und damit pathogenetisch relevanten) VUR aufweist.

B) Zahl der nachgewiesenen Pyelonephritiden

In den meisten aktuellen Leitlinien wird nach erster Pyelonephritis im Alter unter 2 Jahren bei unauffälligem Sonogramm keine obligate Refluxprüfung empfohlen; erst bei Rezidiv der Pyelonephritis wird die Indikation zur Refluxprüfung gestellt [145, 146, 159, 370] (siehe Anhang).

Die unter anderem dieser Restriktion zugrundeliegende Argumentation, dass mit der Zahl der vorangegangenen Rezidive Detektionsrate dilatierender VUR erheblich zunimmt [371], blieb allerdings nicht unwidersprochen. So konnten Friedman et al zeigen, dass die Häufigkeit eines VUR in einer Gruppe von 262 Säuglingen, Kindern und Jugendlichen bei anamnestisch rezidivierenden HWI mit ca. 27% ebenso groß war wie nach erster HWI [372].

In einem älteren, von DGU, GPN (Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie) und PEG (Paul Ehrlich-Gesellschaft) gemeinsam getragenen Konsensuspapier wurde für das Säuglings- und Kleinkindesalter eine Indikation zum MCU bereits nach erster Pyelonephritis HWI gesehen [359]. Die Argumente dafür sah die damalige Konsensusgruppe unter anderem in der weit höheren Detektionsrate höhergradiger VUR und in der erhöhten Vulnerabilität gegenüber erworbenen Parenchymschäden in dieser Altersstufe im Vergleich zu älteren Kindern. Zudem ist die Frage, ob früher aufgetreten, ungeklärte, antibakteriell behandelte oder spontan rückläufige Fieberepisoden bereits unerkannten „ersten HWI“ entsprechen, im Individualfall kaum zu klären.

C) Der sonographische Befund im Rahmen einer fieberhaften HWI

Sonographische Befunde, die als Hinweise für einen vesikoureteralen Reflux gewertet werden können:

- Prävesikal erweiterter Ureter; wechselnde Weite des prävesikalen Harnleiters [373]
- Dilatation des Nierenbeckens mit wechselnder Weite in Abhängigkeit von der Blasenfüllung und Miktion
- Umschriebene Parenchym- Einziehungen bzw. rarefiziertes Nierenparenchym mit regionär verplumpten und ausgezogen weiten Kelchen (Hinweis für Refluxnephropathie)
- Auffällige Volumendifferenz der Nieren
- Nephromegalie im Rahmen der HWI [318, 374]
- Positives Urothelzeichen (auffällig großer Durchmesser der Pyelonwand, des Kelchsystems oder des Harnleiters) [375]

Ein unauffälliges Sonogramm schließt einen VUR nicht aus; dies gilt insbesondere für niedrige Refluxgrade [376-380]. Mit zunehmender Detailgenauigkeit der sonographischen Diagnostik nimmt die Sensitivität der Methode als prognostischer Parameter jedoch zu [381].

In einer amerikanischen Studie wurden retrospektiv sonographische Befunde und Miktionszystourethrogramme von 226 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren ausgewertet. 113 Kinder mit sonographisch nachweisbarer Pylonwandverdickung wurden mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Patientengruppe ohne Pylonwandverdickung (n=113) verglichen.

Von den 226 Kindern wiesen 143 (63 %) einen VUR auf; 37 (26 %) dieser Kinder hatten einen höhergradigen VUR (in dieser Studie definiert als Grad IV-V). In der Multivarianz-Analyse erwies sich die Pyelonwandverdickung als ein signifikanter unabhängiger prognostischer Parameter für das Vorliegen eines höhergradigen VUR (Odds ratio 5.41, $p=0.004$).

In der Zusammenschau mit weiteren hinweisenden Parametern ergab sich eine eindeutige Überlegenheit der Einbeziehung der Pyelonwanddicke in die Bewertung: Wenn lediglich Nierenbecken- und Harnleitererweiterung als prognostische Kriterien verwendet wurden, so lag die Sensitivität der Sonographie für die Detektion eines dilatierenden VUR bei 84 % (6 Kinder mit dilatierendem VUR und 82 Kinder mit niedriggradigem VUR wären übersehen worden). Wurde die Pyelonwandverdickung als Kriterium hinzugenommen, so lag die Sensitivität für einen dilatierenden VUR bei 97 % (lediglich ein Kind mit dilatierendem VUR und 57 Kinder mit niedriggradigem VUR wären übersehen worden) [375].

D) Der mikrobiologische Befund

Im Zusammenhang mit Harntraktanomalien wie dem VUR werden bei HWI häufiger andere Erreger als *E. coli* nachgewiesen. Ein weiteres Kriterium für die Durchführung einer Refluxprüfung ist daher das Vorliegen einer „Non-*E. coli*-Infektion“ [382, 383].

Dies wird unter anderem durch eine Studie mit 167 Kindern im Alter von 2 bis 72 Monaten belegt, die eine erste fieberhafte HWI erlitten und einen sonographischen Normalbefund aufwiesen. Im obligatorischen MCU fand sich bei 12 (7,2 %) der Patienten ein dilatierender VUR. Das Vorliegen einer non-*E. coli*-Infektion ließ mit einer Odds-ratio von 3.76 (95 % Konfidenz-Intervall 1.95-13.39, $p=0.04$) einen VUR mit relativ großer Wahrscheinlichkeit voraussagen [382].

Diese Beobachtungen veranlassten in den britischen NICE-Guidelines und den italienischen Leitlinien zur Einbeziehung von non-*E. coli*-Infektionen in die ansonsten eher restriktive Indikationsliste für das MCU bei Säuglingen und Kleinkindern [208, 384].

E) Inflammationsparameter

Serum-Procalcitonin hat sich in zahlreichen Studien als ein sensibler und relativ spezifischer Parameter für das Vorliegen einer Nierenparenchyembeteiligung bei HWI und als Risikomarker für einen dilatierenden VUR erwiesen [221, 223, 385]. Ein Procalcitonin-Wert $>1,0$ ng/ml wies in einer Studie an Kindern unter 2 Jahren mit erster fieberhafter HWI eine Sensitivität von 96,5% für die Assoziation zu einem VUR Grad III-V auf [223].

Möglicherweise wird in Zukunft dem Einsatz von Laborparametern wie dem Serum-Procalcitonin, immunologischen Urinmarkern (z.B. Interleukin 6 und Interleukin 8-Rezeptor)

oder Urin-Proteomics eine wachsende Bedeutung bei der Selektion von Patienten für die Refluxdiagnostik zukommen [224, 386-388].

F) Die Familienanamnese [389, 390]

Etwa 30% der asymptomatischen Geschwister eines betroffenen Patienten zeigen beim Screening im Kindesalter ebenfalls einen VUR [391-398]. Das Risiko sinkt mit dem Lebensalter des Geschwisterkindes und beträgt schließlich weniger als 10% jenseits des 6. Lebensjahres [399]. Bei Eltern mit VUR beträgt das Risiko ihrer Kinder sogar bis zu fast 70%, ebenfalls einen VUR aufzuweisen [398, 400]. Die genetische Disposition ist für das Vorhandensein eines VUR offenbar ein wesentlicher ätiologischer Faktor. Ein VUR bei einem Verwandten ersten Grades kann für die Indikationsstellung zum MCU bei einem jungen Kind daher mit herangezogen werden.

Empfehlung 8.5.: Bei der Indikation zur Refluxprüfung sollen Alter des Kindes, Schwere und Zahl der Harnwegsinfektionen, Ergebnis der Urinkultur, sonographischer Befund und Familienanamnese berücksichtigt werden (siehe Tab.).

Starker Konsens

Empfehlung 8.6.: Im individuellen Fall sollen die Belastung des Kindes durch die Refluxprüfung und der Stellenwert der Untersuchung für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen gegeneinander abgewogen werden.

Starker Konsens

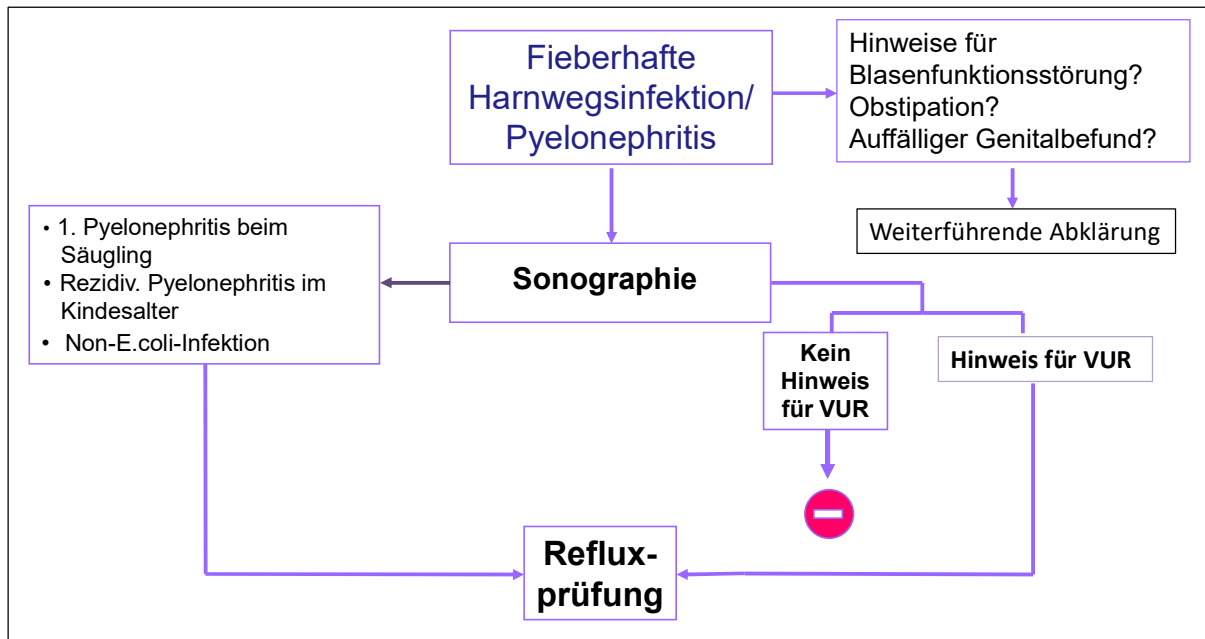
Empfehlung 8.7.: Die fieberhafte HWI, auf die sich die Indikation zur Refluxprüfung stützt, sollte mikrobiologisch gesichert worden sein.

Starker Konsens

Empfehlung 8.8.: Bei Säuglingen und Kleinkindern soll eine Refluxprüfung nach erster Pyelonephritis bei Hinweiszeichen für einen vesikoureteralen Reflux (VUR), ansonsten spätestens nach dem Rezidiv einer Pyelonephritis erfolgen (siehe Abb.8.2).

Starker Konsens

Abb.8.2: Bildgebende Diagnostik nach Pyelonephritis



Empfehlung 8.9.: Bei Unterlassung der Refluxprüfung nach erster Pyelonephritis sollte mit den Eltern das angemessene Vorgehen bei Verdacht auf HWI und die Notwendigkeit der Refluxprüfung spätestens nach einem Rezidiv besprochen werden.

Starker Konsens

8.4.3 Verfahren zur Refluxprüfung

Zur Prüfung des VUR stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Als Standards gelten hierzulande die Röntgen-Miktionszystourethrographie (MCU) und die Miktions-Urosonographie (MUS).

8.4.3.1 Radiologische Miktionszystourethrographie

Die Kontrastmittellapplikation erfolgt über eine suprapubische Blasenpunktion oder über einen transurethralen Katheter [401-403]. Die Verwendung eines dünnen transurethralen Einmalkatheters (kein Ballonkatheter!) (Ch. 5 oder 6) erlaubt die intravesikale Druckmessung und auch im Bedarfsfall mehrfache Blasenfüllungen sowie Miktionsbeobachtungen in einer Sitzung, was die diagnostische Trefferquote deutlich erhöht.

Ein prognostisch und therapeutisch wichtiges Untersuchungskriterium ist der Refluxgrad, für dessen Beschreibung sich die Internationale Reflux-Klassifikation durchgesetzt hat [404]. Die Inter-Observer-Variabilität in der Einschätzung des Refluxgrades ist jedoch hoch [405]. In der

Darstellung anatomischer Auffälligkeiten der Harnblase und Urethra ist das Röntgen-MCU allen anderen Verfahren überlegen.

8.4.3.2 Miktions-Urosonographie (MUS)

Die MUS stellt eine nicht strahlenbelastende Alternative zum radiologischen MCU dar. Das verwendete Kontrastmittel (z.B. Levovist, Sono Vue) besteht aus gasgefüllten Mikrobläschen. Im Vergleich zum radiologischen MCU als Goldstandard weist diese Methode eine Sensitivität von über 86% und eine Spezifität von über 92% auf [406]. Ein erstgradiger Reflux wird selten, ein Reflux 2. Grades in etwa 80%, höhere Grade in ca. 90% erfasst. Durch technische Verfeinerungen wie dem „Low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging“ oder der „Echo-enhanced color Doppler cystosonography with stimulated acoustic emission“ [407] wird die Sensitivität der sonographischen Refluxdiagnostik erheblich verbessert. Sie entspricht heute annähernd derjenigen der radiologischen Refluxprüfung und eignet sich insbesondere zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle sowie zur Erstuntersuchung bei Mädchen zum Ausschluss eines höhergradigen VUR [408]. Zahlreiche Arbeiten sprechen für eine weitgehende Gleichwertigkeit des MCU und der Miktions-Urosonographie (MUS) bei der Detektion eines VUR [409-414]. Harmonic Imaging und Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln der 2.Generation erlauben eine Graduierung des VUR ähnlich dem radiologischen MCU [411, 414-416]. Die MUS ist aufgrund der hohen Sensitivität der Detektion der Microbubbles im Ureter und im NBKS, vor allem aber auch bei der Detektion des intrarenalen Refluxes (intraparenchymatös) für die alleinige Refluxprüfung zu bevorzugen. Die uneingeschränkte Untersuchungsdauer bei fehlender Strahlenexposition ist wesentlicher Vorteil gegenüber der radiologischen und nuklearmedizinischen Methode.

8.4.3.3 Radionuklidzystographie

Bei der direkten Radionuklidzystographie wird ein Isotop (üblicherweise ^{99m}Tc -DTPA oder ^{99m}Tc -markierte Kolloide) zusammen mit körperwarmer 0,9%iger NaCl-Lösung über einen transurethralen Katheter oder durch suprapubische Punktion eingebracht. In sitzender oder liegender Stellung kann mittels Gammakamera in "regions of interest" über den Nieren ein Aktivitätsanstieg gemessen werden, falls ein Reflux auftritt. Vergleichbar mit dem radiologischen MCU hat die direkte Radionuklidzystographie für die Erkennung relevanter Refluxgrade eine hohe Sensitivität bei geringer Strahlenbelastung mit dem zusätzlichen Vorteil einer kontinuierlichen Aufzeichnung [417-419].

Bei der indirekten Radionuklidzystographie erfolgt die Refluxprüfung im unmittelbaren Anschluss an eine Nierenfunktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MAG₃ und nach weitgehendem Abfluss des Isotops in die Blase. Voraussetzung für die Durchführbarkeit ist eine bewusste Blasenkontrolle. Die Methode hat eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 91%

[335]. Wegen ihrer niedrigen Sensitivität und einer hohen Inter-Observer-Variabilität kann die indirekte Radionuklidzystographie zur Refluxprüfung im Rahmen der weiterführenden Abklärung nach Pyelonephritis nicht empfohlen werden [420].

8.4.3.4 „PIC-Zystographie“

Die PIC-Zystographie (PIC = „positioned instillation of contrast“) ist ein endoskopisch-radiologisches Verfahren, durch das insbesondere ein mit konventionellen Methoden nicht detektierter („verborgener“ oder „okkult“) Reflux zur Darstellung gebracht werden soll [421, 422]. Dazu wird unter Narkosebedingungen eine Urethrozystoskopie durchgeführt, das Ostium dem Kontrastmittelhaltigen Spülstrahl des Endoskops ausgesetzt und mittels Röntgen geprüft, wieweit die verwendete Substanz in der Lage ist, in den Ureter zu gelangen [421, 423]. Das Verfahren ist sehr umstritten, wird jedoch von einigen wenigen Zentren bei Kindern mit rezidivierenden Pyelonephritiden und mit Parenchymnarben in der DMSA-Szintigraphie eingesetzt, bei welchen das konventionelle MCU keinen VUR gezeigt hat [424, 425].

8.4.3.5 Auswahl des geeigneten Verfahrens zur Refluxdiagnose

Allen Verfahren zur Refluxprüfung ist gemeinsam, dass eine weitgehend kontinuierliche bzw. intermittierende Betrachtung der Blasenfüllung und –entleerung erfolgt und nicht lediglich Momentaufnahmen angefertigt werden, durch welche ein intermittierend auftretender VUR übersehen werden könnte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse jeglicher Refluxdiagnostik ist zu berücksichtigen, dass der Refluxgrad von Untersuchung zu Untersuchung schwanken kann und seine Zuordnung stark Untersucher-abhängig ist [426]. Im Übrigen garantiert auch ein negatives Refluxzystogramm eine Refluxfreiheit nicht zuverlässig [427].

Empfehlung 8.10.: Die Auswahl des diagnostischen Verfahrens zur Refluxprüfung soll risikoorientiert und individualisiert erfolgen. Klinische Fragestellung, Verfügbarkeit und das Ziel der geringstmöglichen Strahlenbelastung bei maximalem Informationsgehalt sollen dabei berücksichtigt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 8.11.: Wenn für die diagnostische Fragestellung ausreichend, sollte bei entsprechender Erfahrung die sonographische Refluxprüfung (MUS) bevorzugt gegenüber strahlenexponierenden Verfahren eingesetzt werden.

Starker Konsens

8.4.4 Zeitpunkt der Refluxprüfung

Die lange Zeit praktizierte Regel, ein MCU erst frühestens 4-6 Wochen nach einer Pyelonephritis durchzuführen, erwies sich in mehreren Studien als unbegründet. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich weder die Detektionsrate noch der Grad des VUR unterschieden, wenn das MCU in der ersten Woche nach Diagnose der HWI oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt war ([428-434].

Doganis et al. untersuchten 411 Kinder (230 Jungen und 181 Mädchen) im Alter von 15 Tagen bis 12 Monaten (im Durchschnitt 3 Monate), die 4-81 Tage nach erstdiagnostizierter HWI ein MCU erhalten hatten. Als „frühes MCU“ wurde gewertet, wenn es innerhalb einer Woche nach Beginn der antibakteriellen Therapie, als „spätes MCU“, wenn es später als nach einer Woche durchgeführt wurde. Die Prävalenz des VUR betrug insgesamt 23,3 %. In der Gruppe mit „frühem“ MCU war die Prävalenz 28 %, und ein VUR Grad III und mehr ließ sich bei 57 % dieser Kinder nachweisen. Die entsprechenden Zahlen betrugen für die Gruppe mit „spätem“ MCU 21 % bzw. 52 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant [431].

Sathapornwajana et al. untersuchten 363 Kinder, die ein MCU erhalten hatten. Sie konnten in ca. 23 % einen VUR bei denjenigen Kindern nachweisen, die das MCU innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnosestellung der HWI erhalten hatten. Gegenüber den Kindern, die danach mittels MCU untersucht wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied – hier betrug die Refluxhäufigkeit 24 % [430].

Empfehlung 8.12.: Die Refluxprüfung sollte frühestmöglich nach erfolgreicher Therapie der Pyelonephritis erfolgen.

Starker Konsens

8.4.5 Infektionsprophylaxe bei der Refluxdiagnostik

Für die Verringerung des Infektionsrisikos sind Technik und Hygienebedingungen bei der Kontrastmittelapplikation bedeutsam. Die Anlage eines transurethralen Einmalkatheters zur Refluxprüfung sollte durch einen/eine erfahrene(n) Arzt/Ärztin bzw. Pflegekraft (z.B. eine Urotherapeutin/einen Urotherapeuten) unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen.

Guignard et al. verglichen die HWI-Häufigkeit nach Einmalkatheterismus für das MCU bei 71 Kindern, die für 4 Tage lang eine antibakterielle Prophylaxe mit Nitrofurantoin erhalten hatten, mit dem von 71, die keine Prophylaxe erhielten. Nach 4-9 Tagen zeigten 5 (7%) der nicht prophylaktisch behandelten Kinder eine signifikante Bakteriurie, während in der Nitrofurantoin-Gruppe kein Kind eine Bakteriurie aufwies. Die Autoren schlossen aus ihren Daten, dass eine antibakterielle Infektionsprophylaxe beim MCU zu rechtfertigen sei [435].

Morthy et al. untersuchten die Häufigkeit von Bakteriurien nach MCU bei 107 Kindern im Alter von durchschnittlich 7 Monaten. 76% dieser Kinder waren unter antibakterieller Prophylaxe, 24% der Kinder erhielten keine Antibiotika. Lediglich zwei der Kinder wiesen bei Urinkontrollen nach MCU eine signifikante Bakteriurie auf (beide standen nicht unter einer Prophylaxe). Die Autoren errechneten, dass etwa 800 Kinder untersucht werden müssten, um eine evidenzbasierte Aussage über die Effektivität der Prophylaxe machen zu können. Ihre Schlussfolgerung: solange die Daten über solche Patientenzahlen nicht vorliegen, bezweifeln sie den Nutzen einer antibakteriellen Prophylaxe beim MCU [436].

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Säuglingen und Kleinkindern zwischen 2 Monaten und 5 Jahren wurde bei 72 Kindern (Gruppe A) eine antibakterielle Prophylaxe (ein Tag vor bis 1 Tag nach dem MCU) durchgeführt; 48 Kinder (Gruppe B) erhielten keine Prophylaxe. 17 % (8) der Kinder in Gruppe B erlitten eine HWI, während es lediglich bei einem Kind der Gruppe A (1,4%) zu einer HWI kam. Die Number needed to treat (NNT) betrug 6,5. In der Multivarianzanalyse erwies sich das Vorhandensein sonographischer Auffälligkeiten als unabhängiger Risikofaktor [437].

Johnson et al. konnten in einer Kohortenstudie mit über 1100 Kindern in lediglich 1% eine postinterventionelle HWI detektieren. Die betroffenen Kinder boten bereits vor dem MCU zu 100% (12/12) urologische Auffälligkeiten; 11 dieser Kinder mit pathologischem MCU wiesen einen VUR \geq Grad III auf. Kinder mit VUR \geq Grad III erlitten in 4% eine HWI. Aus Sicht der Autoren besteht aufgrund des nachgewiesenen niedrigen HWI-Risikos keine Indikation zur antibakteriellen Prophylaxe beim MCU.

Die zitierten Daten lassen keine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich der Notwendigkeit einer antibakteriellen Prophylaxe während des Miktionszysturethrogramms zu. Obwohl das Risiko einer iatrogenen HWI eher gering zu sein scheint, ist nach Pyelonephritis die Fortführung der antibakteriellen Therapie bzw. –nach zeitgerechter Beendigung der Therapie- eine antibakterielle Prophylaxe bis zum MCU ratsam.

Empfehlung 8.13: Bis zur Durchführung der Refluxprüfung sollte nach Abschluss der Behandlung der Pyelonephritis eine antibakterielle Infektionsprophylaxe erfolgen.

Starker Konsens

8.5 DMSA-Szintigraphie

Die DMSA-Szintigraphie ist ein statisches nuklearmedizinisches Verfahren, mit dem Perfusions- und Funktionsausfälle im Nierenparenchym diagnostiziert werden können. ^{99m}Techne- tium-gekoppeltes Dimercaptosuccinat (DMSA) wird von den Tubuluszellen der Pars recta direkt aus den peritubulären Gefäßen aufgenommen, vorwiegend im Nierenparenchym

gespeichert und nur zu einem geringen Teil renal eliminiert. Nach zwei bis vier Stunden p.i. (in speziellen Fällen auch später) werden mittels Gammakamera von dorsal und schräg dorsal statische Abbildungen der Nuklidaktivität mit einer Aufnahmezeit von ca. 5-10 min pro Bild angefertigt. Die Normalwerte für die seitengetrennte Nierenfunktion betragen zwischen 45% und 55% [438]. Einziehungen der Außenkontur und lokale oder disseminierte hypoaktive Areale sind Hinweise für Parenchymdefekte [439, 440].

Sensitivität und Spezifität der DMSA-Szintigraphie für akute pyelonephritische Parenchymläsionen sowie Parenchymnarben sind ausgesprochen hoch [441]. Für die Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion ist die DMSA-Szintigraphie Goldstandard.

Mit der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie = SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) lassen sich nach Applikation des Isotops (^{99m}Tc -DMSA) Schnittbilder und dreidimensionale Bilder entwickeln, welche die Nieren räumlich und aus verschiedenen Blickwinkeln zur Darstellung bringen. Gegenüber der planaren Darstellungsweise der DMSA-Szintigraphie hat die Methode eine vergleichbare, minimal höhere Sensitivität für pyelonephritische Parenchymdefekte, ohne dass hierfür eine höhere Strahlenexposition erforderlich ist [442]. In tierexperimentellen Studien fand sich allerdings eine höhere Rate falsch-positiver Befunde [3]. Gegenüber der planaren Technik hat die SPECT für die Detektion pyelonephritischer Nierenveränderungen keinen belegbaren Vorteil [443].

Wird die DMSA-Szintigraphie innerhalb der ersten Monate nach einer Pyelonephritis durchgeführt, so sind reversible Perfusionsstörungen nicht von bleibenden Defekten im Sinne von Parenchymnarben zu unterscheiden [441, 444]. In der Mehrheit der Fälle bilden sich die akuten Veränderungen vollständig zurück [65, 441]. Frühestens sechs Monate nach einer Pyelonephritis ist eine einigermaßen zuverlässige Aussage über das Vorhandensein irreversibler Parenchymnarben in der DMSA-Szintigraphie möglich [445, 446].

Agras et al. dokumentierten bei 37 von 105 Kindern mit klinischem Bild einer akuten Pyelonephritis kortikale Parenchymläsionen in der akuten DMSA-Szintigraphie. Bei Kontrollszintigraphien fanden sich 6 Monate später nur noch in 38,2% dieser Fälle, nach 12 Monaten lediglich noch in 17,6% persistierende Läsionen. Der Prozentsatz zurückgebildeter Läsionen betrug nach 6 Monaten 61,8%, nach 12 Monaten 82,4%. Die Autoren schlussfolgern, dass erst nach 12 Monaten ausreichend zuverlässige Aussagen über die Persistenz pyelonephritischer Parenchymschäden möglich sind [447]. In einer weiteren Studie wurde diese Aussage bestätigt [448].

Die Kenntnis von Parenchymdefekten kann aus verschiedenen Gründen für das diagnostische und therapeutische Procedere nach HWI bedeutsam sein:

1. Akute Perfusionsstörungen des Nierenparenchyms beweisen bei mikrobiologischem Nachweis der Bakteriurie die Parenchymbeteiligung im Sinne einer Pyelonephritis [5].
2. Akute sowie persistierende Parenchymdefekte korrelieren positiv mit dem Vorhandensein eines ipsilateralen dilatierenden VUR [449].
3. Parenchymnarben erhöhen das Risiko eines Pyelonephritis-Rezidivs [450, 451].
4. Parenchymnarben erhöhen langfristig das Risiko für eine renale arterielle Hypertonie [452].

DMSA-Szintigraphie als primäre Diagnostik („top-down“):

Insbesondere von schwedischen und britischen Arbeitsgruppen wird vorgeschlagen, während einer fieberhaften HWI primär eine DMSA-Szintigraphie durchzuführen [449, 453]. Damit werden –unabhängig vom Vorliegen eines VUR – alle Kinder mit akuten pyelonephritischen Parenchymveränderungen bzw. bereits vorhandenen Parenchymdefekten erkannt. Nur bei denjenigen Kindern, die einen auffälligen DMSA-Befund aufweisen, erfolgt ein MCU zur weitergehenden Diagnostik. Tatsächlich ist die Wahrscheinlichkeit, einen relevanten VUR bei Kindern mit Parenchymdefekten zu entdecken, wesentlich größer als bei Kindern mit unauffälliger DMSA-Szintigraphie. Ziel dieser Strategie ist unter anderem, einem Großteil der Kinder das MCU zu ersparen, ohne dass ein relevanter VUR bei einem unverhältnismäßig großen Anteil der Kinder unerkannt bleibt [454, 455].

Diese Strategie birgt einige Nachteile. In einer Metaanalyse von 13 Kohortenstudien bei Kindern konnte eine Patienten-bezogene Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 53% ermittelt werden; bezogen auf Niereneinheiten ergaben sich lediglich entsprechende Werte von 60 und 65%. Es ergab sich eine AUC (area under the curve) von 0,71 bzw. 0,61. Die Autoren schlussfolgerten, dass die akute DMSA-Szintigraphie bei kleinen Kindern nicht als Ersatz für ein MCU geeignet ist [456]. In einer Beobachtungsstudie bei 565 Patienten wiesen 43% der Kinder mit VUR Grad IV-V eine unauffällige DMSA-Szintigraphie auf [457]. Im Vergleich mit aktuellen Leitlinienkonzepten (AAP, NICE, ISPN) erwies sich die Top-down-Strategie als die zwar sensitivste, jedoch gleichzeitig teuerste und am meisten strahlenbelastende, die AAP-Leitlinie dagegen als die strahlen- und kostensparendste der aufgeführten Strategien für das Säuglings- und Kleinkindesalter [223, 458].

Möglicherweise ist die Kombination von Sonographie und DMSA-Szintigramm erfolgreicher als die Nutzung der DMSA-Szintigraphie allein als Entscheidungskriterium für die Durchführung der Refluxprüfung: Eine taiwanesischen Arbeitsgruppe fand bei Säuglingen unter 3 Monaten nach erster Pyelonephritis eine Sensitivität der Sonographie von 76,9% und eine Sensitivität der DMSA-Szintigraphie von 82,1% für einen dilatierenden VUR. In der

Kombination wurde eine Sensitivität von 92,3% und ein negativer prädiktiver Wert von 94,3% erreicht [459].

8.5.1 Strahlenexposition bei der DMSA-Szintigraphie:

Die zu injizierende Aktivität für die DMSA-Szintigraphie wird gewichtsabhängig dosiert [460, 461]. Unter dieser Voraussetzung beträgt die Strahlenexposition der Untersuchung vom Säuglings- bis ins Schulkindalter und über beide Geschlechter gleichbleibend ca. 0,6 mSv [462]. Dies entspricht weniger als einem Drittel der jährlichen natürlichen Strahlenexposition der Normalbevölkerung in Deutschland. Ältere Angaben von 1,0 mSv basieren auf der nicht mehr empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche [463-467]. Unter allen Organen ist die Organdosis der Niere am höchsten und beträgt bei Kindern zwischen 1-10 Jahren schätzungsweise 0,3-0,8 mGy/MBq, d.h. etwa 12-15 mGy pro Untersuchung [468]. Die Niere gilt als wenig strahlensensibel (Gewebewichtungsfaktor von rechnerisch ca. 0,01) [469].

Empfehlung 8.14.: Ist der Nachweis von Nierenparenchymschäden oder die Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktionsanteile für das weitere diagnostische und/oder therapeutische Procedere von entscheidender Bedeutung, sollte eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 8.15.: Jenseits des Säuglings- und Kleinkindesalters kann die DMSA-Szintigraphie (unmittelbar nach oder während der HWI) als Primärdiagnostik eingesetzt werden, wenn in Abhängigkeit vom Nachweis einer Parenchymläsion eine Refluxprüfung erfolgen soll.

Starker Konsens

8.6 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes und fehlendem Einsatz von ionisierender Strahlung ideal zur Beurteilung von Nieren und ableitenden Harnwegen geeignet. Nachteil ist der hohe technische, personelle und administrative Aufwand, zudem die Verfügbarkeit geeigneter Applikationen für das Kindesalter. Problematisch ist die Untersuchungsdauer, die im Säuglings- und Kleinkindalter häufig eine Sedierung oder Narkose erforderlich macht. Bei jungen Säuglingen kann die medikationsfreie „feed and wrap“-Methode angewandt werden [470, 471]. Die Untersuchungsdauer ist entscheidend von der Fragestellung abhängig. Die Standard-MRT mit anatomisch hochauflösenden T1- bzw. T2-wichtenden Sequenzen dient der morphologischen Analyse und kann zur Narbenbeurteilung eingesetzt werden [472-474]. Die Diffusionswichtende MRT (DWI) ist zur Beurteilung der akuten Pyelonephritis und für die

Identifizierung von Abszedierungen geeignet [475-477]. Zur Beurteilung der Harnwege sind statische und dynamische Magnetresonanztomografie (MRU) geeignet. Die statische MRU beruht auf stark T2-wichtenden Sequenzen, die sehr gut zur Beurteilung einer dilatativen Uropathie geeignet sind. Die dynamische oder funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRU) setzt die Applikation von Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmittel voraus. Verschiedene fMRU-Techniken und Auswertemethoden werden eingesetzt [478-480].

Empfehlung 8.16.: Die Magnetresonanztomografie kann unter Berücksichtigung von Aufwand und Nutzen alternativ zur DMSA-Szintigraphie für die Detektion und Beurteilung von pyelonephritischen oder konnatalen Nierenparenchymschäden eingesetzt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 8.17.: Die MRT sollte zur weiterführenden Bildgebung bei komplizierter Pyelonephritis mit unklarem Ultraschallbefund (z.B. bei Abszedierung, Karbunkel, fokaler bakterieller Nephritis) eingesetzt werden.

Starker Konsens

8.7 Computertomographie

Die Computertomografie unter Verwendung jodhaltiger, nicht-ionischer Kontrastmittel ist aufgrund ihrer hohen Strahlenexposition im Kindes- und Jugendalter einzelnen wenigen Fragestellungen (z.B. Xanthogranulomatöse Pyelonephritis, emphysematöse Pyelonephritis, V.a. sonographisch nicht erkennbare Ureterkonkremente) vorbehalten [481] [482]. Bei der CT sollen pädiatrisch adaptierte strahlenoptimierte Protokolle angewandt werden.

Empfehlung 8.18.: Eine Computertomographie soll lediglich den seltenen diagnostischen Problemfällen vorbehalten bleiben, in welchen andere bildgebende Verfahren keine ausreichenden Informationen liefern.

Starker Konsens

8.8 Intravenöses Pyelogramm (ivP)

Das intravenöse Pyelogramm (Ausscheidungsurographie) als Röntgenverfahren unter intravenöser Gabe jodhaltiger Kontrastmittel und Dokumentation mit mehreren Röntgenaufnahmen von Nieren und ableitenden Harnwegen ist aufgrund der hohen Strahlenexposition im Kindes- und Jugendalter obsolet.

Empfehlung 8.19.: Ein intravenöses Pyelogramm (Ausscheidungsurographie) soll nicht zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik bei Kindern eingesetzt werden.

Starker Konsens

8.9 Blasenfunktionsdiagnostik

8.9.1 Blasenfunktionsstörungen

In einer epidemiologischen Untersuchung an 4332 belgischen Schulkindern fanden sich bei 5% der Mädchen rezidivierende HWI. Sie korrelierten mit den Symptomen einer überaktiven Blase (Harninkontinenz tagsüber, erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie) [483].

Rezidivierende HWI gehören zu den häufigsten Komorbiditäten bei Kindern mit Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz [484]. Drei wesentliche Formen der Blasenfunktionsstörung werden unterschieden:

1. die überaktive Blase (overactive bladder, OAB) +/- Dranginkontinenz
2. die dyskoordinierte Miktion (dysfunctional voiding, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, DSD) und
3. der Miktionsaufschub

In einer Studie der European Bladder Dysfunction Study Group hatten 43% der Mädchen mit OAB in der Vorgeschichte rezidivierende Zystitiden und 5% mindestens eine Pyelonephritis erlitten. Bei den Kindern mit DSD fand sich anamnestisch in 63% mindestens eine Zystitis und in 20% eine Pyelonephritis [485].

Mädchen mit rezidivierenden HWI weisen im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant häufiger eine Obstipation mit oder ohne Stuhlinkontinenz auf. Umgekehrt leiden Kinder mit chronischer Obstipation in etwa 30% an Harninkontinenz tagsüber und nachts. Etwa 10% dieser Kinder entwickeln HWI. Mädchen mit dyskoordinierter Miktion sind häufiger von einer Obstipation betroffen als solche mit einer überaktiven Blase [486, 487]. Die International Children's Continence Society (ICCS) empfiehlt in diesem Zusammenhang, den Begriff „bladder and bowel dysfunction“ (BBD) zu verwenden [488].

Die International Children's Continence Society (ICCS) empfiehlt im interdisziplinären Konsens ausdrücklich, bei Mädchen mit rezidivierenden HWI auf Symptome von Blasenfunktionsstörungen und auf Stuhlprobleme zu achten [489]

Blasenfunktionsstörungen und Obstipation stellen im Zusammenhang mit einem vesiko-ureteralen Reflux (VUR) einen zusätzlichen Risikofaktor für ascendierende Infektionen und pyelonephritische Parenchymläsionen dar. Besonders gefährdet sind Kinder mit dyskoordinierter Miktion [490]. In der RIVUR-Studie hatten 56% der Kinder mit HWI und VUR Symptome einer Blasenfunktionsstörung; 12% wiesen anamnestisch eine Obstipation auf. Diese Gruppe der Kinder profitierte besonders von der antibakteriellen Prophylaxe: die Rezidivrate von HWI wurde um 60% reduziert [491].

8.9.2 Basisdiagnostik bei Verdacht auf Blasenfunktionsstörungen

Als abklärungswürdige anamnestische Hinweise für Blasenfunktionsstörungen sollten folgende Symptome gewertet werden:

- imperativer Harndrang
- Pollakisurie
- Miktionsmeidung, Miktionsaufschub
- auffällige Haltemanöver
- Miktionsstörungen („Stakkatomiktion“, „Stottermiktion“)
- Harninkontinenz
- Obstipationsneigung oder/und Enkopresis

Bei anamnestischem Verdacht auf eine Blasenfunktionsstörung sind standardisierte Fragebögen, ein 2-tägiges Trink- und Miktionsprotokoll mit Angabe des Zeitpunktes der Miktion und der jeweiligen Urinmenge hilfreich [492]. Zur Basisdiagnostik gehören die sonographische Restharnmessung sowie die Bestimmung des Rektum-Durchmessers. Eine Uroflowmetrie, ggfs. zusammen mit der Ableitung eines Beckenboden-EMGs, kann bei Hinweisen auf eine Blasenentleerungsstörung erforderlich sein. Durch diese einfachen Maßnahmen kann der Typ der Blasenfunktionsstörung eingegrenzt werden [493, 494] (siehe auch die von der AWMF publizierte Leitlinie „Harninkontinenz bei Kindern“) [495].

Empfehlung 8.20.: Anamnestische und klinische Zeichen für Funktionsstörungen von Blase und/oder Darm (z.B. Obstipationsneigung) sollen erfragt und weiter abgeklärt werden.

Starker Konsens

9 Infektionsprophylaxe

In einer retrospektiven Studie mit 262 Kindern unter einem Jahr, die erstmalig eine HWI erlitten hatten, kam es in etwa einem Drittel der Kinder innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv [124]. Als Haupt-Risikofaktor wurde in dieser Studie ein VUR Grad III-V identifiziert [124]. Zu den prädisponierenden Faktoren für rezidivierende HWI gehören die Erstmanifestation einer HWI innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, gleichzeitig bestehender hochgradiger VUR, das Alter unter 3 Monaten bei Jungen oder über 3 Monate bei Mädchen, Harntraktanomalien, Blasenfunktionsstörung, verminderte Flüssigkeitszufuhr und Obstipation [496].

9.1 Antibakterielle Langzeit-Prophylaxe

Unter „antibakterieller Langzeit-Infektionsprophylaxe“ wird hier die regelmäßige tägliche Gabe einer antibakteriell wirksamen Substanz („Antibiotikum“, „Chemotherapeutikum“) in einer prophylaktischen Dosis über den Mindestzeitraum von 3-6 Monaten verstanden. Ihre

Hauptziele sind die Verhinderung von rezidivierenden Pyelonephritiden und von Nierenparenchymschäden.

9.1.1 Indikationen zur antibakteriellen Langzeit-Prophylaxe

Eine antibakterielle Langzeitprophylaxe kann in folgenden Fällen indiziert sein:

- Säuglinge und Kleinkinder mit hohem Risiko für die Entwicklung von Parenchymdefekten oder Urosepsis (Säuglinge mit hochgradigem VUR [497], besonders bei bereits vorhandenen Nierennarben oder/und vorangegangenen Pyelonephritiden, Säuglinge mit ausgeprägter obstruktiver Uropathie, z.B. Jungen mit Urethralklappen, obstruktiver Megaureter).
- Säuglinge und Kleinkinder mit hohem Risiko für Pyelonephritis-Rezidive (mehr als eine vorausgegangene Pyelonephritis-Episode).
- Kinder mit Blasenfunktionsstörungen und rezidivierenden symptomatischen HWI, als supportive Maßnahme bei gleichzeitig gezielter Behandlung der Blasenfunktionsstörung.
- Mädchen mit häufig rezidivierenden Zystitiden und hohem Leidensdruck durch dysurische Beschwerden und Drangsymptomatik.

Empfehlung 9.1.: Die Indikation zur antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe soll streng unter Berücksichtigung des Pyelonephritis-Rezidivrisikos, des Risikos für pyelonephritische Nierenparenchymschäden und unter Berücksichtigung des individuellen Leidensdrucks durch HWI-Rezidive gestellt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 9.2.: Wenn eine antibakterielle Langzeit-Infektionsprophylaxe eingesetzt wird, soll ihre Notwendigkeit in regelmäßigen, engmaschigen, längstens dreimonatlichen Abständen überprüft werden.

Starker Konsens

9.1.2 Stand des Wissens zur Effektivität der antibakteriellen Prophylaxe

Helmholtz empfahl erstmals 1941 die Langzeitgabe kleiner Dosen Sulfathiazol zur Behandlung „chronischer“ HWI [498]. Einige Jahre später demonstrierten Marshall und Stansfield den Nutzen einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei Säuglingen und jungen Kindern durch Nitrofurantoin [499, 500]. Basierend auf der Beobachtung, dass 27% aller Kinder mit rezidivierenden HWI bereits pyelonephritische Parenchymdefekte aufwiesen [501], empfahlen Smellie et al. den Einsatz einer Langzeit-Infektionsprophylaxe für Kinder mit rezidivierenden HWI [502] und zeigten eine signifikante Reduktion der Rezidivhäufigkeit unter antibakterieller Prophylaxe. [503]. Eine Doppelblind-Studie bei 18 Mädchen im Alter von 3 bis 13 Jahren kam zu einem ähnlichen Ergebnis [504]. Diese Arbeiten waren über

Jahrzehnte Ausgangspunkt für eine zunehmende Verbreitung der antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei rezidivierenden HWI im Kindesalter.

Obwohl seit Jahrzehnten in der Praxis eingesetzt, wurde die Effektivität einer antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe zunehmend angezweifelt [82, 505-511]. In den letzten Jahren demonstrierten drei multizentrische Studien in Schweden, Australien und den USA einen eindeutigen positiven, wenn auch relativ geringen Einfluss der antibakteriellen Infektionsprophylaxe auf die Häufigkeit symptomatischer HWI [512-514]:

In der **schwedischen Refluxstudie** konnte für Kinder mit VUR Grad III und IV ein eindeutiger Benefit der antibakteriellen Infektionsprophylaxe nachgewiesen werden. Bei der Studienpopulation handelte es sich um Kinder im Alter von 1-2 Lebensjahren [513]. In 96% der Fälle war der vesikorenale Reflux (VUR) im Anschluss an eine HWI (HWI) diagnostiziert worden. Drei Therapieformen wurden verglichen: 1) antibakterielle Infektionsprophylaxe, 2) frühe Akuttherapie bei HWI-Rezidiven ohne Prophylaxe und 3) frühzeitige endoskopische Refluxkorrektur (subureterale Dextranomer/Hyaluronsäure-Unterspritzung) (22-26). Während des 2-Jahres-Follow up hatten 24 % aller Kinder ein- oder mehrere fieberhafte HWI-Rezidive. Unter antibakterieller Prophylaxe kam es in 19 %, nach endoskopischer Refluxkorrektur in 23 % und unter reiner Beobachtung in 57 % der Fälle zu einem Rezidiv. Unter reiner Beobachtung traten bei Mädchen mit VUR Grad III und IV trotz frühzeitiger Akuttherapie von fieberhaften Rezidiven in mehreren Fällen neue Parenchymdefekte in der DMSA-Szintigraphie auf, die unter Prophylaxe nicht beobachtet wurden [515]. Bei Jungen zeigte sich im Gegensatz zu Mädchen keine Abhängigkeit der Rezidivrate vom Behandlungsmodus [516]. Der Nutzen der Prophylaxe kommt demnach offensichtlich insbesondere Mädchen zugute, während Jungen -möglicherweise wegen der ohnehin geringen Infektionsrate nach dem 1.Lebensjahr- nicht von Prophylaxe oder endoskopischer Refluxkorrektur zu profitieren schienen.

Die australische prospektive, multizentrische **PRIVENT-Studie** prüfte den Einfluss einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe auf die Häufigkeit von Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren, bei denen zuvor mindestens eine HWI nachgewiesen worden war [512]. In der Behandlungsgruppe erlitten 13 % der Kinder eine symptomatische HWI, während in der Placebo-Gruppe bei 19 % der Patienten eine HWI auftrat. Diese Reduktion des Infektionsrisikos durch die Prophylaxe um 6 %-Punkte war unabhängig von Alter, Geschlecht, Zahl vorangegangener HWI und Reflux-Status. Die „number needed to treat“ war 14. Kinder, die vor Einschluss in die Studie eine HWI mit TMP/SMZ- resistenten Keimen aufgewiesen hatten, schienen nicht von der Prophylaxe mit diesem Präparat zu profitieren. Durch die Studie konnte nicht eindeutig beantwortet werden,

inwieweit durch eine antibakterielle Infektionsprophylaxe die Rate neuer Parenchymnarben beeinflusst wird – dies war kein primäres Zielkriterium.

Die US-amerikanische **RIVUR Studie** (**R**andomized **I**ntervention for Children with **V**esico**U**reteral **R**eflux) wurde konzipiert, um die Effektivität einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei Kindern mit VUR zu prüfen, die durch eine erste oder zweite fieberhafte HWI (HWI) aufgefallen sind [514, 517]. In diese multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurden über sechshundert Kinder (über 90% Mädchen) mit VUR Grad I-IV (Altersmedian 12 Monate) aus 19 US-amerikanischen Zentren eingeschlossen [514]. Der VUR war bei all diesen Kindern nach einer ersten oder zweiten fieberhaften bzw. symptomatischen HWI (HWI) diagnostiziert worden. Die Verum-Gruppe erhielt Trimethoprim/Sulfamethoxazol die Kontrollgruppe ein Placebo. Während der zweijährigen Beobachtungszeit entwickelten 111 Kinder insgesamt 171 HWI-Rezidive. 72% (80/111) der ersten Rezidive waren fieberhaft. Kinder mit VUR Grad III-IV wiesen eine höhere Rezidivrate auf als Kinder mit VUR Grad I oder II (22,9% vs 14,3%, $p=0.003$). Unter antibakterieller Prophylaxe entwickelten 39 von 302 Kindern (13%) HWI-Rezidive, während in der Placebogruppe 72 von 305 Kindern (ca. 24%) erkrankten (RR 0,55). Die Prophylaxe reduzierte das Rezidivrisiko um 50%. Die „Number needed to treat“ lag in dieser Studie bei 8. Die Effektivität war bei Kindern mit fieberhafter Indexinfektion und bei PatientInnen mit Blasen- oder Darm-„Dysfunktion“ sowie bei gleichzeitigem Vorliegen eines VUR Grad IV jeweils am höchsten; in dieser Hoch-Risikogruppe ließ sich in einer Re-Analyse eine „number needed to treat“ von lediglich 5 kalkulieren [518]. Das Vorhandensein von Nierenparenchymnarben jedoch unterschied sich zwischen den beiden Gruppe nicht. Obwohl also deutlich mehr fieberhafte HWI in der Placebo- als in der Verum-Gruppe auftraten, schien dies keine Bedeutung für die Narbenentstehung zu haben [364].

In mehreren Meta-Analysen wurde versucht, aus der Fülle der teils widersprüchlichen Daten eine zusammenfassende Aussage zu erarbeiten [511, 519-522].

Eine dieser Meta-Analysen, welche die 8 aktuellsten Studien umfasste, kam zu drei wesentlichen Kernaussagen [521]:

1. Die antibakterielle Infektionsprophylaxe reduzierte signifikant das Risiko rezidivierender fieberhafter bzw. symptomatischer HWI (gepoolte Odds Ratio: 0,63; 95% CI 0,42-0,96)
2. Wenn HWI auftraten, so fanden sich in den Verumgruppen signifikant häufiger uropathogene Keime mit Resistenz gegen das verwendete Antibiotikum (gepoolte Odds Ratio 8,75; 95% CI 3,52. 21,73).
3. Die antibakterielle Infektionsprophylaxe führte nicht zu einer Reduktion der Rate neu auftretender Parenchymdefekte.

Eine weitere Meta-Analyse von 7 aktuellen Studien mit insgesamt 1593 Kindern (ca. 77% Mädchen) prüfte den Einfluss des Refluxgrades auf den Erfolg der Prophylaxe [520]. Bei Kindern mit dilatierendem VUR betrug das Risiko eines HWI-Rezidivs unter antibakterieller Prophylaxe 20,84%, während es ohne Prophylaxe bei 29,03% lag. Die Number needed to treat lag bei 12,15 ($p=0.008$). Bei niedriggradigem VUR betrug das Risiko eines HWI-Rezidivs 12,95% ohne und 6,44% mit Prophylaxe. Die Number needed to treat betrug 15,36 ($p=0.002$). Überraschenderweise war der Refluxgrad in dieser Meta-Analyse nicht maßgeblich für den Erfolg der antibakteriellen Prophylaxe [520].

Während in Meta-Analysen der aktuellen Studien eine Effektivität der antibakteriellen Infektionsprophylaxe hinsichtlich der Rezidivrate konstatiert wurde, ließ sich in einem systematischen Review ein eindeutiger Einfluss auf die Entstehung pyelonephritischer Narben nicht erkennen [523].

Die meisten der genannten Studien verwendeten Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur antibakteriellen Prophylaxe. *E. coli* haben gegenüber TMP in vielen Regionen Resistenzraten > 20% entwickelt, sodass nach Alternativen gesucht werden muss. Nitrofurantoin könnte eine solche Alternative sein. Eine entsprechende Überlegenheitsstudie gegenüber Trimethoprim oder Cotrimoxazol steht aus.

9.1.3 Antibiotika-Auswahl

Idealerweise sollten Antibiotika und Chemotherapeutika zur Harnwegs-Infektionsprophylaxe den folgenden Minimalanforderungen genügen:

- Effektivität gegen die meisten uropathogenen Keime (regionale Unterschiede müssen beachtet werden)
- Geringe und seltene Nebenwirkungen
- Minimale oder keine Induktion einer Resistenzentwicklung
- Kein oder minimaler Einfluss auf die physiologische Darm- und Vaginalflora

Ein ideales Prophylaktikum, das all diesen Anforderungen genügt, gibt es nicht.

Tab.9.1: Einflussfaktoren für die Abwägung bei der Indikationsstellung zur Prophylaxe

• Kontaminationswahrscheinlichkeit
• Individuelles Infektions-Risiko
• Virulenz des Erregers
• Gefährdung bzw. Belastung durch die Infektion selbst („Krankheitswert“ der Infektion)
• Sozio-ökonomische Aspekte

• Medico-legale Aspekte
• Bevölkerungshygienische Aspekte
• Patientenwille
• Unerwünschte Wirkungen des Antiinfektivums
• Resistenzentwicklung in der individuellen Standortflora
• Auswirkungen auf die Standortflora / auf die individuelle Microbiota
• Vorhandensein und Ausschöpfung anderer präventiver Alternativen
• Compliance des Patienten/ der Eltern, Verlässlichkeit der Einnahme
• Informationsstand des behandelnden Arztes

Trimethoprim bzw. Cotrimoxazol und Nitrofurantoin sind bis heute weltweit die gebräuchlichsten antimikrobiellen Substanzen. In Deutschland sind sie für die Indikation „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden HWI im Kindesalter“ zugelassen. Die prophylaktische Dosis beträgt im Allgemeinen 1/4 bis 1/5 der üblichen therapeutischen Tagesdosis der Substanz. Sie wird gewöhnlich einmal täglich verabreicht.

Tab.9.2: Gebräuchliche Chemotherapeutika/Antibiotika zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe

Substanz	einmalige Tagesdosis	Anwendungsbeschränkung bei jungen Säuglingen	Bemerkungen
Nitrofurantoin	1-2 mg/kgKG	< 3. Lebensmonat	Einnahme möglichst nach der letzten Miktion am Abend. Empfohlene Prophylaxedauer laut BfArM max. 6 Monate
Trimethoprim	2 mg/kgKG	< 6 Lebenswochen	
<i>bei Unverträglichkeit und in den ersten Lebenswochen:</i> Oralcephalosporine in reduzierter Dosis (ca. 1/4-1/5 der therapeutischen Dosis), z.B. Cefaclor	10 mg/kgKG	keine	Cephalosporine sollten zur antibakteriellen Prophylaxe möglichst <u>nicht</u> zum Einsatz kommen, um Resistenzen (insbesondere der Entwicklung von ESBL-Bildnern) vorzubeugen.
Nitroxolin	Jugendl. > 14 Jahre: 150 mg	nicht zugelassen	Früher erhältliche Weichkapseln à 80 mg für Kinder ab 3 J. sind derzeit nicht auf dem Markt erhältlich

9.1.3.1 Trimethoprim

Trimethoprim inhibiert bei Bakterien die Reduktion von Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure. Die hohe vaginale und perineale Konzentration von Trimethoprim (TMP) führt zu einer Reduktion der ortsständigen Enterobakterien [524]. Dementsprechend wird eine bakterielle Besiedlung der Periurethralregion durch TMP vermindert. Eine Kombination von Sulfonamiden mit TMP gegenüber Trimethoprim allein hat für die Prophylaxe von HWI keine Vorteile, sodass zur Harnwegs-Infektionsprophylaxe der Sulfonamidanteil verzichtbar

ist [525, 526]. Die Tagesdosis beträgt 2 mg/kgKG. Wegen seiner guten Verträglichkeit und seinem Wirkungsspektrum ist Trimethoprim an sich ein ideales Prophylaktikum. Leider ist in vielen Regionen eine zunehmende Resistenzentwicklung insbesondere bei uropathogenen *E. coli* zu verzeichnen, die seinen Einsatz inzwischen einschränkt [527-529].

9.1.3.2 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin ist gegen zahlreiche uropathogene Erreger wie *E. coli* und Enterokokken, aber auch gegen die meisten multiresistenten gramnegativen Erreger einschließlich ESBL und gegen Vancomycin-resistente Enterokokken wirksam. Eine natürliche Resistenz gegenüber Nitrofurantoin weisen dagegen *Proteus spp.*, *Providentia spp.*, *Morganella morganii* und *Serratia marcescens* auf.

Zur antibakteriellen Prophylaxe wird eine tägliche Einzeldosis (ED) von 1(-2) mg/kgKG empfohlen. Auf dem Markt werden Tabletten à 20 und 50 mg angeboten; zur präzisen Dosierung muss auf in der Apotheke herzustellende, individuell rezeptierte Lösungen zurückgegriffen werden). Wegen der außerordentlich kurzen HWZ sollte Nitrofurantoin **nach** der letzten Blasenentleerung am Abend unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden, um eine möglichst lange Blasenverweildauer zu gewährleisten. In der Regel ist eine abendliche Dosis ausreichend. Nach einmaliger Einnahme von Nitrofurantoin findet sich bereits nach 8-12 Stunden keine antibakterielle Aktivität mehr im Urin. Wird eine Gabe vergessen, so erhöht sich daher das Risiko für ein Rezidiv.

Ein großer Vorteil von Nitrofurantoin ist der vernachlässigbare Einfluss auf die intestinale und periurethrale Flora [530]. Die in den letzten Jahren zu beobachtende Resistenzentwicklung gegen zahlreiche Antibiotika gilt nicht für Nitrofurantoin [531, 532]. In Deutschland ist Nitrofurantoin erst ab dem Alter von 3 Monaten zugelassen (wegen Gefahr einer hämolytischen Anämie). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) eine Neubewertung zu Nutzen und Risiken von Nitrofurantoin vorgenommen und die Anwendungszeit auf 6 Monate beschränkt (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2010/stp-nitrofurantoin.html>). Der Einsatz von Nitrofurantoin wird in der Fachinformation auf Fälle beschränkt, in denen "effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind" (<http://www.fachinfo.de> 13.02.2007).

Nachteile der derzeit erhältlichen Nitrofurantoin-Präparate sind ihr schlechter Geschmack und die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen. So wurden Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen von bis zu 34% der Kinder beklagt; 27% der Kinder beschwerten sich über den schlechten Geschmack der Zubereitung [13]. In einer finnischen Studie wurden retrospektiv 1023 Kinder erfasst, die 2066 Episoden einer Langzeit-Infektionsprophylaxe von HWI mit einer mittleren Dauer von 316 Tagen in einer Dosis von im Median 1,6 bis 2

mg/kgKG erhalten hatten. Gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen (Abdominalbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen) wurden in einer Rate von 4,4 auf 100 Patientenjahre registriert. Es kam in dieser Studie zu keiner einzigen ernststen unerwünschten Wirkung, und bei keinem der Kinder wurden pulmonale Probleme beobachtet.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter sind schwerwiegende Nebenwirkungen von Nitrofurantoin bei Kindern extrem selten berichtet worden [533-535], sodass es von Experten als ein ausreichend sicheres Medikament zur Infektionsprophylaxe angesehen wird [536, 537]. Corragio et al. werteten Ende der 80er Jahre die bei der amerikanischen Food and Drug Association (FDA) gemeldeten Nebenwirkungen von Nitrofurantoin bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 20 Jahren von 1953 an aus. Es wurden insgesamt 26 Fälle gemeldet. Die Gesamtrate von „serious adverse reactions“ lag bei 3 auf eine Million Behandlungen [534].

Bei erheblicher Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate < 45% der Norm) ist Nitrofurantoin kontraindiziert. Eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion wäre nicht sinnvoll, weil die erwünschte hohe Konzentration der Substanz im Urin, welche die prophylaktische Wirkung vermittelt, nicht erreicht würde.

9.1.3.3 Nitroxolin

Nitroxolin ist ein Nitrochinolinol-Derivat mit bakteriostatischer bis bakterizider Wirkung gegenüber zahlreichen grampositiven und -negativen Keimen. Die Substanz führt über die Chelatbildung mit Magnesiumionen der Bakterienzelle unter anderem zur Adhärenzhemmung sensibler, fimbrientragender Bakterien am Uroepithel. Daneben scheint die Substanz die bakterielle Oberflächen-Adhäsion zu hemmen [538, 539]. Ähnlich wie bei Nitrofurantoin hat sich über Jahrzehnte die niedrige Resistenzrate vieler uropathogener Erreger gegenüber Nitroxolin kaum verändert. In Deutschland findet Nitroxolin in der pädiatrischen Praxis allerdings kaum Verwendung. Relevante Studienergebnisse zur prophylaktischen Wirksamkeit von Nitroxolin bei kindlichen HWI sind u.W. nicht publiziert worden, jedoch wegen seiner potenziellen Rolle als Alternative zu Trimethoprim bzw. Nitrofurantoin wünschenswert [539].

9.1.3.4 Cefaclor

Cephalosporine haben in der antibakteriellen Prophylaxe von HWI eine wachsende Bedeutung erlangt [540]. Gegen Cefaclor bestehen bei *E. coli* derzeit noch geringere Resistenzraten als gegen Trimethoprim. Es wird im Allgemeinen 1/4-1/5 der therapeutischen Dosis (entspricht etwa 10 mg/kgKG) täglich einmal abends appliziert. Cefaclor kann eine Alternative zu TMP zum Beispiel in solchen geographischen Gebieten sein, in denen die Resistenzrate gegenüber Trimethoprim hoch ist. Im Übrigen ist die Substanz in

den ersten Lebenswochen eine Alternative zu Trimethoprim und zu Nitrofurantoin, die in dieser Altersphase nicht zugelassen sind.

Problematisch ist jedoch der Einfluss der Cephalosporine auf die Selektion von ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) – produzierenden Bakterien, deren Anteil bei kindlichen HWI beunruhigend zunimmt [238, 541, 542]. In einer Studie bei Kindern mit VUR unter antibakterieller Prophylaxe mit verschiedenen Substanzen traten unter Cephalosporin-Prophylaxe häufiger ESBL-Keime auf als unter TMP/SMX. Daneben fanden sich bei diesen Durchbruchsinfektionen häufiger Resistenzen gegen zahlreiche Antibiotika als unter TMP/SMX [542]. Nicht zuletzt deshalb sollten Cephalosporine zur Prophylaxe nicht oder nur äußerst zurückhaltend eingesetzt werden [242].

9.1.3.5 Amoxicillin

Die Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Nephrologie empfiehlt in ihrer Leitlinie zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei Neugeborenen in den ersten beiden Lebenswochen Amoxicillin in einer Dosis von 10-20 mg/kgKG in ein oder zwei Tagesdosen [543]. Jenseits dieser Altersstufe sollten Beta-Laktam-Antibiotika zur Prophylaxe keine Anwendung finden [543]. Amoxicillin birgt in der HWI-Prophylaxe eine ganze Reihe von Nachteilen, da bei *E. coli* bereits eine Resistenzrate von mehr als 40% (in Kliniken > 50%) gegen Amoxicillin erwartet werden muss.

Empfehlung 9.3.: Nitrofurantoin oder Trimethoprim sollten bevorzugt zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe von HWI nach dem frühen Säuglingsalter unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation eingesetzt werden.

Starker Konsens

9.1.4 „Durchbruchsinfektionen“

Durchbruchsinfektionen sind HWI unter antibakterieller Infektionsprophylaxe.

Durchbruchsinfektionen mit resistenten Bakterien treten in 25% der Patienten unter Prophylaxe auf [234, 544]. Bei Durchbruchsinfektionen ist erfahrungsgemäß in Abhängigkeit vom verwendeten Antibiotikum mit unterschiedlichen Keimen zu rechnen, die - bis zum Vorliegen des Antibiotogramms - eine jeweils kalkulierte Umstellung der antibakteriellen Therapie erfordern.

Nicht sinnvoll ist es, bei Durchbruchsinfektionen lediglich die Dosis der prophylaktischen Medikation zu erhöhen oder das Medikament zu wechseln, ohne vorher Urin zur mikrobiologischen Diagnostik inklusive Antibiotogramm gewonnen zu haben.

Möglicherweise spielt das Resistenzmuster des Keims, der im Rahmen einer Pyelonephritis resistenzgerecht behandelt wurde, für die Wahl des anschließend zur Prophylaxe

eingesetzten Antibiotikums eine Rolle für das Rezidivrisiko. Der Erreger eines Rezidivs weist nicht selten eine Resistenz gegen dasjenige Antibiotikum auf, gegen das auch der Erreger der vorangegangenen HWI resistent war [234, 545, 546].

In einer retrospektiven Studie wurden die mikrobiologischen Befunde von 3413 vorwiegend erwachsenen Frauen mit wiederholtem Nachweis einer signifikanten Bakteriurie mit *E. coli* ($> 10^5$ KBE/ml in Reinkultur) ausgewertet [234]. Als eine Re-Infektion wurde definiert, wenn die HWI später als 2 Wochen nach Erstinfektion auftrat. Beurteilt wurde die Wahrscheinlichkeit, dass ein Keim gegen ein bestimmtes Antibiotikum die gleiche Sensitivität bzw. Resistenz aufwies wie bei der Ausgangsinfektion. Der *positive prädiktive Wert (PPV)* wurde als Anteil derjenigen Patienten errechnet, die einen gegen das Antibiotikum resistenten *E. coli*-Keim bei der Ausgangsuntersuchung aufwiesen und bei Re-Infektion wieder mit einem gegen das gleiche Antibiotikum resistenten Keim infiziert waren. Dagegen bezeichnete der *negative prädiktive Wert (NPV)* den Anteil, der initial gegen ein bestimmtes Antibiotikum genauso sensibel war wie bei der zweiten HWI. 32 % der PatientInnen erlitten eine Re-Infektion innerhalb von 3 Monaten, 20 % 6-9 Monate und 13 % 9-12 Monate nach dem vorangegangenen pathologischen Urinbefund. Für verschiedene ausgetestete Antiinfektiva ergaben sich sehr unterschiedliche Resistenzraten und ebenso unterschiedliche negative und positive Vorhersagewerte. So bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit (ca. 85 %) für ein Ampicillin-resistentes Rezidiv, wenn bereits bei der Erstinfektion vor bis zu 3 Monaten ein Ampicillin-resistenter Keim gefunden worden war. Für Trimethoprim (TMP) betrug der PPV 78,3 %. Sogar nach 9-12 Monaten blieb der PPV für diese beiden Antibiotika mit ca. 76 % für Ampicillin und 59 % für TMP immer noch recht hoch. Dagegen war die Wahrscheinlichkeit, nach einer HWI mit Nitrofurantoin-resistenten Erregern bei der Reinfektion innerhalb der folgenden 3 Monate wieder einen Nitrofurantoin-resistenten Erreger vorzufinden, lediglich 20,2 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein primär gegen das jeweilige Antiinfektivum sensibler Erreger bei der Re-Infektion in einem Zeitintervall von bis zu einem Jahr wieder sensibel sein wird, liegt für Ciprofloxacin und Nitrofurantoin bei annähernd 100 %, für TMP bei ca. 86 %.

Bei 81 Säuglingen und Kleinkindern mit VUR, die nach einer HWI eine antibakterielle Infektionsprophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMZ) erhielten, erfolgte retrospektiv eine Stratifizierung in eine Gruppe mit auf TMP/SMZ sensiblen Keim bei der Erstinfektion (n=42) und eine Gruppe mit auf TMP/SMZ resistentem Erreger (n=39). Innerhalb einer 2-jährigen Beobachtungsphase unter antibakterieller Prophylaxe erlitten 42% der Kinder mindestens eine fieberhafte HWI. Diese betraf 31% in der Gruppe mit initial gegenüber TMP/SMZ sensiblen Keim, während in der zweiten Gruppe mit initial resistentem Keim ca. 54% mindestens ein Rezidiv unter TMP/SMZ-Prophylaxe aufwiesen. In der Multivarianzanalyse erwiesen sich die Erregerresistenz bei der Index-Pyelonephritis und

initial bereits bestehende Nierennarben als unabhängige Risikofaktoren für ein HWI-Rezidiv [545].

In der PRIVENT-Studie ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigen [547]. Auch in einer retrospektiven Analyse von 161 Kindern konnte zwar gezeigt werden, dass sich in etwa der Hälfte der Rezidive derselbe Erreger wie bei der vorangegangenen Infektion fand. Der größere Anteil davon wies jedoch ein anderes Antibiotogramm als zuvor auf. In 53 % der Fälle war das aktuelle Antibiotogramm günstiger als das vorherige [548].

Empfehlung 9.4.: Wenn nach einer Harnwegsinfektion der Entschluss zu einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe gefällt wird, sollte zur Prophylaxe -wenn möglich- ein Antibiotikum/ Chemotherapeutikum gewählt werden, auf das der nachgewiesene Erreger der Harnwegsinfektion sensibel ist.

Starker Konsens

9.1.5 Das Problem der Compliance

Die Häufigkeit rezidivierender HWI unter antibakterieller Prophylaxe ist unter anderem von der Compliance abhängig [549]. Eine verständliche, möglichst auch in Schriftform vorliegende Information der Eltern über das Ziel und die Notwendigkeit der Prophylaxe ist erste Voraussetzung für eine angemessene Compliance. Klare Vereinbarungen über Dosis und Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme, regelmäßige Kontakte in kurzen Intervallen und Ansprechbarkeit der betreuenden Ärzte bei Rückfragen tragen ebenfalls zur Adhärenz bei. Aus Sicht der Kleinkinder und Kinder sind Geschmack, Galenik (Saft/Tablette/Dragee etc.) und subjektive Verträglichkeit entscheidende Faktoren, die besprochen und berücksichtigt werden sollten. Erfahrungsgemäß nimmt die Compliance mit einer Dauermedikation bei Jugendlichen deutlich ab. Sachliche Information und Respektierung des Willens zur Eigenverantwortung können motivierend sein, ersetzen jedoch nicht den weiterhin wichtigen Einfluss der Eltern in dieser Altersstufe.

Eine annähernd kontinuierliche Patientencompliance ließ sich in verschiedenen Studien bei lediglich 17% bis maximal 91% zeigen [550-556]. Die konsequente Durchführbarkeit der antibakteriellen Prophylaxe in der „realen Welt“ wird daher von einigen Autoren angezweifelt und als Argument für eine frühzeitige operative Korrektur des VUR herangezogen [554]. Die breite Streuung der Compliance-Daten in verschiedenen Studien könnte allerdings ein Hinweis darauf sein, dass bei guter Aufklärung und engmaschiger Langzeitbetreuung durchaus eine gute Compliance erreicht werden kann. Voraussetzung dafür sind die

gemeinsame, rational begründbare Überzeugung des Therapeuten und der Familie von der Notwendigkeit der Langzeitprophylaxe [553, 556].

Tab.9.3: Patienten-Compliance mit der antimikrobiellen Prophylaxe von Harnwegsinfektionen im Kindesalter

Autoren	Patienten	Methode	Compliance
Daschner F & Marget W [552]	93 Kinder mit rezidivierenden HWI	Messung der antibakt. Aktivität im Urin	32 %
Westenfelder M et al [550]	33 Kinder mit VUR	Messung der antibakt. Aktivität im Urin mit Micur-Teststreifen wöchentlich	62 %
Smyth AR & Judd BA [553]	32 Kinder mit VUR, obstruktiver Uropathie oder rez. HWI	Follow-up im Mittel 10 Monate; Messung der antibakt. Aktivität im Urin	69 %
Hensle TW et al [554]	27.119 Kinder < 11 Jahren unter antibakterieller Prophylaxes bei VUR	Prüfung des Medikamentenverbrauchs in einer pharmazeutischen Datenbank über 12 Monate nach Refluxdiagnose.	17 %
Copp HL et al [555]	5.342 Kinder mit VUR	Prüfung des Medikamentenverbrauchs in einer pharmazeutischen Datenbank. Kriterium: Einnahme des Medikamentes in mehr als 80% des Beobachtungsjahres	40 %
Yiee JH et al [556]	54 Kinder zwischen 0 und 18 Jahren unter Trimethoprim-Prophylaxe	Messung der TMP-Konzentration im Urin	91 %

9.1.6 Risiken der antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe

9.1.6.1 Beeinflussung der Mikrobiota durch die antibakterielle Prophylaxe

Die Mikrobiota ist eine Lebensgemeinschaft unterschiedlichster Keime, die in verschiedenen Umgebungen miteinander interagieren. Als Mikrobiom wird die Gesamtheit aller Gene dieser Mikroorganismen bezeichnet. Während der Neonatalzeit bildet sich die intestinale Flora innerhalb weniger Wochen aus und erfährt während der ersten Lebensjahre zunehmende Diversifizierungen und Änderungen in ihrer Zusammensetzung und Masse [557]. Sie hat einen direkten Einfluss auf die Ausreifung des individuellen Immunsystems. Die ersten 1-24

Lebensmonate stellen damit ein kritisches Entwicklungsfenster für die Zusammensetzung der Mikrobiota und für die Induktion immunologischer Prozesse dar, das für Störungen besonders anfällig sein kann [558]. Der Einsatz von Antibiotika gerade in dieser Entwicklungsphase kann sich nachhaltig auf die qualitative bakterielle Darmbesiedlung auswirken [559-563]. Als eine seiner möglichen metabolischen Spätfolgen wird die Entwicklung einer Adipositas diskutiert [564-570].

Das Ausmaß der Auswirkungen von Antibiotika auf die Mikrobiota hängt von verschiedenen Faktoren ab: 1) dem antibakteriellen Spektrum der Substanz, 2) der Dosierung und Behandlungsdauer, 3) der Applikationsart und 4) den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz. Dies erklärt die heterogenen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Studien.

Inwieweit eine niedrig dosierte antibakterielle Langzeit-Prophylaxe ähnliche Auswirkungen auf die intestinale Flora aufweist wie eine hochdosierte antibakterielle Kurzzeit-Therapie bedarf der Klärung durch zukünftige Studien. Eine tierexperimentelle Studie mit subtherapeutischen Antibiotika-Dosen zeigte zumindest keine quantitative Veränderung des Mikrobioms, wohl aber eine Verschiebung des Verhältnisses von Bacteroidetes zu Firmicutes [569]. Eine klinische Studie mit Kindern < 3 Jahren ließ unter antibakterieller Infektionsprophylaxe mit Cotrimoxazol keinen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora erkennen [571].

9.1.6.2 Resistenzentwicklung

Die prophylaktische Langzeit-Anwendung von Antibiotika trägt zur Resistenzentwicklung pathogener Erreger bei [120, 542, 572]. Ein wichtiger pathogenetischer Mechanismus ist dabei die Selektion von Bakterienstämmen mit primärer oder (z.B. durch Konjugation oder über Plasmide übertragener) erworbener Resistenz.

Bei Durchbruchinfektionen unter antibakterieller Prophylaxe finden sich häufig Bakterien, die nicht nur gegen das verwendete Prophylaktikum, sondern auch gegen andere Antibiotika resistent sind [573]. In einer Meta-Analyse mit 1299 Kindern mit VUR fand sich bei 33% der Kinder unter Infektionsprophylaxe bei der ersten Durchbruchinfektion ein multiresistenter Erreger gegenüber 6% in der Vergleichsgruppe; die Odds-Ratio lag bei 5,7 [573]. In dieser Meta-Analyse sank allerdings die Odds-Ratio für die Infektion mit einem multiresistenten Keim mit der Dauer der Prophylaxe um 5% alle 10 Tage [573].

Multiresistente gramnegative Keime (MRGN) bzw. ESBL-produzierende Bakterien werden bei Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika wie Cephalosporinen häufiger gefunden als unter Trimethoprim oder Nitrofurantoin [542, 573, 574].

Empfehlung 9.5.: Der Nutzen einer antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe soll gegen die möglichen Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Mikrobiota und auf die Resistenzentwicklung von (uropathogenen) Darmbakterien insbesondere in den ersten Lebensjahren abgewogen werden.

Starker Konsens

9.2 Medikamentöse, nicht antibakterielle Infektionsprophylaxe

Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen von Chemotherapeutika und Akzeptanzprobleme erfordern die intensive Suche nach Alternativen für die Prophylaxe von HWI [294, 575, 576].

9.2.1 Probiotika

Seit langem wird postuliert, dass die vorrangige Besiedlung von Vagina und Perinealregion mit Laktobazillen bei erwachsenen Frauen zu einer Barriere gegenüber uropathogenen Erregern aus dem Rektum beiträgt. Tatsächlich finden sich bei Frauen mit rezidivierenden HWI signifikant weniger Laktobazillen in der Vaginalflora. Die Aktivierung dieser Besiedlung oder die direkte lokale Applikation von Laktobazillen erscheint daher als prophylaktischer Ansatz reizvoll. Offenbar sind nicht alle Stämme in der Lage, sich nach vaginaler oder oraler Applikation tatsächlich dauerhaft anzusiedeln. Zu den klinisch effizienteren Stämmen gehören *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 und *Lactobacillus fermentum* RC-14.

Eine iranische Studie bei Kindern zwischen 4 Monaten und 5 Jahren mit „normalem Harntrakt“ zeigte unter 18-monatiger Gabe eines Gemischs aus *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* und *Bifidobacterium lactis* eine Verlängerung des infektfreien Intervalls gegenüber einer nicht behandelten Kontrollgruppe [577]. In einer koreanischen Studie bei Säuglingen und Kleinkindern mit VUR fand sich eine vergleichbare Infektrate unter Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und unter alleiniger Gabe von *L. acidophilus* [578]; die gleiche Gruppe fand bei Kindern mit normalem Harntrakt einen signifikanten Vorteil des Probiotikums gegenüber Placebo [579]. In einem aktuellen Review unter Einschluss von 10 Studien konnte jedoch kein Wirkungsnachweis von Probiotika erbracht werden, wenn auch ein moderater Effekt als Adjuvans bei antibakterieller Behandlung möglich erschien [580]. In einer Cochrane-Analyse ließ sich kein Benefit von Probiotika erkennen; die Autoren wiesen allerdings darauf hin, dass angesichts der begrenzten Datenlage ihre Wirksamkeit nicht ausgeschlossen ist [581].

In einer Studie bei Frühgeborenen wurde *L. rhamnosus* GG zur Infektionsprophylaxe über durchschnittlich 48 Tage eingesetzt. Die Frühgeborenen erhielten neben der üblichen Kost einmal am Tage entweder reguläre Frühgeborenen-Nahrung oder eine Nahrung, die mit 10×10^9 KBE angereichert war. Die Zahl der HWI unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (3,4% in der Verum- gegenüber 5,8% in der Placebo-Gruppe) [582][20].

In einer prospektiven, randomisierten Studie bei Kindern im mittleren Alter von ca. 8 Jahren führte eine Kombination von *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium lactis* mit Nitrofurantoin zu einer geringeren Rate fieberhafter Rezidive als die Verwendung von Nitrofurantoin allein [583].

Empfehlung 9.6.: Der alleinige Einsatz von Probiotika kann nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da die Wirksamkeit von Probiotika in der Prophylaxe von HWI im Kindesalter unzureichend belegt ist. Als Adjuvans zur antibakteriellen Prophylaxe sind Probiotika möglicherweise geeignet.

Starker Konsens

9.2.2 D-Mannose, Mannoside

E. coli binden mit speziellen Fimbrien (FimH auf Typ I-Pili) über einen Mannose-haltigen Rezeptor auf der Oberfläche des Uroepithels. Der Wirkungsmechanismus von D-Mannose und Mannosiden besteht aus einer Adhäsionshemmung von *E. coli* am Uroepithel durch Bindung an ihre Mannose-sensitiven Typ I – Pili [584]. Klinisch konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gegenüber der Placebo-Gruppe ein eindeutiger Effekt auf das Auftreten von Rezidiven gezeigt werden, welcher dem von Nitrofurantoin gleich [585]. Insgesamt ist die Datenlage -gemessen an der weiten Verbreitung verschiedenster Mannose-haltiger Präparate im Handel- so schwach, dass für das Kindesalter keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

9.2.3 L-Methionin

L-Methionin (Acimethin, L-Methionin-GRY): L-Methionin ist die einzige essenzielle Aminosäure, die Schwefel enthält. Bei ihrem Abbau zu Schwefelwasserstoff und Schwefelsäure werden H-Ionen frei, die zur Ansäuerung des Urins führen. Fünfstück et al. konnten unter L-Methionin eine pH-unabhängige Verminderung der bakteriellen Adhärenzfähigkeit am Uroepithel nachweisen [586]. Es gibt eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multizenterstudie zur HWI-Prophylaxe bei Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung, die eine deutliche Reduktion der HWI-Rate unter L-Methionin gegenüber der Placebogruppe zeigt [587]. Urease-produzierende Bakterien wie *Proteus mirabilis* erzeugen durch enzymatische Harnstoffspaltung einen alkalischen Urin-pH, der die Entstehung von Magnesium-Ammonium-Phosphat-Konkrementen begünstigt. Bei solchen „Infektsteinen“ kann L-Methionin zur Metaphylaxe (durch Senkung des Urin-pH) und zur Vorbeugung von HWI-Rezidiven geeignet sein. Acimethin ist für Kinder > 12 Jahre zugelassen. Berichte über Therapiestudien bei Kindern existieren u.W. nicht.

9.2.4 Vitamin C

Ascorbinsäure (Vitamin C) ist nur in sehr hohen Dosen in der Lage, den Urin ausreichend anzusäuern. Lediglich in einer Fall-Kontrollstudie konnte eine schwache Assoziation zwischen der Vitamin-C-Zufuhr und einer verminderten Reinfektionsrate gefunden werden [43]. Unter diesen Bedingungen ist die Anwendung bei Kindern -nicht zuletzt auch wegen der schlechten Verträglichkeit großer Mengen- nicht ratsam.

9.2.5 Phytotherapeutika

Verschiedene Phytotherapeutika bewirken in vitro eine ausgeprägte Hemmung der Adhäsionsfähigkeit, der bakteriellen Motilität oder eine bakteriostatische Wirkung in Abhängigkeit vom untersuchten Uropathogen [584].

9.2.5.1 Cranberry

Die Wirkung der amerikanischen Preiselbeere *Vaccinium macrocarpon* beruht wahrscheinlich in erster Linie auf der Adhärenzhemmung uropathogener *E. coli* am Uroepithel durch Proanthocyanidine (Tab.9.4). Bei Erwachsenen ließ sich ein protektiver Effekt von Saftzubereitungen oder Kapseln nachweisen [588, 589]. Andere Studien verzeichneten keinerlei relevanten protektiven Effekt im Erwachsenenalter [590, 591] oder zumindest eine Unterlegenheit gegenüber konventioneller antibakterieller Prophylaxe mit Cotrimoxazol [591]. Wenige, teils widersprüchliche Studienergebnisse existieren auch für das Kindesalter [588, 592-596].

Eine Doppelblindstudie zeigte bei Kindern unter 1 Jahr eine Unterlegenheit von Cranberry gegenüber Trimethoprim, bei Kindern über 1 Jahr jedoch eine Gleichwertigkeit der prophylaktischen Wirkung [597].

Eine römische Arbeitsgruppe verglich den Effekt täglichen Cranberrysaft-Genusses mit demjenigen von *Lactobacillus* GG gegenüber Kontrollen [592]. Die Autoren schlossen in ihre Studie 84 Mädchen im Alter von 3 bis 14 Jahren ein, die innerhalb des zurückliegenden Jahres vor Studienbeginn mindestens eine HWI mit *E. coli* durchgemacht und bislang keine antibakterielle Prophylaxe erhalten hatten. Es erfolgte eine Randomisierung in drei Gruppen: 28 Mädchen erhielten 50 ml eines Cranberry-Getränkes (7,5 g Konzentrat und 1,7 g gemeine Preiselbeere „lingonberry“), 27 Mädchen 100 ml einer *Lactobacillus* GG –Zubereitung (4×10^7 KBE) an 5 Tagen im Monat, und 29 Mädchen fungierten als Kontrollgruppe. Das Studienprotokoll sah vor, dass bei 3 oder mehr HWI im Halbjahr eine antibakterielle Infektionsprophylaxe eingeleitet werden sollte. **Ergebnisse:** Nur 4 Kinder schieden vorzeitig aus der Studie aus. Während der sechsmonatigen Beobachtungszeit kam es zu insgesamt 34 symptomatischen HWI. In der Cranberry-Gruppe waren 5/27 (18,5%), in der *Lactobacillus* GG-Gruppe 11/26 (42,3%) und in der Kontrollgruppe 18/27 (48,1%) betroffen. Die

Unterschiede in der Infektionshäufigkeit waren zwischen den randomisierten Gruppen signifikant ($p < 0,05$). In 85% waren *E. coli*, in 13% *Proteus mirabilis* und in 21% Pseudomonaden die verantwortlichen Erreger. Der Einsatz einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe wegen rezidivierender HWI wurde in der Cranberry-Gruppe lediglich in einem Fall, in der *Lactobacillus*-Gruppe bei immerhin 18,5% und in der Kontrollgruppe bei 25,9% der Probanden erforderlich.

Eine finnische multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie schloss 263 Kinder mit kürzlich zurückliegender symptomatischer HWI ein [593]. Zu den Ausschlusskriterien zählten Harntraktfehlbildungen und VUR. Methode: Eine Gruppe von 129 Kindern erhielt Cranberry-Saft, die andere Gruppe von 134 Kindern erhielt ein ähnlich schmeckendes Placebo. Der Cranberry-Saft wurde aus 41 g eines Cranberry-Konzentrates, aufgelöst in 1 l Fruchtsaft, hergestellt, von welchem die Kinder 5 ml/kg Körpergewicht (max. 300 ml) täglich einnahmen. Ergebnisse: Die Daten von 255 Kindern, die über die Dauer eines Jahres beobachtet wurden, waren auswertbar. 17 % der Kinder in der Cranberry-Gruppe und 22 % in der Placebo-Gruppe erlitten mindestens ein Rezidiv. Während unter sich in der Gruppe Cranberry-Prophylaxe 27 Rezidive ereigneten, waren es in der Placebo-Gruppe 47. Die Inzidenzrate pro Patientenjahr lag in der Cranberry-Gruppe um 0.16 Episoden niedriger als in der Placebo-Gruppe. Im Beobachtungsjahr benötigte die Placebo-Gruppe 6 Tage mehr unter Antibiotikatherapie. Zwar waren in beiden Gruppen gleich viele Kinder von Rezidiven betroffen – die Zahl der Rezidive und der Antibiotika-Verbrauch waren jedoch in der Cranberry-Gruppe signifikant geringer.

In einer italienischen Studie wurden 36 ansonsten gesunde Jugendliche im Alter zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen, die unter rezidivierenden HWI litten [598]. 19 Jugendliche erhielten täglich eine Kapsel mit 120 mg eines Cranberry-Extrakts (standardisierte Menge von 376 mg Proanthrocyanide) über einen Zeitraum von 60 Tagen. Die Zahl der registrierten HWI war sowohl niedriger als in der Kontrollgruppe, als auch niedriger gegenüber der Zahl vor Beginn der Studie. 63,1% der Cranberry-konsumierenden Gruppe waren während der kompletten Beobachtungsperiode symptomfrei gegenüber 23,5% in der Kontrollgruppe.

Bei Kindern mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen fand sich kein Einfluss von Cranberry-Saft auf die Infektionsrate [599, 600]; eine kleine prospektive Studie sprach dagegen für eine Wirksamkeit von Cranberry-Kapseln in dieser Patientengruppe [601].

Laut einer Cochrane-Analyse ist die Studienlage zu Cranberry jedoch zu schwach, um evidenzbasierte Empfehlungen abgeben zu können [589]. Es fehlen im Übrigen Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung und zu verträglichen Tabletten- oder Kapselzubereitungen [602].

Die im Handel erhältlichen Produkte weisen stark unterschiedliche Zusammensetzungen und Konzentrationen auf.

9.2.5.2 Isothiocyanate

Die Senföle von Meerrettichwurzel (*Armoracia rusticana*) und Kapuzinerkresse (*Tropaeolum majus*) enthalten als Wirkstoffe Allyl- sowie 2-Phenylethylisothiocyanat bzw.

Benzylthiocyanat. Diesen Substanzen wird eine antibakterielle und antiphlogistische Wirkung zugesprochen. In einer Studie wiesen Erwachsene mit zuvor rezidivierenden HWI innerhalb von drei Monaten im Anschluss an das letzte Rezidiv unter der Medikation mit einer Kombination von Meerrettichwurzelextrakt und Kapuzinerkressekraut eine Rezidivrate von 43% auf, während die Rezidivrate in der Placebogruppe dagegen bei 77% lag ($p=0,039$) [603].

Meerrettichwurzel und Kapuzinerkresse enthalten als Wirkstoffe Allyl- sowie 2-Phenylethylisothiocyanat bzw. Benzylthiocyanat (Tab.9.4). In vitro konnte eine Hemmung der *E. coli*-Invasion in Uroepithelzellen nachgewiesen werden; im Übrigen scheint eine direkte antibakterielle Wirksamkeit zu bestehen [584, 604]. Erwachsene Probanden mit zuvor rezidivierenden HWI wiesen unter Placebo in einem Zeitraum von drei Monaten in 77% weitere HWI auf. Unter einer Kombination von Meerrettichwurzelextrakt und Kapuzinerkressekraut lag die Rezidivrate dagegen bei lediglich 43% ($p=0,039$) [603].

9.2.5.3 Tausendgüldenkraut, Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter

Insbesondere in einigen osteuropäischen Ländern bestehen mit dem Phytotherapeutikum Canephron N Erfahrungen in der Therapie und Prophylaxe von HWI (Tab.9.4). Die meisten Publikationen zu seiner Anwendung stammen von dort.

In einem Review aus dem Jahre 2013 werden zwei Studien bei Kindern aufgeführt. Die einzige randomisierte prospektive Studie verglich Canephron ($n=43$) bzw. Nitrofurantoin ($n=51$) mit einer Kontrollgruppe ($n=35$) über einen Zeitraum von 3 Monaten (siehe [292], Originalpublikation ist nicht erhältlich). Canephron und Nitrofurantoin führten laut Review zu einem deutlichen Rückgang der Rezidivrate [292]. Weitere vergleichbare Studien bei Kindern sind aktuell nicht in „peered reviewed journals“ publiziert.

Bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis ließ sich die Effektivität einer Akuttherapie Canephron N (BNO 1045) im Vergleich zu Fosfomycin-Trometamol darstellen [293]. Zur Prophylaxe mit Canephron ist die Studienlage auch bei Erwachsenen eher dürftig [292].

Empfehlung 9.7.: Bei unkomplizierten rezidivierenden Zystitiden im späten Kindes- und im Jugendalter kann eine Infektionsprophylaxe mit nicht-antibakteriell wirksamen Präparaten (z.B. mit D-Mannose, Phytotherapeutika, Isothiocyanaten) als supportive Maßnahme angewandt werden.

Starker Konsens

An nicht Antibiotika-gebundene prophylaktische Strategien sollten allerdings vergleichbare Anforderungen zur Wirksamkeitsprüfung gestellt werden wie an Antibiotika. Für das Kindesalter existieren nur sehr wenige Therapie-Studien mit geringen Probandenzahlen, sodass Pädiater und Kinderurologen oft auf die Erfahrungen aus der „Erwachsenen-Medizin“ angewiesen sind. Diese Lücke muss durch Therapiestudien bei Kindern geschlossen werden. Den spezifischen Indikationsbereichen bei Säuglingen und Kindern soll dabei Rechnung getragen werden.

Tab.9.4: Pflanzliche Mittel, die derzeit zur Prävention von HWI auf dem Markt angeboten werden

Pflanze/Kraut/Droge	Wirkungsweise	Handelsname (Beispiele)	Bemerkungen (Fachinformation)
Tausendgüldenkraut, Liebstöckelwurzel, Rosmarinblätter		Canephron N Dragees oder Tropfen	Anwendungsbeschränkung: Kinder < 12 Jahren
Kapuzinerkresse (<i>Armoracia rusticana</i>) und Meerrettichwurzel (<i>Tropaeolum majus</i>)	Hemmung der <i>E. coli</i> -Invasion in die Uroepithelzelle; antibakterielle Wirkung	Angocin Anti Infekt N	Keine Anwendung bei Kindern < 6 J., da keine ausreichenden Erfahrungen; Kdr.6-12 J. nur nach Rücksprache mit einem Arzt
Cranberry (Großfrüchtige Moosbeere, Amerikanische Kranbeere, Vaccinium macrocarpon, Syn. : <i>Oxycoccus macrocarpos</i>)	Hemmung der Adhärenz von P-Fimbrien am Uroepithel durch Proanthocyanidine	Zahlreiche Handelsnamen, zahlreiche Kombinationspräparate (z.B. mit D-Mannose)	In der Roten Liste nicht unter Handelsnamen aufgeführt

9.3 Immunstimulation

Zahlreiche experimentelle Studien zur Impfprävention von HWI gegen verschiedenste Antigene und Virulenzfaktoren uropathogener Erreger lassen für die Zukunft ihre klinische Anwendung erhoffen. Im Handel sind hierzulande seit vielen Jahren allerdings lediglich zwei Vollkeimvakzinen, die im Kindes- bzw. Jugendalter zugelassen sind (Uro-Vaxom, StroVac).

9.3.1 Orale Immunstimulation

Uro-Vaxom (OM 89) besteht aus lyophilisierten lysierten Fraktionen von 18 ausgewählten *E. coli*-Stämmen. Die Wirkungsweise soll in einer Stimulation immunkompetenter Zellen der Darmschleimhaut (z.B. Peyer-Plaques), einer Stimulation von B-Lymphozyten und NK-Zellen sowie einer Stimulation sekretorischer Immunglobuline (sIgA) im Darm bzw. und schließlich über eine Zunahme der Konzentration von sIgA im Urin bestehen. Empfohlen wird vom Hersteller zunächst eine dreimonatige tägliche Gabe einer Kapsel; danach soll nach

dreimonatiger Pause eine „Auffrischung“ über 3 Episoden a 10 Tage mit 20-tägigen Abständen erfolgen. Zugelassen ist Uro-Vaxom ab dem Alter von vier Jahren bei rezidivierenden HWI ohne funktionelle oder anatomische Anomalitäten.

Bei Erwachsenen erwies sich die Prophylaxe mit Uro-Vaxom in einigen Studien als wirksam [605-607]. Für das Kindesalter existiert lediglich eine kontrollierte, randomisierte Studie, die einen gegenüber Nitrofurantoin gleichwertigen protektiven Effekt von Uro-Vaxom erbrachte [608].

9.3.2 Parenterale Immunstimulation

Nach subkutaner Impfung mit einem Vakzin (StroVac®) fanden Nayir et al. eine erhöhte IgA-Sekretion im Urin. Nach erster Impfung fiel mit der Zeit die Zahl der sIgA-„positiven“ Kinder ab, um nach Booster-Impfung wieder anzusteigen. Die geimpften Kinder erlitten weniger häufig HWI als die nicht-geimpfte Gruppe [609].

Während diese Studie bis heute die einzige Therapiestudie zu StroVac bei Kindern blieb, wurden mit parenteralen Vakzinen (z.B. StroVac) bei erwachsenen Frauen in mehreren Studien über positive Erfahrungen hinsichtlich der Reduktion der Reinfektionsraten berichtet [606]. In der Fachinformation zu StroVac wird eingeräumt, dass bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren keine ausreichenden Daten vorliegen, ebenso wenig stünden adäquate tierexperimentelle Studien zur Verfügung (Rote Liste, Fachinformation, <https://www.rote-liste.de>).

Empfehlung 9.8.: Bei rezidivierenden Zystitiden ohne funktionelle oder anatomische Abnormalitäten kann eine orale Immunstimulation erwogen werden. Die prophylaktische Wirksamkeit einer oralen oder parenteralen Immunstimulation ist für das Kindesalter allerdings unzureichend belegt.

Starker Konsens

9.4 Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe

9.4.1 Therapie von Blasenfunktionsstörungen

Bei den meisten Mädchen zwischen 4 und 18 Jahren mit rezidivierenden HWI lassen sich Miktionsmeidung, Blasendysfunktion oder Obstipationsneigung als prädisponierende Faktoren nachweisen [483-485, 489, 610]. Finden sich Zeichen einer Blasenfunktionsstörung (z.B. Pollakisurie, Drangsymptomatik, Harninkontinenz, Miktionsauffälligkeiten) im infektionsfreien Intervall, so ist ihre Behandlung mitentscheidend für die Verhinderung weiterer Rezidive [611-614]. Bei Jungen gleichen Alters werden diese Koinzidenzen weniger häufig beobachtet.

9.4.2 Regulation der Stuhlentleerung, Obstipationsbehandlung

Blasenkontrollstörungen bei Kindern mit rezidivierenden HWI sind oft mit einer **habituellen Obstipation** assoziiert [611, 615-618]. Die Kombination von Stuhlentleerungsstörung und Harninkontinenz wird auch als „Dysfunctional Elimination Syndrome“ [611], „Bladder Bowel Dysfunction“ oder „funktionelle Ausscheidungsstörung“ bezeichnet [615-620]. Die betroffenen Kinder weisen besonders häufig Durchbruchsinfektionen und einen VUR auf [611]. Durch wirksame Regulation des Stuhlverhaltens kommt es nachweislich zu einer Verminderung der Infektionshäufigkeit. Mit der Behandlung einer der Komponenten der Ausscheidungsstörung bessert sich oft auch die Störung an dem jeweils anderen Ausscheidungsorgan [621].

Eine antibakterielle Prophylaxe ist in all diesen Fällen lediglich als supportive Maßnahme erwägenswert, bis durch gezielte Urotherapie eine Normalisierung der Blasenfunktion erreicht ist [484]. Die europäische Leitlinie sowie die von der AWMF publizierte Leitlinie für unkomplizierte HWI im Erwachsenenalter sehen eine Prophylaxe mit Antibiotika erst dann vor, wenn Verhaltensmodifikation und nicht-antibakterielle Maßnahmen ohne ausreichende Effizienz bleiben [197, 622].

Empfehlung 9.9.: Zur Prophylaxe von rezidivierenden HWI sollen Störungen der Blasenfunktion und der Stuhlentleerung behandelt werden.

Starker Konsens

Empfehlung 9.10.: Eine antibakterielle Infektionsprophylaxe kann als supportive Maßnahme während der Behandlung einer Funktionsstörung der Blase oder/und des Darms (z.B. Obstipationsneigung) bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach individueller Abwägung erfolgen.

Starker Konsens

9.4.3 Flüssigkeitszufuhr

Eine möglichst gleichmäßig verteilte, angemessene Flüssigkeitszufuhr und regelmäßige, restharnfreie Blasenentleerungen tragen zur Prophylaxe rezidivierender HWI bei [623]. Entscheidend ist dabei weniger die Gesamt-Trinkmenge als vielmehr die damit verbundene Steigerung der Miktionsfrequenz [271, 624]. Der Effekt übermäßig großer Trinkmengen allein ist nicht erwiesen [625].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt die in der Tabelle aufgeführte tägliche Flüssigkeitszufuhr durch Getränke [626].

Tab.9.5: Richtwerte für die Flüssigkeitszufuhr durch Wasser nach DGE, ÖGE und SGE [626]

Alter (Jahre)	1 bis < 4	4 bis < 7	7 bis < 10	10 bis < 13	13 bis < 15	15 bis < 19
Tägliche Flüssigkeitszufuhr über Getränke (ml/die)	820	940	970	1170	1330	1530

Empfehlung 9.11.: Die Flüssigkeitszufuhr soll dem Alter des Kindes angemessen sein und möglichst gleichmäßig in 5-7 Portionen über den Tag verteilt werden.

Starker Konsens

9.4.4 Lokalbehandlung einer „physiologischen Phimose“

Die lokale Applikation von Corticosteroiden wies in einer Cochrane-Analyse hohe Erfolgsraten bis zu 95% bei „physiologischer“ Phimose auf [627].

Möglicherweise lässt sich durch die erfolgreiche Lokalbehandlung einer „physiologischen Phimose“ durch niedrigdosierte topische Steroide (z.B. 0,05% - 0,1%-ige Hydrocortison-Salbengemisch) ein protektiver Effekt gegenüber rezidivierenden HWI erzielen [628, 629].

In einer koreanischen Studie wurde bei Säuglingen mit physiologischer Phimose, die eine HWI erlitten hatten, Hydrocortison bzw. ein Placebo zweimal täglich über vier Wochen auf den Präputialrand dünn aufgetragen. Die Ansprechrate in der Hydrocortisongruppe lag mit 89,7% (35/39) signifikant höher als die Rate (20,5%; 8/39) in der Kontrollgruppe ($P < 0,05$). Im folgenden Jahr lag die HWI-Rezidivrate in der Gruppe der Säuglinge mit vollständig retrahierbarem Präputium mit 7,1% (2/28) signifikant niedriger als bei den Jungen mit fortbestehender physiologischer Phimose (29,6%; 8/27) ($P < 0,05$) [629].

Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie bei 192 unbeschnittenen Jungen mit einem Durchschnittsalter von 5,8 Monaten bestätigt werden. 27 Patienten wurden mit einer 0,1%-igen Betamethasonvalerat-Creme behandelt, 165 nicht. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Monaten (IQR: 3,1-17,5 Monate) hatte keiner der mit Steroidcreme behandelten Patienten ein HWI-Rezidiv im Vergleich zu 27 von 165 (16%) nicht behandelten Patienten ($P = 0,02$). Unter den 173 Jungen mit initial fieberhafter HWI traten bei keinem der behandelten Patienten und bei 23 von 150 (15%) unbehandelten Patienten ($P = 0,047$) rezidivierende fieberhafte HWI auf [628].

Empfehlung 9.12.: Bei Säuglingen mit erhöhtem Pyelonephritis-Risiko sollte die Lokalbehandlung einer „physiologischen Phimose“ mit einem niedrigdosierten Steroid (z.B. 0,05% - 0,1%-ige Hydrocortison- oder Betamethason-Salbengemisch) zur Lösung der Präputialadhärenz angestrebt werden

Starker Konsens

9.4.5 Zirkumzision

1%-2% aller nicht-zirkumzidierten Jungen erleiden im ersten Lebensjahr eine HWI. Eine Zirkumzision reduziert dieses Risiko um 90% [630, 631]. Die „number needed to treat“ (NNT) liegt bei 111 – es müsste demnach bei 111 Jungen eine Zirkumzision durchgeführt werden, um eine einzige Pyelonephritis zu verhindern [632].

Mit zunehmendem Risiko für HWI reduziert sich diese Zahl. So wurde bei hochgradigem VUR eine NNT von 4 kalkuliert [632]. In einer retrospektiven Fallstudie bei zirkumzidierten und nicht zirkumzidierten Jungen mit Urethralclappen entwickelten 58% im Beobachtungszeitraum HWI [633]. Die Zirkumzision reduzierte das Risiko um 83-92%; es errechnete sich eine NNT von 2.

In der von der AWMF publizierte Leitlinie „Phimose und Paraphimose“ wird mit starkem Konsens bei Jungen, die rezidivierende Harnwegsinfekte und eine höhergradige angeborene Anomalie des harnableitenden Systems aufweisen, eine prophylaktische Zirkumzision als sinnvoll erachtet [634].

Empfehlung 9.13.: Bei relevanten, primär konservativ behandelten Harntransportstörungen (z.B. bei vesikoureteralem Reflux Grad IV-V oder obstruktiven Megaureteren) sollte bei männlichen Säuglingen eine lokale Therapie der Vorhaut zur Verringerung des Pyelonephritis-Rezidivrisikos erwogen werden.

Starker Konsens

9.4.6 Lokalbehandlung einer Labiencynechie

Eine Labiencynechie kann möglicherweise in Abhängigkeit ihrer Ausdehnung die Entstehung einer Harnwegsinfektion begünstigen [635-637]. Ergebnisse von prospektiven Therapiestudien zur Effektivität einer Lokalbehandlung hinsichtlich der Verhütung von HWI-Rezidiven liegen nicht vor. Trotz der schwachen Studienlage erscheint es angemessen, eine ausgedehnte Labiencynechie zu behandeln, wenn sie im Rahmen der Abklärung von HWI diagnostiziert wurde. Die topische Therapie mit einer geeigneten östrogenhaltigen Creme (1 mg Estriol/g) ein- bis zweimal pro Tag über 4 Wochen ist erfolgsversprechend [638, 639].

Empfehlung 9.14.: Wird eine ausgedehnte Labiencynechie bei einem Mädchen im Rahmen der Abklärung einer symptomatischen HWI diagnostiziert, so sollte eine Lokalbehandlung mit einer geeigneten Östrogen-haltigen Vaginal-Creme (z.B. 1 mg Estriol/g) erfolgen.

9.5 Primäre Prophylaxe und Gesundheitsförderung

9.5.1 Brustmilchernährung

Brustmilchernährung schützt zumindest in den ersten Lebensmonaten gegenüber HWI [640, 641]. Eine längere Stilldauer auch nach dem Abstillen trägt zu einer niedrigeren Infektionsrate bei, sodass von einem länger anhaltenden Effekt zumindest bis zum siebten Monat ausgegangen werden kann [642].

9.5.2 Windelversorgung

Häufiges Windelwechseln scheint eine vorbeugende Wirkung zu haben [643]. Der Typ der verwendeten Windeln hat dagegen –wenn überhaupt- einen lediglich schwachen Einfluss auf die HWI-Inzidenz bei Säuglingen [643, 644]. Besonders saugfähige Windeln erwiesen sich in einer kleinen Studie sogar als eher ungünstig, was die Autoren auf eine unzureichende Luftzirkulation und möglicherweise geringe Wechselfrequenz zurückführten [645].

9.5.3 Miktionsverhalten

Eine behutsame Begleitung der Kontinenzentwicklung, die Bereitstellung kindgerechter Toilettenverhältnisse und die Ermöglichung ausreichend häufiger Miktionen bei über den Tag verteilter Flüssigkeitszufuhr tragen möglicherweise zur primären Prophylaxe gegenüber HWI bei. Nach der Einschulung sind gelegentlich die Umgebung und die Hygienebedingungen auf den Schultoiletten Gründe für eine mehrstündige Miktionsmeidung, die eine HWI begünstigen kann; hier kommt den Verantwortlichen eine besondere präventive Aufgabe zu.

9.5.4 Genitalhygiene

Es existieren unseres Wissens keine verwertbaren Studien mit Kindern zum Einfluss spezifischer Genitalhygiene-Maßnahmen auf die Bereitschaft zu HWI.

Die landläufige Empfehlung für Mädchen, bei der Reinigung nach dem Toilettengang den Genitalbereich „von vorn nach hinten“ statt „von hinten nach vorn“ abzuwischen, ließ sich in einer Studie bei 682 schwangeren Frauen bestätigen. Hier fanden sich bei Einhaltung der ersten Reinigungsart signifikant seltener pathologische Urinbefunde als bei der zweiten Wischtechnik. Die Autoren der Studie wunderte allerdings der Umstand, dass jeweils die Hälfte der befragten Frauen eine der beiden Wischtechniken praktizierte [646].

Über die allgemein üblichen Hygiene-Empfehlungen hinaus sind bei Kindern mit HWI keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Übertriebene Genitalhygiene (z.B. der Einsatz von Desinfektionsmitteln) ist wahrscheinlich kontraproduktiv.

10 Wichtige Forschungsfragen

- Zusammenhang zwischen frühkindlichen HWI und Nierenfunktionseinschränkung bzw. arterieller Hypertonie im Erwachsenenalter: Langzeit-Follow-up von Säuglingen und jungen Kindern mit HWI.
- Optimierung der sonographischen Refluxdiagnostik.
- Optimale Therapiedauer bei fieberhaften Harnwegsinfektionen und bei Zystitis.
- Laborparameter zur Differenzierung zwischen Pyelonephritis und „unterer“ HWI und zur prognostischen Einschätzung des Risikos für einen dilatierenden VUR.
- Therapiestrategie für Neugeborene und Säuglinge < 2 Monate.

11 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

11.1 Leitlinienkoordinator

Leitlinienkoordinator:

Priv.-Doz. Dr.med. Rolf Beetz

Leitliniensekretariat:

Sektion Pädiatrische Nephrologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
ab 01.07.2021:
Dr. med. habil. Rolf Beetz
Erbacher Straße 19a
55262 Ingelheim-Heidenfahrt

11.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Leitlinienarbeitsgruppe setzt sich aus Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften zusammen. Fachlich repräsentieren die Mitglieder Kinder- und Jugendmedizin, Urologie, Kinderurologie, Kinderchirurgie, pädiatrische Nephrologie, pädiatrische Radiologie, Nuklearmedizin, Infektiologie und Mikrobiologie. Die Leitlinie dient zur Information für Allgemeinmediziner und Eltern von Kindern mit Harnwegsinfektionen.

Die Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) wurde zu Beginn des Entstehungsprozesses der Leitlinie um ihre Mitarbeit angefragt und verwies auf eine eigene Leitlinie der DEGAM mit dem Titel „Brennen beim Wasserlassen“, die teilweise auch das Kindesalter betrifft. Auf diese Leitlinie soll hier ausdrücklich verwiesen werden: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-001.html> , Registernummer 053 – 001. Es liegt kein elementarer Widerspruch zwischen den Kernaussagen der beiden Leitlinien vor. Herr Professor Dr. Lutz Weber war an der Entstehung beider Leitlinien als Kommissionsmitglied beteiligt.

Tab.11.1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Mandatierende Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. Reinhard Berner	DGPI
Priv.-Doz. Dr. Stefan Gfrörer	Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH
Priv.-Doz. Dr. Ulrike John-Kroegel	DGKJ
Prof. Dr. Bärbel Lange-Sperandio	GPN
Prof. Dr. Hans-J. Mentzel	GPR
Prof. Dr. Udo Rolle	DGKCH
Prof. Dr. Mathias Schreckenberger	DGN
Prof. Dr. Sören Schubert	DGHM
Prof. Dr. Raimund Stein	Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU
Dr. Stefan Trapp	BVKJ
Prof. Dr. Florian Wagenlehner	Arbeitskreis Infektiologie der DGU
Priv.-Doz. Dr. Karl Weingärtner	DGU
Priv.-Doz. Dr. Rolf Beetz	GPN
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. Martin Kirschstein	GPN
Dr. Eberhard Kuwertz-Bröking	GPN
Priv.-Doz. Dr. Rogasch	DGN
Dr. Thomas Schwanz	DGHM, DGPI
Prof. Dr. Lutz T. Weber	GPN, DGKJ
Prof. Dr. Heiko Wunderlich	DGU
Dr. Thomas Schwanz	DGHM, DGPI

11.3 Beteiligung externer Experten

Herrn Prof. Dr.med. Michael Riccabona, Kinderradiologie, Universitätsklinik Graz, wird für seine wertvollen Kommentare und Anregungen im Kapitel „weiterführende Diagnostik“ gedankt.

11.4 Patient*innen / Bürger*innenbeteiligung

Patienten wurden an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt. Zum einen ist dies der Alterszusammensetzung der Zielgruppe geschuldet; zum anderen existieren keine themenbezogenen Selbsthilfegruppen von Betroffenen oder deren Eltern.

11.5 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Frau Dr. Susanne Blödt und Frau Dr. Muche-Borowski (Moderation) vonseiten der AWMF methodisch begleitet.

12 Informationen zu dieser Leitlinie

12.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (in der Version 1.1 vom 27.02.2013 und in der Version 2.0 vom 19.11.2020): [647]

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

12.2 Systematische Recherche

Als Datenquellen für die systematische Literaturrecherche zu den Themen der vorliegenden Leitlinie wurden u.a. Pubmed ([PubMed \(nih.gov\)](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) und Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>) genutzt. Es erfolgte zudem eine Recherche der Leitlinien der Mitgliedsgesellschaften der AMWF zum Thema „Harnwegsinfektionen“ sowie die systematische Suche nach einschlägig publizierten nationalen und internationalen Leitlinien zum Thema „Harnwegsinfektionen im Kindesalter“.

Im Rahmen der vorliegenden konsensbasierten S2k-Leitlinie ist der zugrunde liegende Evidenzgrad für die Empfehlungen nicht gesondert aufgeführt.

12.3 Strukturierte Konsensfindung

Die Leitlinie wurde am 15.04.2018 durch PD. Dr. R. Beetz formell bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) angemeldet. Für die Leitlinie wurde die Entwicklungsstufe S2k angestrebt (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s2e-und-s2k.html>).

Auf der Grundlage eines überarbeiteten, im Jahre 2007 publizierte Konsensuspapiers (erarbeitet mit GPN, DGU und PEG) wurde nach systematischer Literaturrecherche unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage und inzwischen publizierter Leitlinien internationaler Fachgesellschaften ein formaler Konsens erarbeitet. Dies erfolgte in einem kombinierten formalen Konsensusfindungsprozess aus nominalem Gruppen- und

multidisziplinären Konsensusschritten unter Beteiligung der mandatierten Vertreter der Fachgesellschaften.

Die Konsensusfindung erfolgte zuerst durch mehrmalige prozesshafte Vorlage ausgearbeiteter und jeweils nach Rückmeldung korrigierter oder/und ergänzter Textentwürfe an alle Ko-Autoren aus den beteiligten Gesellschaften per E-Mail bzw. postalischen Versand.

Die Vorlagen wurden nach Ausarbeitung vom Koordinator per E-Mail in der dargestellten Reihenfolge folgendermaßen an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versandt und zur Diskussion gestellt:

21.07.2018 Gliederung und Inhaltsangabe

11.02.2019 Kapitel „Diagnostik“

14.04.2019: Kapitel „Therapie“

05.01.2020 Kapitel „Weiterführende Diagnostik“

25.03.2020 Kapitel „Prophylaxe“

24.06.2020 Gesamt-Entwurf

04.02.2021 Korrigierter Gesamt-Entwurf einschließlich konsentierter Empfehlungen

Sämtliche rücklaufende Änderungs- und Korrekturvorschläge wurden jeweils vom Koordinator in die darauffolgende Fassung eingearbeitet bzw. kommentiert.

Am **19. und 20.07.2019** fand eine zweitägige Konferenz als Präsenzveranstaltung in Mainz statt, in welcher die bis dahin erarbeiteten Kapitel einschließlich der enthaltenen Empfehlungen ausführlich diskutiert und verabschiedet wurden.

Am **11. und 12.12.2020** erfolgte eine zweitägige Konsensuskonferenz zum vollständigen Leitlinienentwurf - wegen der COVID-Pandemiebeschränkungen als Videokonferenz. Es wurde jede Empfehlung im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses (Vorstellung der jeweiligen Empfehlung, Aufnahmen von Alternativvorschlägen, Abstimmung der Empfehlung und ggfs. Alternativvorschlägen, bei keinem Konsens Diskussion und erneute Abstimmung) unter neutraler Moderation (Frau Dr. Muche-Borowski im Auftrag der AWMF) diskutiert. Die Abstimmung erfolgte jeweils für jede einzelne Empfehlung nach Lösung noch offener Entscheidungsprobleme und ggfs. Korrektur unter Berücksichtigung aller Stellungnahmen.

Die komplette Leitlinie mit den konsentierten Empfehlungen und vollständigem Hintergrund-Text wurde am 04.02.2021 schließlich mit der Bitte um abschließende Zustimmung erneut an alle Kommissionsmitglieder versandt. Die eingebrachten Korrekturvorschläge und

Ergänzungen im Hintergrunds-Text wurden in der Endfassung vom 09.03.2021 berücksichtigt.

Der komplette, von allen Mitgliedern der Leitlinienkommission gebilligte Leitlinientext wurde am 13.03.2021 an die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften sowie an die Vorstände der beteiligten Arbeitsgruppen einzelner Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH, Arbeitskreis Kinderurologie der DGU) versandt.

Aufgrund von Einwänden des Vorstandes der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), die am 02.07.2021 von ihrem Vorsitzenden eingereicht wurden, wurden vom Leitlinienkoordinator Änderungs-Vorschläge der beanstandeten Empfehlungen ausgearbeitet und in einem schriftlichen Delphi-Verfahren (per E-Mail) zur Vor-Abstimmung durch sämtliche Mitglieder der Leitlinienkommission gebracht, das bereits am 17.07.2021 nach Eingang sämtlicher Abstimmungsergebnisse aller Kommissionsmitglieder abgeschlossen werden konnte. Da nicht in allen Punkten ein Konsens erreicht werden konnte, erfolgte am **21.07.2021** eine Video-Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation von Frau Dr. Blödt, in welcher die strittigen Punkte diskutiert und schließlich definitiv abgestimmt wurden. Die verabschiedeten Änderungen, die in erster Linie redaktioneller Natur waren und die ursprünglichen Kernaussagen inhaltlich nicht wesentlich beeinflussten, wurden in den Leitlinientext eingearbeitet. Das Ergebnis wurde am 22.07.2021 an den Vorstand der GPN versandt.

Aufgrund von redaktionellen Änderungs- und Korrekturvorschlägen der Steuerungsgruppe Leitlinien der DGKCH, welche am 21.07.2021 eingebracht wurden, erfolgten verschiedene, von dieser Seite angeregte Korrekturen im Hintergrunds-Text, die allerdings keinen relevanten Einfluss auf die Kernaussagen hatten. Die korrigierten Textstellen wurden der DGKCH-Leitlinien-Steuerungsgruppe daraufhin am 21.07.2021 erneut vorgelegt und am 10.08.2021 vom Vorstand der DGKCH gebilligt.

Auf eine neuerliche Vorlage der Leitlinie mit den modifizierten Empfehlungen bzw. den korrigierten Hintergrunds-Textstellen bei den übrigen Fachgesellschaften wurde verzichtet, da von den Änderungen die Kernaussagen der Empfehlungen nicht betroffen waren.

12.4 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Bei der Empfehlungsgraduierung wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Konsistenz der zitierten Studienergebnisse
- Klinische Referenz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis

- Ethische und rechtliche Verpflichtungen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe
- Anwendbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im Alltag und in verschiedenen Versorgungsbereichen

Tab.12.1: Dreistufiges Schema zur Graduierung der Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	soll / soll nicht
Empfehlung	sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	kann (z.B. erwogen/verzichtet werden)

Die Abstimmung der Empfehlungen erfolgte in einem nominalen Gruppenprozess. Die Konsensus-Stärke basiert auf der Anzahl der stimmberechtigten Teilnehmer. Die Klassifikation der Konsensus-Stärke orientiert sich an dem Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>)

Die Konsensus-Stärke wurde folgendermaßen klassifiziert (siehe Tab.12.2):

Tab.12.2: Feststellung der Konsensus-Stärke

Konsensus-Stärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75% bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von 50% bis 75% der Teilnehmer
Kein Konsens/Dissens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

13 Redaktionelle Unabhängigkeit

13.1 Finanzierung der Leitlinie

Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung. Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Die Gebühren für die Moderation am 11. und 12.12.2020 wurden an die AWMF abgeführt.

Die Finanzierung der Reisekosten, Hotelkosten und Kosten für die Moderation erfolgte aus Drittmitteln, die R. Beetz als Forschungsförderungspreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) im Jahre 1995 erhalten hatte.

Themen und Inhalte der Leitlinie wurden durch Dritte (z.B. durch die Pharmaindustrie) in keiner Weise beeinflusst.

13.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenerklärungen sind als tabellarische Zusammenfassung im Anhang dargestellt.

Die Interessen wurden mit dem AWMF Formblatt zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben (Stand 17.01.2018) vor der Konsenskonferenz von allen Beteiligten Autoren erhoben. Die Bewertung der Interessen auf thematischen Bezug zur Leitlinie und auf Vorliegen von geringen, moderaten und hohen Interessenkonflikten erfolgte durch R. Beetz. Zu Beginn der Konsenskonferenz wurden Bewertung und Management besprochen. Interessen des Leitlinienkoordinators wurden ebenfalls im Rahmen dieser Bewertung diskutiert. Nach Bewertung gab es lediglich geringe, nicht relevante Interessenkonflikte, sodass auf Konsequenzen wie Stimmenthaltung verzichtet werden konnte. Als protektive Faktoren gegen eine mögliche Verzerrung durch Interessenskonflikte können die Zusammensetzung der interdisziplinären Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die Diskussion zu den Interessenserklärungen gewertet werden.

14 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Am 13.03.2021 wurde die von der Konsensusgruppe einstimmig akzeptierte Leitlinie an die Vorstände der beteiligten Gesellschaften mit der Bitte um Freigabe bzw. Statements versandt. Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 16.03.2021 bis 10.08.2021 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Gesellschaft/Arbeitsgruppe	Präsident/ Vorsitzender	Bekanntgabe der Ratifizierung am
GPN	Prof. Dr. Hoyer	05.08.2021
Arbeitskreis Kinderurologie	Prof. Dr. Rösch	02.08.2021
DGU	Prof. Dr. Michel	25.03.2021
DGKJ	Prof. Dr. Dötsch	24.04.2021
DGPI	Prof. Dr. Hübner	06.06.2021
GPR	Prof. Dr. Mentzel	16.03.2021
DGMH	Prof. Dr. Häcker	08.06.2021
DGKCH	Prof. Dr. Rolle	10.08.2021
BVKJ	Dr. Fischbach	06.06.2021
DGN	Prof. Dr. Krause	22.03.2021

15 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 23.08.2021 bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre, sofern keine frühere Aktualisierung erforderlich wird.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden:

Dr. med. habil. Rolf Beetz
Erbacher Straße 19a
55262 Ingelheim-Heidenfahrt
E-Mail: rolf.beetz@t-online.de

Bei dringendem Änderungsbedarf, z.B. bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften und den Internetversionen der Leitlinie vorgesehen.

16 Verwendete Abkürzungen

AAP	American Academy of Pediatrics
ABU	asymptomatische Bakteriurie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CEUS	Contrast-enhanced Ultrasound
CT	Computertomographie
DMSA	Dimercaptosuccinyl-Acid
ESBL	Extended-Spectrum- β -Lactamase
<i>E. coli</i>	Escherichia coli
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HWI	Harnwegsinfektion(en)
k.A.	Keine Angaben
KBE	Koloniebildende Einheiten (einzelne Bakterienkolonien)
MAG3	Mercapto-Acetyltriglycin
MCU	Miktionszystourethrogramm
MiQ	Mikrobiologisch-infektiologischer Qualitätsstandard
MRGN	Multiresistente Gramnegative (Bakterien)
MRT	Magnetresonanztomographie
MUS	Miktions-Urosonographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number needed to treat
TLR	Toll-like Rezeptor
UPEC	Uropathogene <i>E. coli</i>
VUR	Vesikoureteraler Reflux

17 Anmerkung zur Textstruktur

Beschreibungen von Studiendaten sind im Text vorwiegend grau unterlegt. Empfehlungen sind farbig unterlegt.

Soweit möglich werden generische Bezeichnungen für Wirkstoffe und nur in Einzelfällen Handelsnamen verwendet.

18 Literaturverzeichnis

1. Wagenlehner, F.M., W. Vahlensieck, and K.G. Naber, [New S3 guidelines "uncomplicated urinary tract infections"]. *Urologe A*, 2011. **50**(2): p. 151-2.
2. Shortliffe, L.M. and J.D. McCue, *Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics*. *Am J Med*, 2002. **113 Suppl 1A**: p. 55s-66s.
3. Craig, J.C., et al., *How accurate is dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the diagnosis of acute pyelonephritis? A meta-analysis of experimental studies*. *J Nucl Med*, 2000. **41**(6): p. 986-93.
4. Parkhouse, H.F., et al., *Renal imaging with 99Tcm-labelled DMSA in the detection of acute pyelonephritis: an experimental study in the pig*. *Nucl Med Commun*, 1989. **10**(1): p. 63-70.
5. Risdon, R.A., et al., *Renal pathology and the 99mTc-DMSA image before and after treatment of the evolving pyelonephritic scar: an experimental study*. *J Urol*, 1994. **152**(4): p. 1260-6.
6. Risdon, R.A., et al., *Renal pathology and the 99mTc-DMSA image during the evolution of the early pyelonephritic scar: an experimental study*. *J Urol*, 1994. **151**(3): p. 767-73.
7. Rushton, H.G., *The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions*. *Pediatr Nephrol*, 1997. **11**(1): p. 108-20.
8. Chen, W.L., et al., *Comparison of acute lobar nephronia and acute pyelonephritis in children: a single-center clinical analysis in southern taiwan*. *Pediatr Neonatol*, 2015. **56**(3): p. 176-82.
9. Sheu, J.N., *Acute lobar nephronia in children*. *Pediatr Neonatol*, 2015. **56**(3): p. 141-2.
10. Bibalo, C., et al., *Acute lobar nephritis in children: Not so easy to recognize and manage*. *World J Clin Pediatr*, 2016. **5**(1): p. 136-42.
11. Cheng, C.H., et al., *Acute lobar nephronia is associated with a high incidence of renal scarring in childhood urinary tract infections*. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. **29**(7): p. 624-8.
12. Cheng, C.H., et al., *Clinical courses of children with acute lobar nephronia correlated with computed tomographic patterns*. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. **28**(4): p. 300-3.
13. Cheng, C.H., et al., *Effective ultrasonographic predictor for the diagnosis of acute lobar nephronia*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(1): p. 11-4.
14. Cheng, C.H., Y.K. Tsau, and T.Y. Lin, *Is acute lobar nephronia the midpoint in the spectrum of upper urinary tract infections between acute pyelonephritis and renal abscess?* *J Pediatr*, 2010. **156**(1): p. 82-6.
15. Seidel, T., et al., *Acute focal bacterial nephritis in 25 children*. *Pediatr Nephrol*, 2007. **22**(11): p. 1897-901.
16. Wagenlehner, F., Hoyme, U, Kaase, M, Fünfstück, R, Naber, KG, Schmiermann, G, *Klinische Leitlinie: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2011. **108**(24): p. 415-423.
17. Winberg, J., et al., *Pathogenesis of urinary tract infection--experimental studies of vaginal resistance to colonization*. *Pediatr Nephrol*, 1993. **7**(5): p. 509-14.
18. Bollgren, I. and J. Winberg, *The periurethral aerobic flora in girls highly susceptible to urinary infections*. *Acta Paediatr Scand*, 1976. **65**(1): p. 81-7.
19. Stamey, T.A. and G. Mihara, *Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infection. VI. Analysis of segmented leukocytes on the vaginal vestibule in relation to enterobacterial colonization*. *J Urol*, 1976. **116**(1): p. 72-3.
20. Hofmann, K., W. Marget, and B. Belohradsky, *[Altered bacterial periurethral flora in young girls with chronic, recurrent urinary tract infections? (author's transl)]*. *Infection*, 1981. **9**(5): p. 252-4.
21. Schaeffer, A.J., J.M. Jones, and J.K. Dunn, *Association of vitro Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(18): p. 1062-6.

22. Schlager, T.A., J.A. Lohr, and J.O. Hendley, *Antibacterial activity of the bladder mucosa*. Urol Res, 1993. **21**(5): p. 313-7.
23. Tullus, K. and J. Winberg, *Uriary tract infections in childhood*, in *Urinary Tract Infections*, W. Brumfitt, J.T. Hamilton-Miller, and R.R. Bailey, Editors. 1998, Chapman&Hall Medical: London. p. 175- 197.
24. Schlager, T.A., *Urinary Tract Infections in Infants and Children*. Microbiol Spectr, 2016. **4**(5).
25. Gaspari, R.J., et al., *Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens*. Int J Antimicrob Agents, 2005. **26**(4): p. 267-71.
26. Winberg, J., et al., *Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood*. Acta Paediatr Scand Suppl, 1974(252): p. 1-20.
27. Stamm, W.E., *Theodore E. Woodward Award: host-pathogen interactions in community-acquired urinary tract infections*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2006. **117**: p. 75-83; discussion 83-4.
28. Stamm, W.E., et al., *Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment*. J Infect Dis, 1989. **159**(3): p. 400-6.
29. Bower, J.M., D.S. Eto, and M.A. Mulvey, *Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract*. Traffic, 2005. **6**(1): p. 18-31.
30. Wiles, T.J., R.R. Kulesus, and M.A. Mulvey, *Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli*. Exp Mol Pathol, 2008. **85**(1): p. 11-9.
31. Chen, J.J., H.J. Ahn, and G.F. Steinhardt, *Is age at toilet training associated with the presence of vesicoureteral reflux or the occurrence of urinary tract infection?* J Urol, 2009. **182**(1): p. 268-71.
32. Johnson, J.R., *Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection*. Clin Microbiol Rev, 1991. **4**(1): p. 80-128.
33. Svanborg-Eden, C., et al., *Host parasite interaction in urinary tract infection*. Pediatr Nephrol, 1987. **1**(4): p. 623-31.
34. Mulvey, M.A., et al., *Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic Escherichia coli*. Science, 1998. **282**(5393): p. 1494-7.
35. Bahrani-Mougeot, F.K., et al., *Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic Escherichia coli virulence determinants in the murine urinary tract*. Mol Microbiol, 2002. **45**(4): p. 1079-93.
36. Oelschlaeger, T.A., U. Dobrindt, and J. Hacker, *Virulence factors of uropathogens*. Curr Opin Urol, 2002. **12**(1): p. 33-8.
37. Wright, K.J., P.C. Seed, and S.J. Hultgren, *Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic Escherichia coli depends on type 1 pili*. Cell Microbiol, 2007. **9**(9): p. 2230-41.
38. Seed, P.C. and S.J. Hultgren, *Blueprinting the regulatory response of Escherichia coli to the urinary tract*. Trends Microbiol, 2005. **13**(6): p. 246-8.
39. Lindstedt, R., et al., *Binding specificities of wild-type and cloned Escherichia coli strains that recognize globo-A*. Infect Immun, 1989. **57**(11): p. 3389-94.
40. Stapleton, A.E., et al., *The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor In vitro for uropathogenic Escherichia coli expressing pap-encoded adhesins*. Infect Immun, 1998. **66**(8): p. 3856-61.
41. Roos, V., et al., *The asymptomatic bacteriuria Escherichia coli strain 83972 outcompetes uropathogenic E. coli strains in human urine*. Infect Immun, 2006. **74**(1): p. 615-24.
42. Klemm, P., V. Hancock, and M.A. Schembri, *Mellowing out: adaptation to commensalism by Escherichia coli asymptomatic bacteriuria strain 83972*. Infect Immun, 2007. **75**(8): p. 3688-95.
43. Klemm, P., et al., *Molecular characterization of the Escherichia coli asymptomatic bacteriuria strain 83972: the taming of a pathogen*. Infect Immun, 2006. **74**(1): p. 781-5.
44. Zdziarski, J., et al., *Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation?* Infect Immun, 2008. **76**(2): p. 695-703.

45. Hull, R., et al., *Urinary tract infection prophylaxis using Escherichia coli 83972 in spinal cord injured patients*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 872-7.
46. Saemann, M.D., et al., *Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection*. Eur J Clin Invest, 2005. **35**(4): p. 227-35.
47. Weiss, G.L., et al., *Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections*. Science, 2020. **369**(6506): p. 1005-1010.
48. Mak, R.H. and H.J. Kuo, *Pathogenesis of urinary tract infection: an update*. Curr Opin Pediatr, 2006. **18**(2): p. 148-52.
49. Saemann, M.D., et al., *Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism*. J Clin Invest, 2005. **115**(2): p. 468-75.
50. Mannhardt, W., et al., *Host defense within the urinary tract. I. Bacterial adhesion initiates an uroepithelial defense mechanism*. Pediatr Nephrol, 1996. **10**(5): p. 568-72.
51. Scherberich, J.E. and A. Hartinger, *Impact of Toll-like receptor signalling on urinary tract infection*. Int J Antimicrob Agents, 2008. **31 Suppl 1**: p. S9-14.
52. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol, 2002. **20**: p. 197-216.
53. Vandewalle, A., *Toll-like receptors and renal bacterial infections*. Chang Gung Med J, 2008. **31**(6): p. 525-37.
54. Khalil, A., et al., *Cytokine gene expression during experimental Escherichia coli pyelonephritis in mice*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1576-80.
55. Tullus, K., et al., *Soluble receptors to tumour necrosis factor and interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis*. Acta Paediatr, 1997. **86**(11): p. 1198-202.
56. Svanborg, C., et al., *Uropathogenic Escherichia coli as a model of host-parasite interaction*. Curr Opin Microbiol, 2006. **9**(1): p. 33-9.
57. Tsai, K.W., et al., *Difference in the regulation of IL-8 expression induced by uropathogenic E. coli between two kinds of urinary tract epithelial cells*. J Biomed Sci, 2009. **16**: p. 91.
58. Huttner, K.M. and C.L. Bevins, *Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense*. Pediatr Res, 1999. **45**(6): p. 785-94.
59. Schroder, J.M. and J. Harder, *Human beta-defensin-2*. Int J Biochem Cell Biol, 1999. **31**(6): p. 645-51.
60. O'Neil, D.A., et al., *Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium*. J Immunol, 1999. **163**(12): p. 6718-24.
61. Mannhardt, W., et al., *Host defense within the urinary tract. II. Signal transducing events activate the uroepithelial defense*. Pediatr Nephrol, 1996. **10**(5): p. 573-7.
62. Lomberg, H., et al., *Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic Escherichia coli*. Infect Immun, 1986. **51**(3): p. 919-26.
63. Svanborg Eden, C., et al., *Bacterial adherence--a pathogenetic mechanism in urinary tract infections caused by Escherichia coli*. Prog Allergy, 1983. **33**: p. 175-88.
64. Faust, W.C., M. Diaz, and H.G. Pohl, *Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature*. J Urol, 2009. **181**(1): p. 290-7; discussion 297-8.
65. Shaikh, N., et al., *Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review*. Pediatrics, 2010. **126**(6): p. 1084-91.
66. Glauser, M.P., P. Meylan, and J. Bille, *The inflammatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection*. Pediatr Nephrol, 1987. **1**(4): p. 615-22.
67. Hussein, A., et al., *Impact of common functional polymorphisms in renin angiotensin system genes on the risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(3): p. 152.e1-7.
68. Haszon, I., et al., *ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(12): p. 1027-31.

69. Ai, J.W., et al., *Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and renal scar risk in children vesicoureteral reflex: a reappraise meta-analysis*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 31243.
70. Miller, T.E. and G. Findon, *Genetic factor(s) influence scar formation in experimental pyelonephritis*. Nephron, 1985. **40**(3): p. 374-5.
71. Godaly, G., I. Ambite, and C. Svanborg, *Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility*. Curr Opin Infect Dis, 2015. **28**(1): p. 88-96.
72. Ragnarsdóttir, B., et al., *TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections*. Eur J Clin Invest, 2008. **38 Suppl 2**: p. 12-20.
73. Svensson, M., et al., *Acute pyelonephritis and renal scarring are caused by dysfunctional innate immunity in mCxcr2 heterozygous mice*. Kidney Int, 2011. **80**(10): p. 1064-72.
74. Winberg, J., et al., *Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis*. Pediatr Clin North Am, 1982. **29**(4): p. 801-14.
75. Ransley, P.G. and R.A. Risdon, *Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar*. Kidney Int, 1981. **20**(6): p. 733-42.
76. Shaikh, N., et al., *Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children*. JAMA Pediatr, 2019. **173**(10): p. 949-52.
77. Doganis, D., et al., *Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage?* Pediatrics, 2007. **120**(4): p. e922-8.
78. Doganis, D. and K. Sinaniotis, *Early antibiotic treatment of pyelonephritis in children is still mandatory*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e173-4; author reply e174.
79. Hiraoka, M., et al., *Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy*. Pediatr Nephrol, 2003. **18**(2): p. 115-8.
80. Ransley, P.G. and R.A. Risdon, *Renal papillary morphology in infants and young children*. Urol Res, 1975. **3**(3): p. 111-3.
81. Polito, C., et al., *Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(4): p. 521-6.
82. Garin, E.H., et al., *Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study*. Pediatrics, 2006. **117**(3): p. 626-32.
83. Garin, E.H., A. Campos, and Y. Homsy, *Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts*. Pediatr Nephrol, 1998. **12**(3): p. 249-56.
84. Gordon, I., et al., *Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(3): p. 739-44.
85. Moorthy, I., et al., *The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection*. Arch Dis Child, 2005. **90**(7): p. 733-6.
86. Vernon, S.J., et al., *New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study*. BMJ, 1997. **315**(7113): p. 905-8.
87. Benador, D., et al., *Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis?* Lancet, 1997. **349**(9044): p. 17-9.
88. Jakobsson, B., S.H. Jacobson, and K. Hjalmas, *Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children*. Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(431): p. 31-9.
89. Smellie, J.M., et al., *Development of new renal scars: a collaborative study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6486): p. 1957-60.
90. Coulthard, M.G., *Do kidneys outgrow the risk of reflux nephropathy?* Pediatr Nephrol, 2002. **17**(7): p. 477-80.
91. Lahdes-Vasama, T., K. Niskanen, and K. Ronnholm, *Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(9): p. 2491-7.

92. Beetz, R., et al., *Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension*. Eur Urol, 1989. **16**(5): p. 366-71.
93. Wallace, D.M., D.L. Rothwell, and D.I. Williams, *The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux*. Br J Urol, 1978. **50**(7): p. 479-84.
94. Jacobson, S.H., et al., *Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up*. BMJ, 1989. **299**(6701): p. 703-6.
95. Simoes e Silva, A.C., et al., *Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(3): p. 459-62.
96. Lama, G., et al., *Reflux nephropathy and hypertension: correlation with the progression of renal damage*. Pediatr Nephrol, 2003. **18**(3): p. 241-5.
97. Wennerstrom, M., et al., *Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000. **154**(4): p. 339-45.
98. Silva, J.M., et al., *Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(7): p. 981-8.
99. Marra, G., et al., *Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project*. J Pediatr, 2004. **144**(5): p. 677-81.
100. Ardissino, G., et al., *Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project*. J Urol, 2004. **172**(1): p. 305-10.
101. Torres, V.E., et al., *The progression of vesicoureteral reflux nephropathy*. Ann Intern Med, 1980. **92**(6): p. 776-84.
102. Klare, B., et al., *Verlauf und Therapeutische Maßnahmen bei Refluxnephropathie im Stadium der Niereninsuffizienz*. Urologe B, 1981. **21**: p. 75 - 84.
103. Lama, G., et al., *Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up*. Pediatr Nephrol, 1997. **11**(6): p. 714-8.
104. Jungers, P., et al., *Pregnancy in women with reflux nephropathy*. Kidney Int, 1996. **50**(2): p. 593-9.
105. Marild, S. and U. Jodal, *Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age*. Acta Paediatr, 1998. **87**(5): p. 549-52.
106. Hellstrom, A., et al., *Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection*. Arch Dis Child, 1991. **66**(2): p. 232-4.
107. Coulthard, M.G., H.J. Lambert, and M.J. Keir, *Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection*. Bmj, 1997. **315**(7113): p. 918-9.
108. Jakobsson, B., E. Esbjörner, and S. Hansson, *Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection*. Pediatrics, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 222-6.
109. Hoberman, A., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile infants*. J Pediatr, 1993. **123**(1): p. 17-23.
110. Shaw, K.N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department*. Pediatrics, 1998. **102**(2): p. e16.
111. Bonadio, W. and G. Maida, *Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation*. Pediatr Infect Dis J, 2014. **33**(4): p. 342-4.
112. Zorc, J.J., et al., *Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. 644-8.
113. Kanellopoulos, T.A., et al., *First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(8): p. 1131-7.
114. Shaikh, N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(4): p. 302-8.
115. Tullus, K. and J. Winberg, *Urinary tract infections in childhood*, in *Urinary tract infections*, W. Brumfitt, J.M. Hamilton-Miller, and R.R. Bailey, Editors. 1998, Chapman&Hall Medical: London. p. 175 - 197.
116. Wettergren, B., U. Jodal, and G. Jonasson, *Epidemiology of bacteriuria during the first year of life*. Acta Paediatr Scand, 1985. **74**(6): p. 925-33.

117. Shaikh, N., et al., *Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis*. J Pediatr, 2020. **217**: p. 110-117.e4.
118. Magin, E.C., et al., *Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection*. Pediatr Emerg Care, 2007. **23**(2): p. 83-6.
119. Sastre, J.B., et al., *Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(10): p. 1735-41.
120. Conway, P.H., et al., *Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials*. JAMA, 2007. **298**(2): p. 179-86.
121. Winberg, J., T. Bergström, and B. Jacobsson, *Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood*. Kidney Int Suppl, 1975. **4**: p. S101-6.
122. Keren, R., et al., *Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring*. Pediatrics, 2015. **136**(1): p. e13-21.
123. McCracken, G.H., Jr., *Recurrent urinary tract infections in children*. Pediatr Infect Dis, 1984. **3**(3 Suppl): p. S28-30.
124. Nuutinen, M. and M. Uhari, *Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year*. Pediatr Nephrol, 2001. **16**(1): p. 69-72.
125. Panaretto, K., et al., *Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children*. J Paediatr Child Health, 1999. **35**(5): p. 454-9.
126. Ghaemi, S., R.J. Fesharaki, and R. Kelishadi, *Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates*. Indian J Pediatr, 2007. **74**(2): p. 139-41.
127. Fang, S.B., et al., *Urinary tract infections in young infants with prolonged jaundice*. Acta Paediatr Taiwan, 2005. **46**(6): p. 356-60.
128. Struthers, S., et al., *Parental reporting of smelly urine and urinary tract infection*. Arch Dis Child, 2003. **88**(3): p. 250-2.
129. Gauthier, M., et al., *Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months*. Pediatrics, 2012. **129**(5): p. 885-90.
130. Shaikh, N., et al., *Does this child have a urinary tract infection?* JAMA, 2007. **298**(24): p. 2895-904.
131. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000. **154**(4): p. 386-90.
132. Nadal, D., Berner, R *Fieber ohne Fokus beim jungen Säugling*. Monatsschr Kinderheilkd, 2019(167): p. 929-943.
133. Copp, H.L., et al., *Use of urine testing in outpatients treated for urinary tract infection*. Pediatrics, 2013. **132**(3): p. 437-44.
134. Kemper, K.J. and E.D. Avner, *The case against screening urinalyses for asymptomatic bacteriuria in children*. Am J Dis Child, 1992. **146**(3): p. 343-6.
135. Vaillancourt, S., et al., *To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children*. Pediatrics, 2007. **119**(6): p. e1288-93.
136. Koch, V.H. and S.M. Zuccolotto, *[Urinary tract infection: a search for evidence]*. J Pediatr (Rio J), 2003. **79 Suppl 1**: p. S97-106.
137. Al-Farsi, S., et al., *Periurethral cleaning prior to urinary catheterization in children: sterile water versus 10% povidone-iodine*. Clin Pediatr (Phila), 2009. **48**(6): p. 656-60.
138. Naimier, S.A., *Diaper Slit Perineal Bag Urine Sampling*. Pediatr Emerg Care, 2017. **33**(6): p. 446-448.
139. Al-Orifi, F., et al., *Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high?* J Pediatr, 2000. **137**(2): p. 221-6.
140. Etoubleau, C., et al., *Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures*. J Pediatr, 2009. **154**(6): p. 803-6.
141. Li, P.S., L.C. Ma, and S.N. Wong, *Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants?* J Paediatr Child Health, 2002. **38**(4): p. 377-81.

142. Karacan, C., et al., *Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children*. Med Princ Pract, 2010. **19**(3): p. 188-91.
143. Ramage, I.J., et al., *Accuracy of clean-catch urine collection in infancy*. J Pediatr, 1999. **135**(6): p. 765-7.
144. Herreros, M.L., et al., *Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age*. Paediatr Child Health, 2015. **20**(6): p. e30-2.
145. Ammenti, A., et al., *Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up*. Acta Paediatr, 2012. **101**(5): p. 451-7.
146. Mori, R., M. Lakhanpaul, and K. Verrier-Jones, *Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance*. BMJ, 2007. **335**(7616): p. 395-7.
147. National Institute for Health and Clinical Excellence, N. *Urinary tract infection in children*. 2007 October 2018 [cited 2019; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
148. Kaufman, J., et al., *Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial*. Bmj, 2017. **357**: p. j1341.
149. Herreros Fernandez, M.L., et al., *A new technique for fast and safe collection of urine in newborns*. Arch Dis Child, 2013. **98**(1): p. 27-9.
150. Altuntas, N., et al., *Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study*. Eur J Pediatr, 2014.
151. Cyriac, J., K. Holden, and K. Tullus, *How to use... urine dipsticks*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017. **102**(3): p. 148-154.
152. Alam, M.T., et al., *Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean-catch, cotton wool pad and urine bag*. Ann Trop Paediatr, 2005. **25**(1): p. 29-34.
153. Rao, S., et al., *An improved urine collection pad method: a randomised clinical trial*. Arch Dis Child, 2004. **89**(8): p. 773-5.
154. Butler, C.C., et al., *Nappy pad urine samples for investigation and treatment of UTI in young children: the 'DUTY' prospective diagnostic cohort study*. Br J Gen Pract, 2016. **66**(648): p. e516-24.
155. Harkensee, C., et al., *Diagnosing urinary tract infection in children: time to ditch the pad?* Arch Dis Child, 2020.
156. Subcommittee on Urinary Tract Infection, S.C.o.Q.I.a.M. *Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age*. Pediatrics, 2016. **138**, DOI: 10.1542/peds.2016-3026.
157. American Academy of Pediatrics, C.o.Q.I., Subcommittee on Urinary Tract Infection, *Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children*. Pediatrics, 1999. **103**(4): p. 843-52.
158. Hellerstein, S., *Urinary tract infection in children: pathophysiology, risk factors and management*. Infect Med, 2002. **19**: p. 554-560.
159. American Academy of Pediatrics, C.o.Q.I., Subcommittee on Urinary Tract Infection, *Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months*. Pediatrics, 2011. **128**(3): p. 595-610.
160. Buys, H., et al., *Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause*. BMJ, 1994. **308**(6930): p. 690-2.
161. Kiernan, S.C., T.L. Pinckert, and M. Keszler, *Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates*. J Pediatr, 1993. **123**(5): p. 789-91.
162. Bozicnik, S., et al., *[Ultrasound-guided suprapubic bladder aspiration increases the success of the technique in infants less than 4 months-old]*. An Pediatr (Barc), 2013. **78**(5): p. 321-5.
163. Hildebrand, W.L., et al., *Suprapubic bladder aspiration in infants*. Am Fam Physician, 1981. **23**(5): p. 115-8.

164. Kozer, E., et al., *Pain in infants who are younger than 2 months during suprapubic aspiration and transurethral bladder catheterization: a randomized, controlled study*. Pediatrics, 2006. **118**(1): p. e51-6.
165. Ghaffari, V., et al., *The comparison of pain caused by suprapubic aspiration and transurethral catheterization methods for sterile urine collection in neonates: a randomized controlled study*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 946924.
166. Kassab, M., et al., *Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**(12): p. Cd008411.
167. Tosif, S., et al., *Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study*. J Paediatr Child Health, 2012. **48**(8): p. 659-64.
168. Wingerter, S. and R. Bachur, *Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children*. Pediatr Emerg Care, 2011. **27**(1): p. 1-4.
169. SCoQIaM:, A.-S.o.U.T.I., *Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children*. . Pediatrics, 1999. **103**(4 Pt 1): p. 843-52.
170. Whiting, P., et al., *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model*. Health Technol Assess, 2006. **10**(36): p. iii-iv, xi-xiii, 1-154.
171. Gatermann S, F.R., Handrick W et al., *Harnwegsinfektionen*, in *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ 2/2005)*, P.A. Mauch H, Herrmann M Editor. 2005, Elsevier, Urban & Fischer,.
172. Bayer Vital GmbH, D., *Harnanalyse praktisch zusammengefasst*. 3 ed. 2005: Bayer HealthCare Diagnostics.
173. Hohenberger, E., Kimling,H, *Compendium Urinalysis. Harnanalytik mit Teststreifen*. 2006, Mannheim: Roche Diagnostics GmbH.
174. Chaudhari, P.P., et al., *The Importance of Urine Concentration on the Diagnostic Performance of the Urinalysis for Pediatric Urinary Tract Infection*. Ann Emerg Med, 2017. **70**(1): p. 63-71.e8.
175. Graham, J.C. and A. Galloway, *ACP Best Practice No 167: the laboratory diagnosis of urinary tract infection*. J Clin Pathol, 2001. **54**(12): p. 911-9.
176. Powell, H.R., D.A. McCredie, and M.A. Ritchie, *Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection*. Arch Dis Child, 1987. **62**(2): p. 138-40.
177. Wald, E., *Genitourinary infections: cystitis and pyelonephritis*, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, R. GFeign, Cherry,J Demmler,GJ, Kaplan,SL, Editor. 2004, PA: Saunders: Philadelphia. p. 541-555.
178. Cantey, J.B., et al., *Lack of clinical utility of urine gram stain for suspected urinary tract infection in pediatric patients*. J Clin Microbiol, 2015. **53**(4): p. 1282-5.
179. Mori, R., et al., *Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy*. Acta Paediatr, 2010. **99**(4): p. 581-4.
180. Yodoshi, T., et al., *Utility of point-of-care Gram stain by physicians for urinary tract infection in children <=36 months*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(14): p. e15101.
181. Glissmeyer, E.W., et al., *Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants*. Pediatrics, 2014. **133**(5): p. e1121-7.
182. Broeren, M., et al., *Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children*. Eur J Pediatr, 2019. **178**(3): p. 363-368.
183. Pieretti, B., et al., *Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(11): p. 3990-6.
184. Conkar, S. and S. Mir, *Urine Flow Cytometry in the Diagnosis of Urinary Tract Infection*. Indian J Pediatr, 2018. **85**(11): p. 995-999.

185. Hoberman, A., et al., *Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children?* *Pediatr Infect Dis J*, 1996. **15**(4): p. 304-9.
186. Shenoy, M., Webb, N.J.A., *Clinical approach to the child with suspected renal disease*, in *Pediatric Nephrology*, E.e.a. Avner, Editor. 2016, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 595-612.
187. Olbing, H., *Harnwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 1979: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
188. Hooker, J.B., J.W. Mold, and S. Kumar, *Sterile pyuria in patients admitted to the hospital with infections outside of the urinary tract*. *J Am Board Fam Med*, 2014. **27**(1): p. 97-103.
189. Turner, G.M. and M.G. Coulthard, *Fever can cause pyuria in children*. *Bmj*, 1995. **311**(7010): p. 924.
190. Dorfman, M., et al., *Pyuria and Urine Cultures in Patients with Acute Renal Colic*. *J Emerg Med*, 2016. **51**(4): p. 358-364.
191. Yamasaki, Y., et al., *Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children*. *Pediatr Int*, 2017. **59**(7): p. 786-792.
192. Klaassen, I.L., et al., *Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **56**(5): p. 868-70.
193. Hodson, E.M., Craig, J.C. , *Urinary tract infection in Children*, in *Pediatric Nephrology*, E.D. Avner, Harmon, W.E., Niaudet, P., Yoshikawa, N., Emma, F., Goldstein, L.G., Editor. 2016, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 1695-1714.
194. Unsal, H., A. Kaman, and G. Tanir, *Relationship between urinalysis findings and responsible pathogens in children with urinary tract infections*. *J Pediatr Urol*, 2019. **15**(6): p. 606.e1-606.e6.
195. Kim, S.H., et al., *Can absence of pyuria exclude urinary tract infection in febrile infants? About 2011 AAP guidelines on UTI*. *Pediatr Int*, 2016. **58**(6): p. 472-5.
196. Kuppermann, N., et al., *A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections*. *JAMA Pediatr*, 2019. **173**(4): p. 342-351.
197. Leitlinienprogramm DGU. *Interdisziplinäre S3 Leitlinie (AWMF): Epidemiologie: Diagnostik Therapie Prävention und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Registernummer: 043/044*. 2017 Kurzversion 1.1.-2, 2017 Zugriff am 27.11.2019]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf.
198. LaRocco, M.T., et al., *Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Microbiol Rev*, 2016. **29**(1): p. 105-47.
199. Wagenlehner, F.M., et al., *[S3-guideline for uncomplicated urinary tract infections - treatment guidelines compliance]*. *Med Monatsschr Pharm*, 2011. **34**(5): p. 164-8.
200. Coulthard, M.G., et al., *Redefining urinary tract infections by bacterial colony counts*. *Pediatrics*, 2010. **125**(2): p. 335-41.
201. Tullus, K., *Low urinary bacterial counts: do they count?* *Pediatr Nephrol*, 2016. **31**(2): p. 171-4.
202. Swerkersson, S., et al., *Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count*. *Pediatr Nephrol*, 2016. **31**(2): p. 239-45.
203. Primack, W., et al., *What Urinary Colony Count Indicates a Urinary Tract Infection in Children?* *J Pediatr*, 2017. **191**: p. 259-261.e1.
204. Kanellopoulos, T.A., et al., *Low bacterial count urinary tract infections in infants and young children*. *Eur J Pediatr*, 2005. **164**(6): p. 355-61.
205. Hansson, S., et al., *Low bacterial counts in infants with urinary tract infection*. *J Pediatr*, 1998. **132**(1): p. 180-2.
206. Roberts, K.B., *Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children*. *Am Fam Physician*, 2012. **86**(10): p. 940-6.

207. Lee, S.J., *Clinical Guideline for Childhood Urinary Tract Infection (Second Revision)*. Child Kidney Dis, 2015. **19**(2): p. 56-64.
208. Ammenti, A., et al., *Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children*. Acta Paediatr, 2020. **109**(2): p. 236-247.
209. Siegman-Igra, Y., *The significance of urine culture with mixed flora*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1994. **3**(6): p. 656-9.
210. Flournoy, D.J., *A descriptive analysis of urine cultures: pure versus mixed isolates*. Mil Med, 1992. **157**(10): p. 514-8.
211. Bump, C.M., *Bacteriuria in a pediatric population*. Am J Med Technol, 1977. **43**(9): p. 851-5.
212. Schubert, S., Podschun, R., Gattermann, S., Fünfstück, R., Naber, K.G., Schimanski, S., Wagenlehner, F., *MIQ 02 - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik-Harnwegsinfektionen*. 3 ed. 2020: Urban & Fischer.
213. Honkinen, O., et al., *Bacteremic urinary tract infection in children*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(7): p. 630-4.
214. Roman, H.K., P.W. Chang, and A.R. Schroeder, *Diagnosis and management of bacteremic urinary tract infection in infants*. Hosp Pediatr, 2015. **5**(1): p. 1-8.
215. Megged, O., *Bacteremic vs nonbacteremic urinary tract infection in children*. Am J Emerg Med, 2017. **35**(1): p. 36-38.
216. Spoorenberg, V., et al., *The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(8): p. 0476-9.
217. Karakostas, S. and D. Kalemaki, *Blood culture useful only in selected patients with urinary tract infections - a literature review*. Infect Dis (Lond), 2018. **50**(8): p. 584-592.
218. Garin, E.H., et al., *Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(7): p. 1002-6.
219. Shaikh, N., et al., *Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**(1): p. Cd009185.
220. Bachur, R. and G.L. Caputo, *Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections*. Pediatr Emerg Care, 1995. **11**(5): p. 280-4.
221. Leroy, S., et al., *Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data*. J Pediatr, 2011. **159**(4): p. 644-51 e4.
222. Leroy, S., et al., *Prediction of moderate and high grade vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: construction and internal validation of a clinical decision rule*. J Urol, 2012. **187**(1): p. 265-71.
223. Liao, P.F., et al., *Comparison of procalcitonin and different guidelines for first febrile urinary tract infection in children by imaging*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(9): p. 1567-74.
224. Ehrich, J.H., E. Schiffer, and J. Drube, *[Urinary proteomics: the diagnostic key for urinary tract abnormalities and kidney diseases in children?]*. Urologe A, 2011. **50**(2): p. 170-9.
225. Bogdanović, R., et al., *Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(11): p. 2167-75.
226. Delforge, X., et al., *Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(3): p. 265.e1-265.e7.
227. Bertini, A., et al., *Na(+), K(+), Cl(-), acid-base or H₂O homeostasis in children with urinary tract infections: a narrative review*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(9): p. 1403-9.
228. Rodríguez-Soriano, J., et al., *Normokalaemic pseudohypoaldosteronism is present in children with acute pyelonephritis*. Acta Paediatr, 1992. **81**(5): p. 402-6.
229. Maruyama, K., H. Watanabe, and K. Onigata, *Reversible secondary pseudohypoaldosteronism due to pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(12): p. 1069-70.
230. Abraham, M.B., et al., *Transient pseudohypoaldosteronism in infancy secondary to urinary tract infection*. J Paediatr Child Health, 2017. **53**(5): p. 458-463.

231. Bühlmann, G., et al., *Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves--a case report and review of the literature*. Eur J Pediatr Surg, 2001. **11**(4): p. 277-9.
232. Gil-Ruiz, M.A., et al., *Electrolyte disturbances in acute pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2012. **27**(3): p. 429-33.
233. Lutter, S.A., et al., *Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005. **159**(10): p. 924-8.
234. Vellinga, A., et al., *Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection*. Br J Gen Pract, 2010. **60**(576): p. 511-3.
235. Bryce, A., et al., *Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary Escherichia coli in children in primary care: prospective cohort study*. J Antimicrob Chemother, 2018. **73**(5): p. 1359-1367.
236. Bryce, A., et al., *Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2016. **352**: p. i939.
237. Megged, O., *Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(9): p. 1583-7.
238. Bitsori, M., et al., *Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(12): p. 2381-6.
239. Ozcakar, Z.B., et al., *Urinary tract infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change--clinical pattern does not*. Acta Paediatr, 2011. **100**(8): p. e61-4.
240. Topaloglu, R., et al., *Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(5): p. 919-25.
241. Dayan, N., et al., *Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study*. J Pediatr, 2013. **163**(5): p. 1417-21.
242. Kizilca, O., et al., *Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children*. Pediatr Int, 2012. **54**(6): p. 858-62.
243. Tratselas, A., et al., *Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(8): p. 707-10.
244. (DPGI), D.G.f.P.I., *DPGI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7 ed. 2018: Georg Thieme Verlag.
245. Daschner, M., *Tabellarium nephrologicum, Dosierungstabellen und Therapieschemata bei pädiatrischer Niereninsuffizienz*. 2009, Aachen: Shaker Verlag.
246. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 629-37.
247. Filler, G. and N. Lepage, *Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula?* Pediatr Nephrol, 2003. **18**(10): p. 981-5.
248. Hodson, E.M., N.S. Willis, and J.C. Craig, *Antibiotics for acute pyelonephritis in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003772.
249. Hoberman, A., et al., *Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children*. Pediatrics, 1999. **104**(1 Pt 1): p. 79-86.
250. Montini, G., et al., *Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial*. BMJ, 2007. **335**(7616): p. 386.
251. Neuhaus, T.J., et al., *Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(9): p. 1037-47.
252. Ansari Gilani, K., et al., *Predictors of abnormal renal cortical scintigraphy in children with first urinary tract infection: the importance of time factor*. Int Urol Nephrol, 2009.
253. Fernandez-Menendez, J.M., et al., *Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children*. Acta Paediatr, 2003. **92**(1): p. 21-6.

254. Fernandez-Menendez, J.M. and C. Perez-Mendez, *Early antibiotic treatment of pyelonephritis in children is still mandatory*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e173; author reply e174.
255. Shaikh, N., et al., *Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring*. JAMA Pediatr, 2016. **170**(9): p. 848-54.
256. Hewitt, I.K., et al., *Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials*. Pediatrics, 2008. **122**(3): p. 486-90.
257. Karavanaki, K.A., et al., *Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring*. Acta Paediatr, 2017. **106**(1): p. 149-154.
258. Velasco-Zuniga, R., et al., *Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(6): p. 642-5.
259. Beetz, R., *Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(2): p. 205-11.
260. Berner, R., Berger, C., Hübner, J., Simon, A., Tenenbaum, T., *Übliche Dosierung von Antibiotika und antibakteriellen Chemotherapeutika*, in *DPGI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, R. Berner, Bialek, R., Forster, J., Härtel, C., Heinger, U., Huppertz, H.-I., Liese, J.G., Nadal, D., Simon, A. Editor. 2018, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 94-102.
261. Leva, N.V. and H.L. Copp, *An End in Sight: Shorter Duration of Parenteral Antibiotics in Neonates*. Pediatrics, 2019. **144**(3).
262. Lewis-de Los Angeles, W.W., et al., *Trends in Intravenous Antibiotic Duration for Urinary Tract Infections in Young Infants*. Pediatrics, 2017. **140**(6).
263. Brady, P.W., P.H. Conway, and A. Goudie, *Length of intravenous antibiotic therapy and treatment failure in infants with urinary tract infections*. Pediatrics, 2010. **126**(2): p. 196-203.
264. Desai, S., et al., *Parenteral Antibiotic Therapy Duration in Young Infants With Bacteremic Urinary Tract Infections*. Pediatrics, 2019. **144**(3).
265. Bouissou, F., et al., *Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e553-60.
266. Mak, R.H. and J.H. Wong, *Are oral antibiotics alone efficacious for the treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children?* Nat Clin Pract Nephrol, 2008. **4**(1): p. 10-1.
267. Andriole, V.T., *Acceleration of the inflammatory response of the renal medulla by water diuresis*. J Clin Invest, 1966. **45**(6): p. 847-54.
268. Chernew, I. and A.I. Braude, *Depression of phagocytosis by solutes in concentrations found in the kidney and urine*. J Clin Invest, 1962. **41**(10): p. 1945-53.
269. Gargan, R.A., J.M. Hamilton-Miller, and W. Brumfitt, *Effect of pH and osmolality on in vitro phagocytosis and killing by neutrophils in urine*. Infect Immun, 1993. **61**(1): p. 8-12.
270. Levison, S.P. and D. Kaye, *Influence of water diuresis on antimicrobial treatment of enterococcal pyelonephritis*. J Clin Invest, 1972. **51**(9): p. 2408-13.
271. Beetz, R., *Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection?* Eur J Clin Nutr, 2003. **57 Suppl 2**: p. S52-8.
272. Katsuta, T., et al., *Treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(4): p. 417-9.
273. Hsu, A.J. and P.D. Tamma, *Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(10): p. 1439-48.
274. Bitsori, M. and E. Galanakis, *Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J, 2019. **38**(12): p. e332-e335.
275. Golan, Y., *Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: p. 313.
276. Madhi, F., et al., *Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study*. PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0190910.

277. Cohen, R., et al., *Treatment of Urinary Tract Infections Caused By ESBL-Producing Enterobacteriaceae: Have All Treatment Options Been Considered?* *Pediatr Infect Dis J*, 2020. **39**(8): p. e216-e217.
278. Chiotos, K., et al., *Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020. **9**(1): p. 56-66.
279. Aguilera-Alonso, D., et al., *Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020. **64**(3).
280. Butragueño-Laiseca, L., et al., *Finding the Dose for Ceftolozane-Tazobactam in Critically Ill Children with and without Acute Kidney Injury*. *Antibiotics (Basel)*, 2020. **9**(12).
281. Larson, K.B., et al., *Ceftolozane-Tazobactam Population Pharmacokinetics and Dose Selection for Further Clinical Evaluation in Pediatric Patients with Complicated Urinary Tract or Complicated Intra-abdominal Infections*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. **63**(6).
282. Wagenlehner, F.M., et al., *Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)*. *Lancet*, 2015. **385**(9981): p. 1949-56.
283. Rodriguez, B.A., J.E. Giroto, and D.P. Nicolau, *Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Novel Therapy for Multidrug Resistant Gram Negative Infections in Children*. *Curr Pediatr Rev*, 2018. **14**(2): p. 97-109.
284. Dreger, N.M., et al., *Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment*. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. **112**(49): p. 837-47; quiz 848.
285. Wagenlehner, F.M., W. Weidner, and K.G. Naber, *Optimal management of urosepsis from the urological perspective*. *Int J Antimicrob Agents*, 2007. **30**(5): p. 390-7.
286. Wagenlehner, F.M., et al., *[Urosepsis and treatment]*. *Urologe A*, 2010. **49**(5): p. 618-22.
287. Huttner, A., et al., *Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. *J Antimicrob Chemother*, 2015. **70**(9): p. 2456-64.
288. *Rote Liste 2020, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*. 60 ed. 2020.
289. Tran, D., D.G. Muchant, and S.C. Aronoff, *Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients*. *J Pediatr*, 2001. **139**(1): p. 93-9.
290. Michael, M., et al., *Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials*. *Arch Dis Child*, 2002. **87**(2): p. 118-23.
291. Michael, M., et al., *Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD003966.
292. Naber, K.G., *Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron(R) N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia*. *Res Rep Urol*, 2013. **5**: p. 39-46.
293. Wagenlehner, F.M., et al., *Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial*. *Urol Int*, 2018. **101**(3): p. 327-336.
294. Wawrysiuk, S., et al., *Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review*. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. **300**(4): p. 821-828.
295. Vik, I., et al., *Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial*. *PLoS Med*, 2018. **15**(5): p. e1002569.
296. Afshar, K., et al., *Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial*. *BMC Complement Altern Med*, 2018. **18**(1): p. 203.
297. Gágyor, I., et al., *Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h6544.

298. Kronenberg, A., et al., *Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial*. *Bmj*, 2017. **359**: p. j4784.
299. Little, P., *Antibiotics or NSAIDs for uncomplicated urinary tract infection?* *Bmj*, 2017. **359**: p. j5037.
300. Moore, M., et al., *Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial*. *Clin Microbiol Infect*, 2019. **25**(8): p. 973-980.
301. Heinz, J., et al., *Strategies to reduce antibiotic use in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: protocol of a systematic review and meta-analysis including individual patient data*. *BMJ Open*, 2020. **10**(10): p. e035883.
302. Bjerrum, L. and M. Lindbæk, *Which treatment strategy for women with symptoms of urinary tract infection?* *Bmj*, 2015. **351**: p. h6888.
303. Chen, C.Y., et al., *Clinical assessment of children with renal abscesses presenting to the pediatric emergency department*. *BMC Pediatr*, 2016. **16**(1): p. 189.
304. Comploj, E., et al., *Conservative management of paediatric renal abscess*. *J Pediatr Urol*, 2013. **9**(6 Pt B): p. 1214-7.
305. Linder, B.J. and C.F. Granberg, *Pediatric renal abscesses: A contemporary series*. *J Pediatr Urol*, 2016. **12**(2): p. 99.e1-5.
306. Sieger, N., et al., *Acute focal bacterial nephritis is associated with invasive diagnostic procedures - a cohort of 138 cases extracted through a systematic review*. *BMC Infect Dis*, 2017. **17**(1): p. 240.
307. Cheng, C.H., Y.K. Tsau, and T.Y. Lin, *Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia*. *Pediatrics*, 2006. **117**(1): p. e84-9.
308. Linshaw, M., *Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children*. *Kidney Int*, 1996. **50**(1): p. 312-29.
309. Hansson, S., et al., *Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring*. *Pediatrics*, 1989. **84**(6): p. 964-8.
310. Wettergren, B., et al., *Six year follow up of infants with bacteriuria on screening*. *BMJ*, 1990. **301**(6756): p. 845-8.
311. Jodal, U. and S. Hansson, *Urinary tract infection*, in *Pediatric Nephrology*, M.A. Holliday, T.M. Barratt, and E.D. Avner, Editors. 1994, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 950 - 962.
312. Lytzen, R., et al., *A follow-up urine sample has limited value after treatment for urinary tract infection in children*. *Dan Med J*, 2015. **62**(1): p. A4989.
313. Dokmetas, I., et al., *Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia*. *Turk J Urol*, 2017. **43**(4): p. 543-548.
314. Lee, S.S., Y. Kim, and D.R. Chung, *Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis*. *J Infect*, 2011. **62**(2): p. 159-64.
315. Jerardi, K.E., et al., *Discordant antibiotic therapy and length of stay in children hospitalized for urinary tract infection*. *J Hosp Med*, 2012. **7**(8): p. 622-7.
316. Huang, H.P., et al., *Renal ultrasonography should be done routinely in children with first urinary tract infections*. *Urology*, 2008. **71**(3): p. 439-43.
317. Riccabona, M., *Imaging in childhood urinary tract infection*. *Radiol Med*, 2016. **121**(5): p. 391-401.
318. Preda, I., et al., *Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection*. *J Urol*, 2010. **183**(5): p. 1984-8.
319. Montini, G., et al., *Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1*. *Pediatrics*, 2009. **123**(2): p. e239-46.
320. Sasaki, J., et al., *Utility of post-urinary tract infection imaging in patients with normal prenatal renal ultrasound*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2012. **51**(3): p. 244-6.
321. Stolz, G., et al., *[Pre- and postnatal kidney screening compared: an analysis of 34,450 newborn infants of the Mainz model birth register]*. *Radiologe*, 2002. **42**(8): p. 630-6.

322. Hohenfellner, K., et al., *[Pre- and postpartum ultrasound examinations for diagnosis of urogenital abnormalities]*. Klin Padiatr, 2000. **212**(6): p. 320-5.
323. Richter-Rodier, M., et al., *Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. Ultraschall Med, 2012. **33**(7): p. E333-e338.
324. Jojart, G. and G. Nagy, *[Ultrasonic screening of neonates]*. Orv Hetil, 1996. **137**(12): p. 623-7.
325. Beseghi, U., et al., *Ultrasound screening of urinary malformations in 'normal' newborns*. Eur Urol, 1996. **30**(1): p. 108-11.
326. Hohenfellner, S., K. Seemayer, and G. Stolz, *Prä- und Postpartale Ultraschalluntersuchungen zur Diagnostik von Urogenitalfehlbildungen*. Klin Padiatr 2000; 212(6): 320-325, 2000.
327. Gemeinsamer_Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Kinder-Richtlinien: Screening auf Nierenfehlbildungen und Fehlbildungen der ableitenden Harnwege*. 2010.
328. Beetz, R., et al., *[Diagnosis of congenital dilatation of the urinary tract. Consensus Group of the Pediatric Nephrology Working Society in cooperation with the Pediatric Urology Working Group of the German Society of Urology and with the Pediatric Urology Working Society in the Germany Society of Pediatric Surgery]*. Urologe A, 2001. **40**(6): p. 495-507; quiz 508-9.
329. Basiratnia, M., et al., *Power Doppler sonographic evaluation of acute childhood pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(12): p. 1854-7.
330. Stogianni, A., et al., *Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and Tc-DMSA scintigraphy*. Pediatr Radiol, 2007. **37**(7): p. 685-90.
331. Halevy, R., et al., *Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis*. Pediatr Nephrol, 2004. **19**(9): p. 987-91.
332. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie. *Harnwegsinfektion bei Kindern - Bildgebung*. AWMF-S1-Leitlinie Registernummer 064-007. 2020; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/064-007.html>.
333. Fontanilla, T., et al., *Acute complicated pyelonephritis: contrast-enhanced ultrasound*. Abdom Imaging, 2012. **37**(4): p. 639-46.
334. Sargent, M.A., *What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?* Pediatr Radiol, 2000. **30**(9): p. 587-93.
335. Tullus, K., *Vesicoureteric reflux in children*. Lancet, 2015. **385**(9965): p. 371-9.
336. Polito, C., et al., *Unilateral vesicoureteric reflux: Low prevalence of contralateral renal damage*. J Pediatr, 2001. **138**(6): p. 875-9.
337. Lee, J.H., et al., *Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(9): p. 1281-4.
338. Bailey, R.R., *The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy*. Clin Nephrol, 1973. **1**(3): p. 132-41.
339. Shah, K.J., D.G. Robins, and R.H. White, *Renal scarring and vesicoureteric reflux*. Arch Dis Child, 1978. **53**(3): p. 210-7.
340. Smellie, J.M. and I.C.S. Normand, *Reflux Nephropathy in Childhood*, in *Reflux Nephropathy*, J. Hodson and P. Kincaid-Smith, Editors. 1979, Masson Publishing USA: New York. p. 14 - 20.
341. Nakai, H., et al., *Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT*. Pediatr Int, 2003. **45**(5): p. 634-41.
342. Nakanishi, K. and N. Yoshikawa, *Genetic disorders of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)*. Pediatr Int, 2003. **45**(5): p. 610-6.
343. Ichikawa, I., et al., *Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT*. Kidney Int, 2002. **61**(3): p. 889-98.
344. Mackie, G.G. and F.D. Stephens, *Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice*. J Urol, 1975. **114**(2): p. 274-80.
345. Ozen, S., et al., *Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(1): p. 140-5.
346. Tsai, J.D., F.Y. Huang, and T.C. Tsai, *Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening*. Pediatr Nephrol, 1998. **12**(3): p. 206-9.

347. Yeung, C.K., et al., *The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis*. Br J Urol, 1997. **80**(2): p. 319-27.
348. Najmaldin, A., D.M. Burge, and J.D. Atwell, *Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux*. J Pediatr Surg, 1990. **25**(4): p. 387-90.
349. Swerkersson, S., et al., *Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children*. J Urol, 2007. **178**(2): p. 647-51; discussion 650-1.
350. Murawski, I.J. and I.R. Gupta, *Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem*. Clin Genet, 2006. **69**(2): p. 105-17.
351. Rolleston, G.L., T.M. Maling, and C.J. Hodson, *Intrarenal reflux and the scarred kidney*. Arch Dis Child, 1974. **49**(7): p. 531-9.
352. Rose, J.S., K.I. Glassberg, and K. Waterhouse, *Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring*. J Urol, 1975. **113**(3): p. 400-3.
353. Roberts, J.A., *Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review*. J Urol, 1992. **148**(5 Pt 2): p. 1721-5.
354. Roberts, J.A., *Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis (reflux nephropathy)*. Curr Top Pathol, 1995. **88**: p. 265-87.
355. Wennerstrom, M., et al., *Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection*. J Pediatr, 2000. **136**(1): p. 30-4.
356. Martinell, J., et al., *Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years*. Pediatr Nephrol, 1995. **9**(2): p. 131-6.
357. Peters, C.A., et al., *Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. J Urol, 2010. **184**(3): p. 1134-44.
358. Tekgul, S., et al., *EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children*. Eur Urol, 2012.
359. Beetz, R., et al., *[Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]*. Urologe A, 2007. **46**(2): p. 112, 114-8, 120-3.
360. Stein, R., et al., *Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines*. Eur Urol, 2015. **67**(3): p. 546-58.
361. 'tHoen, L., Bogaert, G., Radmayr, C., Dogan, H.S., Nijman, R.J.M., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y.F., Silay, M.S., Tekgul, S., Bjatt, N.R., Stein, R., *Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children*. J Pediatr Urol, 2021.
362. Hannula, A., et al., *Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012. **166**(12): p. 1117-22.
363. Schroeder, A.R., et al., *Impact of a more restrictive approach to urinary tract imaging after febrile urinary tract infection*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011. **165**(11): p. 1027-32.
364. Mattoo, T.K., et al., *Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(1): p. 54-61.
365. Reddy, P., M.T. Evans, and P.A. Hughes, *Antimicrobial prophylaxis with vesico-ureteral reflux: a randomized prospective study of continuous therapy vs. intermittent therapy vs. surveillance*. Pediatrics, 1997. **100**(Supplement): p. 555.
366. Baker, R., et al., *Relation of age, sex, and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients*. J Urol, 1966. **95**(1): p. 27-32.
367. Gelfand, M.J., et al., *Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables*. Pediatr Radiol, 2000. **30**(2): p. 121-4.
368. Smellie, J.M., et al., *Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children*. J Pediatr, 2001. **139**(5): p. 656-63.
369. Estrada, C.R., Jr., et al., *Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1535-41.
370. Robinson, J.L., et al., *Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management*. Paediatr Child Health, 2014. **19**(6): p. 315-25.
371. Finnell, S.M., et al., *Technical Report--Diagnosis and Management of an Initial UTI in Febrile Infants and Young Children*. Pediatrics, 2011. **128**(4): p. e749-e770.

372. Friedman, A.A., et al., *History of recurrent urinary tract infection is not predictive of abnormality on voiding cystourethrogram*. *Pediatr Surg Int*, 2013. **29**(6): p. 639-43.
373. Park, Y.W., et al., *Meaning of ureter dilatation during ultrasonography in infants for evaluating vesicoureteral reflux*. *Eur J Radiol*, 2015. **84**(2): p. 307-11.
374. Cheng, C.H., et al., *Nephromegaly is a Significant Risk Factor for Renal Scarring in Children With First Febrile Urinary Tract Infections*. *J Urol*, 2011.
375. Gordon, Z.N., et al., *Uroepithelial Thickening on Sonography Improves Detection of Vesicoureteral Reflux in Children with First Febrile Urinary Tract Infection*. *J Urol*, 2015. **194**(4): p. 1074-9.
376. Hoberman, A., et al., *Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(3): p. 195-202.
377. Nelson, C.P., et al., *Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI*. *Pediatrics*, 2014. **133**(3): p. e394-403.
378. Juliano, T.M., et al., *Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old*. *J Urol*, 2013. **190**(4 Suppl): p. 1505-10.
379. Saltychev, M., et al., *Accuracy of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in children: A meta-analysis*. *Scand J Urol*, 2016. **50**(4): p. 239-45.
380. Suson, K.D. and R. Mathews, *Evaluation of children with urinary tract infection--impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series*. *J Pediatr Urol*, 2014. **10**(1): p. 182-5.
381. You, S.K., et al., *Prediction of High-grade Vesicoureteral Reflux in Children Younger Than 2 Years Using Renal Sonography*. *J Ultrasound Med*, 2016. **35**(4): p. 761-5.
382. Rianthavorn, P. and O. Tangngamsakul, *Probabilities of Dilating Vesicoureteral Reflux in Children with First Time Simple Febrile Urinary Tract Infection, and Normal Renal and Bladder Ultrasound*. *J Urol*, 2016. **196**(5): p. 1541-1545.
383. Pauchard, J.Y., et al., *Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with Escherichia coli urinary tract infection and normal renal ultrasound*. *Arch Dis Child*, 2017. **102**(9): p. 804-808.
384. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), *Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management*.
385. Sun, H.L., et al., *Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. **32**(9): p. e348-54.
386. Leroy, S., et al., *Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study*. *J Pediatr*, 2007. **150**(1): p. 89-95.
387. Galanakis, E., et al., *Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants*. *Pediatrics*, 2006. **117**(5): p. e863-7.
388. Soylu, A., et al., *Predictive value of clinical and laboratory variables for vesicoureteral reflux in children*. *Pediatr Nephrol*, 2007. **22**(6): p. 844-8.
389. Skoog, S.J., et al., *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis*. *J Urol*, 2010. **184**(3): p. 1145-51.
390. Nino, F., et al., *Genetics of Vesicoureteral Reflux*. *Curr Genomics*, 2016. **17**(1): p. 70-9.
391. Middleton, G.W., S.S. Howards, and J.Y. Gillenwater, *Sex-linked familial reflux*. *J Urol*, 1975. **114**(1): p. 36-9.
392. Dwoskin, J.Y., *Sibling uropathology*. *J Urol*, 1976. **115**(6): p. 726-7.
393. Redman, J.F., *Vesicoureteral reflux in identical twins*. *J Urol*, 1976. **116**(6): p. 792-3.
394. Jerkins, G.R. and H.N. Noe, *Familial vesicoureteral reflux: a prospective study*. *J Urol*, 1982. **128**(4): p. 774-8.
395. Sirota, L., et al., *Familial vesicoureteral reflux: a study of 16 families*. *Urol Radiol*, 1986. **8**(1): p. 22-4.

396. Noe, H.N., *Screening for reflux--the current status*. J Urol, 1996. **156**(5): p. 1808.
397. Noe, H.N., *Scintigraphic screening for renal damage in siblings of children with asymptomatic primary vesico-ureteric reflux*. BJU Int, 2002. **89**(7): p. 792-3; author reply 793.
398. Hollowell, J.G. and S.P. Greenfield, *Screening siblings for vesicoureteral reflux*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 2138-41.
399. Connolly, L.P., et al., *Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings*. J Urol, 1997. **157**(6): p. 2287-90.
400. Giel, D.W., H.N. Noe, and M.A. Williams, *Ultrasound screening of asymptomatic siblings of children with vesicoureteral reflux: a long-term followup study*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1602-4; discussion 1604-5.
401. Oswald, J., et al., *Voiding cystourethrography using the suprapubic versus transurethral route in infants and children: results of a prospective pain scale oriented study*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2586-9.
402. Polito, C., et al., *Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux*. Pediatr Nephrol, 2000. **14**(1): p. 39-41.
403. Riccabona, M., *Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography*. Eur Radiol, 2002. **12**(12): p. 2910-8.
404. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
405. Schaeffer, A.J., et al., *Reliability of grading of vesicoureteral reflux and other findings on voiding cystourethrography*. J Pediatr Urol, 2017. **13**(2): p. 192-198.
406. Darge, K., et al., *Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging*. Pediatr Radiol, 2005. **35**(1): p. 73-8.
407. Riccabona, M., C.J. Mache, and F. Lindbichler, *Echo-enhanced color Doppler cystosonography of vesicoureteral reflux in children. Improvement by stimulated acoustic emission*. Acta Radiol, 2003. **44**(1): p. 18-23.
408. Lellig, E., J. Straub, and M. Riccabona, *[Imaging in pediatric urology]*. Urologe A, 2015. **54**(7): p. 956-62.
409. Mane, N., et al., *Comparison of contrast-enhanced voiding urosonography with voiding cystourethrography in pediatric vesicoureteral reflux*. Turk J Urol, 2018. **44**(3): p. 261-267.
410. Valentini, A.L., et al., *Contrast-enhanced gray-scale and color Doppler voiding urosonography versus voiding cystourethrography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux*. J Clin Ultrasound, 2001. **29**(2): p. 65-71.
411. Darge, K., *Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations*. Pediatr Radiol, 2008. **38**(1): p. 54-63; quiz 126-7.
412. Darge, K., *Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update*. Pediatr Radiol, 2010. **40**(6): p. 956-62.
413. Chua, M.E., et al., *Diagnostic accuracy of contrast-enhanced voiding urosonogram using second-generation contrast with harmonic imaging (CEVUS-HI) study for assessment of vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis*. World J Urol, 2018.
414. Chua, M.E., et al., *The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(1): p. 12-17.
415. Papadopoulou, F., et al., *Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux*. Pediatr Radiol, 2009. **39**(3): p. 239-44.
416. Wozniak, M.M., et al., *3D/4D contrast-enhanced urosonography (ceVUS) in children - is it superior to the 2D technique?* J Ultrason, 2018. **18**(73): p. 120-125.
417. Unver, T., et al., *Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux*. Pediatr Int, 2006. **48**(3): p. 287-91.
418. Dalirani, R., et al., *The value of direct radionuclide cystography in the detection of vesicoureteral reflux in children with normal voiding cystourethrography*. Pediatr Nephrol, 2014.

419. Sukan, A., et al., *Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux*. Ann Nucl Med, 2003. **17**(7): p. 549-53.
420. Capone, V., et al., *Voiding cystourethrography and (99M)TC-MAG3 renal scintigraphy in pediatric vesicoureteral reflux: what is the role of indirect cystography?* J Pediatr Urol, 2019. **15**(5): p. 514.e1-514.e6.
421. Rubenstein, J.N., et al., *The PIC cystogram: a novel approach to identify "occult" vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infections*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 2339-43.
422. Berger, C., et al., *Positioning irrigation of contrast cystography for diagnosis of occult vesicoureteric reflux: Association with technetium-99m dimercaptosuccinic acid scans*. J Pediatr Urol, 2012(epub ahead of print).
423. Pohl, H.G., *PIC cystography: a selective approach to the diagnosis of vesicoureteral reflux*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1263-4.
424. Berger, C., et al., *Positioning irrigation of contrast cystography for diagnosis of occult vesicoureteric reflux: association with technetium-99m dimercaptosuccinic acid scans*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(6 Pt A): p. 846-50.
425. Hagerty, J.A., M. Maizels, and E.Y. Cheng, *The PIC cystogram: its place in the treatment algorithm of recurrent febrile UTIs*. Adv Urol, 2008: p. 763620.
426. Greenfield, S.P., et al., *The RIVUR voiding cystourethrogram pilot study: experience with radiologic reading concordance*. J Urol, 2012. **188**(4 Suppl): p. 1608-12.
427. Hellstrom, M. and B. Jacobsson, *Diagnosis of vesico-ureteric reflux*. Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(431): p. 3-12.
428. McDonald, A., et al., *Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait?* Pediatrics, 2000. **105**(4): p. E50.
429. Mahant, S., T. To, and J. Friedman, *Timing of voiding cystourethrogram in the investigation of urinary tract infections in children*. J Pediatr, 2001. **139**(4): p. 568-71.
430. Sathapornwajana, P., et al., *Timing of voiding cystourethrogram after urinary tract infection*. Arch Dis Child, 2008. **93**(3): p. 229-31.
431. Doganis, D., et al., *Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(2): p. 319-22.
432. Craig, J.C., et al., *Vesicoureteric reflux and timing of micturating cystourethrography after urinary tract infection*. Arch Dis Child, 1997. **76**(3): p. 275-7.
433. Kassis, I., et al., *Early performance of voiding cystourethrogram after urinary tract infection in children*. Isr Med Assoc J, 2008. **10**(6): p. 453-6.
434. Mazzi, S., et al., *Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: a systematic review*. Arch Dis Child, 2020. **105**(3): p. 264-269.
435. Guignard, J.P., et al., *[Urinary infections following bladder catheterization]*. Schweiz Med Wochenschr, 1975. **105**(49): p. 1354-6.
436. Moorthy, I., et al., *Is antibiotic prophylaxis necessary for voiding cystourethrography?* Arch Dis Child, 2010. **95**(4): p. 313-4.
437. Sinha, R., et al., *Antibiotics for performing voiding cystourethrogram: a randomised control trial*. Arch Dis Child, 2018. **103**(3): p. 230-234.
438. Piepsz, A., et al., *Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection*. Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. Semin Nucl Med, 1999. **29**(2): p. 160-74.
439. Arnold, A.J., et al., *Detection of renal scarring by DMSA scanning--an experimental study*. J Pediatr Surg, 1990. **25**(4): p. 391-3.
440. Merrick, M.V., W.S. Uttley, and S.R. Wild, *The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotope imaging*. Br J Radiol, 1980. **53**(630): p. 544-56.
441. Rosenberg, A.R., et al., *Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study*. J Urol, 1992. **148**(5 Pt 2): p. 1746-9.

442. Saleh Farghaly, H.R. and M.H. Mohamed Sayed, *Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scan in evaluation of renal cortical scarring: Is it mandatory to do single photon emission computerized tomography?* Indian J Nucl Med, 2015. **30**(1): p. 26-30.
443. Sarikaya, I. and A. Sarikaya, *Current Status of Radionuclide Renal Cortical Imaging in Pyelonephritis*. J Nucl Med Technol, 2019. **47**(4): p. 309-312.
444. Jakobsson, B., U. Berg, and L. Svensson, *Renal scarring after acute pyelonephritis*. Arch Dis Child, 1994. **70**(2): p. 111-5.
445. Jakobsson, B. and L. Svensson, *Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection*. Acta Paediatr, 1997. **86**(8): p. 803-7.
446. Ditchfield, M.R., et al., *Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis*. Pediatr Radiol, 2002. **32**(12): p. 849-52.
447. Agras, K., et al., *Resolution of cortical lesions on serial renal scans in children with acute pyelonephritis*. Pediatr Radiol, 2007. **37**(2): p. 153-8.
448. Ghasemi, K., et al., *Correlation of 99mTc-DMSA scan with radiological and laboratory examinations in childhood acute pyelonephritis: a time-series study*. Int Urol Nephrol, 2013. **45**(4): p. 925-32.
449. Preda, I., et al., *Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection*. J Pediatr, 2007. **151**(6): p. 581-4, 584 e1.
450. Mingin, G.C., et al., *Abnormal dimercapto-succinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 1075-7; discussion 1077.
451. Shiraishi, K., et al., *Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux*. J Urol, 2010. **183**(4): p. 1527-31.
452. Fidan, K., et al., *Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux*. Urology, 2013. **81**(1): p. 173-7.
453. Preda, I., et al., *Imaging Strategy for Infants With Urinary Tract Infection: A New Algorithm*. J Urol, 2010.
454. Tseng, M.H., et al., *Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection?* J Pediatr, 2007. **150**(1): p. 96-9.
455. Hansson, S., et al., *Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 1071-3; discussion 1073-4.
456. Mantadakis, E., et al., *Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis*. Pediatrics, 2011. **128**(1): p. e169-79.
457. Snodgrass, W.T., et al., *Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients*. J Pediatr Urol, 2014. **9**(6 Pt A): p. 856-63.
458. Routh, J.C., et al., *Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection*. Clin Pediatr (Phila), 2012. **51**(1): p. 23-30.
459. Tsai, J.D., et al., *Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection*. Pediatr Nephrol, 2012. **27**(6): p. 955-63.
460. Treves, S.T. and M. Lassmann, *International guidelines for pediatric radiopharmaceutical administered activities*. J Nucl Med, 2014. **55**(6): p. 869-70.
461. Lassmann, M. and S.T. Treves, *Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(5): p. 1036-41.
462. O'Reilly, S.E., et al., *A risk index for pediatric patients undergoing diagnostic imaging with (99m)Tc-dimercaptosuccinic acid that accounts for body habitus*. Phys Med Biol, 2016. **61**(6): p. 2319-32.

463. Piepsz, A., et al., *A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine*. Eur J Nucl Med, 1990. **17**(3-4): p. 127-9.
464. Smith, T., et al., *Radiation dosimetry of technetium-99m-DMSA in children*. J Nucl Med, 1996. **37**(8): p. 1336-42.
465. Smith, T., I. Gordon, and J.P. Kelly, *Comparison of radiation dose from intravenous urography and 99Tcm DMSA scintigraphy in children*. Br J Radiol, 1998. **71**(843): p. 314-9.
466. Blaufox, M.D., et al., *The SNMMI and EANM practice guideline for renal scintigraphy in adults*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(12): p. 2218-2228.
467. Vestergren, E., et al., *Administered activity of 99Tcm-DMSA for kidney scintigraphy in children*. Nucl Med Commun, 1998. **19**(7): p. 695-701.
468. Mattsson, S., et al., *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances*. Ann ICRP, 2015. **44**(2 Suppl): p. 7-321.
469. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP publication 103. Ann ICRP, 2007. **37**(2-4): p. 1-332.
470. Antonov, N.K., et al., *Feed and Wrap MRI Technique in Infants*. Clin Pediatr (Phila), 2017. **56**(12): p. 1095-1103.
471. Kurugol, S., et al., *Feed and wrap magnetic resonance urography provides anatomic and functional imaging in infants without anesthesia*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(1): p. 116-120.
472. Aoyagi, J., et al., *Non-enhanced magnetic resonance imaging versus renal scintigraphy in acute pyelonephritis*. Pediatr Int, 2018. **60**(2): p. 200-203.
473. Cerwinka, W.H., et al., *Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(2): p. 344-51.
474. Freeman, C.W., et al., *Unenhanced MRI as an Alternative to (99m)Tc-Labeled Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy in the Detection of Pediatric Renal Scarring*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **210**(4): p. 869-875.
475. Bosakova, A., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(3): p. 269.e1-269.e7.
476. Lair, M., et al., *Diffusion tensor imaging in acute pyelonephritis in children*. Pediatr Radiol, 2018. **48**(8): p. 1081-1085.
477. Vivier, P.H., et al., *MRI and suspected acute pyelonephritis in children: comparison of diffusion-weighted imaging with gadolinium-enhanced T1-weighted imaging*. Eur Radiol, 2014. **24**(1): p. 19-25.
478. Khrichenko, D. and K. Darge, *Functional analysis in MR urography - made simple*. Pediatr Radiol, 2010. **40**(2): p. 182-99.
479. Rodigas, J., et al., *Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(1): p. 193-203.
480. Kirsch, H. and H.J. Mentzel, *[Renal functional diagnostics using magnetic resonance imaging]*. Radiologe, 2018. **58**(10): p. 914-924.
481. Sanguesa Nebot, C., et al., *Xantogranulomatous pyelonephritis in children*. Insights Imaging, 2018. **9**(5): p. 643-651.
482. Girgenti, V., et al., *Emphysematous Pyelonephritis Following Ureterovesical Reimplantation for Congenital Obstructive Megaureter*. Pediatric Case Report and Review of the Literature. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 2.
483. Bakker, E., et al., *Risk factors for recurrent urinary tract infection in 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years*. Eur J Pediatr, 2004. **163**(4-5): p. 234-8.
484. Shaikh, N., et al., *Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction*. Pediatrics, 2016. **137**(1).

485. van Gool, J.D., et al., *Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence*. *Neurourol Urodyn*, 2014. **33**(5): p. 482-7.
486. Averbek, M.A. and H. Madersbacher, *Constipation and LUTS - how do they affect each other?* *Int Braz J Urol*, 2013. **37**(1): p. 16-28.
487. Kaplan, S.A., et al., *Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management*. *Int J Clin Pract*, 2013. **67**(3): p. 205-16.
488. Austin, P.F., et al., *The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society*. *J Urol*, 2014. **191**(6): p. 1863-5.
489. Burgers, R., et al., *Functional defecation disorders in children with lower urinary tract symptoms*. *J Urol*, 2013. **189**(5): p. 1886-91.
490. Peters, C. and H.G. Rushton, *Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring*. *J Urol*, 2010. **184**(1): p. 265-73.
491. investigators, T.R.t., *Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux*. *N Engl J Med*, 2014.
492. Bachmann, H.-J., Steuber, C., ed. *Kontinenzschulung im Kindes- und Jugendalter. Manual für die standardisierte Diagnostik, Therapie und Schulung bei Kindern und Jugendlichen mit funktioneller Harninkontinenz*. 2010, Pabst Sciences Publishers: Lengerich.
493. Schultz-Lampel, D., et al., *Urinary incontinence in children*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108**(37): p. 613-20.
494. Gontard, A.V. and E. Kuwertz-Broking, *The Diagnosis and Treatment of Enuresis and Functional Daytime Urinary Incontinence*. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. **116**(16): p. 279-285.
495. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, D.G.f.K.-u.J., *S2k-Leitlinie Enuresis und nicht-organische (funktionelle) Harninkontinenz bei Kindern und Jugendlichen*. 2015.
496. NICE National Institute for Health and Care Excellence, *Urinary tract infections under 16s: diagnosis and management*. last updated 31 October 2018: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>.
497. Nordenström, J., et al., *The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage*. *J Pediatr Urol*, 2017. **13**(2): p. 146-154.
498. Helmholtz, H., *Proc Mayo Clin*, 1941. **16**: p. 145.
499. Marshall, M., Jr. and S.H. Johnson, 3rd, *An initial report of the treatment of chronic urinary tract infection in children with nitrofurantoin*. *J Urol*, 1956. **76**(1): p. 123-8.
500. Stansfield, J.M. and J.G.G. Webb, *A plea for the longer treatment of chronic pyelonephritis in children*. *Br Med J*, 1954. **1**: p. 616 - 618.
501. Smellie, J.M., et al., *Clinical and radiological features of urinary infection in childhood*. *Br Med J*, 1964. **2**(5419): p. 1222-6.
502. Smellie, J.M., et al., *Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: clinical aspects*. *Br Med J*, 1976. **2**(6029): p. 203-6.
503. Smellie, J.M., G. Katz, and R.N. Gruneberg, *Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection*. *Lancet*, 1978. **2**(8082): p. 175-8.
504. Lohr, J.A., et al., *Prevention of recurrent urinary tract infections in girls*. *Pediatrics*, 1977. **59**(4): p. 562-5.
505. Larcombe, J., *Urinary tract infection in children*. *BMJ*, 1999. **319**(7218): p. 1173-5.
506. Le Saux, N., B. Pham, and D. Moher, *Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review*. *CMAJ*, 2000. **163**(5): p. 523-9.
507. Linshaw, M.A., *Controversies in childhood urinary tract infections*. *World J Urol*, 1999. **17**(6): p. 383-95.
508. Mangiarotti, P., C. Pizzini, and V. Fanos, *Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review*. *J Chemother*, 2000. **12**(2): p. 115-23.

509. Roussey-Kesler, G., et al., *Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 674-9; discussion 679.
510. Pennesi, M., et al., *Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1489-94.
511. Montini, G. and I. Hewitt, *Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis?* Pediatr Nephrol, 2009. **24**: p. 1605-1609.
512. Craig, J., *Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children*. New Engl J Med, 2009. **361**: p. 1748 - 1759.
513. Brandstrom, P., et al., *The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 286-91.
514. Hoberman, A., et al., *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med, 2014. **370**(25): p. 2367-76.
515. Brandstrom, P., et al., *The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 292-7.
516. Brandström, P., Esbjörner, E, Herthelius, M, Swerkersson, S, Jodal, U, Hansson, S, *The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern*. J Urol, 2010. **184**: p. 286-291.
517. Hoberman, A. and R.W. Chesney, *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 1072-3.
518. Wang, Z.T., et al., *A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System*. J Urol, 2018. **199**(6): p. 1608-1614.
519. Mori, R., et al., *Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review*. Acta Paediatr, 2009. **98**(11): p. 1781-6.
520. de Bessa, J., Jr., et al., *Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux*. J Urol, 2015. **193**(5 Suppl): p. 1772-7.
521. Dai, B., et al., *Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child, 2010. **95**(7): p. 499-508.
522. Wang, H.H., et al., *Efficacy of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Urol, 2015.
523. Hewitt, I.K., et al., *Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review*. Pediatrics, 2017. **139**(5).
524. Stamey, T.A. and M. Condly, *The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid*. J Infect Dis, 1975. **131**(3): p. 261-6.
525. Olbing, H., *Trimethoprim bei Kindern mit HWI-Monotherapie oder Kombination (e.g. Cotrimoxazol)*. Der Kinderarzt, 1993. **24**: p. 187 - 189.
526. Smellie, J.M., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim alone in the prophylaxis of childhood urinary tract infection*. Rev Infect Dis, 1982. **4**(2): p. 461-6.
527. Towner, K.J., et al., *Increasing importance of plasmid-mediated trimethoprim resistance in enterobacteria: two six-month clinical surveys*. Br Med J, 1980. **280**(6213): p. 517-9.
528. Ladhani, S. and W. Gransden, *Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates*. Arch Dis Child, 2003. **88**(5): p. 444-5.
529. Schmitt, C.P., *Keimspektrum und Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter*. Monatsschr Kinderheilkd, 2007. **155**(3): p. 228 - 233.
530. Bollgren, I., *Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection*. Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(431): p. 48-52.
531. Arya, S.C., N. Agarwal, and S. Agarwal, *Nitrofurantoin: an effective and ignored antimicrobial*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **27**(4): p. 354-5.
532. Kashanian, J., et al., *Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance*. BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1634-7.

533. Holmberg, L., et al., *Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports.* Am J Med, 1980. **69**(5): p. 733-8.
534. Coraggio, M.J., T.P. Gross, and J.D. Roscelli, *Nitrofurantoin toxicity in children.* Pediatr Infect Dis J, 1989. **8**(3): p. 163-6.
535. Rascher, W., Neubert, A., *Reinfektionsprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen - Nutzen- und Risikobewertung von Nitrofurantoin im Kindesalter.* Monatsschr Kinderheilkd, 2012. **160**: p. 171-173.
536. Karpman, E., Kurzrock, EA, *Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children* J Urol, 2004. **172**: p. 448-453.
537. Uhari, M., M. Nuutinen, and J. Turtinen, *Adverse reactions in children during long-term antimicrobial therapy.* Pediatr Infect Dis J, 1996. **15**(5): p. 404-8.
538. Pelletier, C., P. Prognon, and P. Bourlioux, *Roles of divalent cations and pH in mechanism of action of nitroxoline against Escherichia coli strains.* Antimicrob Agents Chemother, 1995. **39**(3): p. 707-13.
539. Wagenlehner, F.M., et al., *Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(2): p. 713-21.
540. Kaneko, K., et al., *Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux.* Pediatr Nephrol, 2003. **18**(5): p. 468-70.
541. Bitsori, M., et al., *Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children.* Pediatr Nephrol, 2009.
542. Cheng, C.H., et al., *Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy.* Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1212-7.
543. Berger, C., *Diagnose und Behandlung von Harnwegsinfektionen beim Kind. Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Nephrologie.* Paediatrica, 2013. **24**(4): p. 10-13.
544. Leung, A.K. and W.L. Robson, *Urinary tract infection in infancy and childhood.* Adv Pediatr, 1991. **38**: p. 257-85.
545. Lee, J.N., et al., *Susceptibility of the Index Urinary Tract Infection to Prophylactic Antibiotics Is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Receiving Continuous Antibiotic Prophylaxis.* J Korean Med Sci, 2019. **34**(21): p. e156.
546. Park, S., et al., *Bacterial pathogens in first febrile urinary tract infection affect breakthrough infections in infants with vesicoureteral reflux treated with prophylactic antibiotics.* Urology. **81**(6): p. 1342-5.
547. Nelson, C.P., et al., *Antimicrobial Resistance and Urinary Tract Infection Recurrence.* Pediatrics, 2016. **137**(4).
548. Doyev, R., E. Ben-Shalom, and O. Megged, *The predictive utility of prior positive urine culture in children with recurrent urinary tract infections.* Eur J Pediatr, 2020. **179**(3): p. 415-421.
549. Gaither, T.W. and H.L. Copp, *Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infections: implications for adherence assessment.* J Pediatr Urol, 2019. **15**(4): p. 387.e1-387.e8.
550. Westenfelder, M., W. Vahlensieck, and U. Reinhartz, *Patient compliance and efficacy of low-dose, long-term prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection.* Chemioterapia, 1987. **6**(2 Suppl): p. 530-2.
551. Smolkin, V., Haley, R, Sakran, W, Kennes, Y, Koren, A, *Compliance with antibiotic prophylaxis in urinary tract infections in children* Pediatr Nephrol, 2007. **22**: p. 1451.
552. Daschner, F. and W. Marget, *Treatment of recurrent urinary tract infection in children. II. Compliance of parents and children with antibiotic therapy regimen.* Acta Paediatr Scand, 1975. **64**(1): p. 105-8.
553. Smyth, A.R. and B.A. Judd, *Compliance with antibiotic prophylaxis in urinary tract infection.* Arch Dis Child, 1993. **68**(2): p. 235-6.

554. Hensle, T.W., et al., *Part 2: Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes*. Curr Med Res Opin, 2007. **23 Suppl 4**: p. S7-13.
555. Copp, H.L., et al., *Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database*. J Urol, 2010. **183**(5): p. 1994-9.
556. Yiee, J.H., et al., *Prospective blinded laboratory assessment of prophylactic antibiotic compliance in a pediatric outpatient setting*. J Urol, 2012. **187**(6): p. 2176-81.
557. Adlerberth, I. and A.E. Wold, *Establishment of the gut microbiota in Western infants*. Acta Paediatr, 2009. **98**(2): p. 229-38.
558. Gensollen, T., et al., *How colonization by microbiota in early life shapes the immune system*. Science, 2016. **352**(6285): p. 539-44.
559. Dethlefsen, L. and D.A. Relman, *Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108 Suppl 1**(Suppl 1): p. 4554-61.
560. Jakobsson, H.E., et al., *Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome*. PLoS One, 2010. **5**(3): p. e9836.
561. Bokulich, N.A., et al., *Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life*. Sci Transl Med, 2016. **8**(343): p. 343ra82.
562. Gibson, M.K., T.S. Crofts, and G. Dantas, *Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome*. Curr Opin Microbiol, 2015. **27**: p. 51-6.
563. Zwittink, R.D., et al., *Dynamics of the bacterial gut microbiota in preterm and term infants after intravenous amoxicillin/ceftazidime treatment*. BMC Pediatr, 2020. **20**(1): p. 195.
564. Principi, N. and S. Esposito, *Antibiotic administration and the development of obesity in children*. Int J Antimicrob Agents, 2016. **47**(3): p. 171-7.
565. Gerber, J.S., et al., *Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood*. Jama, 2016. **315**(12): p. 1258-65.
566. Saari, A., et al., *Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life*. Pediatrics, 2015. **135**(4): p. 617-26.
567. Scott, F.I., et al., *Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity*. Gastroenterology, 2016. **151**(1): p. 120-129.e5.
568. Trasande, L., et al., *Infant antibiotic exposures and early-life body mass*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(1): p. 16-23.
569. Cho, I., et al., *Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity*. Nature, 2012. **488**(7413): p. 621-6.
570. Jess, T., *Microbiota, antibiotics, and obesity*. N Engl J Med, 2014. **371**(26): p. 2526-8.
571. Akagawa, Y., et al., *Impact of Long-Term Low Dose Antibiotic Prophylaxis on Gut Microbiota in Children*. J Urol, 2020. **204**(6): p. 1320-1325.
572. Williams, G. and J.C. Craig, *Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **4**: p. Cd001534.
573. Selekman, R.E., et al., *Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2018. **142**(1).
574. Allen, U.D., et al., *Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia coli in children*. CMAJ, 1999. **160**(10): p. 1436-40.
575. Sihra, N., et al., *Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection*. Nat Rev Urol, 2018. **15**(12): p. 750-776.
576. Barclay, J., R. Veeratterapillay, and C. Harding, *Non-antibiotic options for recurrent urinary tract infections in women*. Bmj, 2017. **359**: p. j5193.
577. Sadeghi-Bojd, S., et al., *Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2019.
578. Lee, S.J. and J.W. Lee, *Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux*. Pediatr Nephrol. **30**(4): p. 609-13.
579. Lee, S.J., J. Cha, and J.W. Lee, *Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts*. World J Pediatr, 2016. **12**(4): p. 425-429.

580. Hosseini, M., et al., *The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis*. J Pediatr Urol, 2017. **13**(6): p. 581-591.
581. Schwenger, E.M., A.M. Tejani, and P.S. Loewen, *Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd008772.
582. Dani, C., et al., *Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study*. Biol Neonate, 2002. **82**(2): p. 103-8.
583. Mohseni, M.J., et al., *Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children*. Iran J Pediatr, 2013. **23**(4): p. 430-8.
584. Marcon, J., et al., *In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections*. Infection, 2019.
585. Kranjcec, B., D. Papes, and S. Altarac, *D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial*. World J Urol, 2014. **32**(1): p. 79-84.
586. Funfstuck, R., et al., *[Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection]*. Med Klin (Munich), 1997. **92**(10): p. 574-81.
587. Günther, M., Noll, F, Nützel, R, Gläser, E, Kramer, G, Stöhrer, M *Harnwegsinfektionsprophylaxe. Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung* Urologe (B), 2002. **42**: p. 218-220.
588. Mantzorou, M. and C. Giaginis, *Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical State of the Art and Future Perspectives*. Curr Pharm Biotechnol, 2018. **19**(13): p. 1049-1063.
589. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. Cd001321.
590. Barbosa-Cesnik, C., et al., *Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(1): p. 23-30.
591. Beerepoot, M.A., et al., *Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women*. Arch Intern Med, 2011. **171**(14): p. 1270-8.
592. Ferrara, P., et al., *Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children*. Scand J Urol Nephrol, 2009: p. 1-5.
593. Salo, J., et al., *Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(3): p. 340-6.
594. Durham, S.H., P.L. Stamm, and L.S. Eiland, *Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients*. Ann Pharmacother, 2015. **49**(12): p. 1349-56.
595. Tewary, K. and H. Narchi, *Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics*. World J Methodol, 2015. **5**(2): p. 13-9.
596. Afshar, K., et al., *Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial*. J Urol, 2012. **188**(4 Suppl): p. 1584-7.
597. Fernandez-Puentes, V., et al., *[Efficacy and safety profile of cranberry in infants and children with recurrent urinary tract infection]*. An Pediatr (Barc), 2015. **82**(6): p. 397-403.
598. Ledda, A., et al., *Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran(R)) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(2): p. 389-393.
599. Schlager, T.A., et al., *Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization*. J Pediatr, 1999. **135**(6): p. 698-702.
600. Foda, M.M., et al., *Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population*. Can J Urol, 1995. **2**(1): p. 98-102.
601. Mutlu, H. and Z. Ekinci, *Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial*. Isrn Pediatrics Print, 2012. **2012**: p. 317280.

602. Asma, B., et al., *Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol*. BMC Urol, 2018. **18**(1): p. 29.
603. Albrecht, U., K.H. Goos, and B. Schneider, *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing Tropaeoli majoris herba (Nasturtium) and Armoraciae rusticanae radix (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(10): p. 2415-22.
604. Conrad, A., et al., *Broad spectrum antibacterial activity of a mixture of isothiocyanates from nasturtium (Tropaeoli majoris herba) and horseradish (Armoraciae rusticanae radix)*. Drug Res (Stuttg), 2013. **63**(2): p. 65-8.
605. Beerepoot, M.A., et al., *Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 1981-9.
606. Aziminia, N., et al., *Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review*. BJU Int, 2019. **123**(5): p. 753-768.
607. Magasi, P., et al., *Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial*. Eur Urol, 1994. **26**(2): p. 137-40.
608. Lettgen, B. and K. Troster, *[Prophylaxis of recurrent urinary tract infections in children. Results of an open, controlled and randomized study about the efficacy and tolerance of cefixime compared to nitrofurantoin]*. Klin Padiatr, 2002. **214**(6): p. 353-8.
609. Nayir, A., et al., *The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children*. Vaccine, 1995. **13**(11): p. 987-90.
610. Mazzola, B.L., et al., *Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls*. J Nephrol, 2003. **16**(1): p. 133-8.
611. Koff, S.A., T.T. Wagner, and V.R. Jayanthi, *The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1019-22.
612. van Gool, J.D., et al., *Bladder-sphincter dysfunction, urinary infection and vesico-ureteral reflux with special reference to cognitive bladder training*. Contrib Nephrol, 1984. **39**: p. 190-210.
613. Hellerstein, S. and E. Nickell, *Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(7): p. 506-10.
614. McKenna, P.H. and C.D. Herndon, *Voiding dysfunction associated with incontinence, vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections*. Curr Opin Urol, 2000. **10**(6): p. 599-606.
615. Loening-Baucke, V., *Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood*. Pediatrics, 1997. **100**(2 Pt 1): p. 228-32.
616. O'Regan, S. and S. Yazbeck, *Constipation: a cause of enuresis, urinary tract infection and vesico-ureteral reflux in children*. Med Hypotheses, 1985. **17**(4): p. 409-13.
617. O'Regan, S., S. Yazbeck, and E. Schick, *Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome*. Clin Nephrol, 1985. **23**(3): p. 152-4.
618. Bael, A.M., et al., *Functional urinary and fecal incontinence in neurologically normal children: symptoms of one 'functional elimination disorder'?* BJU Int, 2007. **99**(2): p. 407-12.
619. van der Plas, R.N., et al., *Randomised trial of biofeedback training for encopresis*. Arch Dis Child, 1996. **75**(5): p. 367-74.
620. Aguiar, L.M. and I. Franco, *Bladder Bowel Dysfunction*. Urol Clin North Am, 2018. **45**(4): p. 633-640.
621. !!! INVALID CITATION !!! (Loening-Baucke, 1997, O'Regan et al., 1985, Bael et al., 2007, van der Plas et al., 1996).
622. Kranz, J., et al., *The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract*

- Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention.* Urol Int, 2018. **100**(3): p. 271-278.
623. Hooton, T.M., et al., *Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Intern Med, 2018. **178**(11): p. 1509-1515.
 624. Vecchio, M., A. Iroz, and I. Seksek, *Prevention of Cystitis: Travelling between the Imaginary and Reality.* Ann Nutr Metab, 2018. **72 Suppl 2**: p. 8-10.
 625. Fasugba, O., et al., *Increased fluid intake for the prevention of urinary tract infection in adults and children in all settings: a systematic review.* J Hosp Infect, 2019.
 626. *D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.* 2.Auflage, 4.aktualisierte Ausgabe ed. 2018, Bonn.
 627. Moreno, G., et al., *Topical corticosteroids for treating phimosis in boys.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(9): p. Cd008973.
 628. Chen, C.J., A. Satyanarayan, and B.J. Schlomer, *The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI.* J Pediatr Urol, 2019.
 629. Lee, J.W., et al., *Topical hydrocortisone and physiotherapy for nonretractile physiologic phimosis in infants.* Pediatr Nephrol, 2006. **21**(8): p. 1127-30.
 630. Eisenberg, M.L., et al., *The Relationship between Neonatal Circumcision, Urinary Tract Infection, and Health.* World J Mens Health, 2018. **36**(3): p. 176-182.
 631. Morris, B.J. and T.E. Wiswell, *Circumcision and lifetime risk of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis.* J Urol, 2013. **189**(6): p. 2118-24.
 632. Singh-Grewal, D., J. Macdessi, and J. Craig, *Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies.* Arch Dis Child, 2005. **90**(8): p. 853-8.
 633. Bader, M. and L. McCarthy, *What is the efficacy of circumcision in boys with complex urinary tract abnormalities?* Pediatr Nephrol, 2013. **28**(12): p. 2267-72.
 634. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH). *Sk2-Leitlinie "Phimose und Paraphimose"*. 2017 January 1, 2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-052l_S2k_Phimose-Paraphimose_2017-12_01.pdf.
 635. Melek, E., et al., *Labial adhesion and urinary tract problems: The importance of genital examination.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(2): p. 111.e1-5.
 636. Leung, A.K. and W.L. Robson, *Labial fusion and urinary tract infection.* Child Nephrol Urol, 1992. **12**(1): p. 62-4.
 637. Rubinstein, A., et al., *Labial adhesions: Experience in a children's hospital.* Arch Argent Pediatr, 2018. **116**(1): p. 65-68.
 638. Tebruegge, M., I. Misra, and V. Nerminathan, *Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions?* Arch Dis Child, 2007. **92**(3): p. 268-71.
 639. Bacon, J.L., M.E. Romano, and E.H. Quint, *Clinical Recommendation: Labial Adhesions.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015. **28**(5): p. 405-9.
 640. Ladomenou, F., et al., *Protective effect of exclusive breastfeeding against infections during infancy: a prospective study.* Arch Dis Child, 2010. **95**(12): p. 1004-8.
 641. Pisacane, A., L. Graziano, and G. Zona, *Breastfeeding and urinary tract infection.* Lancet, 1990. **336**(8706): p. 50.
 642. Marild, S., et al., *Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection.* Acta Paediatr, 2004. **93**(2): p. 164-8.
 643. Sugimura, T., et al., *Association between the frequency of disposable diaper changing and urinary tract infection in infants.* Clin Pediatr (Phila), 2009. **48**(1): p. 18-20.
 644. Nuutinen, M., N.P. Huttunen, and M. Uhari, *Type of nappy and nursing habits in acquiring acute urinary tract infection.* Acta Paediatr, 1996. **85**(9): p. 1039-41.

645. Waseem, Y., M.W. Naseeb, and M. Hamza, *Diapers, an underestimated cause of urinary tract infections in children: Letter to the Editor*. J Pak Med Assoc, 2018. **68**(7): p. 1151.
646. Persad, S., et al., *Association between urinary tract infection and postmicturition wiping habit*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(11): p. 1395-6.
647. Ständige Kommission "Leitlinien" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), V.v. *Das AWMF-Regelwerk 2020*; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
648. Chua, M., et al., *A critical review of recent clinical practice guidelines for pediatric urinary tract infection*. Can Urol Assoc J, 2018. **12**(4): p. 112-118.
649. Pineiro Perez, R., et al., *[Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection]*. An Pediatr (Barc), 2019. **90**(6): p. 400.e1-400.e9.
650. Buettcher, M., et al., *Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children*. Eur J Pediatr, 2020.
651. McTaggart, S., et al., *KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children*. Nephrology (Carlton), 2015. **20**(2): p. 55-60.
652. Vijayakumar, M., et al., *Revised statement on management of urinary tract infections*. Indian Pediatr, 2011. **48**(9): p. 709-17.
653. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. *S3-Leitlinie: Brennen beim Wasserlassen*. 2018 [24.02.2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-001l_S3_Brennen_beim_Wasserlassen_2018-09.pdf.

19 Anhang 1: Kurze Synopse einiger anderer Leitlinien zu Harnwegsinfektionen bei Kindern

In den zurückliegenden Jahren sind zahlreiche Leitlinien zu Harnwegsinfektionen im Kindesalter erschienen. Exemplarisch werden im Folgenden kurz die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie aus einigen englischsprachig publizierten Leitlinien aufgelistet (s.Tab.1). Einige nationale Leitlinien beziehen sich lediglich auf die Altersgruppe zwischen 2 Monaten und 2-3 Jahren oder schließen das Neugeborenenalter und die ersten Lebenswochen ausdrücklich aus.

Die Guidelines der American Academy of Pediatrics, des National Institute for Health and Care Excellence in England sowie die spanischen Leitlinien wurden von einer internationalen Autorengruppe auf der Basis des „Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II)“ als die „Top Drei“ von 13 nationalen Leitlinien eingeordnet [648].

Tab.18.1: Auswahl von Leitlinien zu Harnwegsinfektionen bei Kindern

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 16 J.
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 J.
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adolescent
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder

In Deutschland geht die von der AWMF publizierte Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ (S3) unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) in einem Unterabschnitt auf kindliche Harnwegsinfektionen ein [653]. Im Übrigen wurde im Jahre 2007 ein interdisziplinäres Konsensuspapier zu „Harnwegsinfektionen im Kindesalter“ unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie publiziert [359].

19.1 Indikation zur Urindiagnostik in anderen Leitlinien

Tab.18.2: Klinische Hinweise für eine Harnwegsinfektion und Indikation zur Urindiagnostik

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Indikation zur Urindiagnostik
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	Fieber ohne erkennbare Ursache, wenn sich der Arzt zur antibakt. Therapie entschließt; ansonsten nach Maßgabe des Arztes entsprechend der vermuteten Wahrscheinlichkeit der HWI ¹
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 384, 496]	< 16 J.	Säuglinge und Kinder mit Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ungeklärter Ursache, Säuglinge und Kinder mit hinweisenden Symptomen ²
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Fieber ohne Fokus bei Säuglingen und jungen Kindern; unspezifische Symptome sollten zum Ausschluss anderer Fieberursachen veranlassen. Bei älteren Kindern Dysurie, Pollakisurie, Gefühl inkompletter Blasenentleerung, Harndrang, suprapubische Schmerzen, Hämaturie. Bei Fieber sind Flankenschmerzen, Krankheitsgefühl und Schmerzen hinweisend für Pyelonephritis.
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [208]	2 Mte.-3 Jahre	Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ohne ersichtlichen Grund; bei Säuglingen von 2-3 Monaten Lethargie, Irritabilität, Erbrechen auch ohne Fieber. Bei älteren Kindern Pollakisurie, Dysurie, Änderung des Kontinenzverhaltens, Abdominal- und/oder Flankenschmerzen
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	< 3 Jahre	Fieber $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ohne erkennbare Ursache
	≥ 3 Jahre	Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Bauchschmerzen, neu einsetzende Harninkontinenz tagsüber, Flankenschmerzen
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adoleszent	Fieber, bei Neugeborenen auch Trinkschwäche, Gedeihstörung, Ikterus, Erbrechen, Hyperexzitabilität ohne Fieber, Hypothermie
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	Neugeborene und Säuglinge	Fieber, aber auch Trinkschwäche, Lethargie, Irritabilität ohne Fieber
	Alle Kinder	Fieber ohne Fokus
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	Ungeklärtes Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$. Höhere HWI-Wahrscheinlichkeit assoziiert mit Fieber > 2 Tage, Säugling < 12 Monate, nicht-zirkumzidierte Jungen speziell im Alter zwischen 3 und 6 Monaten
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	Säuglinge und Kinder mit Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ungeklärter Ursache, Säuglinge und Kinder mit hinweisenden Symptomen ²
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Fieber ohne Fokus, insbesondere bei Kindern < 2 Jahren. Bei Neugeborenen Erbrechen, Lethargie, Krampfanfälle, Ikterus, Fieber. Bei Säuglingen und jungen Kindern rezid. Fieber, Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gedeihstörung. Bei älteren Kindern Fieber, Dysurie, Harndrang, Pollakisurie, Abdominal- oder Flankenschmerzen

¹Die Leitlinie führt Kriterien auf, die dem behandelnden Arzt dazu dienen sollen, die Wahrscheinlichkeit einer (fieberhaften) HWI abzuschätzen und davon die Indikation zur Urindiagnostik abzuleiten.

²In einer Tabelle führt die Leitlinie charakteristische häufige und weniger häufige Symptome je nach Altersgruppe auf.

19.2 Empfehlungen zur Uringewinnung für die Urinkultur bei Säuglingen und Kindern ohne Blasenkontrolle in anderen Leitlinien

Tab.18.3: Empfehlungen zur Uringewinnung von Kindern ohne Blasenkontrolle für die Urinkultur bei fieberhafter Harnwegsinfektion

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfohlene Art der Uringewinnung bei Kindern ohne Blasenkontrolle
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	Blasenpunktion oder Katheter; optional zunächst Beutelurin, aber für Kultur immer BP oder Katheter
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 384, 496]	< 16 J.	Clean catch-Urin oder „urine collection pad“, ggfs. Katheterurin oder Blasenpunktion
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Bevorzugt Blasenkatheter; Blasenpunktion in geübten Händen v.a. bei Neugeborenen und jungen Säuglingen. Beutelurin nicht geeignet! „Clean catch“-Urin, wenn invasive Uringewinnung nicht möglich
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [208]	2 Mte.-3 Jahre	„Beutelurin“ ungeeignet. Clean catch-Urin empfohlen in „primary care“, 2.Wahl in der Klinik. Katheterurin erste Wahl in der Klinik; immer Katheter-Urin bei schwerkrankem Kind. Goldstandard: Blasenpunktat. Beutelurin nicht für Kultur geeignet.
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	Katheter- oder Blasenpunktionsurin
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adolescent	Keine eindeutigen Empfehlungen; Beutelurin nicht für Urinkultur geeignet
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	≤ 90 Tage	Katheterurin oder Clean catch-Urin, Alternative: Blasenpunktion
	>90 Tage	Clean catch-Urin oder Katheterurin, Alternative: Blasenpunktion
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	Clean catch Urin, Katheterurin ausreichende Alternativen zur Blasenpunktion. Blasenpunktion zwar optimal, aber invasiv.
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	Suprapubische Blasenpunktion oder Katheterismus unverzichtbar für akkurate Diagnose; Beutelttest lediglich für „Screening“ geeignet
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Bei Säuglingen Blasenpunktion oder Katheterurin obligat

19.3 Empfehlungen zur Urindiagnostik in anderen Leitlinien

In allen Leitlinien gilt eine Nitriturie mit Leukozyturie, aber auch eine isolierte Leukozyturie bei klinischem Verdacht auf eine Pyelonephritis als Kriterium für die Einleitung einer empirischen antibakteriellen Therapie.

Umstritten ist die Bedeutung einer isolierten Nitriturie für die Indikation zur antibakteriellen Therapie bei klinischem Verdacht auf eine Pyelonephritis. Die koreanischen Leitlinien halten bei isolierter Nitriturie an einer Therapieindikation fest, während eine isolierte Leukozyturie als eher unsicheres Kriterium gewertet wird [207].

Tab. 18.4: Empfehlungen zur primären Urindiagnostik bei V.a. Harnwegsinfektion

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfohlene primäre Urindiagnostik
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	Streifentest (Leukozyten-esterase, Nitrit) und/oder Mikroskopie, Kultur
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	≥3 Mte., <3 J.	Mikroskopie, Urinkultur
	< 3 J.	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit), Mikroskopie. Urinkulturdiagnostik bei pos. Befund
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Immer Urinkultur
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020[145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit) oder Mikroskopie, Kultur
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit)
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adolescent	Keine eindeutigen Empfehlungen
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	≤90 Tage	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit); Urinkulturdiagnostik
	>90 Tage	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit); Urinkulturdiagnostik bei patholog. Befund oder bei Sepsis
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	k.A. ¹ ; Urinkultur obligatorisch
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit) und Mikroskopie des Urin-Sediments
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Streifentest (Leukozytenesterase, Nitrit) gleichwertig zur Mikroskopie

¹k.A. = keine Angabe

19.4 Definitionen der „signifikanten Keimzahl“ in anderen Leitlinien

Tab. 18.5: Definition der „signifikanten Keimzahl“

Leitlinie, Jahr der Publikation	Suprapubische Blasenpunktion	Katheter	Clean Catch	Beutel-	Mittelstrahl
	KBE/ml	KBE/ml	KBE/ml	KBE/ml	KBE/ml
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	$\geq 5 \times 10^4$	$\geq 5 \times 10^4$	k.A.	k.A.	k.A.
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Jedes Wachstum	$\geq 10^4$	k.A.	k.A.	$\geq 10^5$ ⁽¹⁾
Italian Society of Pediatric Nephrology 2020 [145, 208]	$\geq 10^4$	$\geq 10^4$	10^5	$>10^5$	k.A.
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	Jedes Wachstum	$\geq 5 \times 10^4$	$\geq 5 \times 10^4$	k.A.	k.A.
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Jedes Wachstum	$\geq 10^3 - 5 \times 10^4$	$\geq 10^4 - 10^5$	k.A.	$\geq 10^4$ bei Symptomen $\geq 10^5$ ohne Symptome
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	Jedes Wachstum	$>10^4$ (bei jungen Kindern können bereits 1000-10.000 KBE/ml Ausdruck einer HWI sein)	k.A.	k.A.	$>10^5$
KHA-CARI-Guideline (Australien) 2014 [651]	Jedes Wachstum	$>10^5$ ⁽³⁾	$>10^5$ ⁽⁴⁾	k.A.	$>10^5$ ⁽⁴⁾
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	$\geq 5 \times 10^4$	$\geq 5 \times 10^4$	k.A.	$>10^5$ ⁽²⁾	k.A.
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Jedes Wachstum	$> 5 \times 10^4$	$>10^5$	k.A.	$>10^5$

(1) Bei starkem klinischem Verdacht auf Pyelonephritis auch KBE 10000-50000/ml

(2) nur dann, wenn eine eindeutige Symptomatik und eine positive Urinanalyse vorliegen

(3) bei $10^3 - 10^5$ KBE/ml HWI „möglich“

(4) bei $10^4 - 10^5$ KBE/ml HWI „möglich“

19.5 Bluttests zur Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis in anderen Leitlinien

Lediglich die spanische Leitlinie bezieht Bluttests (C-reaktives Protein, Interleukin-6 oder Procalcitonin) zur Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis in die Diagnostik ein, während in der NICE-Leitlinie eine entsprechende Labordiagnostik nicht empfohlen wird. Auch in der AAP-Leitlinie wird sie nicht erwähnt.

Tab. 18.6: Empfehlungen zu Blutuntersuchungen bei V.a. Pyelonephritis

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Bluttests
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 16 J.	
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Bei fiebernden Säuglingen oder Kindern mit V.a. Pyelonephritis optional zur Nierenfunktionsprüfung und Abschätzung der Schwere der Infektion
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	Bei komplizierter HWI oder bei Aminoglykosid-Therapie > 48 h Bestimmung von Nierenfunktionsparametern
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adoleszent	Blutbild und Elektrolyte bei krankem Kind mit fieberhafter HWI. CRP oder Procalcitonin kann erwogen werden
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	≤ 90 Tage	CRP und/oder Procalcitonin, Blutbild, Kreatinin, Na, K
	>90 Tage	CRP und/oder Procalcitonin
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Sgl. und Kinder	Procalcitonin kann als Parameter für eingesetzt werden
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	k.A.
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Blutbild und Kreatinin bei Säuglingen sowie bei Kindern mit komplizierter HWI ¹

¹ In der indischen Leitlinie wird als kompliziert jede fieberhafte HWI, systemic toxicity“, persistierendes Erbrechen, Dehydratation, Flankenschmerzen und Kreatininerhöhung definiert

19.6 Empfehlungen zur Durchführung einer Blutkultur in anderen Leitlinien

Tab. 18.7: Empfehlungen zur Durchführung einer Blutkultur

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Blutkultur
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 16 J.	
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder.	bei Säuglingen ≤ 3 Monate oder Patienten mit V.a. Sepsis oder bei schlechtem Allgemeinzustand
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	nur bei hämodynamisch instabilem Kind
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adoleszent	Bei schwerkrankem Säugling oder Kind
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	Dann, wenn eine parenterale Therapie indiziert ist, sowie bei Neugeborenen und bei Säuglingen ≤ 3 Monaten, bei schlechtem AZ („sepsis-workup“)
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	k.A.
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	k.A.
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	bei Säuglingen sowie bei Kindern mit komplizierter HWI ¹

¹ In der indischen Leitlinie wird als kompliziert jede fieberhafte HWI, systemic toxicity“, persistierendes Erbrechen, Dehydratation, Flankenschmerzen und Kreatininerhöhung definiert

19.7 Empfehlungen zur Applikation des Antibiotikums in anderen Leitlinien

Tab. 18.8.: Empfehlungen zur Applikation des Antibiotikums bei Pyelonephritis

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Parenterale Therapie	Orale Therapie
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	Nur bei Problemen mit der oralen Aufnahme oder bei schlechtem AZ	Bis auf wenige Ausnahmen obligat (Cave: Kinder < 2 Monaten sind nicht eingeschlossen)
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 16 J.	Bei Säuglingen ≤ 3 Monate oder bei Problemen mit der oralen Aufnahme oder schlechtem AZ	Bis auf nebenstehende Ausnahmen obligat bei Kindern >3 Monaten
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder.	Bei Notwendigkeit zur stationären Therapie, z.B. bei Sgl. ≤ 3 Monaten, bei schlechtem AZ, bei Problemen mit der oralen Aufnahme, bei obstruktiver Uropathie oder VUR IV-V	Prinzipiell bei ambulanter Therapie
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	Bei Problemen mit der oralen Aufnahme oder bei schlechtem AZ	Bis auf wenige Ausnahmen obligat (Cave: Kinder < 2 Monaten sind nicht eingeschlossen)
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	Hospitalisierte Kinder, Probleme mit der oralen Medikamenten-Einnahme	Bis auf nebenstehende Ausnahmen obligat
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adolescent	Bei Säuglingen ≤ 3 Monate oder bei Problemen mit der oralen Medikamenten-Einnahme oder schlechtem AZ	Bis auf nebenstehende Ausnahmen obligat bei Kindern >3 Monaten
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	Neugeborene und Säuglinge ≤ 2 Monaten oder bei Problemen mit der oralen Medikamenten-Einnahme oder schlechtem AZ	Bis auf nebenstehende Ausnahmen obligat bei Kindern >2 Monaten
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	Säuglinge < 1 Monat, septisches Bild, Dehydratation, Probleme mit der oralen Medikamenten-Einnahme	Bis auf wenige Ausnahmen obligat bei Sgl. Und Kindern > 1 Monat
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	Säuglinge ≤ 3 Monate	Bei Kindern > 3 Monaten
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Bei Säuglingen sowie bei Kindern mit komplizierter HWI ¹	Säuglinge > 3 Monate und Kinder mit unkomplizierter HWI ¹

¹ In der indischen Leitlinie wird als kompliziert jede fieberhafte HWI, systemic toxicity“, persistierendes Erbrechen, Dehydratation, Flankenschmerzen und Kreatininerhöhung definiert

19.8 Dauer der antibakteriellen Therapie bei Pyelonephritis in anderen Leitlinien

Tab. 18.9: Empfehlungen zur Dauer der antibakteriellen Therapie bei Pyelonephritis

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfohlene Therapiedauer
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	7-14 Tage
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 16 J.	10 Tage
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	7-10 Tage
Italian Society of Pediatric Nephrology 2020 [208]	2 Mte.-3 Jahre	10 Tage (bei Urosepsis 14 Tage)
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	7-10 Tage
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	0-6 Mte.	10 (-14) Tage
	Neugeborene	14-21 Tage
	>6 Mte.	7 (-10) Tage
	Kompl. HWI	10-14 Tage
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	7-10 Tage
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Sgl. und Kinder	7-10 Tage
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	7-14 Tage
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	unkompliziert	7-10 Tage
	kompliziert ¹	10-14 Tage

¹ In der indischen Leitlinie wird als kompliziert jede fieberhafte HWI, systemic toxicity“, persistierendes Erbrechen, Dehydratation, Flankenschmerzen und Kreatininerhöhung definiert

19.9 Dauer der antibakteriellen Therapie bei Zystitis in anderen Leitlinien

Tab. 18.10: Empfehlungen zur Dauer der antibakteriellen Therapie bei Zystitis

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfohlene Therapiedauer
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	k.A.
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	>3 J.	3 Tage
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	3-5 Tage
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	k.A.
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	Ältere Kinder	2-4 Tage
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adolescent	3-4 Tage
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	3 Tage
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	2-4 Tage
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	3-5 Tage
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Adoleszente	3 Tage

19.10 Empfehlungen zur sonographischen Diagnostik bei/nach fieberhafter Harnwegsinfektion in anderen Leitlinien

Tab. 18.11: Empfehlungen zur sonographischen Diagnostik bei erster Pyelonephritis

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfehlung zur Sonographie der Nieren und Harnwege
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	Ja, in jedem Fall
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 6 Mte.	Ja, innerhalb von 6 Wochen
	Alle Altersgruppen	Ja, nur bei atypischer oder rez. HWI ¹
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Nur bei Notwendigkeit zur stationären Aufnahme; Komplikationen oder bei rezidivierenden HWI, ansonsten nur bei Säuglingen < 6 Mten.
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	bei allen Kindern 2-4 Wo. nach 1.fieberhafter HWI, während der HWI nur bei kompliziertem, atypischem oder schwerem Verlauf
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	>2 Monate	Nach erster fieberhafter HWI bei Kindern < 2 Jahren
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adoleszent	Ja, in jedem Fall, so bald wie möglich
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	Ja, in jedem Fall
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]		Ja, falls nicht bereits intrauterin eine Sonographie stattgefunden hat.
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	“nützlich, um Harnwegsanomalien, Pyelonephritis und Abszess zu diagnostizieren“
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Ja, in jedem Fall

¹Schwer krank, erhöhtes Serum-Kreatinin, Sepsis, Therapieresistenz innerhalb von 48 h, Infektion mit Non-*E. coli*-Keimen

19.11 Empfehlungen zur Refluxdiagnostik in anderen Leitlinien

Tab. 18.12: Empfehlungen zur Refluxprüfung

Leitlinie, Jahr der Publikation	Altersspanne der Zielgruppe	Empfehlung zur Refluxprüfung
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	2-24 Mte.	bei sonographischen Auffälligkeiten oder atypischem Verlauf oder komplexen klinischen Verhältnissen, ansonsten erst bei zweiter Pyelonephritis
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	< 6 Mte.	bei pathologischem Ultraschallbefund oder atypischer HWI ¹
	> 6 Mte.	bei zusätzlichem Vorliegen von Risikofaktoren ²
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	Säuglinge und Kinder	Bei auffälligem Sonogramm oder atypischen oder rezidivierenden HWI, besonders bei Säuglingen < 6 Mten.
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, Update 2020 [145, 208]	2 Mte.-3 Jahre	bei pathologischem Sonogramm ³ oder bei Non- <i>E. coli</i> -HWI, bei rezidiv. HWI
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	< 2 J.	MCU erst nach 2.HWI oder bei sonograph. Auffälligkeiten
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Neugeborenes bis Adoleszent	Bei allen Kindern < 1 Jahr nach 1.HWI; bei Mädchen > 1Jahr nach 1.HWI; bei Jungen > 1 Jahr nur bei Rezidiv
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	0-16 J.	Bei CAKUT oder Dilatation des NBKS≥10 mm, vermind. Harnfluss, non- <i>E. coli</i> -Infektion, mangelndes Therapie-Ansprechen innerhalb von 48 h, Kreatininerhöhung oder Elektrolytstörungen, rezidivierende Pyelonephritis
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Säuglinge und Kinder	nur bei rezidivierender Pyelonephritis oder bei Jungen mit bilateraler NBKS-Dilatation ⁴ oder verdickter Blasenwand (zum Ausschluss einer infravesikalen Obstruktion)
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Säuglinge und Kinder	nur bei pathologischem (“abnormal”) Sonogramm, atypischem oder kompliziertem klinischem Verlauf; bei Rezidiv
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Säuglinge und Kinder	Nach 1.HWI bei Säuglingen < 1 J.; im Alter von 1-5 J. nur dann, wenn auffälliger Befund in Sonographie oder DMSA-Szintigramm; bei Kindern> 5 Jahren, wenn Sonographie auffällig; obligatorisch bei rezidivierenden HWI

¹schwer krank, erhöhtes Serum-Kreatinin, Sepsis, Therapieresistenz innerhalb von 48 h, Infektion mit Non-*E. coli*-Keimen

² Harntraktdilatation im Sonogramm, Non-*E. coli*-Infektion, positive Familienanamnese für VUR

³ uni- oder bilaterale renale Hypoplasie, auffällige Nierenparenchymechogenität, Ureterdilatation, Verdickung der Pylonwand mit Dilatation des Pyelons, Pyelonenerweiterung, Blasenanomalien

⁴NBKS-Dilatation = Nierenbecken-Kelchsystem-Dilatation

19.12 Empfehlungen zur DMSA-Szintigraphie in anderen Leitlinien

Tab. 18.13: Empfehlungen zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik mittels DMSA-Szintigraphie

Leitlinie/ Konsensuspapier	DMSA-Szintigramm akut (während HWI oder innerhalb von 2-3 Monaten)	DMSA-Szintigraphie 4-6 Monate nach HWI
AAP-Guideline 2011, Reaffirmation 2016 [156, 159, 371]	nein	nein
NICE – Guideline 2007 [146, 147, 496]	nein	Bei Kindern < 3 J. mit atypischer und/oder rezidivierenden HWI
Spanish Society of Paediatrics 2019 [649]	nur ggfs. dann, wenn der V.a. Pyelonephritis nicht in der Urinkultur bestätigt werden kann (z.B. bei antibakt. Vorbehandlung)	Bei atypischen oder rezidivierenden HWI, insbesondere bei Kindern < 3 Jahren
Italian Society of Pediatric Nephrology 2012, update 2020 [208]	nein	VUR Grad IV-V
Canadian Paediatric Society 2014 [370]	Keine Empfehlung; nützlich ggfs., wenn Zweifel an der Diagnose der akuten HWI bestehen	Kann verwendet werden, um Nierennarben zu detektieren
European Society of Paediatric Urology (EAU/ESPU) 2014 [360]	Keine eindeutigen Empfehlungen	Keine eindeutigen Empfehlungen
Swiss Consensus recommendations 2020 [650]	k.A.	k.A.
KHA-CARI-Guideline (Australien)2014 [651]	Keine Empfehlung	Mindestens 3 Monate nach HWI und nur dann, wenn klinisch eine reduzierte Nierenfunktion vermutet wird
Korean Society of Pediatric Nephrology 2015 [207]	Bei klinischem V.a. Pyelonephritis und negativer Urinkultur	k.A.
Indian Society of Pediatric Nephrology 2011 [652]	Im Alter von 1-5 Jahren nach 1.HWI; bei Kindern > 5 Jahren nur dann, wenn Sonographie auffällig; immer bei rezidivierenden HWI	k.A.