

Diplomarbeit

# **HARNWEGSINFEKTIONEN IM KINDES- UND JUGENDALTER**

eingereicht von

**Viktoria Höllwart**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 27.02.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

Graz, am 27.02.2025

Viktoria Höllwart eh.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Diplomarbeit sowie meiner gesamten Studienzzeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl, dem ich für seine fachliche Betreuung, seine Zeit, Geduld und die stets schnelle Rückmeldung sehr dankbar bin.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Familie und Freunde, die mir während dieser herausfordernden Zeit stets zur Seite standen. Mama und Papa, ich danke euch von Herzen, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt. Marina, danke für deine Unterstützung und für deine Geduld beim gemeinsamen Vorbereiten auf so manche mündliche Prüfung.

Sophie und Anna – danke für eure Unterstützung, unsere bedingungslose Freundschaft und dafür, dass ihr immer an mich geglaubt habt und für mich da wart. Ich bin unendlich dankbar für euch beide.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner besten Freundin und Mitbewohnerin Laura. Danke, dass du stets an meiner Seite warst, mich unterstützt, an mich geglaubt und mir immer mit einem offenen Ohr zur Seite gestanden hast. Ohne dich wären die vergangenen Jahre mit all ihren Herausforderungen kaum vorstellbar gewesen. Deine Freundschaft hat diese Zeit nicht nur leichter, sondern auch schöner und unvergesslich gemacht.

## Zusammenfassung

**Zusammenfassung:** Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und sollten aufgrund möglicher Spätfolgen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Vor der Gabe von Antibiotika ist eine mikrobiologische Analyse des Urins durchzuführen, wobei die Methode der Urinentnahme individuell ausgewählt werden sollte. Die Therapie muss unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, individuellen Risikofaktoren sowie der lokalen Keim- und Resistenzlage angepasst werden. Harnwegsinfektionen können nicht nur physische Komplikationen verursachen, sondern auch eine erhebliche emotionale Belastung für betroffene Kinder und ihre Familien darstellen. Eine frühzeitige Diagnosestellung, gezielte Therapie und umfassende Aufklärung sind daher entscheidend.

**Fragestellungen:** Welche geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen bei Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter? Welche Risikofaktoren begünstigen das Auftreten von Harnwegsinfektionen? Welche diagnostischen Verfahren stehen zur Verfügung, um Harnwegsinfektionen zuverlässig festzustellen? Inwiefern beeinflussen Harnwegsinfektionen psychosoziale Faktoren und die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien? Diese Fragestellungen werden in den jeweiligen Kapiteln der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes behandelt.

**Material und Methode:** Diese Diplomarbeit wurde als Literaturreview verfasst. Die Erkenntnisse wurden aus aktuellen wissenschaftlichen Publikationen, Leitlinien und Lehrbüchern entnommen. Zur Recherche wurden folgende Datenbanken genutzt: PubMed®, UpToDate®, Cochrane Library® sowie der Publikationskatalog der Medizinischen Universität Graz. Als relevante Suchbegriffe wurden unter anderem verwendet: Harnwegsinfektion, Pyelonephritis, Zystitis, Antibiotikaprophylaxe, vesikoureteraler Reflux sowie Pädiatrie. Zur Literaturverwaltung wurde das Programm EndNote® genutzt.

**Schlussfolgerung:** Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindes- und Jugendalter und können sowohl akute als auch langfristige gesundheitliche Folgen haben. Eine frühzeitige und gezielte Diagnosestellung ist besonders wichtig, um Komplikationen wie Nierenvernarbungen oder chronische Niereninsuffizienz zu vermeiden. Dabei spielen geschlechtsspezifische Unterschiede, individuelle Risikofaktoren und psychosoziale Aspekte eine bedeutende Rolle und müssen in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.

## **Abstract**

**Summary:** Urinary tract infections are among the most common diseases in children and adolescents and should be diagnosed and treated at an early stage due to possible long-term consequences. Before administering antibiotics, a microbiological analysis of the urine should be carried out, whereby the method of urine collection should be selected individually. The therapy must be adjusted considering age, sex, individual risk factors, as well as the local pathogen and resistance situation. Urinary tract infections can not only cause physical complications, but also represent a considerable emotional burden for affected children and their families. Early diagnosis, targeted treatment and comprehensive education are therefore crucial.

**Questions:** What gender-specific differences exist in urinary tract infections in childhood and adolescence? What risk factors contribute to the development of UTIs? What diagnostic procedures are available to reliably detect UTIs? How do UTIs impact psychosocial factors and the quality of life of affected children and their families? These questions are addressed in the respective chapters of this thesis, considering the current state of scientific knowledge.

**Materials and methods:** This thesis was conducted as a literature review. The findings were derived from current scientific publications, guidelines, and textbooks. The research was conducted using the following databases: PubMed®, UpToDate®, Cochrane Library®, and the publication catalog of the Medical University of Graz. Relevant search terms used included: urinary tract infection, pyelonephritis, cystitis, antibiotic prophylaxis, vesicoureteral reflux and pediatrics. The EndNote® program was used for literature management.

**Conclusion:** Urinary tract infections are among the most common bacterial infections in children and adolescents and can have both acute and long-term health consequences. Early and targeted diagnosis is particularly important in order to avoid complications such as kidney scarring or chronic renal insufficiency. Gender-specific differences, individual risk factors and psychosocial aspects play an important role here and must be taken into account in clinical practice.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
2. Methodik.....	5
3. Grundlagen und klinische Aspekte.....	6
3.1. Definition.....	6
3.2. Epidemiologie.....	9
3.3. Risikofaktoren.....	11
3.4. Pathogenese.....	17
3.4.1. Erregerspektrum.....	18
3.4.2. Abwehrmechanismus.....	19
3.4.3. Bakterielle Virulenzfaktoren.....	20
3.5. Klinik.....	21
3.5.1. Komplikationen und Spätfolgen.....	23
3.6. Rezidivierende Harnwegsinfektionen.....	24
3.7. Diagnostik.....	25
3.7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung.....	26
3.7.2. Urindiagnostik.....	27
3.7.3. Blutuntersuchung.....	38
3.7.4. Bildgebung.....	39
3.8. Therapie.....	43
3.8.1. Prophylaxe.....	49
4. Diskussion.....	53
5. Literaturverzeichnis.....	55

## Abkürzungen und deren Erklärung

ABU	Asymptomatische Bakteriurie
BBD	Bladder-Bowel-Dysfunktion
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CRP	C-reaktives Protein
DMSA	Dimercaptosuccinic acid, Dimercaptobernsteinsäure
E. coli	Escherichia coli
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
HPF	High-Power-Field
HWI	Harnwegsinfektion
KBE	Koloniebildende Einheiten
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MCU	Miktionszystourethrographie
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
µl	Mikroliter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RIVUR	Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux
TLR	Toll-like-Rezeptor
UPEC	Uropathogene Escherichia coli
VUR	Vesikoureteraler Reflux
WBC	White blood cells, weiße Blutkörperchen

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Graduierung des vesikoureteralen Refluxes, Quelle: Wikimedia Commons, CC0 1.0 Public Domain. ....	15
---	----

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis (1).....	9
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Anzeichen einer Harnwegsinfektion in den unterschiedlichen Altersgruppen (1, 67).....	23
<b>Tabelle 3:</b> Grenzwerte für positive Urinkulturen in den unterschiedlichen Leitlinien (31, 84, 91, 111, 112) .....	37

# 1. Einleitung

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Sie können sowohl die unteren als auch die oberen Harnwege betreffen und in ihrer Schwere von milden, unkomplizierten Infektionen bis hin zu schweren systemischen Erkrankungen wie der Urosepsis reichen. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und möglichen Langzeitfolgen, insbesondere bei rezidivierenden Verläufen, ist eine frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie essenziell. (1, 2)

Die klinische Präsentation von Harnwegsinfektionen variiert in Abhängigkeit des Alters der betroffenen Kinder erheblich, was die Diagnosestellung deutlich erschwert. Während ältere Kinder meist klassische Symptome wie Dysurie oder Pollakisurie zeigen, äußern sich Harnwegsinfektionen bei Säuglingen häufig unspezifisch, beispielsweise durch Fieber, Trinkschwäche oder Unruhe. Eine frühzeitige und gezielte Diagnostik ist daher von besonderer Bedeutung, um Komplikationen und Langzeitschäden zu vermeiden. (3)

Diese Arbeit befasst sich mit den Grundlagen, der klinischen Symptomatik, der Diagnostik und den therapeutischen Möglichkeiten von Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter. Zudem werden relevante Risikofaktoren sowie präventive Maßnahmen thematisiert. Ziel ist es, ein umfassendes Verständnis der Erkrankung zu vermitteln und die Bedeutung einer frühzeitigen Erkennung und adäquaten Therapie hervorzuheben.

## 2. Methodik

In dieser als Literaturreview verfassten Diplomarbeit wurde eine Zusammenfassung der relevantesten Literatur zum Thema Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter angestrebt. Hierfür wurden verschiedene wissenschaftliche Datenbanken, darunter PubMed®, UpToDate®, die Cochrane Library® sowie der Publikationskatalog der Medizinischen Universität Graz auf Studien, aktuelle Leitlinien, Reviews, Fachbücher und Fachzeitschriften durchsucht.

Thematisch relevante Suchbegriffe umfassten: Harnwegsinfektion, Pyelonephritis, Zystitis, asymptomatische Bakteriurie, vesikoureteraler Reflux, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Antibiotikaprophylaxe, Harntraktanomalien, uropathogene *Escherichia coli* sowie Kinder- und Jugendmedizin und Pädiatrie.

### 3. Grundlagen und klinische Aspekte

Im Folgenden werden die zentralen Aspekte der Harnwegsinfektionen in Bezug auf ihre Definition, Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, klinischen Manifestationen und therapeutischen Ansätze näher erläutert.

#### 3.1. Definition

Als Harnwegsinfektion wird eine Besiedelung des Harntrakts mit pathogenen Keimen bezeichnet, welche sowohl eine lokale als auch eine systemische Entzündungsreaktion zur Folge haben kann. (4) Die Infektion kann dabei im gesamten Harntrakt an unterschiedlichen Stellen auftreten und somit die Nieren, die Harnleiter, die Blase sowie die Harnröhre betreffen. (3)

Der Begriff Harnwegsinfektionen umfasst mehrere Erkrankungen, welche sich in Verlauf und Schweregrad erheblich unterscheiden können. Unbehandelt können sie weitreichende und schwerwiegende Folgen haben, weshalb eine möglichst frühzeitige Diagnostik und Therapie von besonderer Bedeutung sind. (5, 6)

Eine wesentliche Einteilung erfolgt anhand der anatomischen Lokalisation, wodurch sie in untere und obere Harnwegsinfektionen differenziert werden können. Als Infektionen des unteren Harntrakts bezeichnet man Entzündungen der Harnblase (Zystitis) und der Harnröhre (Urethritis). Die Infektion ist hierbei in der Regel lokal begrenzt und äußert sich durch Beschwerden wie Schmerzen beim Wasserlassen, suprapubische Schmerzen, vermehrten oder imperativen Harndrang. (1, 2, 5)

Eine isolierte bakterielle Urethritis tritt im Kindesalter nur sehr selten auf. Beim Jungen äußert sich die Erkrankung in einer Entzündung der bulbären und/oder penilen Harnröhre. Da sie durch Bakterien wie *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* übertragen wird, muss an die Möglichkeit eines sexuellen Missbrauchs gedacht werden. (5)

Harnwegsinfektionen des oberen Trakts betreffen hingegen das Nierenbecken, das Nierenparenchym (Pyelonephritis) sowie die Harnleiter und lösen meist eine systemische Reaktion aus. Dabei gehen die akuten Beschwerden meist mit Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), Flankenschmerzen und/oder klopf-schmerzhaftem Nierenlager einher. (7)

Ferner können Harnwegsinfektionen auch anhand ihres Schweregrades eingeteilt werden - dabei spricht man entweder von unkomplizierten oder komplizierten Infektionen: Eine Harnwegsinfektion gilt als unkompliziert, wenn keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, Störungen der Nierenfunktion sowie Vor- oder Begleiterkrankungen, die möglicherweise eine Infektion oder Komplikationen begünstigen, vorliegen. Komplizierte Harnwegsinfektionen treten hingegen bei Kindern mit Fehlbildungen der Nieren und/oder des Harntrakts, bekannten mechanischen oder funktionellen Obstruktionen, neurogenen Blasenfunktionsstörungen, Immundefizienz, Fremdkörpern oder Niereninsuffizienz auf. (6, 8) Da das Risiko, eine Urosepsis zu entwickeln für Säuglinge in den ersten Monaten erhöht ist, werden zunächst alle symptomatischen Harnwegsinfektionen als kompliziert klassifiziert. (9)

Ein sinnvoller Ansatz bei Kindern ist die Unterscheidung zwischen einer Erstinfektion und einer wiederkehrenden Infektion. Während eine Erstinfektion auf anatomische Anomalien hinweisen kann und daher häufig eine weiterführende Abklärung erfordert, ist bei wiederkehrenden Infektionen eine genauere Differenzierung notwendig. Wiederkehrende Infektionen lassen sich in unbehandelte und persistierende Infektionen sowie Reinfektionen unterteilen. (10, 11)

Eine unbehandelte Infektion liegt vor, wenn die initiale Therapie das bakterielle Wachstum nicht vollständig eliminiert. Dies kann durch eine unzureichende antibiotische Behandlung, eine schlechte renale Konzentrationsfähigkeit, Malabsorption oder das Vorhandensein multiresistenter Erreger bedingt sein. (10, 12)

Bei einer persistierenden Infektion treten Bakterien aus einem bestehenden Infektionsherd innerhalb des Harntrakts erneut auf. Ursachen hierfür sind unter anderem anatomische Anomalien, funktionslose Nieren oder Nierensegmente, Fisteln sowie infizierte Nierensteine. Typischerweise wird dabei wiederholt derselbe Erreger nachgewiesen, wobei zwischenzeitlich sterile Urinkulturen möglich sind. (10, 12)

Eine Reinfektion kann durch verschiedene neue bakterielle Spezies bedingt sein. Da *E. coli* viele unterschiedliche Serotypen aufweist, bedeutet eine erneute Infektion mit *E. coli* nicht zwangsläufig eine persistierende Infektion. (11)

Der Begriff asymptomatische Bakteriurie (ABU) bezieht sich auf das Vorhandensein von Bakterien ( $\geq 10^5$  koloniebildende Einheiten/ml) im adäquat gesammelten Urin bei Patienten und Patientinnen, die keine Anzeichen und Symptome eines Harnwegsinfekts aufweisen. Eine bakterielle Besiedlung der Blase ohne Entzündungsreaktion kann in jedem Alter auftreten, auch bei Säuglingen und Kindern. In den meisten Fällen verschwindet die Besiedlung innerhalb von Monaten bis Jahren spontan, kann jedoch in Einzelfällen auch länger bestehen bleiben. ABU tritt besonders häufig bei Mädchen sowie bei Kindern mit neurogener Blase auf, insbesondere bei jenen mit intermittierender Katheterisierung oder Blasenvergrößerung in der Anamnese. (7, 13)

Die folgende Tabelle stellt die wichtigsten Unterschiede zwischen akuter Zystitis und akuter Pyelonephritis im Kindes- und Jugendalter dar:

	<b>Zystitis wahrscheinlich</b>	<b>Pyelonephritis wahrscheinlich</b>
<b>Körpertemperatur</b>	<38,5°C	>38,5°C
<b>Entzündungsparameter</b>	BSG: <25 mm CRP: <20 mg/l Procalcitonin: >0,5 ng/ml	BSG: >25 mm CRP: >20 mg/l Procalcitonin: >1,0 ng/ml
<b>Leukozytenzylinder</b>	-	Pathognomonisch
<b>Sonographie der Nieren</b>	Nicht vergrößert	Vergrößert

**Tabelle 1:** Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis (1)

### 3.2. Epidemiologie

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Aufgrund unspezifischer oder fehlender Symptomatik sind sie jedoch schwer zu diagnostizieren. Verbesserte und präzisere Diagnostikverfahren haben in den letzten Jahren dazu beigetragen, die Nachweisrate zu erhöhen. (1) Bis zum sechsten Lebensjahr entwickeln etwa 1,6% der Jungen und 7,8% der Mädchen mindestens eine Harnwegsinfektion. (1, 14, 15)

Eine Meta-Analyse von Shaikh et al. aus dem Jahr 2008 untersuchte die Prävalenz von Harnwegsinfektionen basierend auf Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Beschneidungsstatus. Dabei zeigte sich ein besonders hohes Risiko für nicht-zirkumzidierte Jungen unter drei Monaten und Mädchen unter zwölf Monaten an einer Harnwegsinfektion zu erkranken. Die Prävalenz von zirkumzidierten Jungen lag bei 2,4%, während sie bei nicht-zirkumzidierten Jungen einen Wert von 20,1%

erreichte. Bei fiebernden Mädchen wurde eine gepoolte Prävalenz zwischen 5,7% und 8,3% festgestellt, welche nach dem ersten Lebensjahr auf 2,1% absinkt. Insgesamt wurde bei fiebernden Kindern unter zwei Jahren eine Prävalenz von 7% nachgewiesen, wobei schwarze Säuglinge ein geringeres Risiko aufwiesen als weiße. Bei älteren Kindern unter 19 Jahren mit spezifischen Symptomen betrug die gepoolte Prävalenz von Harnwegsinfektionen 7,8%. (16)

In einer Meta-Analyse von Shaikh et al. aus dem Jahr 2020, die beinahe 50.000 Kinder aus 14 Studien einschloss, wurde eine Prävalenz der asymptomatischen Bakteriurie von 0,18% bei Jungen und 0,38% bei Mädchen zwischen 0 und 19 Jahren festgestellt. Die höchsten Prävalenzraten fanden sich dabei bei nicht-zirkumzidierten Jungen unter einem Jahr sowie bei Mädchen über zwei Jahren. (17)

Im ersten Lebensjahr treten Harnwegsinfektionen häufiger bei Jungen auf, was vermutlich auf die höhere Inzidenz angeborener Harnwegsanomalien sowie die erhöhte bakterielle Besiedlung unter der Vorhaut zurückzuführen ist. In allen anderen Altersgruppen sind hingegen Mädchen deutlich anfälliger für Harnwegsinfektionen. Die Inzidenz nimmt bei weiblichen Kindern im Verlauf ab, steigt jedoch mit Beginn der sexuellen Aktivität wieder an. (3, 18)

In einer retrospektiven Studie mit 262 Kindern, die im ersten Lebensjahr ihre erste Harnwegsinfektion erlitten, entwickelten 32% der Mädchen und 35% der Jungen innerhalb einer dreijährigen Beobachtungszeit eine erneute Infektion. Bereits innerhalb der ersten sechs Monate trat bei rund einem Drittel der Kinder ein Rezidiv auf. (19)

Aufgrund ihres unreifen Immunsystems und der häufigen Anwendung invasiver medizinischer Maßnahmen wie beispielsweise Blasenkatheter haben Frühgeborene ein höheres Risiko für Harnwegsinfektionen als reif geborene Säuglinge. (20)

### **3.3. Risikofaktoren**

Obwohl grundsätzlich jeder für Harnwegsinfektionen empfänglich ist, bleiben die meisten Kinder infektionsfrei, da ihre angeborenen Abwehrmechanismen die Anhaftung von Uropathogenen verhindern. Jedoch gibt es bestimmte Untergruppen, die eine erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfektionen aufweisen. (2)

Die Erkennung der Risikofaktoren ist entscheidend, um präventive Maßnahmen und geeignete Behandlungsstrategien anwenden zu können und Langzeitkomplikationen wie Nierenfunktionsstörungen zu vermeiden. (21)

#### **Neugeborene und Säuglinge:**

In den ersten Lebensmonaten ist das Risiko, an einem Harnwegsinfekt zu erkranken, erhöht. Die gesteigerte Anfälligkeit wird dabei mit dem unvollständig entwickelten Immunsystem der Neugeborenen und Säuglinge in Verbindung gebracht. (22) In einer Studie von Mårild wurde ein geringeres Infektionsrisiko bei gestillten Kindern festgestellt. Die protektive Wirkung des Stillens konnte innerhalb der ersten sieben Lebensmonate, mit einer maximalen Ausprägung direkt nach der Geburt, nachgewiesen werden. (23)

#### **Phimose:**

Bei nicht-zirkumzidierten Jungen kommt es im ersten Lebensjahr zu einem gehäuften Auftreten von Harnwegsinfektionen. Dies ist auf das vermehrte Vorkommen von Uropathogenen in der Vorhaut, welche in die Harnröhre gelangen und somit eine Infektion verursachen können, zurückzuführen. Bei unbeschnittenen Kindern ist das Risiko, eine Harnwegsinfektion zu erleiden, um etwa das Zehn- bis Zwölfwache gegenüber beschnittenen Kindern erhöht. (24, 25) Die physiologische Phimose ist unter anderem ursächlich für die höhere Prävalenz von Harnwegsinfektionen bei männlichen Säuglingen. (16, 24)

#### **Obstipation und Darmfunktionsstörungen:**

Die Blasen-Darm-Dysfunktion (Bladder-Bowel-Dysfunction, BBD) äußert sich durch verschiedene Entleerungsstörungen wie häufiges oder seltenes Miktionieren,

Einnässen, imperativen Harndrang, Obstipation sowie Harn- und Stuhlinkontinenz. Zudem neigen betroffene Kinder dazu, die Entleerung bewusst hinauszuzögern. (26)

Die Funktionsstörung spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie von Harnwegsinfektionen. Sie ist gekennzeichnet durch eine gestörte Koordination der Beckenboden-, Detrusor- und Schließmuskulatur, was zu unvollständiger Blasenentleerung, Harnverhalt und einem erhöhten Infektionsrisiko führen kann. (27, 28)

In einer Metaanalyse wurde eine gepoolte Prävalenz von 41% für eine Blasen-Darm-Dysfunktion bei Kindern mit Harnwegsinfektionen ohne primären vesikoureteralen Reflux festgestellt. Bei Kindern mit HWI und gleichzeitigem VUR lag die gepoolte Prävalenz bei 49%. (29)

Die Erkrankung stellt einen Risikofaktor für persistierenden vesikoureteralen Reflux, Nierenvernarbungen, rezidivierende Harnwegsinfektionen sowie psychosoziale Belastungen dar. (27, 28) Die betroffenen Kinder haben ein erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen, also Harnwegsinfektionen, die trotz prophylaktischer Maßnahmen persistieren oder erneut auftreten. (5, 8)

Bei Obstipation kommt es zu einer erhöhten bakteriellen Belastung des Stuhls, was das Risiko für Harnwegsinfektionen steigern kann. Zudem kann ein mit Stuhl gefülltes Kolon Druck auf die Blase ausüben, die Entleerung erschweren und das Infektionsrisiko weiter erhöhen. (2)

Die erfolgreiche Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen setzt eine gezielte Behandlung von Störungen der Blasenfunktion und Stuhlentleerung voraus. (8) Bei gleichzeitigem Vorliegen einer BBD und eines vesikoureteralen Refluxes sollte zunächst die BBD behandelt werden, da sich der VUR unter geeigneter Therapie spontan zurückbilden kann. (30)

### **Anatomische Anomalien des Harntrakts:**

Harntraktanomalien begünstigen das Auftreten von Harnwegsinfektionen erheblich. So kann etwa bei 30-50% aller erkrankten Neugeborenen eine angeborene Anomalie des Harntrakts festgestellt werden. Als häufigste Erkrankung gilt dabei der vesikoureterale Reflux. (3) Angeborene und erworbene Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege können in einem Harnstau oder einer Obstruktion resultieren, wodurch in weiterer Folge die Ausscheidung von Krankheitserregern reduziert wird. Es ist von großer Bedeutung, Harntraktanomalien möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, da sie unbehandelt als Reservoir für das Wachstum von Bakterien dienen und ursächlich für rezidivierende Infektionen sein können. (10, 31, 32) Bei 30% der Kinder mit angeborenen Anomalien des Nieren- und Harntrakts stellt eine Harnwegsinfektion das erste klinische Anzeichen dar. (33)

### **Vesikoureteraler Reflux:**

Vesikoureteraler Reflux bezeichnet das Zurückfließen von Urin aus der Blase in die oberen Harnwege. Unter normalen Bedingungen ermöglicht der vesikoureterale Übergang einen unidirektionalen Urinfluss, wodurch die Nieren vor übermäßigem hydrostatischen Druck geschützt und das Risiko einer aufsteigenden Infektion verringert wird. (34)

Ein primärer VUR entsteht durch eine angeborene Fehlbildung des vesikoureteralen Übergangs, bei der die Ventilfunktion des Ureters in der Blasenwand nicht ausreichend entwickelt ist. Dies ist meist auf einen verkürzten intravesikalen Ureter zurückzuführen, wodurch die Schließfunktion des ureterovesikalen Übergangs eingeschränkt ist. (35)

Ein sekundärer VUR wird durch einen erhöhten Druck in der Blase oder Harnröhre verursacht, typischerweise infolge einer gestörten Blasenentleerung, anatomischer Obstruktionen wie posterioren Urethralklappen oder neurologischer Erkrankungen wie einer neurogenen Blase. (34)

Ein VUR kann im Rahmen des pränatalen Screenings indirekt durch eine Hydronephrose vermutet und nach der Geburt weiter abgeklärt werden. Das häufigste klinische Zeichen eines VUR sind fieberhafte Harnwegsinfektionen, die häufig bereits im Säuglingsalter auftreten. Bei älteren Kindern kann sich der Reflux auch durch Inkontinenz bemerkbar machen. (34)

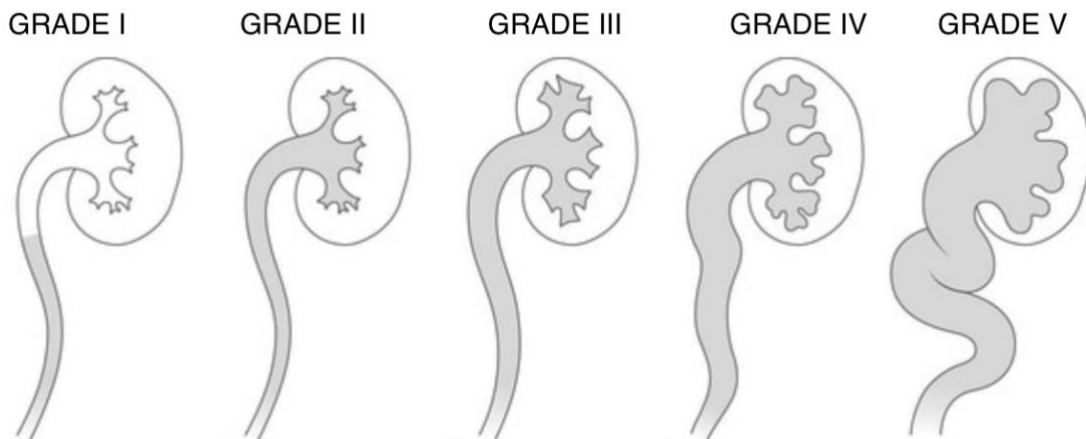
Da viele Kinder mit vesikoureteralem Reflux keine Symptome aufweisen, ist die genaue Prävalenz unbekannt. Bei symptomatischen Kindern wird sie auf 1–2% geschätzt. Bei Kindern mit febrilen Harnwegsinfektionen lässt sich jedoch in etwa 30% der Fälle ein VUR nachweisen. (36, 37) Im Neugeborenenalter tritt ein Reflux bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen und ist dabei tendenziell höhergradig. Allerdings weisen Jungen auch eine höhere Spontanheilungsrate auf. Nach dem zweiten Lebensjahr ändert sich das Geschlechterverhältnis und VUR kommt häufiger bei Mädchen vor. Es besteht häufig eine Assoziation mit urogenitalen Fehlbildungen wie Doppelsystemen, Urethralklappen oder paraureteralen Divertikeln, zudem ist eine familiäre Prädisposition nachgewiesen. (34, 38)

Die höchste Spontanremissionsrate findet sich bei VUR Grad I und II, wobei sich der Reflux in etwa 70–80% der Fälle innerhalb von fünf Jahren zurückbildet. Bei VUR Grad III und IV ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Rückbildung abhängig vom Alter bei Diagnosestellung sowie der Ein- oder Beidseitigkeit des Refluxes. Während sie bei Kindern unter zwei Jahren mit einseitigem VUR bei 60–70% über fünf Jahre liegt, beträgt sie bei älteren Kindern mit beidseitigem Reflux lediglich 10–20%. (35, 39)

Faktoren wie hochgradiger oder sekundärer VUR, strukturelle Nierenanomalien, rezidivierende Infektionen, Blasenfunktionsstörungen und das weibliche Geschlecht wirken sich nachteilig auf die Spontanheilung aus. (34)

Die International Reflux Study Group hat ein Klassifikationssystem entwickelt, das den Schweregrad des vesikoureteralen Refluxes anhand des Rückflusses von Urin

sowie der Erweiterung des Nierenkelchsystems beurteilt. Die Einstufung basiert auf den Befunden der Miktionszystourethrographie, die den retrograden Urinfluss und strukturelle Veränderungen der Harnwege sichtbar macht. (40)



**Abbildung 1:** Graduierung des vesikoureteralen Refluxes, Quelle: Wikimedia Commons, CC0 1.0 Public Domain.

Die nachfolgenden Kriterien wurden von der American Academy of Pediatrics festgelegt (41):

- **Grad I:** Der Reflux betrifft ausschließlich den Harnleiter, ohne dass eine Dilatation vorliegt.
- **Grad II:** Der Reflux erreicht den Harnleiter und das Sammelsystem der Niere, ohne dass eine Dilatation vorliegt.
- **Grad III:** Der Reflux erreicht den Harnleiter und das Sammelsystem der Niere, verursacht eine leichte Dilatation und führt zu einer milden Verplumpung der Nierenkelche.
- **Grad IV:** Der Reflux erreicht den Harnleiter und das Sammelsystem der Niere, führt zu einer deutlichen Dilatation und verursacht eine Verplumpung der Nierenkelche. Der Harnleiter zeigt eine gewisse Schlängelung.
- **Grad V:** Ein massiver Reflux führt zu einer starken Dilatation des Sammelsystems. Sämtliche Nierenkelche sind abgeflacht, die papillären Impressionen gehen verloren und ein intrarenaler Reflux kann auftreten. Es liegt eine erhebliche Dilatation und Schlängelung des Harnleiters vor.

Ein vesikoureteraler Reflux erhöht das Risiko für akute Pyelonephritis und Nierenvernarbung, wobei das Risiko mit dem Schweregrad ansteigt. Besonders bei hochgradigem VUR (Grad III oder höher) ist die Wahrscheinlichkeit für bleibende Nierenschäden signifikant erhöht. (42)

### **Funktionelle Störungen des Harntrakts:**

In bestimmten Fällen wie etwa bei Auftreten einer neurogenen Blasenfunktionsstörung oder eines dysfunktionalen Eliminationssyndroms, kann die Fähigkeit, die Blase vollständig zu entleeren, eingeschränkt sein. Dabei kommt es häufig zu Harnverhalt, Harnstau, Restharnbildung, gestörtem Harnfluss sowie einer fehlenden Reinigungsfunktion der Harnröhre. Diese Funktionsstörungen schaffen optimale Bedingungen für das Wachstum von Bakterien. (21, 43, 44) Ein dauerhaft erhöhter Blasendruck kann in einem sekundären vesikoureteralen Reflux resultieren und damit das Risiko einer Nierenschädigung erhöhen. (21)

### **Rückenmarkserkrankungen:**

Eine Vielzahl der Kinder, die an einer Spina bifida oder einer Rückenmarksverletzung leiden, sind von einer neurogenen Blasenfunktionsstörung betroffen, welche das Vorkommen einer Harnwegsinfektion begünstigen kann. Die intermittierende Katheterisierung, welche als geeignete Methode zur Blasenentleerung bei Kindern mit neurogener Blasenfunktionsstörung gilt, erhöht das Risiko dabei. (45, 46)

### **Sexuelle Aktivität:**

Sexuelle Aktivität gilt als bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Harnwegsinfektion bei jungen Frauen. Im Gegensatz dazu konnte bei jungen Männern kein ähnliches Risiko festgestellt werden. (2, 10) Zudem konnte nachgewiesen werden, dass uropathogene *E. coli* beim Geschlechtsverkehr häufiger übertragen werden als kommensale, also harmlose, *E. coli*-Stämme. (47) Faktoren wie kürzlicher Geschlechtsverkehr sowie die Anzahl der Sexualpartner tragen dabei erheblich zur Steigerung des Risikos bei. (48)

**Geschlecht:**

Ein prädisponierender Faktor für die Entstehung einer Harnwegsinfektion findet sich auch in der physiologischen Anatomie. Bei Mädchen ist die Urethra wesentlich kürzer, wodurch Pathogene leichter ascendieren können. Außerdem ist die weibliche Dammregion einer höheren bakteriellen Besiedelung ausgesetzt, da die Erreger besser an Vaginalzellen anhaften können, der vaginale pH-Wert höher und eine geringere Anzahl an zervikovaginalen Antikörpern vorhanden ist. (10, 49) Bei Jungen gilt die Vorhaut als mögliches Reservoir für eine bakterielle Besiedelung. (49)

**3.4. Pathogenese**

Der menschliche Harntrakt gilt mit Ausnahme des distalen Abschnittes der Harnröhre als steril. (2) Harnwegsinfektionen werden zumeist durch uropathogene Bakterien, welche aus dem Intestinaltrakt stammen, hervorgerufen. Diese Pathogene besitzen die Fähigkeit, das Perineum und das Präputium zu besiedeln, sich zügig im Urin zu vermehren, an den Uroepithelzellen anzuhaften und in die Harnwege zu ascendieren. (50)

Bei Neugeborenen erfolgt die Ausbreitung der Bakterien, welche zu einer Harnwegsinfektion führen, häufig hämatogen. Mit zunehmendem Alter gelangen die Erreger überwiegend über den äußeren Harntrakt in den Körper. Der primäre Ursprung dieser Keime ist der Darm, bei männlichen Patienten können die Bakterien auch aus dem Präputium stammen. (1) Aus diesem Grund erkranken zirkumzidierte Jungen in den ersten Lebensmonaten seltener an einer Harnwegsinfektion. (51)

Die periurethrale Region ist im ersten Lebensjahr physiologisch mit Enterobakterien besiedelt, wobei diese Besiedelung mit fortschreitendem Alter abnimmt. Bei Kindern, die anfällig für wiederkehrende Harnwegsinfektionen sind, bleibt jedoch häufig eine Persistenz dieser Pathogene bestehen. (1, 3)

### 3.4.1. Erregerspektrum

Grundsätzlich können alle Pathogene, die den Harntrakt besiedeln, eine Harnwegsinfektion verursachen. In der Regel sind jedoch intestinale Bakterien dafür verantwortlich – insbesondere uropathogene *Escherichia coli* (UPEC), welche in 80-90% aller Fälle als Ursache gelten. (1, 3, 10)

Neben *E. coli* können auch andere gramnegative Organismen wie *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* oder *Enterobacter* Auslöser sein. (51, 52) Grampositive Bakterien wie *Enterococcus* und *Streptococcus spp.* sind zwar weniger verbreitet, rücken aber als nosokomiale Keime mit steigender Resistenz zunehmend in den Fokus. (3)

In einer Studie von Edlin et al. konnten geschlechtsspezifische Unterschiede innerhalb der auslösenden Pathogene festgestellt werden. *E. coli* zeigt sich auch hier als häufigster Erreger, die Prävalenz unterscheidet sich jedoch zwischen den Geschlechtern und beträgt 83% bei Mädchen und 50% bei Jungen. Bei Buben konnten im Vergleich zu Mädchen vermehrt Bakterien wie *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella spp.* isoliert werden. (53)

Während des ersten Lebensjahres treten *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* und *Pseudomonas* vermehrt als Ursache auf im Vergleich zu den späteren Lebensphasen. (16, 51, 54) Weiters gilt *Streptococcus agalactiae* als bekannter Erreger für Harnwegsinfektionen bei Neugeborenen, während *Staphylococcus saprophyticus* insbesondere bei sexuell aktiven Mädchen nachgewiesen wird. (1, 55, 56)

Kinder mit Fehlbildungen des Harntrakts, funktionellen oder neurogenen Blasenfunktionsstörungen sowie geschwächtem Immunsystem sind häufiger von problematischen und multiresistenten Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* oder *Streptococcus agalactiae* betroffen. (1, 57, 58)

Die hämatogene Ausbreitung ist auf eine relativ geringe Anzahl von Erregern beschränkt und kann durch *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie nicht-typhoidale Salmonellen verursacht werden. (59-61) In seltenen Fällen kann eine Harnwegsinfektion durch Pilze wie *Candida spp.* oder Viren ausgelöst werden. (1)

### **3.4.2. Abwehrmechanismus**

Die wichtigste Maßnahme gegen das Eindringen von Erregern ist die vollständige Blasenentleerung. Bei Erkrankungen, die eine Bildung von Restharn zur Folge haben, können eindringende Pathogene nicht ausreichend ausgeschwemmt und abgetötet werden. (1)

Zusätzliche angeborene Abwehrmechanismen, die vor einer Infektion schützen können, umfassen die Bildung einer Schutzbarriere sowie die Produktion von Schleim durch die Urothelzellen, einen gerichteten Harnfluss, die Veränderung der Zusammensetzung des Urins sowie die Freisetzung antimikrobieller Peptide und Proteine. Diese Strukturen verhindern das Anhaften sowie das systemische Eindringen der Bakterien. (62)

Gelingt es den Keimen, die physikalische Barriere des Urothels zu überwinden, werden sie von Toll-like-Rezeptoren (TLR) registriert. (63) Diese sind in der Lage, pathogen-assoziierte molekulare Muster zu erkennen und in weiterer Folge unterschiedliche Signalwege zu aktivieren und die Immunantwort einzuleiten. TLR-4 spielt dabei eine besondere Rolle, da es Lipopolysaccharide an der Oberfläche von UPEC erkennt und eine Entzündungsreaktion auslöst. Durch die Aktivierung von TLR-4 wird eine Kaskade proinflammatorischer Reaktionen ausgelöst, die die Sekretion von Zytokinen und Chemokinen fördert. Außerdem bewirkt es die Rekrutierung von Leukozyten an die Infektionsstelle sowie die Produktion antimikrobieller Peptide. (62)

Im Harntrakt sind neben antimikrobiellen Peptiden, zu denen unter anderem Defensine, Heparin, Cathelicidin oder die Ribonuklease 7 gehören, weitere Proteine an der Abwehr beteiligt. Das Tamm-Horsfall-Protein, das von Epithelzellen der aufsteigenden Henle-Schleife sezerniert wird, verhindert die Anhaftung von Bakterien, erleichtert deren Ausschwemmung und aktiviert zudem dendritische Zellen. Lactoferrin und Lipocalin reduzieren die Eisenverfügbarkeit für Bakterien. (62, 64, 65)

### **3.4.3. Bakterielle Virulenzfaktoren**

Die Virulenzfaktoren von UPEC sind entscheidend für ihre Fähigkeit, Harnwegsinfektionen zu verursachen. Zu den wichtigsten Faktoren gehören Adhäsine wie Typ-I-Pili und P-Pili, die die Anheftung an Uroepithelzellen ermöglichen. Typ-I-Pili gelten als wesentliche Voraussetzung für die Besiedlung der unteren Harnwege sowie für das Eindringen und die Vermehrung der Bakterien, während Pap-Pili die Fähigkeit besitzen, eine Pyelonephritis oder Urosepsis zu verursachen. Flagellen (H-Antigene) ermöglichen die Motilität der Bakterien und ermöglichen so eine Bewegung gegen den Urinstrom. Lipopolysaccharide sind Bestandteile der äußeren Membran und tragen zur Krankheitsentstehung bei, indem sie das Immunsystem aktivieren, Entzündungen fördern und die Bakterien vor der Abwehr des Körpers schützen. Zudem produzieren UPEC Toxine wie  $\alpha$ -Hämolyysin und den Cytotoxic Necrotizing Factor-1, die Wirtszellen schädigen und Entzündungsreaktionen auslösen. Die Fähigkeit zur Eisenaufnahme durch Siderophore wie Aerobactin und Enterobactin ist ebenfalls ein bedeutender Virulenzmechanismus, da Eisen essenziell für das bakterielle Wachstum ist. Darüber hinaus tragen Kapselpolysaccharide zum Schutz vor der Immunabwehr bei. Die Biofilmbildung ermöglicht eine Persistenz im Harntrakt sowie eine erhöhte Resistenz gegenüber Antibiotika. (8, 66)

Bei einer asymptomatischen Bakteriurie hingegen vermehren sich die Bakterien zwar in den Harnwegen, lösen jedoch keine entzündliche Immunreaktion aus. Diese

Bakterien schützen sogar vor einer Infektion, indem sie die Anheftung uropathogener Bakterien an die Uroepithelzellen verhindern. (13)

### **3.5. Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild von Kindern mit Harnwegsinfektionen ist oft sehr heterogen. Es kommt dabei nicht zwangsläufig zu den Anzeichen und Symptomen, die bei Erwachsenen charakteristisch zu beobachten sind. Die Beschwerden können teilweise irreführend sein, wodurch viele Harnwegsinfektionen erst spät oder gar nicht diagnostiziert werden. (10) Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass die Symptomatik je nach Alter und Lokalisation der Infektion stark variiert. (50)

Neugeborene präsentieren sich oft mit unspezifischen Symptomen, wie reduziertem Allgemeinzustand, Trinkschwäche, unzureichender Gewichtszunahme, Berührungsempfindlichkeit, Reizbarkeit, Lethargie, Durchfall, Erbrechen oder Unterkühlung. Die Infektion kann aber auch mit weniger akuten Beschwerden, wie Nahrungsverweigerung, gelegentlichem Erbrechen, Blässe oder Gelbsucht einhergehen. (3, 67) Aufgrund dessen empfiehlt die American Academy of Pediatrics in ihren Leitlinien, Neugeborene mit erhöhten direkten und indirekten Bilirubinwerten, auf das Vorliegen einer Harnwegsinfektion zu untersuchen. (31) Bei einigen Säuglingen kann Ikterus das erste klinische Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein, wobei die Hyperbilirubinämie dabei meist mit einer Cholestase assoziiert ist. (68)

In dieser Altersgruppe besteht ein erhöhtes Risiko für eine Bakteriämie, was auf eine hämatogene Ausbreitung der Bakterien zurückzuführen ist. Die Sterblichkeitsrate bei Kindern mit Sepsis ist dabei erhöht. Viele dieser Todesfälle sind auf die Ausbreitung der Infektion auf andere Organe, wie beispielsweise das Gehirn, zurückzuführen, was zu Komplikationen wie Meningitis führen kann. (69, 70)

Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zwei Jahren tritt Fieber als hauptsächliches und oft einziges Symptom einer Infektion auf. Häufig präsentieren sich diese Kinder in Verbindung mit unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen oder unzureichender Gewichtszunahme. In vereinzelt Fällen kommt es zu spezifischen Beschwerden wie Dysurie oder übelriechendem Harn. Bei Auftreten von Fieber mit unklarem Fokus sollte innerhalb von 24 Stunden eine Harndiagnostik durchgeführt werden. (5, 10, 61, 71)

Mit zunehmendem Alter können Kinder in der Regel ihre Beschwerden besser verbalisieren. Aus diesem Grund können spezifische Symptome eines Harnwegsinfekts eher identifiziert werden. Im Alter zwischen zwei und fünf Jahren gelten Fieber und Bauchschmerzen dabei als häufigste Symptome. Danach kommt es vermehrt zum Auftreten charakteristischer Beschwerden wie schmerzhaftem und häufigem Harnlassen, Schmerzen im suprapubischen Bereich sowie in den Flanken und Inkontinenz. (10, 72)

Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind Symptome wie häufiges und schmerzhaftes Wasserlassen mit oft unüblich geringen Harnmengen, trüber Harn, Hämaturie, Unterbauchschmerzen oder erneutes Einnässen nach erreichter Kontinenz hinweisend auf eine Blasenentzündung. Beim Auftreten einer Pyelonephritis klagen die Kinder oft über Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und Schmerzen im Bereich der Flanken. Bei Jugendlichen müssen sexuell übertragbare Infektionen als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. (8, 73)

In der folgenden Tabelle werden die klinischen Symptome einer Harnwegsinfektion in Abhängigkeit vom Alter und der Ausprägung dargestellt:

<b>Neugeborene, Säuglinge</b>	<b>Ältere Säuglinge</b>	<b>Kleinkinder, Kinder</b>
Urosepsis: - Reizbarkeit - Lethargie - Berührungsempfindlichkeit - Gewichtsabnahme - Trinkunlust - Tachykardie, Tachypnoe - Hypotension - Graues Hautkolorit - Temperaturinstabilität - Apnoe - Metabolische Azidose	Pyelonephritis: - Fieber >38,5°C - Bauchschmerzen - Emesis - Diarrhoe - Reizbarkeit - Lethargie	Zystitis: - Häufiges Harnlassen - Schmerzhaftes Harnlassen - Dranginkontinenz - Einnässen - Suprapubische Schmerzen  Pyelonephritis: - Fieber >38,5°C - Schüttelfrost - Nausea, Emesis - Flankenschmerz - Kostovertebraler Schmerz

**Tabelle 2:** Klinische Anzeichen einer Harnwegsinfektion in den unterschiedlichen Altersgruppen (1, 67)

### 3.5.1. Komplikationen und Spätfolgen

Akute Harnwegsinfektionen können zu schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenschädigung, Bakteriämie, Urosepsis und in seltenen Fällen sogar zum Tod führen. (2) Bei jungen Säuglingen besteht zudem das Risiko einer Sepsis oder Meningitis, während eine abszedierende Pyelonephritis insbesondere bei verspäteter oder unzureichender Therapie auftreten kann. (7) Bei jungen Kindern mit Pyelonephritis kann hohes Fieber zu Fieberkrämpfen führen. (74)

Eine bedeutende Komplikation einer Harnwegsinfektion ist die Nierenvernarbung, die mit einem Verlust von Nierenparenchym einhergeht. Langfristig kann dies zu Hypertonie, Proteinurie, Steinbildung, einer eingeschränkten Nierenfunktion und im

schlimmsten Fall zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. (7, 27) Bei 15% der untersuchten Kinder zeigten sich in der DMSA-Szintigrafie Hinweise auf eine Nierenvernarbung. (75)

Shaikh et al. nennen unterschiedliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Nierenvernarbung. Dazu zählen rezidivierende fieberhafte Harnwegsinfektionen, eine verzögerte Behandlung einer akuten Infektion, obstruktive Fehlbildungen des Harntrakts, Blasen- und Darmfunktionsstörungen sowie ein vesikoureteraler Reflux. (27)

Als besonders gefährdet gelten Kinder, bei denen gleichzeitig hohes Fieber ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) und eine Infektion mit einem anderen Erreger als *E. coli* besteht oder ein auffälliger sonographischer Befund vorliegt. Sie bilden dabei eine Hochrisikogruppe mit einem Vernarbungsrisiko von 30,7%. Weitere Faktoren, die die Vernarbung begünstigen können, sind das Vorliegen eines vesikoureteralen Refluxes sowie erhöhte Entzündungsparameter (CRP  $>40$  mg/L). (27, 76)

Harnwegsinfektionen verursachen nicht nur körperliche Beschwerden bei Kindern, sondern können auch zu erheblichen psychischen Belastungen für die betroffenen Kinder und ihre Eltern führen. Wiederkehrende Harnwegsinfektionen oder bleibende Nierenschädigungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen und führen außerdem häufig zu Fehlzeiten in Schule und Beruf. Zudem stellen sie einen Risikofaktor für wiederkehrende Bauchschmerzen im Kindesalter dar. (2, 77, 78)

### **3.6. Rezidivierende Harnwegsinfektionen**

Rezidivierende Harnwegsinfektionen liegen vor, wenn innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten mindestens zwei Episoden oder innerhalb des letzten Jahres drei oder mehr Episoden aufgetreten sind. (13) In den ersten drei Monaten nach einer Infektion ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives dabei am größten. (8)

Autore et al. beschreiben angeborene Anomalien des Harntrakts wie vesikoureteralen Reflux oder Harnröhrenklappen, Blasenentleerungsstörungen und Blasen-Darm-Funktionsstörungen, eine neurogene Blase, chronische Obstipation, das weibliche Geschlecht sowie eine unzureichende Toilettenhygiene als Risikofaktoren für rezidivierende Harnwegsinfektionen. (79)

Da rezidivierende Harnwegsinfektionen das Risiko von Nierenvernarbungen erhöhen, ist es besonders wichtig, potentielle Risikofaktoren wiederkehrender Infektionen möglichst frühzeitig zu identifizieren und gezielt zu behandeln, um Komplikationen und Langzeitfolgen zu minimieren. (80)

### **3.7. Diagnostik**

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion basiert auf drei Hauptkriterien: klinische Symptome einer Infektion, den Nachweis einer Entzündungsreaktion wie Leukozyturie oder Immunreaktion sowie den gesicherten Bakteriennachweis in der Urinkultur. (8)

Die Diagnostik von Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter stellt eine besondere Herausforderung dar, da die Symptome in Abhängigkeit vom Alter der Kinder variieren können und oft unspezifisch sind. (49)

Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind klassische Symptome wie Fieber, Reizbarkeit oder Erbrechen wenig richtungsweisend und können auch auf andere Erkrankungen hindeuten. Um schwerwiegende Komplikationen wie Pyelonephritis, Nierenparenchymschäden oder die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zu vermeiden, ist eine möglichst frühzeitige und genaue Diagnose von besonderer Bedeutung. (81)

Die Diagnostik einer Harnwegsinfektion basiert auf einer gründlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer Urinanalyse, gegebenenfalls einer Blutuntersuchung sowie einer Bildgebung. (3)

### **3.7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

Bei der Anamnese sollten sowohl die aktuellen Symptome als auch deren Dauer und Verlauf erfragt werden. Außerdem sollten Fragen über die Trinkgewohnheiten, sowie das Miktionsverhalten und den Stuhlgang, einschließlich möglicher Hinweise auf Verstopfung, gestellt werden. Es sollte ein Augenmerk auf frühere Harnwegsinfektionen, inklusive der Anzahl der Infektionen, des Alters bei der ersten Episode und der Unterscheidung zwischen fieberhaften und nicht fieberhaften Infektionen, gelegt werden. Mögliche dokumentierte Fehlbildungen des Harntrakts, die normalerweise durch prä- oder postnatale Bildgebung festgestellt werden, frühere Operationen sowie eine familiäre Vorbelastung durch Harnwegsinfektionen sind ebenfalls wesentliche Aspekte, die die Anamnese beinhalten sollten. (5, 11, 21, 82) Um weitere mögliche Ursachen oder Risikofaktoren zu identifizieren, sollte bei Jugendlichen eine Sexualanamnese erhoben werden. (11)

Bei allen Kindern sollte eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um nach Befunden, die hinweisend für eine Harnwegsinfektion sein können, zu suchen. Bei der Untersuchung des Abdomens sollte dabei auf tastbare Resistenzen, Stuhlansammlungen, eine gefüllte Blase sowie Druckdolenz geachtet werden. Eine sorgfältige Untersuchung des Genitalbereiches sollte vorgenommen werden, um mögliche Anomalien oder Erkrankungen ausschließen zu können. Dazu zählen beispielsweise Verengungen der Harnröhrenöffnung, eine Phimose, eine Labialadhäsion oder eine Vulvovaginitis. (5, 83)

Zusätzlich sollte auf Nierenklopfeschmerz und schmerzhafte Flanken geachtet werden, welche auf eine Pyelonephritis hindeuten können. Die Inspektion und Palpation der Wirbelsäule dient dazu, eine neurogene Blasenstörung als mögliche Ursache der Harnwegsinfektion zu identifizieren. Sichtbare Hautveränderungen, wie sakrale Grübchen, Behaarung oder Pigmentflecken sind dafür hinweisend. (70, 83) Außerdem beinhaltet die körperliche Untersuchung das Messen des Gewichts sowie der Temperatur. (12)

### **3.7.2. Urindiagnostik**

Besteht aufgrund anamnestischer und klinischer Hinweise der Verdacht einer Harnwegsinfektion, sollte in der Regel eine Urindiagnostik durchgeführt werden. Dies ist vor allem von Bedeutung, wenn eine antibiotische Therapie eingeleitet werden soll. (5)

Bei Säuglingen stellt jedes Fieber in den ersten drei Monaten eine Indikation zur weiteren Urindiagnostik dar, da sich Harnwegsinfekte in diesem Alter meist lediglich durch Fieber ohne spezifische Symptome äußern. Weiters sollte bei Fieber unklarer Ätiologie, unabhängig vom Alter des Kindes, zum Ausschluss eines Infektes eine Untersuchung des Harns erfolgen. (5, 84, 85)

Eine Reduktion des Allgemeinzustandes sowie Gedeihstörungen beim Säugling gelten ebenso als Indikation. Zudem können Miktionsstörungen, Pollakisurie, Drangsymptomatik, neu auftretende Inkontinenz sowie Makrohämaturie eine Urindiagnostik erforderlich machen. (5, 86)

#### **3.7.2.1. Techniken der Uringewinnung**

Es gibt unterschiedliche Methoden, die bei der Uringewinnung ihre Anwendung finden können. Bei Säuglingen und Kindern ohne vorhandener Blasenkontrolle kann prinzipiell zwischen vier verschiedenen Methoden zur Uringewinnung entschieden werden. Dabei muss zwischen nicht-invasiven und invasiven Möglichkeiten differenziert werden. Zu den nicht-invasiven Methoden gehören Clean-Catch und Beutelurin, während zu den invasiven die Einmalkatheterisierung sowie die suprapubische Blasenpunktion zählen. Die Auswahl der geeigneten Vorgehensweise ist dabei abhängig von unterschiedlichen Aspekten und erfolgt individuell. (4, 87)

### ***Mittelstrahlurin***

Bei Kindern mit vorhandener Blasenkontrolle ist die Entnahme von Mittelstrahlurin die bevorzugte Methode der Wahl. Dazu wird im Vorfeld das Genital und das Perineum sorgfältig mit Leitungswasser und Seife gereinigt, um einer möglichen Verunreinigung entgegenzuwirken. (1, 88)

Damit sich die Erreger, welche sich in der Blase befinden, ausreichend vermehren können, sollte das Intervall zwischen letzter Blasenentleerung und Uringewinnung möglichst lange sein. Infolgedessen kann die bakterielle Umwandlung von Nitrat aus der Nahrung zu Nitrit stattfinden, welches im Streifentest als Indikator für das Wachstum nitritbildender Erreger dient. (5, 6)

### ***Beutelurin***

Bei Säuglingen und Kleinkindern gilt der Beutelurin als geeignete nicht-invasive Methode zur Uringewinnung. Dazu wird nach Inspektion und gründlicher Reinigung des Genitalbereiches ein selbstklebender Urinbeutel angebracht. Der Beutel kann dabei entweder in die Windel eingelegt oder durch einen Schlitz in der Windel sichtbar platziert werden. Nach erfolgter Miktion muss der Beutel unmittelbar entfernt und die Probe möglichst schnell verarbeitet werden. Ist dies nicht möglich, empfiehlt es sich, die Probe im Kühlschrank zu lagern, um bakterielles Wachstum und chemische Veränderungen zu minimieren. (87, 89)

Als mögliche Einschränkungen dieser Methode gelten Verrutschen oder Auslaufen sowie Schmerzen und Hautirritationen bei Entfernung des Beutels. (87) Einen wesentlichen Nachteil des Beutelurins stellt jedoch die hohe Kontaminationsrate dar. Eine systematische Übersichtsarbeit von Ochoa Sangrador und Pascual Terrazas aus dem Jahr 2016 ergab dabei eine durchschnittliche Kontaminationsrate von 46,6% und eine Rate falsch-positiver Ergebnisse von 61,1%. Als Ursache dafür gilt die unmittelbare Nähe zur perinealen Region und die damit verbundene Verunreinigung durch dort vorkommende Bakterien. (90)

Aufgrund der hohen Kontaminationsraten wird von unterschiedlichen Leitlinien empfohlen, Urin aus dem Beutel nicht für Urinkulturen zu verwenden. Bei orientierenden Untersuchungen wie Urinteststreifen können sie jedoch hilfreich sein, um das Bestehen einer Harnwegsinfektion auszuschließen. Bei positiven Ergebnissen sollte eine zweite Probe durch eine zuverlässigere Methode wie die Katheterisierung oder suprapubische Blasenpunktion entnommen werden, um in weiterer Folge eine Urinkultur anlegen zu können. (5, 31, 84, 87)

### ***Clean-Catch***

Die Clean-Catch-Methode wird von einigen Leitlinien, einschließlich der britischen NICE-Guidelines, als Methode der Wahl empfohlen. (91) Dazu wird die Windel entfernt, die Genitalregion gründlich gesäubert und das Kind von einem Elternteil oder einer Pflegeperson mit entblößtem Geschlechtsteil gehalten. Nun wird eine spontane Miktion abgewartet und der Urin in weiterer Folge mit einem sterilen Gefäß aufgefangen. (4, 87)

Im Vergleich zu den anderen nicht-invasiven Methoden weist Clean-Catch mit 26% die geringste Kontaminationsrate auf. (92) Um die Verunreinigung möglichst gering zu halten, muss darauf geachtet werden, dass das Gefäß innen nicht berührt wird und kein Kontakt zur Haut des Kindes entsteht. (87)

Die Methode ist nicht in allen Fällen erfolgreich und kann mitunter sehr zeitaufwendig sein. Eine Studie aus dem Jahr 2012 von Tosif et al. ergab, dass die mittlere Zeit für einen Versuch in der Notaufnahme 30 Minuten beträgt. Die Erfolgsrate liegt dabei bei 64%. Weiters konnte man feststellen, dass die meisten erfolgreichen Versuche innerhalb einer Stunde passieren, danach sinkt die Wahrscheinlichkeit erheblich. (87, 92)

Nicht-invasive Methoden der Uringewinnung basieren auf der spontanen Miktion der Kinder. (93) Um die Erfolgsrate zu steigern, können verschiedene Maßnahmen unterstützend eingesetzt werden. Dazu zählen eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr zur

Förderung der Urinproduktion sowie Stimulationstechniken, die den Miktionsreflex induzieren. (87)

Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen ist die zentrale Hemmung der spinalen Reflexbögen noch nicht vollständig entwickelt. Dadurch kann die Entleerung der Blase angeregt werden, indem das Kind unter den Achseln gehalten wird, während die Beine baumeln und anschließend sanfte Klopfbewegungen im suprapubischen Bereich mit einer Frequenz von etwa 100 pro Minute für etwa 30 Sekunden durchgeführt werden. Als nächster Schritt folgt eine kreisförmige Massage im lumbosakralen Bereich für weitere 30 Sekunden. Die beiden Manöver werden so lange abwechselnd durchgeführt, bis die Miktion eintritt und eine Probe entnommen werden kann. (94)

Das Einsetzen dieser Methode führte bei Neugeborenen unter sieben Tagen bei 90% der Kinder innerhalb von fünf Minuten zur Blasenentleerung. (95) Der Erfolg dieser Technik nimmt, wie andere Neugeborenenreflexe, mit dem Alter ab. (93)

Um eine weitere Methode zur Stimulation der Blasenentleerung handelt es sich bei der sogenannten Quick-Wee-Methode. Hierbei wird der suprapubische Bereich mit einem in Kochsalzlösung getränkten Tupfer sanft und in kreisförmigen Bewegungen massiert. Die Kochsalzlösung kann hierbei entweder in Raumtemperatur oder in gekühlter Form (etwa 2,8°C) verwendet werden. Die Urinprobe wird in einem sterilen Behälter aufgefangen, wobei die erste Urinportion möglichst verworfen werden sollte, um die Qualität zu verbessern. In einer randomisierten Studie mit Säuglingen im Alter von ein bis zwölf Monaten entleerten 31% der Kinder mithilfe der Quick-Wee-Methode ihre Blase innerhalb von fünf Minuten, während dies bei der herkömmlichen Methode nur in 12% der Fälle gelang. (87, 96)

### ***Einmalkatheterismus***

Die Entnahme von Urin mittels eines transurethralen Einmalkatheters eignet sich vor allem für weibliche Säuglinge und Kleinkinder aufgrund einfacher Durchführung

bei kürzerer Harnröhre. Sie stellt dabei eine geeignete Alternative zur suprapubischen Blasenpunktion dar. (3, 5, 97) Im Vorfeld ist eine gründliche Reinigung mit einem Schleimhautantiseptikum oder sterilem Wasser notwendig. (98) Bei Säuglingen kann zur Uringewinnung ein 6-Charrière Katheter, bei Früh- oder Neugeborenen eine dünne 4-Charrière Magensonde, verwendet werden. (5)

Bei dieser Methode kann es ebenfalls zur Kontamination durch urethrale Keime kommen. Um die Verunreinigung so gering wie möglich zu halten, sollten die ersten Tropfen Urin verworfen und bei missglückten Versuchen ein neuer steriler Katheter verwendet werden. (99) Die Kontaminationsrate ist vergleichsweise gering und beläuft sich auf 12%. (92)

Der Erfolg ist abhängig von der Erfahrung der durchführenden Person und dem Einsatz von Hilfsmitteln wie Ultraschall. (87, 100) Eine Studie von Witt et al. aus dem Jahr 2005 zeigt eine Erfolgsrate von 68% bei konventioneller Katheterisierung, während mit dem Einsatz von volumetrischem Blasenultraschall eine Erfolgsrate von 94% erreicht werden konnte. (100)

Die Katheterisierung kann für das Kind unangenehm sein und sowohl beim Kind als auch bei den Eltern emotionalen Stress auslösen. Zudem besteht das Risiko einer Verletzung der Harnröhre, die zu Dysurie und Hämaturie führen kann, sowie die Gefahr einer Infektion der Blase durch das Einbringen von Keimen. (49, 101)

### ***Suprapubische Blasenpunktion***

Die suprapubische Blasenpunktion wird bei Säuglingen und Kindern bis etwa zwei Jahren angewendet, um sterilen Urin zu gewinnen. Die Methode ist besonders geeignet, wenn bei der transurethralen Uringewinnung ein erhöhtes Risiko für Kontamination besteht, beispielsweise bei Phimose, Vulvovaginitis, ausgeprägter Labiencynechie oder anogenitaler Dermatitis. (31) Die Blasenpunktion ist eine zuverlässige Methode, um eine möglichst kontaminationsfreie Urinprobe bei kritisch erkrankten Kindern zu gewinnen. (67) Bei männlichen Patienten wird die

suprapubische Blasenpunktion häufig der Katheterisierung vorgezogen, um das Risiko einer Kontamination zu minimieren. (5, 102)

Hierbei ist es besonders wichtig, dass die Blase ausreichend gefüllt ist. Um die Urinmenge zu steigern, kann das Kind dazu im Vorfeld gefüttert werden. Zur Vorbeugung von Schmerzen sollte etwa eine Stunde vor Punktion das Lokalanästhetikum Lidocain appliziert werden. Bevor die Punktion durchgeführt werden kann, muss eine gründliche Desinfektion der Haut erfolgen. (97) Im Anschluss wird etwa einen Zentimeter oberhalb der Symphyse in der Mittellinie senkrecht zur Hautoberfläche eingestochen. Dies erfolgt mittels 20-Gauge Kanüle und aufgesetzter Spritze. (5) Um eine schmerzhaft Manipulation des Periosts sowie eine unabsichtliche Punktion des Blasenhalses zu verhindern, kann die Punktion in einem Winkel von etwa 20° zur Senkrechten nach kranial erfolgen. (97)

Der Erfolg dieser Methode ist sowohl von der Erfahrung der durchführenden Person als auch von einer ausreichenden Blasenfüllung abhängig. (87) Die Erfolgswahrscheinlichkeit steigt deutlich, wenn das Füllungsvolumen der Blase vorab mittels Sonographie abgeschätzt wird. Dadurch lässt sich die Wahrscheinlichkeit, ausreichende Urinproben bei Neugeborenen und Säuglingen zu gewinnen, auf fast 98% steigern. (103)

Es sollte stets in unmittelbarer Nähe ein steriles Gefäß bereitgehalten werden, falls es während der Vorbereitung zur Blasenpunktion zu einer spontanen Miktion kommt. So kann Clean-Catch-Urin gewonnen und alternativ genutzt werden. (87)

In einer Fallkontrollstudie von Božičnik et al. wurden die Erfolgsquoten einer Blasenpunktion unter Ultraschallkontrolle mit jenen ohne vorherige Kontrolle der Blasenfüllung verglichen. Dazu wurden jeweils 50 Säuglinge unter vier Monaten untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass der Anteil an erfolgreichen Punktionen bei Verwendung von Ultraschall 92,3 % betrug, während er bei der Methode ohne vorheriger Ultraschallkontrolle lediglich 30,8 % erreichte. (103)

Die Kontaminationsrate ist bei dieser Methode besonders gering und beträgt lediglich 1%. (92) Bei der suprapubischen Blasenpunktion kann es häufiger zu einer Hämaturie sowie zu einer Bildung von Hämatomen kommen, schwerwiegende Komplikationen wie etwa eine Perforation benachbarter Organe treten hingegen nur sehr selten auf. In Fallberichten wurden außerdem suprapubische Abszessbildung, Hämoperitoneum sowie anaerobe Bakteriämien beschrieben. (87)

Invasive Methoden, wie die suprapubische Blasenpunktion oder die Katheterisierung, sind zur Uringewinnung zwar diagnostisch vorteilhaft, jedoch mit Belastungen für das Kind und die Familie verbunden. Die Entscheidung für eine Methode sollte auf einer Abwägung zwischen diagnostischer Notwendigkeit, Praktikabilität und den Belastungen für die Betroffenen basieren. (67, 87)

### **3.7.2.2. Urindiagnostische Verfahren**

Um eine Harnwegsinfektion eindeutig bestätigen zu können, sind sowohl eine Urinanalyse als auch eine Urinkultur erforderlich. Der Urinteststreifen oder die Urinmikroskopie alleine sind dazu nicht ausreichend. (84)

#### ***Urinstreifentest***

Nach erfolgreicher Probenentnahme kann diese mithilfe eines Urinstreifentests untersucht werden und/oder zur mikroskopischen Analyse und Kulturanlage ins Labor gesendet werden. (93)

Urinstreifentests sind kostengünstig, unkompliziert in der Anwendung und nahezu überall verfügbar, ohne dass eine besondere technische Ausrüstung benötigt wird. (49, 104) Der bedeutendste Vorteil liegt jedoch darin, dass der Test innerhalb weniger Minuten Informationen für die weitere klinische Entscheidungsfindung bietet. (93)

Da die Ergebnisse einer Urinkultur erst nach mehreren Stunden bis Tagen verfügbar sind, stellt der Urinstreifentest eine schnelle Alternative dar, um diese verlässlich vorherzusagen und eine frühzeitige Therapieeinleitung zu ermöglichen. (82, 105, 106) Der Urinstreifentest wird vorrangig zum Nachweis von Leukozytenesterase und Nitrit eingesetzt. (1)

Leukozytenesterase kann im Urin nachgewiesen werden, wenn weiße Blutkörperchen abgebaut oder lysiert werden. Das Enzym, das aus den Granulozyten freigesetzt wird, stellt einen Marker für die Anwesenheit von Leukozyten im Urin dar, was auf eine Entzündung oder Infektion hinweisen kann. (107) Der Test kann bei Erkrankungen wie einer Gastroenteritis, Appendizitis, dem Kawasaki-Syndrom oder im Rahmen eines Nierensteines falsch positiv ausfallen, da auch hier entzündliche Prozesse vorliegen können. Erfolgt die Gewinnung von Urin in einem sehr frühen Krankheitsstadium oder liegt eine supprimierte Immunantwort vor, kann das Ergebnis falsch negativ ausfallen. (73)

Nitrit wird als Nebenprodukt des Nitratstoffwechsels von bestimmten uropathogenen Bakterien gebildet. Diese Bakterien - insbesondere gramnegative Erreger wie *Escherichia coli* - besitzen Enzyme, die Nitrat aus der Nahrung zu Nitrit umwandeln. (108) Diese Umwandlung benötigt in etwa vier Stunden - häufiges Wasserlassen, wie es bei Säuglingen der Fall ist, verkürzt dadurch die erforderliche Zeit erheblich. (73) Falsch negative Ergebnisse können daher auftreten, wenn der Urin zu kurz in der Blase verweilt, der Harn zu stark verdünnt ist oder die Infektion durch Bakterien verursacht wird, die nicht in der Lage sind, Nitrit zu bilden. Der Test besitzt zwar eine hohe Spezifität in allen Altersgruppen, jedoch keine hohe Sensitivität, wodurch er insbesondere bei jungen Kindern, die häufig miktieren, keine hohe Aussagekraft hat und sich nicht zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion eignet. (31, 73)

Ein positiver Nitrittest besitzt bei Mädchen jenseits des Kleinkindalters eine Spezifität von über 98 % für eine Bakteriurie. Wird gleichzeitig eine Leukozyturie

nachgewiesen, steigt der prädiktive Wert für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion erheblich. (5, 109)

Eine Harnwegsinfektion kann höchstwahrscheinlich ausgeschlossen werden, wenn der Teststreifen sowohl für Leukozytenesterase als auch für Nitrit negativ ist oder die mikroskopische Untersuchung weder eine Pyurie noch eine Bakteriurie nachweist. (70)

### **Urinmikroskopie**

Die Mikroskopie des frischen Nativharns in einer Zählkammer wie beispielsweise der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer oder der Neubauer-Zählkammer eignet sich besonders für die Beurteilung einer Pyurie. (6) In den amerikanischen Guidelines wird der Grenzwert für das Vorliegen einer Pyurie bei  $\geq 10$  weißen Blutkörperchen (WBC)/ $\text{mm}^3$  oder  $\geq 5$  WBC pro High-Power-Field (HPF) angenommen. (31) Bei der Beurteilung des Urins gilt es zu beachten, dass die Leukozytenzahl pro Volumeneinheit durch Schwankungen des Harnzeitvolumens beeinflusst wird. (6)

Bei Mädchen gilt eine Leukozytenzahl bis  $20/\mu\text{l}$  als normwertig, während Werte zwischen  $20$  und  $50/\text{mm}^3$  als verdächtig und Werte  $>50/\mu\text{l}$  als sicher pathologisch bezeichnet werden. Bei Jungen über drei Jahren wird hingegen das Vorkommen von  $>10$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  im Mittelstrahlurin bereits als pathologisch angesehen. (6) Eine Leukozyturie erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion, allerdings weist es als isolierter Befund eine relativ niedrige Spezifität auf. Gleichermaßen schließt die Abwesenheit einer Leukozyturie das Vorliegen einer Harnwegsinfektion nicht aus. (6)

Im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung lassen sich zelluläre Bestandteile wie Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien nachweisen. Leukozytenzylinder werden durch die Analyse eines Urinsediments am zuverlässigsten detektiert. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Bakteriurie gilt dieser Befund als pathognomonisch für eine Pyelonephritis. (5)

## **Urinkultur**

Die Urinkultur gilt als Goldstandard für die Diagnose einer Harnwegsinfektion. Eine Urinkultur sollte aus einer Probe gewonnen werden, die durch Clean-Catch, Katheterisierung oder suprapubische Blasenpunktion gesammelt wurde. (83) Außerdem gilt es zu beachten, dass die Urinentnahme stets vor Antibiotikagabe erfolgen soll, da es sonst zu falschen Ergebnissen kommen kann. (11, 83)

Eine Urinkultur ist bei Säuglingen unter 90 Tagen erforderlich, wenn der Verdacht auf eine Harnwegsinfektion besteht oder wenn unklares Fieber ohne erkennbare Ursache vorliegt. Bei Kindern, die älter als 90 Tage sind, ist sie bei klinischen Anzeichen einer akuten Pyelonephritis sowie bei pathologischem Urinstreifentest oder mikroskopischem Nachweis einer Pyurie indiziert. Auch Kinder mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand oder mit Verdacht auf eine systemische bakterielle Infektion sollten entsprechend untersucht werden. Darüber hinaus ist eine Urinkultur bei Kindern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen oder bekannten urogenitalen und nephrologischen Vorerkrankungen, wie CAKUT oder hochgradigem vesikoureteralen Reflux notwendig. (84)

Die Auswertung einer Urinkultur benötigt jedoch eine gewisse Zeit. So können erste Hinweise für bakterielles Wachstum frühestens nach 18 Stunden beobachtet werden. Üblicherweise wird dabei ein Eintauchagar (Uricult) verwendet, welcher für 24 Stunden bebrütet wird und eine erste Einschätzung des Keimwachstums ermöglicht. (1) Das endgültige Ergebnis inklusive Antibiotikasensitivität liegt in der Regel etwa nach 48 bis 72 Stunden vor. (82, 106)

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion erfordert den Nachweis einer signifikanten Anzahl koloniebildender Einheiten (KBE) eines einzelnen Uropathogens in einer korrekt gewonnenen Urinprobe. (110) Die Angaben von Grenzwerten für den Keimnachweis in Urinkulturen variieren in der Literatur und richten sich nach der Art der Urinabnahme sowie den Empfehlungen der unterschiedlichen Leitlinien.

Bei der Uringewinnung durch Einmalkatheterisierung sprechen Keimzahlen ab  $10^4$ /ml und bei Spontanurin Keimzahlen ab  $10^5$ /ml für eine Harnwegsinfektion. Im Gegensatz dazu wird bei einer suprapubischen Blasenpunktion jegliches Bakterienwachstum als pathologisch gewertet. (1)

Die American Academy of Pediatrics definiert hingegen eine positive Urinkultur als Nachweis eines einzelnen Uropathogens mit einer Konzentration von über 50.000 KBE/ml in einer Urinprobe, die durch suprapubische Blasenpunktion oder Einmalkatheterisierung gewonnen wird. Bei Urinproben, die mittels Clean-Catch gewonnen werden, gilt eine Keimzahl von über 100.000 KBE/ml als pathologisch. (31)

Die folgende Tabelle zeigt die Grenzwerte, welche für eine positive Urinkultur in Abhängigkeit von der Entnahmetechnik in den jeweiligen Leitlinien festgelegt sind:

<b>Leitlinie</b>	<b>Mittelstrahl</b>	<b>Clean-Catch</b>	<b>Blasen katheter</b>	<b>Suprapubische Blasenpunktion</b>
AAP-Guideline, 2011/2016	Keine Angabe	Keine Angabe	$\geq 5 \times 10^4$ KBE/ml	$\geq 5 \times 10^4$ KBE/ml
EAU/ESPU Guidelines, 2021	$\geq 10^3$ - $10^4$ KBE/ml	$\geq 10^3$ - $10^4$ KBE/ml	$\geq 10^3$ - $10^4$ KBE/ml	Jedes Wachstum
Italienische Gesellschaft für Nephrologie, 2020	Keine Angabe	$\geq 5 \times 10^4$ KBE/ml	$\geq 10^4$ KBE/ml	$\geq 10^4$ KBE/ml
NICE-Guideline, 2007	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
Schweizer Konsensus Empfehlungen, 2020	$\geq 10^5$ KBE/ml	Keine Angabe	$\geq 10^4$ KBE/ml Kinder <3 Monate: $> 10^3$ - $10^4$ KBE/ml	Jedes Wachstum

**Tabelle 3:** Grenzwerte für positive Urinkulturen in den unterschiedlichen Leitlinien (31, 84, 91, 111, 112)

Aktuelle Studien zeigen, dass die Wahl des Grenzwertes erheblichen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit hat. Shaikh et al. legen daher nahe, die bestehenden Cut-off-Werte zu überarbeiten und anzupassen. Die von ihnen durchgeführte Studie, in der die 16S rRNA-Gen-Amplicon-Sequenzierung zur Anwendung kam, ergab, dass ein Grenzwert von 10.000 KBE/ml eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 99% ermöglicht. (113)

Urinkulturen sollten als kontaminiert angesehen werden, wenn mehr als ein Organismus, eine niedrige Anzahl an Keimen oder ein typischer Hautorganismus vorkommen. (114)

### **3.7.3. Blutuntersuchung**

Blutuntersuchungen werden bei Kindern mit einer Harnwegsinfektion nicht routinemäßig durchgeführt, können jedoch Hinweise auf eine Beteiligung des Nierenparenchyms liefern. (5, 31) Mithilfe von Differentialblutbild, C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin-6 sowie Procalcitonin kann dies mit steigender Sensitivität und Spezifität geschehen. (5) Bei Kindern mit fieberhaftem Harnwegsinfekt sollten sowohl Blutbild als auch Serumelektrolyte abgenommen werden. (11)

Bei schwerwiegender Erkrankung, hämodynamischer Instabilität oder Anzeichen einer Sepsis sowie bei Früh- und Neugeborenen und Säuglingen unter drei Monaten sollte stets eine Blutkultur entnommen werden. Bei Kindern, die hämodynamisch stabil sind und keine Anzeichen einer Sepsis aufweisen, kann bei stationärer Aufnahme aufgrund einer komplizierten Harnwegsinfektion die Abnahme einer Blutkultur in Erwägung gezogen werden. Dies gilt insbesondere, wenn die Infektion bereits zuvor mit oralen Antibiotika behandelt worden ist. (5, 84)

Bei erkrankten Kindern unter drei Monaten wird eine erweiterte Diagnostik empfohlen, die neben CRP und Procalcitonin auch ein vollständiges Blutbild, Blutkulturen, Plasmakreatinin sowie Natrium- und Kaliumwerte umfasst. (84)

### **3.7.4. Bildgebung**

Der Zweck der Bildgebung bei Kleinkindern mit Harnwegsinfektionen besteht darin, Anomalien des Urogenitaltrakts zu identifizieren, die eine weiterführende Diagnostik oder Behandlung erforderlich machen. Werden solche Auffälligkeiten festgestellt, können gezielte Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko wiederkehrender Harnwegsinfektionen und einer möglichen Nierenschädigung zu minimieren. Bildgebungsverfahren sollten dabei jedoch gezielt und zurückhaltend eingesetzt werden, um eine unnötige Strahlenexposition zu vermeiden. (115)

#### **3.7.4.1. Sonographie**

Die Sonographie der Nieren und der Blase gehört zur Basisdiagnostik und wird insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren mit erster fieberhafter Harnwegsinfektion sowie bei Kindern jeden Alters mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen empfohlen. (31) Sie dient der Erkennung anatomischer oder struktureller Anomalien, die das Risiko für wiederkehrende Infektionen oder langfristige Komplikationen erhöhen können. (116)

Leung et al. nennen eine tastbare abdominelle Masse, Hämaturie, Hypertonie, auffälliges Miktionsverhalten, das Ausbleiben einer klinischen Besserung unter adäquater Therapie sowie eine positive Familienanamnese für Nieren- oder urologische Erkrankungen als weitere Indikationen für eine Ultraschalluntersuchung. (49)

Der optimale Zeitpunkt für eine Sonographie hängt vom klinischen Zustand des Kindes ab. Bei Säuglingen und Kleinkindern, die schwer erkrankt sind oder deren Zustand sich nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie nicht wie erwartet verbessert, sollte der Ultraschall so bald wie möglich während der akuten Krankheitsphase durchgeführt werden, um Komplikationen wie Pyonephrose, Nieren- oder perirenale Abszesse sowie strukturelle Anomalien zu erkennen. Bei mildereren Infektionen kann die Sonographie nach Abklingen der akuten Phase durchgeführt werden, um falsch-positive Befunde zu vermeiden.

Entzündungsbedingte Veränderungen der Niere können ein bis zwei Wochen anhalten und zu fehlerhaften Interpretationen führen. (31, 70)

Ein Ultraschall der Nieren und der Blase dient zur Beurteilung von Größe, Form und Lage der Nieren sowie der Echotextur des Nierenparenchyms. Darüber hinaus ermöglicht er die Erkennung von Harnwegserweiterungen, obstruktiven Uropathien, Duplikationen sowie strukturellen Anomalien der Blase. (70)

Die Sonographie eignet sich weder zur genauen Lokalisierung einer Infektion noch zur direkten Diagnose eines vesikoureteralen Refluxes. Sie kann jedoch das Risiko für Nierenvernarbungen abschätzen und wird zur langfristigen Verlaufskontrolle bei Kindern mit Harnwegsinfektionen und anatomischen Anomalien eingesetzt. (67)

#### **3.7.4.2. Refluxdiagnostik**

Die radiologische Miktionszystourethrographie (MCU) ist ein wichtiges Diagnoseverfahren zur Beurteilung angeborener und erworbener Anomalien des unteren Harntrakts. Die Untersuchung gilt als Goldstandard zur Diagnose des vesikoureteralen Refluxes, da sie eine detaillierte Darstellung des Urogenitaltrakts ermöglicht und zugleich den Schweregrad des Refluxes beurteilt. Zudem ermöglicht sie den Nachweis posteriorer Harnröhrenklappen, Ureterozelen, Blasenfunktionsstörungen, obstruktiver Uropathien sowie weiterer Anomalien der Harnröhre, der Harnleiter und der Blase wie Blasendivertikel und Trabekel. (117-119)

Bei der Untersuchung wird die Blase mittels Katheterisierung oder suprapubischer Blasenpunktion mit einem röntgendichten oder radioaktiven Kontrastmittel gefüllt und während der Miktion Röntgenaufnahmen erstellt, um den Harnabfluss und einen möglichen Rückfluss in die oberen Harnwege sichtbar zu machen. (115)

Die Miktionsurosonographie ermöglicht einen sicheren Nachweis eines intrarenalen Refluxes. Hierfür wird ein spezielles Ultraschallkontrastmittel über einen

transurethralen Katheter in die Blase eingebracht. Im Anschluss werden die rechte und linke Niere sowie die Ureteren während der Blasenfüllung und der Miktion sonographisch dargestellt. Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist die unbegrenzte Untersuchungsdauer ohne Strahlenbelastung, wodurch sie eine schonende Alternative zur röntgenbasierten Refluxdiagnostik darstellt. (120, 121)

Die Durchführung einer MCU sollte sorgfältig abgewogen werden, da das Verfahren invasiv, kostenintensiv und mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist. Zudem kann die Untersuchung für das Kind unangenehm sein und das Risiko für Harnwegsinfektionen nach dem Eingriff erhöhen. Besonders bei einem geringgradigen VUR, der in der Regel keine Behandlung erfordert und sich häufig spontan zurückbildet, überwiegt möglicherweise der potenzielle Schaden den Nutzen. Daher sollten die Risiken, wie Strahlenexposition, Infektionsgefahr und psychische Belastung des Kindes sorgfältig gegen den erwarteten diagnostischen Mehrwert abgewogen werden. (70, 115)

Empfohlen wird sie bei Kindern jeden Alters mit zwei oder mehr fieberhaften Harnwegsinfekten oder bei Kindern mit einer ersten fieberhaften Harnwegsinfektion, wenn zusätzlich Auffälligkeiten im Ultraschall wie Hydronephrose oder Vernarbungen, eine Körpertemperatur von  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  in Kombination mit einem Erreger abgesehen von *E. coli* oder das Vorliegen einer Gedeihstörung, Hypertonie oder signifikanten Familienanamnese bestehen. (31, 115)

Die Leitlinie der American Academy of Pediatrics empfiehlt, die Miktionszystourethrographie nach der ersten fieberhaften Harnwegsinfektion nicht routinemäßig durchzuführen. (31) Im Gegensatz dazu sieht die Leitlinie der European Association of Urology vor, bei Säuglingen unter einem Jahr und bei Mädchen über einem Jahr einen vesikoureteralen Reflux mittels MCU und/oder DMSA-Szintigraphie auszuschließen. Für Jungen über einem Jahr sollte primär eine sonographische Abklärung erfolgen. (11, 12)

Zur Diagnose eines vesikoureteralen Refluxes werden zwei Ansätze empfohlen: die Bottom-up-Methode, bei der zunächst eine Miktionszystourethrographie durchgeführt wird und nur bei positivem Befund eine DMSA-Szintigraphie folgt, sowie die Top-down-Methode, die mit einer DMSA-Szintigraphie beginnt und eine MCU nur bei auffälligem Befund nach sich zieht. Das Ziel des ersten Ansatzes ist die Identifikation eines vesikoureteralen Refluxes, da dieser als Hauptrisikofaktor für Pyelonephritiden und Nierenschäden gilt, während der zweite Ansatz darauf abzielt, eine Nierenbeteiligung zu erkennen. (11, 115, 116)

Die Diagnostik sollte zeitnah nach erfolgreich abgeschlossener Therapie einer Pyelonephritis durchgeführt werden. (5)

### **3.7.4.3. DSMA-Szintigraphie**

Die DMSA-Szintigraphie mit <sup>99m</sup>-Technetium-Dimercaptosuccinsäure (DMSA) ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, die sowohl eine akute Pyelonephritis als auch langfristige Nierenvernarbungen nachweisen kann. Gleichzeitig dient die Untersuchung der Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion. Nach intravenöser Verabreichung wird DMSA von den Nieren aufgenommen, wobei Areale mit einer verminderten Speicherung auf Infektionen oder Narbenbildung hinweisen. (97, 115)

Die American Academy of Pediatrics und die NICE-Leitlinien raten von einer routinemäßigen DMSA-Szintigraphie nach der ersten fieberhaften Harnwegsinfektion ab, da ihr klinischer Nutzen begrenzt ist und sie die Therapie in den meisten Fällen nicht beeinflusst. Die Untersuchung ist invasiv, mit Strahlenbelastung verbunden und kostenintensiv. Da alternative Bildgebungsverfahren wie die Sonographie oft ausreichend sind und viele Kinder nach einer einmaligen Infektion keine langfristigen Schäden entwickeln, wird stattdessen eine klinische Überwachung bevorzugt. Eine Studie von Shaikh et al. zeigte, dass bis zu 60% der Kinder mit einer ersten fieberhaften Harnwegsinfektion Auffälligkeiten in der DMSA-Untersuchung aufwiesen, jedoch nur 15% langfristige

Narben entwickelten. Eine DMSA-Szintigraphie wird daher nur bei Risikogruppen oder wiederkehrenden Infektionen empfohlen. (31, 42, 91, 115)

In den ersten Monaten nach einer Pyelonephritis ist keine klare Abgrenzung zwischen vorübergehenden Perfusionsstörungen und dauerhaften Parenchymschäden möglich, da sich akute Veränderungen in vielen Fällen vollständig zurückbilden. Eine zuverlässige Beurteilung irreversibler Schäden ist erst nach etwa sechs Monaten möglich. (3)

#### **3.7.4.4. Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie eignet sich aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts besonders gut zur Beurteilung der Nieren und ableitenden Harnwegen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Entfallen der ionisierenden Strahlung. Die Untersuchung kann zur Diagnostik angeborener oder pyelonephritischer Schäden des Nierenparenchyms verwendet werden. (8)

Internationale Leitlinien empfehlen ein gezieltes Einsetzen bildgebender Diagnostik bei Kindern mit Harnwegsinfektionen, um unnötige invasive Untersuchungen zu vermeiden und relevante Nierenschäden oder anatomische Anomalien dennoch zu erkennen. Die Diagnostik wird dabei zunehmend individuell angepasst. Kinder mit einem erhöhten Risiko für vesikoureteralen Reflux oder Nierenschäden sollten jedoch gezielt weiter untersucht werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. (5, 11, 12, 31)

### **3.8. Therapie**

Die Behandlung von Harnwegsinfektionen basiert auf verschiedenen Faktoren wie Alter der Kinder, Schweregrad der Erkrankung, Begleiterkrankungen und lokale Resistenzmuster von Uropathogenen. Ziel der Therapie ist es, die Infektion rasch zu eliminieren, Symptome zu lindern und Komplikationen wie Schäden des Nierenparenchyms sowie renale Narbenbildung, Bluthochdruck und langfristige Nierenfunktionsstörungen zu verhindern. (5, 117)

Bei einer akuten symptomatischen Harnwegsinfektion wird eine frühzeitige Einleitung einer antibiotischen Therapie, idealerweise innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten von Symptomen, empfohlen. Eine Verzögerung der Therapie kann das Risiko von Komplikationen, einschließlich bleibender Nierenschäden, erhöhen. (5, 31) Dazu wurde von Shaikh et al. eine Studie durchgeführt, welche ergab, dass ein Therapiebeginn, der 48 Stunden oder länger nach Symptombeginn erfolgt, das Risiko für die Bildung von Narben im Nierenparenchym um 47% erhöht. (42)

Besteht ein klinisch starker Verdacht auf eine Harnwegsinfektion, kann die empirische Antibiotikatherapie eingeleitet werden, bevor die Kulturergebnisse vorliegen. Die Wahl des geeigneten Antibiotikums sollte unter Berücksichtigung des möglichen Erregerspektrums sowie der aktuellen Resistenzlage erfolgen. (3)

Die Wahl zwischen einer peroralen und einer parenteralen Therapie hängt von mehreren Faktoren wie etwa dem Alter des Kindes, der Schwere der Symptome, dem möglichen Erregerspektrum, dem Vorliegen von komplizierenden Faktoren oder den Zulassungsbestimmungen der jeweiligen Antibiotika ab. (5) Bei Säuglingen bis zum Alter von drei Monaten erfolgt ausnahmslos eine initiale parenterale Therapie, da in dieser Altersgruppe ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen und systemische Infektionen wie eine Urosepsis besteht. (5, 11) Bei Verweigerung von Nahrung, Flüssigkeit oder oralen Medikamenten, Erbrechen, Durchfall, Verdacht auf eine Urosepsis sowie Non-Compliance ist eine intravenöse Antibiose auch bei Kindern über drei Monaten indiziert. (11) Weitere Gründe für eine parenterale Behandlung sind Erkrankungen wie Pyelonephritiden in Verbindungen mit Harntransportstörungen, komplizierte Harnwegsanomalien, Nierenabszesse, Nierenkarbunkel sowie Pyonephrosen. (1, 5) Bei Kindern, die älter als drei Monate alt sind und sich klinisch stabil präsentieren, ist initial eine orale antibakterielle Therapie möglich. (1)

Die antibiotische Therapie hat sich in den letzten Jahren durch die zunehmenden Resistenzen erheblich erschwert. (122) Dabei zeigen die Resistenzmuster

regionale Unterschiede, die bei der Wahl des geeigneten Antibiotikums berücksichtigt werden sollten. In Deutschland wurde ein deutlicher Anstieg der Resistenzen gegenüber Ampicillin, Trimethoprim, Cotrimoxazol sowie Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation beobachtet. Aus diesem Grund wird von der Monotherapie mit Ampicillin und Amoxicillin abgeraten. (3)

Cotrimoxazol, also Trimethoprim und Sulfamethoxazol, galt über viele Jahre hinweg als bevorzugte Therapie, da es eine gute Penetration in das Nierenparenchym sowie eine hohe Bioverfügbarkeit aufweist. Aufgrund der steigenden Resistenzraten gegen *E. coli* wird es jedoch nur noch empfohlen, wenn eine Urinkultur die Sensibilität der Erreger bestätigt. (123, 124)

Die zunehmende Verbreitung multiresistenter Bakterien mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Produktion sowie der eingeschränkte Zugang zu kindgerechten Arzneimittelformulierungen und Geschmacksrichtungen erschweren die Behandlung von Harnwegsinfektionen bei Kindern erheblich. (122, 125, 126)

Die Behandlung einer akuten Pyelonephritis unterscheidet sich je nach Alter des Kindes und des Schweregrades der Infektion. Neugeborene und Säuglinge sollten in den ersten drei Lebensmonaten in der Regel stationär aufgenommen werden, um eine parenterale antibiotische Therapie zu beginnen. Die empfohlene Therapie besteht dabei aus Ampicillin und einem Aminoglykosid wie Gentamicin oder Tobramycin oder aus Ampicillin und einem Cephalosporin der dritten Generation wie Ceftazidim oder Ceftriaxon. Die Kombinationstherapie bietet dabei eine hohe therapeutische Wirksamkeit. (11, 111)

Ein entscheidender Vorteil der Kombination mit Ampicillin besteht darin, dass *Enterococcus faecalis* abgedeckt wird, während die anderen Präparate gegen diesen Erreger keine Wirksamkeit aufweisen. Enterokokken treten im Säuglingsalter deutlich häufiger auf als in späteren Lebensphasen. (5, 127)

Bei Säuglingen bis zu einem Alter von sechs Monaten sollte die parenterale Therapie für 3 bis 7 Tage erfolgen und dabei bis mindestens zwei Tage nach Entfieberung fortgeführt werden, bevor auf eine orale Antibiose umgestellt werden kann. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt dabei 10 bis 14 Tage. Bei Neugeborenen wird eine parenterale Antibiose für 7 bis 14 Tage empfohlen, im Anschluss kann ebenso auf eine orale Therapie umgestellt werden. In diesem Fall erstreckt sich die Behandlung über 14 bis 21 Tage. (11) Die orale Therapie sollte nach Vorliegen des Antibiogramms resistenzgerecht umgestellt werden. (5)

Bei Kindern ab einem Alter von sechs Monaten kann die Therapie einer unkomplizierten Pyelonephritis mit einem Cephalosporin der dritten Generation wie Cefixim oder mit Amoxicillin/Clavulansäure ambulant erfolgen. (5, 8, 111) Der orale Therapiepfad wird hierbei bevorzugt, kann jedoch bei Bedarf zunächst parenteral begonnen werden. (11) Eine Studie von Hoberman et al. belegt, dass die orale Antibiotikatherapie hinsichtlich der Sterilisierung des Harns, der Fieberdauer, der Rezidivrate und der Narbenbildung ebenso wirksam ist wie eine initiale parenterale Therapie, sofern das Kind klinisch stabil ist und die orale Medikation toleriert. (128) Bei einer unkomplizierten Pyelonephritis beträgt die empfohlene Therapiedauer 7 bis 10 Tage. (11)

Bei einer komplizierten Pyelonephritis mit Dilatation, Reflux oder Blasenfunktionsstörung sowie bei einer Urosepsis unabhängig vom Alter wird eine initiale parenterale Therapie mit Ceftazidim und Ampicillin oder einem Aminoglykosid und Ampicillin für 7 Tage empfohlen. (11) Ab einem Alter von zwei Jahren kann auch Piperacillin/Tazobactam eingesetzt werden. (5) Anschließend erfolgt eine orale Weiterbehandlung, sodass die gesamte Therapiedauer 7 bis 14 Tage beträgt. (11)

Bei einer komplizierten Harnwegsinfektion unterscheidet sich das Keimspektrum deutlich von dem einer unkomplizierten Infektion, weshalb dies bei der Auswahl des Antibiotikums berücksichtigt werden muss. Neben *Escherichia coli* sind bei komplizierten Verläufen vermehrt multiresistente gramnegative Erreger wie

*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter spp.* sowie grampositive Bakterien wie *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus spp.* nachweisbar. Die medikamentöse Therapie soll entsprechend den Ergebnissen des Antibiogramms angepasst werden. (97)

Bei einer komplizierten Pyelonephritis sollten bei der Wahl der empirischen Therapie mikrobiologische Vorbefunde sowie Risikofaktoren berücksichtigt werden, die das Auftreten multiresistenter Erreger begünstigen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen dabei vorangegangene antibakterielle Therapien sowie nosokomiale Infektionen. In solchen Fällen kann der Einsatz eines Carbapenems bereits zu Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden. Für die perorale Behandlung komplizierter Pyelonephritiden ist Ciprofloxacin ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen, sollte jedoch auf Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistenten gramnegativen Erregern beschränkt bleiben. (8)

Bei einer nosokomial erworbenen Urosepsis sollte eine antibiotische Therapie mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporin der dritten Generation wie Ceftazidim oder mit Piperacillin/Tazobactam in Kombination mit einem Aminoglykosid erfolgen. Alternativ kann ein Carbapenem eingesetzt werden, das auch gegen Fluorchinolon-resistente *E. coli* sowie ESBL-produzierende Enterobakterien wirksam ist. (8)

Eine stationäre Behandlung bei Säuglingen und Kleinkindern ist erforderlich, wenn schwere Krankheitssymptome wie Sepsis, Dehydratation, anhaltendes Erbrechen oder Durchfall vorliegen. Ebenso ist eine Klinikeinweisung erforderlich, wenn Zweifel an einer komplizierten Pyelonephritis bestehen, das Fieber trotz resistenzgerechter Therapie länger als drei Tage anhält oder die Compliance sowie eine ausreichende häusliche Versorgung nicht gewährleistet sind. (5, 111, 129) Bei einer Entscheidung für die ambulante Behandlung sollte insbesondere beim ersten Harnwegsinfekt sonographisch überprüft werden, ob eine Nierenfehlbildung, relevante Harntransportstörung oder Urolithiasis vorliegt. (6)

Bei der Behandlung einer unkomplizierten Zystitis sollten Antibiotika verwendet werden, die eine möglichst hohe Urinkonzentration erreichen. Dazu zählen Antibiotika wie Nitrofurantoin, Nitroxolin, Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim sowie ab einem Alter von zwölf Jahren Fosfomycin. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 3 bis 5 Tage. (5, 13)

Hochwirksame Reserveantibiotika, wie Cephalosporine der zweiten und dritten Generation sowie Ciprofloxacin, sollten nicht für die kalkulierte Therapie eingesetzt werden. Die Therapie soll anhand der lokalen Resistenzlage sowie der Zulassungsbeschränkungen ausgewählt werden. (5, 8) Trimethoprim kann bei Kindern mit unkomplizierter Zystitis als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, verliert jedoch aufgrund der steigenden Resistenzraten gegen *E. coli* zunehmend an Wirksamkeit. In Regionen mit höheren Resistenzraten sollte deshalb auf alternative Antibiotika zurückgegriffen werden. (3, 13, 97)

Wenn die Symptome einer Zystitis nur gering ausgeprägt sind und kaum beeinträchtigen, kann zunächst eine rein symptomatische Behandlung erfolgen, bis der mikrobiologische Befund vorliegt. Die antibakterielle Therapie wird daraufhin gezielt unter Berücksichtigung der Ergebnisse eingeleitet. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie häufiges Wasserlassen können die Keimausspülung beschleunigen. Bei schmerzhaftem Urinieren kann eine analgetische Behandlung mit Paracetamol oder Ibuprofen für Linderung sorgen. (5, 13)

Eine asymptomatische Bakteriurie tritt ohne Anzeichen einer Entzündungsreaktion wie Leukozyturie oder Fieber auf und verschwindet üblicherweise nach Tagen bis Monaten. Dabei besteht nur ein geringes Risiko, eine Pyelonephritis zu entwickeln. Sofern keine Harnwegsanomalien, funktionelle Blasenentleerungsstörung oder vorausgegangene Pyelonephritiden vorliegen, besteht in der Regel keine Indikation für eine antibiotische Therapie der asymptomatischen Bakteriurie. Um das Risiko einer Infektion zu minimieren, soll vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich des Harntrakts jedoch eine resistenzgerechte antibiotische Therapie erfolgen. (6, 13)

Ergänzend zum klinischen Verlauf kann zur Beurteilung des Therapieerfolgs ein Urinstreifentest herangezogen werden. Bei korrekter Behandlung sollte der Urin etwa 24 Stunden nach Therapiebeginn wieder steril sein und das Fieber spätestens nach 48–72 Stunden abklingen. Bei einer Persistenz des Fiebers für mehr als zwei bis drei Tage oder bei einem weiterhin pathologischen Urinbefund sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Mögliche Ursachen sind dabei eine akute oder angeborene Harnwegsobstruktion, die umgehend sonographisch untersucht werden sollte, ein resistenter Keim oder etwa eine Non-Compliance. (8, 12, 13)

Bei schwerwiegenden obstruktiven Uropathien kann eine vorübergehende perkutane Harnableitung oder die Einlage eines Doppel-J-Katheters erforderlich sein. Beim Vorliegen einer anatomischen oder funktionellen Blasenentleerungsstörung kann eine vorübergehende Entlastung durch einen transurethralen Verweilkatheter erfolgen. Ist eine langfristige Harnableitung notwendig, kann eine suprapubische Zystostomie in Betracht gezogen werden. (5, 13)

Die Dosierung der geeigneten Medikamente im Säuglings- und Kindesalter richtet sich in der Regel nach dem aktuellen Körpergewicht (mg/kgKG). Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion wird die Tagesdosis sowie das Applikationsintervall entsprechend der glomerulären Filtrationsrate angepasst. (8)

### **3.8.1. Prophylaxe**

Bei einem hohen Risiko für Rezidive und Folgeschäden kann eine langfristige antibakterielle Infektionsprophylaxe nach sorgfältiger Abwägung eine sinnvolle Maßnahme sein. Dabei handelt es sich um die regelmäßige Gabe eines antibakteriellen Wirkstoffs in einer prophylaktischen Dosierung. Die Therapie erstreckt sich in der Regel über mindestens drei bis sechs Monate, wobei alle drei Monate eine erneute Überprüfung der Notwendigkeit erfolgen sollte. (8)

Die antibakterielle Prophylaxe zielt darauf ab, erneute Pyelonephritiden zu verhindern und somit das Risiko von Nierenschäden zu reduzieren. Eine frühzeitige Diagnosestellung und ein sofortiger Therapiebeginn sind die wirksamsten Maßnahmen, um Nierenparenchymschäden bei einer Pyelonephritis im Säuglings- und Kindesalter wirksam vorzubeugen. (130)

Nitrofurantoin und Trimethoprim gelten weltweit als bevorzugte Wirkstoffe für die antibiotische Dauerprophylaxe. Die prophylaktische Dosis beträgt in der Regel ein Viertel bis ein Fünftel der üblichen therapeutischen Tagesdosis und wird typischerweise einmal täglich abends nach der letzten Miktion verabreicht, um über Nacht eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration im Urin zu gewährleisten. (3, 5)

Die routinemäßige Durchführung einer kontinuierlichen antibiotischen Prophylaxe wird nach einer ersten Harnwegsinfektion bei Kindern nicht generell empfohlen. Wiederkehrende Harnwegsinfektionen ohne nachweisbare urologische Anomalien stellen keine ausreichende Indikation für eine langfristige prophylaktische Antibiotikatherapie dar. Eine kurzfristige Prophylaxe kann jedoch bis zum Ausschluss anatomischer Auffälligkeiten in Betracht gezogen werden. (79)

Für Kinder mit niedriggradigem vesikoureteralen Reflux (Grad I–II) oder nicht-dilatierendem VUR wird die kontinuierliche Antibiotikaprophylaxe nicht empfohlen. Stattdessen wird eine engmaschige Überwachung mit frühzeitiger Diagnostik durch Urinanalyse und Urinkultur sowie eine umgehende antibiotische Behandlung bei symptomatischen oder fieberhaften Infektionen empfohlen. Da nicht eindeutig belegt ist, dass eine kontinuierliche Antibiotikaprophylaxe das Risiko einer renalen Narbenbildung verringert, wird sie auch bei hochgradigem VUR (Grad III–IV) oder dilatierendem VUR nicht standardmäßig empfohlen. (79)

Eine antibiotische Langzeitprophylaxe kann bei bestimmten Risikogruppen eine sinnvolle Maßnahme sein. Besonders profitieren können Kinder mit schweren obstruktiven Uropathien oder einem hochgradigen vesikoureteralen Reflux, wenn bereits Nierenvernarbungen bestehen und wiederholt Pyelonephritiden aufgetreten

sind, da in diesen Fällen das Risiko für Parenchymschäden oder eine Urosepsis erhöht ist. Kinder mit Blasenfunktionsstörungen und wiederkehrenden symptomatischen Harnwegsinfektionen können von einer Langzeitprophylaxe profitieren, wobei diese als unterstützende Maßnahme neben einer gezielten Therapie der Blasenfunktionsstörung eingesetzt wird. Ebenso besteht eine Indikation für Kinder mit erhöhtem Risiko für rezidivierende Pyelonephritiden, insbesondere wenn bereits mehr als eine vorausgegangene Episode aufgetreten ist. Eine antibiotische Prophylaxe kann auch für Mädchen mit wiederholt auftretenden Blasenentzündungen in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn anhaltende Beschwerden wie schmerzhaftes Wasserlassen und verstärkter Harndrang zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. (8)

Die Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR)-Studie mit über 600 Kindern mit VUR Grad I–IV ergab jedoch, dass eine antimikrobielle Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol das Risiko für ein erneutes Auftreten einer Harnwegsinfektion um 50% senken konnte. (131)

Hewitt et al. untersuchten den Einfluss einer antibiotischen Prophylaxe auf die Entstehung von Nierenvernarbungen nach symptomatischen oder fieberhaften Harnwegsinfektionen. Die Meta-Analyse umfasste sieben randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1.427 teilnehmenden Kindern. Die Ergebnisse zeigten, dass eine antibiotische Prophylaxe das Risiko für die Entwicklung von Nierenvernarbungen nicht signifikant senken konnte. Auch bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux ließ sich kein relevanter Nutzen feststellen. (132)

Eine Studie von Chen et al. zeigte, dass die Anwendung einer Steroidcreme das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen bei männlichen Säuglingen mit physiologischer Phimose nachweislich reduzieren kann. Bei betroffenen Kindern mit unauffälliger Nierensonographie ist eine Zirkumzision daher in der Regel nicht indiziert. (133)

Da Blasen- und Darmfunktionsstörungen das Risiko für rezidivierende Harnwegsinfektionen deutlich erhöhen, ist ihre Behandlung besonders wichtig. Die Therapie einer Obstipation führt nachweislich zur Reduktion der Infektionsrate und ist daher dringend indiziert. (134)

Cranberry-Produkte können das Risiko für Harnwegsinfektionen bei Kindern senken. Die Wirkung basiert vermutlich auf der Hemmung der Anhaftung uropathogener *E. coli* am Uroepithel. Während einige Studien die protektive Wirkung von Cranberry nachweisen konnten, ist die derzeitige Studienlage jedoch zu widersprüchlich, um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können. (8, 112, 135)

Durch eine regelmäßige und ausreichende Flüssigkeitszufuhr kann die Miktionsfrequenz gesteigert werden, was gemeinsam mit einer vollständigen Blasenentleerung einer Infektion vorbeugen kann. Außerdem ist es wichtig, die Eltern und Kinder über eine korrekte Intimhygiene aufzuklären, insbesondere darüber, dass das Abwischen von vorne nach hinten zu erfolgen hat. (2, 8)

## 4. Diskussion

Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter sind eine der häufigsten bakteriellen Infektionen und stellen eine bedeutende klinische Herausforderung dar. Sie können sowohl die unteren als auch die oberen Harnwege betreffen und in ihrer klinischen Ausprägung stark variieren. Insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen kann die unspezifische Symptomatik zu diagnostischen Schwierigkeiten führen. Die hohe Prävalenz sowie möglichen Komplikationen und Folgen erfordern eine frühzeitige Diagnosestellung und eine geeignete Therapie.

Jungen sind in den ersten Lebensmonaten häufiger betroffen, während das Infektionsrisiko bei Mädchen mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt. Dieser Unterschied ist auf anatomische sowie physiologische Faktoren zurückzuführen. Neben den geschlechtsspezifischen Aspekten wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, darunter angeborene Anomalien wie der vesikoureterale Reflux, funktionelle Blasenentleerungsstörungen sowie Darmfunktionsstörungen.

Eine sorgfältige und genaue Diagnostik ist entscheidend, um schwerwiegende Komplikationen wie Parenchymschäden, Nierenvernarbungen oder eine chronische Niereninsuffizienz zu vermeiden. Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist dabei die Urinanalyse, insbesondere die Urinkultur. Bildgebende Verfahren dienen zur Identifikation anatomischer oder funktioneller Auffälligkeiten. Besonders bei rezidivierenden oder komplizierten Harnwegsinfektionen ist die Wahl der geeigneten Diagnostik von Bedeutung.

Die Therapie umfasst sowohl die akute Behandlung als auch präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Rezidiven. Während die antibiotische Behandlung nach wie vor eine zentrale Rolle spielt, gewinnen alternative Präventionsstrategien zunehmend an Bedeutung. Dazu gehören eine optimierte Blasen- und Darmfunktion, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie nicht-antibiotische Behandlungsoptionen.

Neben den medizinischen Aspekten dürfen die psychosozialen Auswirkungen von Harnwegsinfektionen auf die betroffenen Kinder und ihre Familien nicht vernachlässigt werden. Wiederkehrende Infektionen können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und zu emotionalen Belastungen, Ängsten und Fehlzeiten führen.

Zusammenfassend wird deutlich, dass Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter ein weit verbreitetes und herausforderndes Krankheitsbild sind, das eine sorgfältige Diagnostik und gezielte Behandlung erfordert. Eine frühzeitige Erkennung und Therapie sind entscheidend, um Komplikationen wie Nierenvernarbungen und chronische Folgeschäden zu vermeiden. Gleichzeitig spielen präventive Maßnahmen eine wichtige Rolle, um das Risiko wiederkehrender Infektionen zu senken. Dazu gehören nicht nur eine angemessene medizinische Versorgung, sondern auch einfache Maßnahmen im Alltag wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie eine gesunde Blasen- und Darmfunktion.

Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung von Harnwegsinfektionen gibt es noch offene Fragen – insbesondere zur Wirksamkeit nicht-antibiotischer Therapieoptionen und zur Optimierung diagnostischer Verfahren. Weitere Forschung ist notwendig, um betroffenen Kindern eine bessere Prognose und langfristige Gesundheit zu ermöglichen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Haffner D, Petersen C. Niere und Harnwege interdisziplinär. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, editors. Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 607-42.
2. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273-9.
3. John U, Mentzel H-J, Stehr M. Harntransportstörungen und Harnwegsinfektionen. In: Dötsch J, Weber LT, editors. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 3-68.
4. Beetz R, Thüroff JW, Stein R. Kinderurologie in Klinik und Praxis: Georg Thieme Verlag; 2011.
5. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie in der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Deutschland; 2021.
6. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, et al. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. *Der Urologe Ausg A*. 2007;46(2):112.
7. Haffner D, Gröne H-J, Zappel H. *Nephrologie. Pädiatrie*. 2013:679-706.
8. Beetz R, Stein R, Rolle U. Harnwegsinfektionen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Die Kinder- und Jugendurologie*: Springer; 2023. p. 97-115.
9. Shortliffe LM, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:55s-66s.
10. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(3):379-400, vi.
11. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-58.
12. Guidelines E. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
13. R. Beetz WM-L, H. Schulte-Wissermann. Harnwegsinfektionen. In: R. Stein RB, J. W. Thüroff editor. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 149-73.
14. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991;66(2):232-4.

15. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):549-52.
16. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302-8.
17. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2020;217:110-7.e4.
18. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(6):925-33.
19. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(1):69-72.
20. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):527-31.
21. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):81-90.
22. Hanson LA. Esch. coli infections in childhood. Significance of bacterial virulence and immune defence. *Arch Dis Child.* 1976;51(10):737-43.
23. Mårild S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2004;93(2):164-8.
24. Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics.* 2000;105(4 Pt 1):860-2.
25. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics.* 2000;105(4 Pt 1):789-93.
26. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):139-47.
27. Shaikh N, Hoberman A, Mattoo TK. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. *MICROBIOLOGY.* 2015;8:4.
28. Aguiar LM, Franco I. Bladder Bowel Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2018;45(4):633-40.
29. Meena J, Mathew G, Hari P, Sinha A, Bagga A. Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:84.
30. Garcia-Roig ML, Kirsch AJ. Urinary tract infection in the setting of vesicoureteral reflux. *F1000Res.* 2016;5.

31. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management. 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):595-610.
32. Becknell B, Hains DS, Schwaderer AL, Vanderbrink BA, Spencer JD, Reagan PB, et al. Impact of urinary tract infection on inpatient healthcare for congenital obstructive uropathy. *J Pediatr Urol*. 2012;8(5):470-6.
33. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1735-41.
34. Frech-Doerfler M, Holland-Cunz S, Sommer V. Vesikoureteraler Reflux beim Kind – eine Übersicht. *Urologie in der Praxis*. 2021;23(3):111-7.
35. Mattoo TK, Greenfield SP, Stapleton FB. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. *UpToDate®*. 2019.
36. Läckgren G, Cooper CS, Neveus T, Kirsch AJ. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? *Front Pediatr*. 2021;9:650326.
37. Straub J, Apfelbeck M, Karl A, Khoder W, Lellig K, Tritschler S, et al. Vesicoureteral reflux: diagnosis and treatment recommendations. *Der Urologe*. 2016;55:27-34.
38. Naseri M, Tafazoli N, Tafazoli N. Prevalence of Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022;33(Supplement):S111-s20.
39. Jack SE, Craig AP, Billy SA, David HE, Charles EH, Roger AH, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report on the Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *The Journal of Urology*.
40. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9.
41. Frimberger D, Mercado-Deane MG. Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography. *Pediatrics*. 2016;138(5).
42. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084-91.
43. Sauerwein D. Die Harnwegsinfektion bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen. *Der Urologe B*. 2001;41(4):354-8.
44. Kroll P, Zachwieja J. Complications of untreated and ineffectively treated neurogenic bladder dysfunctions in children: our own practical classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1229-37.
45. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord*. 2002;40(10):536-41.

46. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol*. 2015;7:85-99.
47. Foxman B, Manning SD, Tallman P, Bauer R, Zhang L, Koopman JS, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely than commensal *E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1133-40.
48. Vincent CR, Thomas TL, Reyes L, White CL, Canales BK, Brown MB. Symptoms and risk factors associated with first urinary tract infection in college age women: a prospective cohort study. *J Urol*. 2013;189(3):904-10.
49. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18.
50. Beetz R. Harnwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-7.
51. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644-8.
52. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *Jama*. 2007;298(24):2895-904.
53. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013;190(1):222-7.
54. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131-7.
55. Clark CJ, Kennedy WA, 2nd, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010;37(2):229-41.
56. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
57. Burckhardt I, Panitz J, van der Linden M, Zimmermann S. *Streptococcus pneumoniae* as an agent of urinary tract infections - a laboratory experience from 2010 to 2014 and further characterization of strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(1):97-101.
58. Megged O. *Staphylococcus aureus* urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):269-72.
59. Leung AK, Kao CP, Robson WL. Urinary tract infection due to *Salmonella stanleyville* in an otherwise healthy child. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(2):281-3.
60. Balighian E, Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev*. 2018;39(1):3-12.
61. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):349-59.

62. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1139-49.
63. Bäckhed F, Söderhäll M, Ekman P, Normark S, Richter-Dahlfors A. Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol.* 2001;3(3):153-8.
64. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:29-38.
65. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *Eur J Clin Invest.* 2008;38 Suppl 2:21-8.
66. Emody L, Kerényi M, Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22 Suppl 2:29-33.
67. Agrawal R, Agrawal A, Jacson J. Urinary tract infection in pediatric patients – Recent updates. *Indian Journal of Child Health.* 2023;10:98-102.
68. O'Donovan DJ, Mattoo T, Edwards M, Weisman L, Armsby C. Urinary tract infections in neonates. U: UpToDate. 2017.
69. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982;69(4):409-12.
70. Simões ESAC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):65-79.
71. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev.* 2010;31(11):451-63.
72. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(6):1441-59.
73. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):519-26.
74. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context.* 2018;7:212536.
75. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics.* 2015;136(1):e13-21.
76. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):893-900.
77. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseynova M, Ekim M, Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):e454-8.

78. Rosen JM, Kriegermeier A, Adams PN, Klumpp DJ, Saps M. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):214-6.
79. Autore G, Bernardi L, Ghidini F, La Scola C, Berardi A, Biasucci G, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Urinary Tract Infections in Children: Guideline and Recommendations from the Emilia-Romagna Pediatric Urinary Tract Infections (UTI-Ped-ER) Study Group. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6).
80. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):949-52.
81. Berger C, Rudin C, Gobet R, Niederer A, Posfay-Barbe K, Laube G, et al. Diagnose und Behandlung von Harnwegsinfektionen beim Kind. *Paediatrica.* 2013;24(4):10-3.
82. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(10):1153-64.
83. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):1-13.
84. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heining U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):663-74.
85. Nadal D, Berner R. Fever of unknown source in young infants. *Monatsschrift kinderheilkunde.* 2019;167:929-43.
86. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000487.
87. Kaufman J. How to... collect urine samples from young children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020;105(3):164-71.
88. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1288-93.
89. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, 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):105-47.
90. Ochoa Sangrador C, Pascual Terrazas A. [Systematic review of the validity of urine cultures collected by sterile perineal bags]. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(2):97-105.
91. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2022.; 2022.

92. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. 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):659-64.
93. Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(7):1697-708.
94. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):27-9.
95. Kumar R, Rudrappa S. Mid-stream clean catch urine collection in newborns: a non-invasive and safe technique. 2019.
96. Kaufman J, Tosif S, Fitzpatrick P, Hopper SM, Bryant PA, Donath SM, et al. Quick-Wee: a novel non-invasive urine collection method. *Emerg Med J*. 2017;34(1):63-4.
97. Dötsch J, Weber LT. *Nierenerkrankungen im Kindes-und Jugendalter*: Springer; 2017.
98. Al-Farsi S, Oliva M, Davidson R, Richardson SE, Ratnapalan S. Periurethral cleaning prior to urinary catheterization in children: sterile water versus 10% povidone-iodine. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(6):656-60.
99. 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(6).
100. Witt M, Baumann BM, McCans K. Bladder ultrasound increases catheterization success in pediatric patients. *Acad Emerg Med*. 2005;12(4):371-4.
101. Leung AK, Robson WL. Urinary tract infection in infancy and childhood. *Adv Pediatr*. 1991;38:257-85.
102. Roberts KB. 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):595-610.
103. Božičnik S, Díez Recinos A, Moreno Cantó MC, Pavlovič S, García-Muñoz Rodrigo F. [Ultrasound-guided suprapubic bladder aspiration increases the success of the technique in infants less than 4 months-old]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(5):321-5.
104. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, 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):iii-iv, xi-xiii, 1-154.
105. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):240-50.

106. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):194-8.
107. Chernow B, Zaloga GP, Soldano S, Quinn A, Lyons P, McFadden E, et al. Measurement of urinary leukocyte esterase activity: a screening test for urinary tract infections. *Ann Emerg Med.* 1984;13(3):150-4.
108. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. 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):581-4.
109. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010;10(4):240-50.
110. Lee SJ. Clinical guideline for childhood urinary tract infection (second revision). *Childhood Kidney Diseases.* 2015;19(2):56-64.
111. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna 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):236-47.
112. t Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2):200-7.
113. Shaikh N, Lee S, Krumbeck JA, Kurs-Lasky M. Support for the Use of a New Cutoff to Define a Positive Urine Culture in Young Children. *Pediatrics.* 2023;152(4).
114. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(2):55-60.
115. Shaikh N, Hoberman A, Mattoo TK. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. *UpToDate: Waltham, MA, USA.* 2021.
116. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol Med.* 2016;121(5):391-401.
117. Alsaywid BS, Alyami FA, Alqarni N, Neel KF, Almaddah TO, Abdulhaq NM, et al. Urinary tract infection in children: A narrative review of clinical practice guidelines. *Urol Ann.* 2023;15(2):113-32.
118. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):153-64; quiz 65-6.
119. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician.* 2016;45(8):558-63.

120. Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S, Poznick L, Morgan T, Kerwood J, et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison™ for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol*. 2018;48(2):216-26.
121. Moritz JD. Bildgebung bei Harnwegsinfektionen im Kindes- und Jugendalter. *Die Radiologie*. 2024;64(1):11-7.
122. Brandström P, Hansson S. Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(6):1099-114.
123. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(6):783-90.
124. Lashkar MO, Nahata MC. Antimicrobial Pharmacotherapy Management of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *J Pharm Technol*. 2018;34(2):62-81.
125. Mattoo TK, Asmar BI. Annotations on Emerging Concerns About Antibiotic-Resistant Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 2020;145(2).
126. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1563-73.
127. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(4):267-71.
128. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):79-86.
129. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2007;335(7616):395-7.
130. Doganis D, Sinaniotis K. Early antibiotic treatment of pyelonephritis in children is still mandatory. *Pediatrics*. 2009;123(1):e173-4; author reply e4.
131. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):707-12.
132. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(5).
133. Chen CJ, Satyanarayan A, Schlomer BJ. 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;15(5):472.e1-.e6.
134. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*. 2016;137(1).

135. Durham SH, Stamm PL, Eiland LS. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother.* 2015;49(12):1349-56.

Zur sprachlichen Optimierung dieser Diplomarbeit wurden teilweise KI-Programme wie ChatGPT verwendet.