

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie,  
Nephrologie und Stoffwechselmedizin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung der Miktionsurosonographie in der Diagnostik von  
Harnwegsinfektionen und bei angeborenen Fehlbildungen der  
Niere und ableitenden Harnwege im Kindesalter

Significance of voiding urosonography in diagnosis of urinary tract infections and  
in congenital anomalies of kidney and urinary tract in pediatric patients

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sanaz Rastin  
aus Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
2.1 <i>Harnwegsinfektion</i> .....	10
2.1.1 Klassifikation .....	10
2.1.2 Epidemiologie .....	10
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese .....	10
2.1.4 Klinik .....	11
2.1.5 Diagnostik .....	11
2.1.6 Therapie .....	14
2.2 <i>Vesikoureteraler Reflux</i> .....	15
2.2.1 Klassifikation .....	15
2.2.2 Epidemiologie .....	16
2.2.3 Ätiologie und Pathogenese .....	17
2.2.4 Klinik .....	20
2.2.5 Diagnostik .....	20
2.2.6 Therapie .....	27
2.3 <i>Zielsetzung und Arbeitshypothese</i> .....	33
<b>3 Methoden</b> .....	<b>35</b>
3.1 <i>Patientenkollektiv</i> .....	35
3.2 <i>Untersuchungstechnik</i> .....	36
3.2.1 Durchführung der Sonographie .....	36
3.2.2 Durchführung der MUS .....	37
3.2.3 Szintigraphie .....	38
3.3 <i>Klinische Endpunkte</i> .....	39
3.4 <i>Statistik und Abbildungen</i> .....	39
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
4.1 <i>Gesamtkohorte</i> .....	41
4.1.1 VUR in der Gesamtkohorte .....	41
4.1.2 Unauffällige bzw. auffällige Sonographie in der Gesamtkohorte .....	42
4.1.3 VUR und unauffällige Sonographie in der Gesamtkohorte .....	43
4.2 <i>HWI-Kohorte</i> .....	45
4.2.1 Erregerspektrum .....	45
4.2.2 VUR in der HWI-Kohorte .....	47
4.2.3 VUR und unauffällige Sonographie in der HWI-Kohorte .....	49
4.3 <i>Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Niere und ableitenden Harnwege</i> .....	50
4.3.1 VUR in der Kohorte für angeborene Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege .....	50
4.3.2 VUR und unauffällige Sonographie bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege .....	52
4.4 <i>Therapeutische Maßnahmen</i> .....	53

4.4.1	Re-Infektionsprophylaxe .....	53
4.4.2	Operative Eingriffe .....	54
4.5	Szintigraphie.....	55
4.5.1	CAKUT-Patienten .....	55
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>56</b>
5.1	<i>Bedeutung der MUS.....</i>	56
5.2	<i>Diagnostische und therapeutische Folgen der Ergebnisse .....</i>	58
5.3	<i>Erregerspektrum .....</i>	61
5.4	<i>Limitationen .....</i>	62
5.5	<i>Ausblick.....</i>	63
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>64</b>
6.1	<i>Literaturverzeichnis .....</i>	64
6.2	<i>Eidesstattliche Versicherung .....</i>	72
6.3	<i>Lebenslauf .....</i>	73
6.4	<i>Danksagung .....</i>	76
6.5	<i>Bescheinigung Statistik.....</i>	77

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
bds.	beidseits
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
Crp	C-reaktives Protein
HIT	Hydrodistension implantation technique
HWI	Harnwegsinfektion
Kbe	Koloniebildende Einheiten
KM	Kontrastmittel
MCU	Miktionszystourethrographie
MUS	Miktionsurosonographie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	number needed to treat
PCT	Procalcitonin
RNC	Radionuklidzystographie
STING	Subureteral transurethral injection
Tc-DMSA- Scan	Technetium-99m-Dimercaptosuccinat-Radionuklidscan/- Szintigraphie
V.a.	Verdacht auf
VUR	Vesikoureteraler Reflux

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung des VUR in der RNC modifiziert nach Ascenti et al. [58] .....	22
Tabelle 2: Gradeinteilung des VUR in 5 Grade modifiziert nach [24, 68, 71] .....	26
Tabelle 3: <i>Erfolgsraten nach Ostiumunterspritzung nach einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten aufgeteilt nach einzelnen Refluxgraden modifiziert nach Dave et al. [109]</i> .....	32
Tabelle 4: nach [111] chirurgische Erfolgsraten für die unterschiedlichen Techniken in Bezug zum Refluxgrad. * nach ein bis drei endoskopischen Unterspritzungen, ** VUR Rezidive nach unterschiedlichen operativen Verfahren .....	32
Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Funktionsanteil der Niere in der Szintigraphie.....	39
Tabelle 6: Geschlechterverteilung männlich (n=130) und weiblich (n=95) in Bezug auf die verschiedenen Variablen (Aufnahmediagnose, Pränataldiagnostik, Refluxgrade, Keimspektrum, Durchbruchinfektionen, therapeutische Maßnahmen) .....	41
Tabelle 7: Zusammenhang unauffälliger bzw. auffälliger Sonographie und VUR rechts bzw. links (Grad 0-V; kein VUR, VUR Grad I-II und VUR $\geq$ Grad III) sowie Alter und Geschlecht .....	44
Tabelle 8: Erregerspektrum und VUR (kein VUR, VUR Grad I-II, VUR $\geq$ Grad III) .....	47
Tabelle 9: VUR in Bezug auf die einzelnen Refluxgrade 0 bis V für rechts bzw. links in der HWI-Kohorte .....	48
Tabelle 10: unauffällige Sonographie beidseits und VUR in Bezug auf einzelne Refluxgrade 0-V für rechts und links in der HWI-Kohorte.....	50
Tabelle 11: VUR, aufgeteilt in die Refluxgrade 0-V für rechts und links bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25) .....	51
Tabelle 12: VUR und unauffällige Sonographie beidseits, in Bezug auf die einzelnen Refluxgrade 0-V für rechts und links bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege .....	53
Tabelle 13: Einteilung der CAKUT-Patienten (reduzierter Funktionsanteil der Niere mit Nachweis eines VUR auf der funktionsverminderten Seite) nach Grad der Funktionsminderung und Grad des VUR. 11 .....	55
Tabelle 14: prozentualer Anteil von E. coli versus seltene Erreger bei Vorhandensein von VUR Grad I-V bzw. $\geq$ Grad III .....	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Handlungsempfehlung bei Kindern zwischen 2 und 24 Monaten mit V.a. Harnwegsinfektionen, modifiziert und übersetzt aus dem Englischen aus den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics [12].....	13
Abbildung 2: oben: schematische Refluxklassifikation der International Reflux Study Group, modifiziert nach Lebowitz et al. [24], unten: Gradeinteilung des VUR aus Stein et al., nach Lebowitz et al. [24, 25] .....	16
Abbildung 3: Darstellung der Ureterknospung, modifiziert nach Pope et al. [34] (B: normale Ureterknospung, A und C ektope Ureterknospung) .....	19
Abbildung 4: Kurvenverlauf A-D nach der O-Reilly-Klassifikation, modifiziert nach O-Reilly und Beetz et al. [65, 66] .....	24
Abbildung 5: Indikationen zur Durchführung der MUS: erste oder rezidivierende Harnwegsinfektion (n=200) bzw. V.a. angeborene Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25) .....	35
Abbildung 6: oben: schematische Darstellung der Klassifikation der NBKS-Dilatationen im Längs- und Querschnitt in der Sonographie in 4 Grade, modifiziert nach Hofmann et al., unten: Erläuterung zur schematischen Darstellung [113, 114] .....	37
Abbildung 7: Darstellung der Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte (n=225), der HWI-Kohorte (n=200) und den Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25) .....	40
Abbildung 8: Darstellung der prozentualen Häufigkeit des Auftretens von VUR Grad I-V bzw. Grad $\geq$ III, unabhängig vom Sonographieergebnis in der Gesamtkohorte (n=225), der HWI-Kohorte (n=200) und bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung (n=25).....	42
Abbildung 9: prozentuale Darstellung der unauffälligen bzw. auffälligen Sonographien in der Gesamtkohorte (n=225), bei Patienten mit HWI (n=200) und Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25) .....	42
Abbildung 10: prozentuale Darstellung von VUR Grad I-V bzw. VUR $\geq$ Grad III bei unauffälliger Sonographie in der Gesamtkohorte (n=225) sowie einzeln aufgeführt für die HWI-Kohorte (n=200) und für Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung (n=25) .....	43
Abbildung 11: allgemeines Erregerspektrum in der HWI-Kohorte (Erregernachweise insgesamt n=168) .....	45
<i>Abbildung 12: seltenes Erregerspektrum in der HWI-Kohorte (Erregernachweise von seltenen Erregern n=23).....</i>	<i>46</i>
Abbildung 13: Erregerspektrum in den einzelnen Kohorten bei Patienten mit VUR Grad I-V bzw. VUR $\geq$ Grad III .....	47
Abbildung 14: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR $\geq$ Grad III, unabhängig vom Sonographieergebnis in der HWI-Kohorte (n=200).....	48
Abbildung 15: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR $\geq$ Grad III bei unauffälliger Sonographie (n=153) in der HWI-Kohorte .....	49
Abbildung 16: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. $\geq$ Grad III, unabhängig vom Sonographieergebnis bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25) .....	51
Abbildung 17: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR $\geq$ Grad III bei unauffälliger Sonographie (n=4) bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege .....	52
Abbildung 18: Re-Infektionsprophylaxe nach MUS mit Nachweis eines VUR insgesamt und bei Patienten mit unauffälliger Sonographie.....	54
Abbildung 19: insgesamt erfolgte operative Eingriffe (n=25), aufgeteilt in die verschiedenen durchgeführten Maßnahmen.....	54

# 1 Abstract

## Einleitung

Vesikouretraler Reflux (VUR) ist definiert als retrograder Fluss von Urin aus der Harnblase in die Ureteren oder das Nierenbeckenkelchsystem. Das Auftreten von VUR ist assoziiert mit Harnwegsinfektionen (HWI) und angeborenen Fehlbildungen des Harntraktes. Den Goldstandard in der Diagnostik stellte bisher die Miktionszystourethrographie (MCU) dar. Aufgrund der Strahlenexposition sinkt jedoch ihre Bedeutung im klinischen Alltag. Als alternative Untersuchungsmethode rückt die Miktionsurosonographie (MUS) zunehmend in den Vordergrund. Sie ermöglicht eine strahlenfreie und sensitive Diagnostik mit zuverlässiger Einteilung der verschiedenen Refluxgrade.

Aktuellen Empfehlungen der American Academy of Pediatrics und des National Institute for Health and Care Excellence folgend, erhalten Patienten mit erstem HWI oder angeborenen Fehlbildungen allerdings lediglich eine Sonographie des Harntraktes als Primärdiagnostik. Nur bei Auffälligkeiten wird weitere Diagnostik in Form einer MCU oder MUS veranlasst. Die rechtzeitige Diagnosestellung des VUR hat jedoch Einfluss auf Therapie und Langzeitoutcome.

Die Arbeit soll die Ergebnisse der Sonographie und MUS im Hinblick auf das Erkennen von VUR untersuchen, um die Bedeutung der MUS in der Diagnostik von HWI und bei Patienten mit V.a. angeborene Fehlbildungen im Kindesalter zu beurteilen. Wir nehmen an, dass rein sonographisch nicht alle relevanten Refluxgrade erkannt werden und daher die Rolle der MUS als Alternative zur MCU an Bedeutung gewinnt.

## Methoden

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 225 Patientendaten, die nach erster oder rezidivierender HWI ( $n=200$ ) beziehungsweise bei V.a. angeborener Fehlbildung ( $n=25$ ) zwischen 2016 und 2020 im Vivantes Klinikum Neukölln vorgestellt wurden und sowohl eine Sonographie des Harntraktes als auch eine MUS erhielten.

## Ergebnisse

In unserer Kohorte wurden 95 weibliche Patientinnen ( $\cong 42,2\%$ ) und 130 ( $\cong 57,8\%$ ) männliche Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 4 Monate (*Altersbandbreite 11 Tage bis 9 Jahre*).

Von 157 Patienten mit unauffälliger Sonographie zeigten sich 67 ( $\hat{=}$  42,7%) mit einem VUR Grad I-V, und 42 ( $\hat{=}$  26,8%) wiesen einen VUR Grad III und höher in der MUS auf. Die Sensitivität der Sonographie für die Entdeckung eines Refluxes betrug damit 40%, die Spezifität 70%. Es zeigte sich kein Patient aus der Kohorte der angeborenen Fehlbildungen, der bei unauffälliger Sonographie einen VUR  $\geq$  Grad III aufwies.

Nach alleiniger Sonographie wäre bei 26,8% der Patienten mit HWI ein VUR  $\geq$  Grad III übersehen worden. Diese Patienten hätten ohne ergänzende MUS keine adäquate Therapie erhalten.

#### Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat sich die MUS bei uns als sinnvolle, komplementäre Diagnostik zur Sonographie bei Kindern mit HWI erwiesen. Sie ermöglicht das frühzeitige Erkennen von behandlungsbedürftigen Refluxgraden und kann damit zum rechtzeitigen Therapiebeginn und unter Umständen zur Verhinderung von Langzeitschäden beitragen.

#### Introduction

Vesicoureteral reflux (VUR) is defined as the retrograde influx of urine from the bladder to the ureters or to the renal pelvis and calyces. VUR is associated with urinary tract infections (UTI) and congenital urogenital anomalies. Voiding cystourethrography (VCUG) used to be the gold standard for diagnosing VUR. However, because of the associated radiation exposure, the importance of VCUG has decreased in the clinical practice. Thus, voiding urosonography (VUS) has emerged as it allows for radiation-free detection and the reliable classification of different grades of reflux.

However, according to current recommendations from the American Academy of Pediatrics and the National Institute for Health and Care Excellence, conventional ultrasound examination is the only primary diagnostic method of choice for children following their first UTI or those with congenital anomalies. Only if sonographic irregularities are observed, further diagnostics is prompted. Timely identification of VUR, however, is critical for the initiation of the appropriate therapy.

In this study, we evaluated the detection of VUR using conventional ultrasound as well as VUS to determine the significance of VUS as a diagnostic tool. We assumed that by using only conventional ultrasound, not all relevant grades of VUR would be detected. Therefore, we believe, that the significance of CUS as a complimentary diagnostic modality has increased, and, as its radiation-free, should be preferred to VCUG.

## Methods

We retrospectively analyzed data from 225 patients, who had presented to Vivantes Klinikum Neukölln between 2016 and 2020 with a first or recurring UTI (n=200) or with a suspected congenital urogenital anomaly (n=25), in which VUS was performed in addition to conventional ultrasound of the kidney and urinary tract.

## Results

In our cohort, 95 ( $\pm 42,2\%$ ) female and 130 ( $\pm 57,8\%$ ) male patients were included. Their median age was 4 months (*range between 11 days and 9 years*).

Out of 157 patients with normal findings in the conventional renal and urinary tract sonography, VUR grade I-V was shown in 67 ( $\pm 42,7\%$ ) patients, and VUR grade III and higher in 42 ( $\pm 26,8\%$ ) patients following VUS.

The sensitivity of the detection of VUR using conventional ultrasound was only 40% (specificity 70%). There was no patient with normal sonography findings and VUR  $\geq$  grade III in the suspected congenital anomaly group.

Had only conventional ultrasound been performed, VUR  $\geq$  grade III would have remained undetected in 26,8% of patients in the UTI group. Without the additional use of VUS, those patients wouldn't have received adequate therapy.

## Conclusion

In summary, we were able to show the benefits of establishing VUS as a complementary diagnostic tool, alongside conventional ultrasound examination, in patients following UTI. Additional VUS allows for the early detection of VUR and helps to quickly initiate optimal therapy, which can contribute to avoid potentially irreversible damage to the kidneys and urinary tract.

## 2 Einleitung

### 2.1 Harnwegsinfektion

Die Harnwegsinfektion definiert sich durch den kulturellen Nachweis von Keimen im Urin in Verbindung mit Entzündungszeichen im Urin und/oder im Blut mit oder ohne klinische Symptome.

#### 2.1.1 Klassifikation

Die Klassifikation der Harnwegsinfektionen erfolgt nach Lokalisation, wobei man die unteren Harnwegsinfektionen, welche sich auf Urethra und Harnblase beschränken, von oberen, die das Nierenparenchym betreffen, unterscheidet. Weiterhin lassen sie sich nach Symptomatik in symptomatische und asymptomatische Infektionen beziehungsweise (bzw.) Bakteriurien einteilen. Zusätzliche Faktoren, wie anatomische Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege oder Störungen der Nierenfunktion, lassen zudem eine Einteilung in unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen zu. Nach ihrem zeitlichen Auftreten differenziert man erste Harnwegsinfektionen von rezidivierenden mit unterschiedlichen Erregernachweisen bzw. persistierenden Infektionen mit demselben Erregertyp [1].

#### 2.1.2 Epidemiologie

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionen im Kindesalter [2]. Während in der Säuglingsperiode Jungen häufiger betroffen sind [2], zeigt sich anschließend eine Mädchenwendigkeit, die auf die anatomischen Gegebenheiten mit kürzerer Urethra zurückzuführen ist. Bis zum 7. Lebensjahr erleiden 8,4% der Mädchen und 1,7 % der Jungen eine durch Urinkultur bestätigte Harnwegsinfektion [3].

#### 2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Auslöser sind zumeist ascendierende Keime durch eine Besiedlung des Perineums und der Urethra. Im Neugeborenenalter ist eine hämatogene Aussaat ebenfalls möglich. Selten findet sich ein lymphatischer oder direkter Infektionsweg [4]. Hauptsächlich handelt es sich dabei um gramnegative Bakterien, in seltenen Fällen können auch Viren oder Pilze Verursacher sein. Das größte Keimspektrum machen die gramnegativen E.-coli-Bakterienstämme mit einem Anteil von bis zu 80% aus, wobei es hier teils erhebliche regionale Abweichungen gibt [4-7]. Im Säuglingsalter zeigten bisherige Studien auch

einen erhöhten Anteil von Harnwegsinfektionen durch andere Erreger wie Enterokokken [8, 9].

Bei komplizierten Formen der Harnwegsinfektionen, zum Beispiel durch angeborene anatomische Fehlbildungen, sind seltenere Keime, wie Proteus oder Klebsiellen, häufiger anzutreffen [10].

Die hohe Inzidenz an Harnwegsinfektionen im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen ist dabei vor allem auf das nicht ausgereifte Immunsystem, die verstärkte bakterielle Besiedlung und die anatomischen Unterschiede mit kürzerer Transitstrecke für aufsteigende Erreger zurückzuführen. Die verschiedenen Ausprägungen der Infektionen sind abhängig von Virulenzfaktoren des Erregers, Abwehrmechanismen des Patienten und zahlreichen weiteren Aspekten wie Alter, Geschlecht, Genetik, bakterieller Besiedlung, urogenitalen Fehlbildungen, Sexualverhalten sowie iatrogenen Faktoren [4].

#### 2.1.4 Klinik

Je nach Altersgruppe unterscheidet sich die Klinik der Harnwegsinfektionen. Während in der Säuglingsperiode neben Fieber vor allem unspezifische Symptome, wie Berührungsempfindlichkeit, Lethargie, graues Hautkolorit oder verlängerte Rekapillarisierungs-Zeit, Hinweise auf ein uroseptisches Geschehen geben können, sind später Dysurie, Pollakisurie, Enuresis sowie unspezifische Bauch- oder Flankenschmerzen hinweisend für eine Harnwegsinfektion [2, 6]. Zudem kann die Klinik nach oberer (Pyelonephritis) und unterer Harnwegsinfektion (Zystitis) differenziert werden. Die Unterscheidung zwischen Pyelonephritis und Zystitis ist vor allem durch das Vorhandensein von Fieber  $> 38,5^{\circ} \text{C}$  und Flankenschmerzen bzw. Fehlen dieser typischen Charakteristika geprägt [2, 11]. Grundsätzlich ist die Symptomatik heterogen und reicht von Fieber unklarer Genese bis hin zu fehlender Klinik, sodass die American Academy of Pediatrics (AAP) bei allen Kindern mit Fieber unklarer Genese zwischen 2 und 24 Monaten den Ausschluss einer Harnwegsinfektion empfiehlt [12].

#### 2.1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird neben einer Leukozyturie und/oder Bakteriurie in der Urinanalyse immer mit dem Nachweis einer positiven Urinkultur bestätigt [13]. Eine alleinige Urinanalyse mittels Teststreifen und mikroskopischer Untersuchung hat keine ausreichende Sensitivität [11] [14]. Erhöhte

Entzündungsparameter im Blut, wie C-reaktives Protein, Procalcitonin oder Leukozytose, können Hinweise auf eine Pyelonephritis darstellen, unauffällige Entzündungsparameter schließen diese aber nicht aus [15] [12].

Bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion muss die Abnahme der Urinkultur stets vor erster antibiotischer Gabe erfolgen.

Im Säuglingsalter stellen die suprapubische Blasenpunktion und Blasenkatheterisierung den Goldstandard zur Uringewinnung dar. Bei Jungen sollte die Punktion favorisiert werden [12]. Eine Katheterisierung sollte bei Jungen nicht durchgeführt werden, um eine Verletzung der Urethra zu verhindern [2].

Als weitere Möglichkeit stellt sich der Clean-Catch-Urin dar, das Auffangen des Urins nach Säuberung der Genitalregion, die zum Beispiel vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) als nicht-invasive Methode empfohlen wird [16]. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass es sich um ein Verfahren handelt, das sich kaum standardisieren lässt.

Bei bereits bestehender Blasenkontrolle kann ein Mittelstrahlurin genutzt werden. Ein Beutelurin sollte nur dem Ausschluss eines auffälligen Urins dienen und vorzugsweise nicht zur Anlage einer Kultur verwendet werden, da eine Verunreinigung durch die Umgebungsflora sehr wahrscheinlich ist. Nach Erhalt eines auffälligen Beutelurins sollte möglichst eine Blasenpunktion bzw. -katheterisierung zum Anlegen einer Urinkultur erfolgen.

Die Interpretation der Urinkulturergebnisse anhand der sogenannten signifikanten Bakterienzahl unterscheidet sich dabei maßgeblich je nach angewandter Methode der Uringewinnung sowie des untersuchenden Labors. Während jeglicher Keimnachweis im Blasenpunktionsurin als auffällig gilt, wird bei der Einmalkatheterisierung eine Keimzahl von 10.000 Kbe/ml bzw. je nach Klinik auch 1000 Kbe/ml und bei Mittelstrahlurin eine Keimzahl von 100.000 Kbe/ml als pathologisch angenommen [2, 11].

Nach bestätigter erster Harnwegsinfektion sollte jedes Kind möglichst innerhalb des ersten Tages nach Diagnosestellung [9] eine Nierensonographie zum Ausschluss anatomischer Fehlbildungen bekommen. Zur Diagnosestellung einer Harnwegsinfektion ist die Sonographie allerdings nicht ausreichend sensitiv. Bei auffälliger Sonographie der Nieren oder ableitenden Harnwege wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen [12]. Welche Untersuchungen zu welchem Zeitpunkt und bei welchen Patienten stattfinden müssen, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die Abbildung 1 zeigt eine Handlungsempfehlung der AAP für Kinder zwischen 2 und 24 Monaten mit V.a. HWI [12].

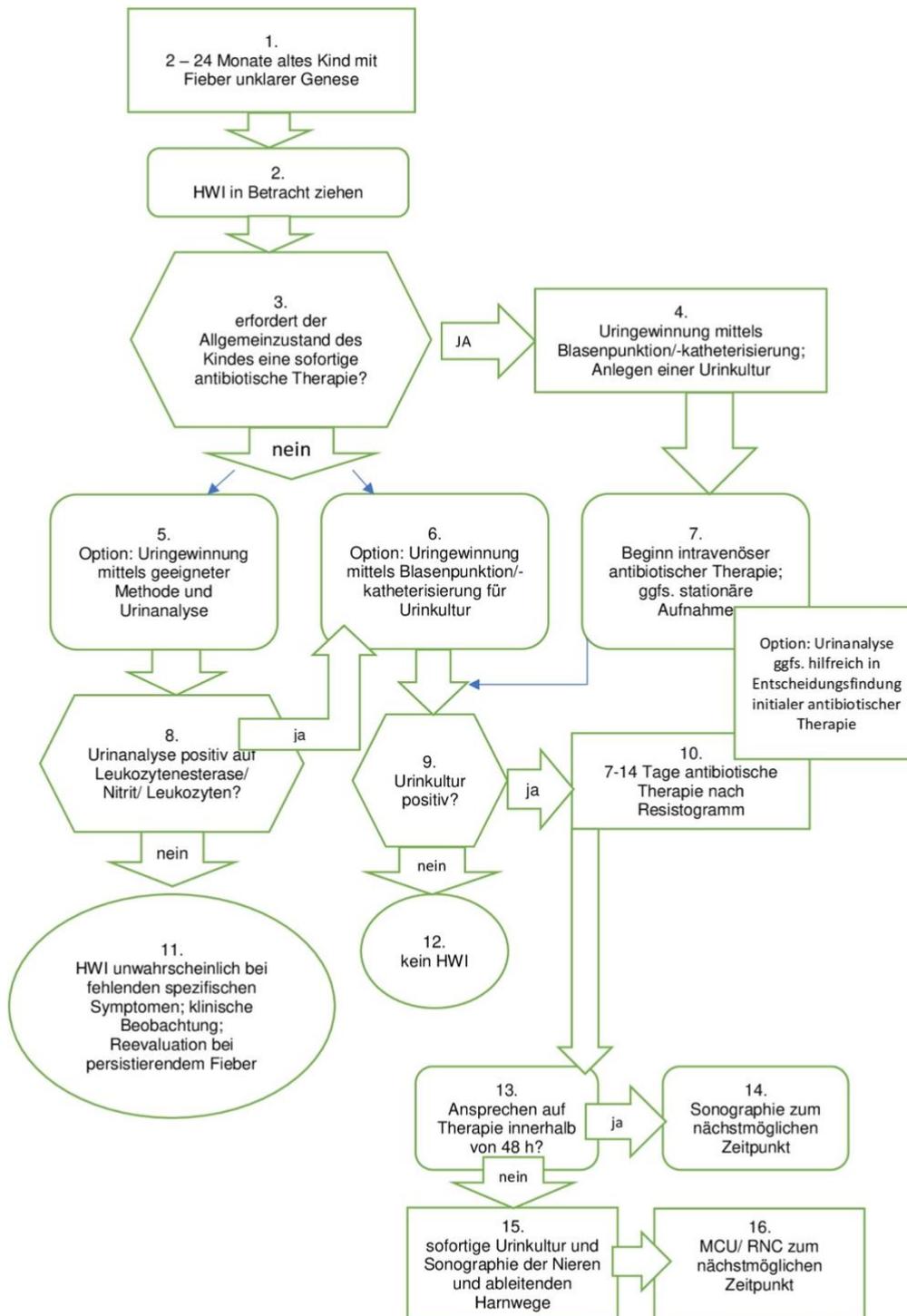


Abbildung 1: Algorithmus zur Handlungsempfehlung bei Kindern zwischen 2 und 24 Monaten mit V.a. Harnwegsinfektionen, modifiziert und übersetzt aus dem Englischen aus den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics [12].

### 2.1.6 Therapie

Ziel ist es, eine möglichst schnelle und kalkulierte Therapie einzuleiten, um Patienten vor langfristigen Folgen zu bewahren. Dabei stehen vor allem Langzeitfolgen, wie Nierenparenchymschädigungen sowie Nierenfunktionsstörungen und daraus resultierender arterieller Hypertonus, im Vordergrund. Das größte Risiko für Funktionsstörungen der Niere zeigt sich für die Gruppe der angeborenen Fehlbildungen wie CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract).

Nach Erhalt des Resistogramms sollte auf eine resistogrammgerechte Therapie umgestellt werden. Die Wahl des Antibiotikums, die Dauer der Therapie sowie die Frage nach parenteraler oder oraler Gabe richten sich dabei nach Allgemeinzustand, Patientenalter, aber auch nach komplizierenden Faktoren sowie Compliance. Für Säuglinge bis zu 3 bzw. 6 Monaten wird initial eine stationäre parenterale Therapie empfohlen [9, 17]. 2 Tage nach Entfieberung und bei resistogrammgerechter Therapie kann eine Umstellung auf eine perorale Monotherapie erfolgen [9]. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei älteren Kindern und guter Compliance können auch ambulant therapiert werden. Grundsätzlich zeigen orale und parenterale Therapie ein ähnlich gutes Outcome, sodass die Entscheidung immer individuell nach oben genannten Faktoren getroffen werden sollte [13]. Häufig wird eine antibiotische Kombinationstherapie aus einem Aminopenicillin mit einem Cephalosporin der 3. Generation bzw. im Neugeborenenalter mit einem Aminoglykosid als Initialtherapie eingesetzt [11]. Während die Pyelonephritis, je nach Guideline, zwischen 7 und 14 Tagen behandelt wird [12, 16, 17], kann eine isolierte Zystitis auch 3-5 Tage therapiert werden [9, 11]. Asymptomatische Bakteriurien im Kindesalter hingegen werden nicht antibiotisch behandelt [2].

Die Studienlage bezüglich antibiotischer Langzeitprophylaxe ist weiterhin kontrovers (siehe 2.2.6.1). Die Vorteile gegenüber Placebo sind in bisherigen Studien nur gering, sodass der Einsatz im Hinblick auf Resistenzentwicklungen nur auf bestimmte Risikogruppen beschränkt sein sollte [18].

Erwogen werden sollte sie für Patienten mit nachgewiesenem vesikoureteralen Reflux [19, 20], Patienten mit komplexen Fehlbildungen (CAKUT), Patienten mit rekurrenden symptomatischen Harnwegsinfektionen und nach erster fieberhafter Harnwegsinfektion bis zum Abschluss der weiterführenden Diagnostik. Ziel ist es, Nierenparenchymschädigungen zu verhindern.

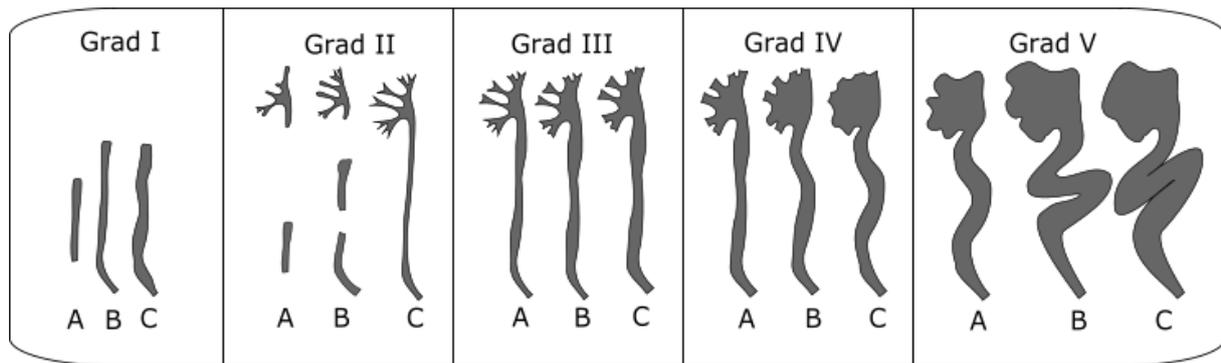
Eingesetzt werden in Deutschland hauptsächlich Trimethoprim, Nitrofurantoin und Cephalosporine [2]. Über den Einsatz und die Dauer der Therapie gibt es bisher keine einheitlichen Leitlinien.

## 2.2 Vesikoureteraler Reflux

VUR beschreibt einen pathologischen retrograden Fluss von Urin aus der Harnblase in den Ureter oder das Nierenbeckenkelchsystem (NBKS) aufgrund einer anatomischen oder funktionellen Problematik [21-23]. Die Diagnose eines VUR hat aufgrund potentieller diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen hohe Relevanz. Es handelt sich zumeist um Patienten mit HWI oder angeborenen Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege.

### 2.2.1 Klassifikation

Man unterscheidet den primären, angeborenen VUR, vom sekundären, erworbenen VUR. Die Klassifikation des VUR erfolgt nach Durchführung einer MCU anhand der International Reflux Study Committee in 5 verschiedene Grade [24]. Sie beinhaltet neben dem Ausmaß des retrograden Flusses, die Weite des Nierenbeckens und Schlingelung des Ureters. Zudem wird das Ausmaß der Ureterdilatation beurteilt. Bei zusätzlich zum VUR bestehender Ureterdilatation spricht man vom dilatierenden VUR. Insgesamt wird in 5 verschiedene Grade eingeteilt, wobei Grad 5 den am stärksten ausgeprägten Reflux darstellt. Die Abbildung 2 zeigt die morphologische Refluxklassifikation nach Lebowitz et al. [24] mit Gradeinteilung des VUR aus Stein et al. [25] in die 5 Grade sowie das Ausmaß der Ureterdilatation (A, B und C).



- „Grad I: Reflux erreicht das Nierenbecken nicht, unterschiedliche Dilatationen des Ureters,
- Grad II: Reflux erreicht das Nierenbecken, keine Dilatation des NBKS, Kelche normal,
- Grad III: leichte oder mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Schlingung, leichte oder mäßige Erweiterung des NBKS, Kelche normal oder nur leicht abgeflacht,
- Grad IV: mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Schlingung, mäßige Erweiterung des NBKS, Kelche verplumpt, Impressionen der Papillen noch sichtbar,
- Grad V: starke Erweiterung des Ureters mit Mäanderbildung, starke Erweiterung des NBKS, papilläre Impressionen in der Mehrzahl der Kelche nicht mehr sichtbar“ [25].

Abbildung 2: oben: schematische Reflexklassifikation der International Reflux Study Group, modifiziert nach Lebowitz et al. [24], unten: Gradeinteilung des VUR aus Stein et al., nach Lebowitz et al. [24, 25]

## 2.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des VUR in der gesunden Säuglings- und Kleinkinderpopulation beträgt schätzungsweise 0,8-1,4% [26]. Da allerdings die gesunde, meist symptomfreie Population nicht standardmäßig gescreent wird, muss angenommen werden, dass die Prävalenz des VUR in der Normalpopulation höher ist [23, 27]. Während sich in den ersten beiden Lebensjahren initial eine erhöhte Prävalenz in der männlichen Kohorte zeigt, weisen im Verlauf mehr Mädchen einen VUR auf, bis sich nach dem zweiten Lebensjahr keine Unterschiede mehr zwischen beiden Geschlechtern zeigen [28]. Dies legt die Vermutung nahe, dass sowohl Alter als auch Geschlecht die Ausbildung und Involution eines VUR beeinflussen.

Die Prävalenz differiert zudem je nach Patientenkollektiv. Bei Patienten mit nachgewiesenem HWI steigt sie auf 31,1% [26] [29]. Schaut man sich die Patientenkohorte mit angeborenen Fehlbildungen an, so beträgt die Prävalenz 23,7% [26]. Geschwister von Kindern mit VUR haben ein deutlich erhöhtes Risiko ebenfalls einen VUR zu entwickeln. Die Prävalenz in dieser Gruppe beträgt über 30% [26, 30] [31].

Ursächlich für das erhöhte familiäre Auftreten sind genetische Faktoren, die verschiedene Genloci betreffen [32]. Ein multifaktorielles Geschehen nimmt hier Einfluss. Die genetischen Faktoren können wiederum von Umwelteinflüssen beeinflusst werden, die zu einer Vielfalt von Phänotypen führen können [23].

Eine Untergruppe der Refluxfälle lässt sich unter dem Begriff des CAKUT klassifizieren. Es beschreibt das gleichzeitige Auftreten von VUR und Nierenentwicklungsstörungen. Ursächlich dafür sind Gene, die sich gegenseitig beeinflussen können, wobei eine Reihe von Einzelgenen involviert sind, deren gestörtes Zusammenspiel zur Nierendysplasie bei betroffenen Patienten führt [33].

### 2.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese des VUR ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Neben der familiären Disposition lässt sich der angeborene primäre VUR auf eine Störung der embryonalen Entwicklung des Ureters bzw. der ureterovesikalen Einheit zurückführen [28] [29]. Die Reifung dieser Einheit beginnt bereits am 35. Tag der Schwangerschaft mit der Entstehung der Ureterknospe [23]. Zahlreiche Signalmoleküle sind in der weiteren Entwicklung dessen involviert und können zur unzureichenden Reifung bzw. Fehlanlage des Ureters führen. Abbildung 3 veranschaulicht die normale und ektope Ureterknospung, modifiziert nach Pope et al. [34].

Im physiologischen Zustand ermöglichen die ableitenden Harnwege den Fluss von Urin aus dem Nierenbecken über den Ureter in die Blase. Ein effektiver Antirefluxmechanismus verhindert einen retrograden Fluss. Beim VUR ist dieser Mechanismus gestört. Es findet sich ein pathologisch verkürzter Verlauf des Ureters im submukösen Bereich der Harnblase [23, 35], meist aufgrund einer zu lateralen bzw. kranialen Lage des Ureterostiums [25, 36].

Dies führt zu einem unzureichenden Verschluss bei Anstieg des intravesikalen Drucks, sodass es zum pathologischen Fluss des Urins aus der Harnblase in den Ureter bzw. in das Nierenbecken kommt [35]. Weiterhin kann eine ektope Einmündung der Ureteröffnung in der Blasenwand zu einem fehlenden Schutzmechanismus und damit retrograden Urinfluss führen [37].

Einen weiteren suffizienten Verschlussmechanismus stellen die schräg verlaufenden Kollagen- und Muskelfasern sowie peristaltischen Kontraktionen des Ureters dar, die bei noch fehlender Maturation ebenfalls zu einem Reflux beitragen können [23, 25, 36, 38].

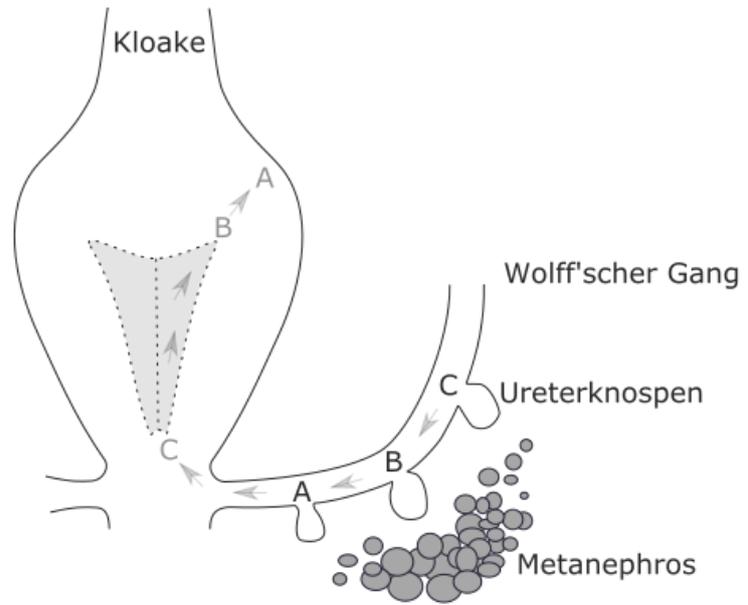
Hieraus erschließt sich, dass sich diese pathologischen Mechanismen durch Wachstum des Kindes und damit einsetzende Reifung des ureterovesikalen Übergangs spontan rückbilden können [39].

Die Rückbildung ist abhängig von Faktoren wie Alter bei Diagnose, Geschlecht, Klinik, Refluxgrad und Dilatation des Ureters sowie Anatomie der ableitenden Harnwege [40]. Insgesamt ließ sich bei Schwab et al. in 68% der Fälle nach HWI, bei denen ein VUR Grad I-III diagnostiziert worden ist, eine spontane Rückbildung beobachten [41]. Hohe Rückbildungstendenzen zeigten sich vor allem bei Vorstellung im ersten Lebensjahr, niedriggradigem VUR und fehlender Klinik [31] [40]. Estrada et al. zeigten zudem, dass bei Kindern mit postnatalen Kontrollen bei pränatal gesehener Hydronephrose sowie bei Kontrollen von VUR-Geschwisterkindern und bei Jungen sowohl bei bi- als auch unilateraler Ausprägung, bei Mädchen hingegen nur bei unilateralem VUR, mit einer schnelleren Resolution zu rechnen ist. Die Rückbildungsraten betragen für Grad 1: 72%, für Grad 2: 61%, für Grad 3: 49% und für Grad 4 und 5: 32%. Damit zeigte sich eine Gesamtrate von 51% an spontanen Rückbildungen [40]. Harnwegsinfektionen, Blasenfunktionsstörungen, höhergradiger VUR, weibliches Geschlecht und Ureteranomalien - wie Ureter duplex - wirken sich hingegen negativ auf die Rückbildungstendenz aus [31] [42].

Auch bereits bestehende Nierenschäden führten ihrerseits zu einer erniedrigten Wahrscheinlichkeit zur Spontanheilung [43].

Der erworbene sekundäre VUR weist zunächst einen funktionierenden Verschlussmechanismus auf, der im Verlauf durch erhöhten intravesikalen Druck gestört wird. Dies kann sowohl anatomische, also mechanische, als auch funktionelle Ursachen haben. Häufige Gründe stellen Obstruktionen oder neurogene Störungen des Harntraktes dar [21, 36]. Dazu zählen Harnklappen, Meatusstenosen und neurogene Blasenentleerungsstörungen [31, 36, 44]. Auch ein iatrogener Eingriff kann einen sekundären Reflux verursachen, ist aber im Kindesalter selten anzutreffen.

Der VUR an sich ist steril und würde bei isolierter Betrachtung keine Komplikationen verursachen. Bei gleichzeitig bestehender Harnwegsinfektion kann es aber durch den VUR zu einer erleichterten Aszension von Keimen in das NBKS bzw. Nierenparenchym kommen und eine Entzündung und im Verlauf Nierenschädigung verursachen [45] [28] [46]. Die Verhinderung von Infektionen ist daher essentiell.



Ektope Ureterknospung bei A    Normale Ureterknospung bei B    Ektope Ureterknospung bei C

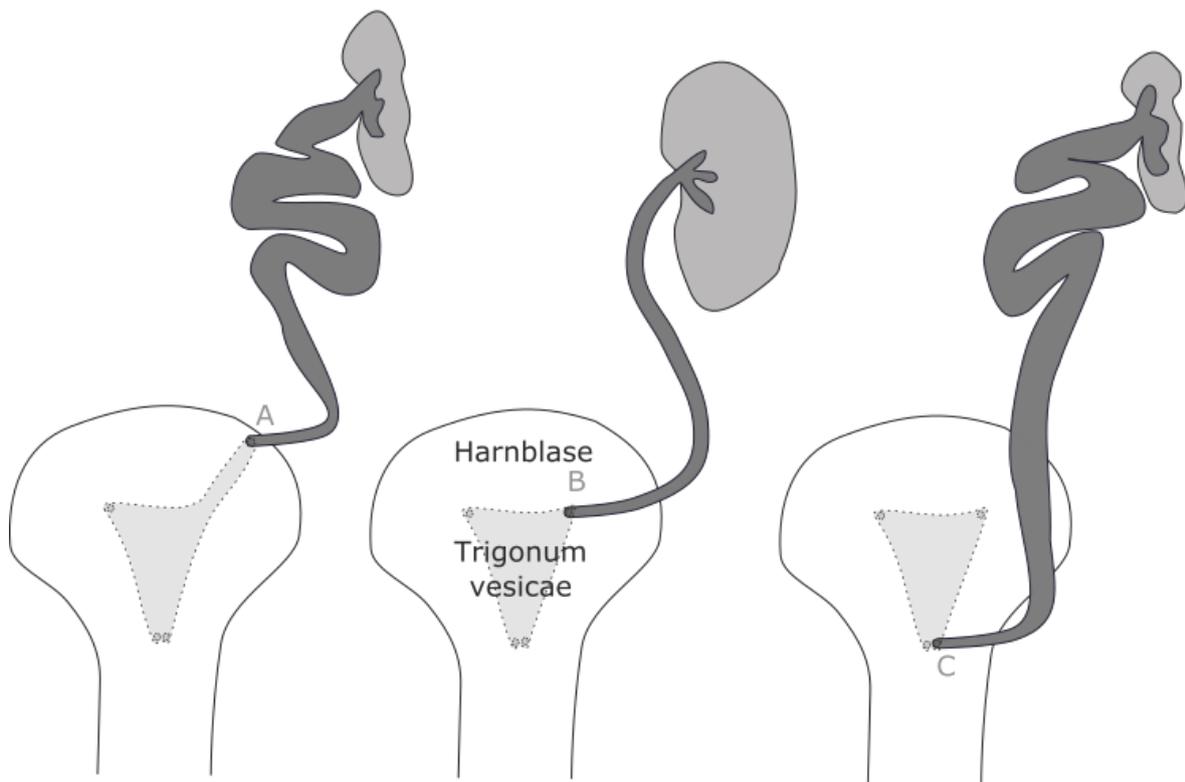


Abbildung 3: Darstellung der Ureterknospung, modifiziert nach Pope et al. [34] (B: normale Ureterknospung, A und C ektope Ureterknospung)

#### 2.2.4 Klinik

Der VUR ist primär asymptomatisch. Seine Relevanz ergibt sich durch die Begünstigung von Pyelonephritiden mit konsekutiver Nierenschädigung und Narbenbildung, die zur Refluxnephropathie führen kann [36, 47, 48] [49].

#### 2.2.5 Diagnostik

Die Diagnose des VUR wird meist im Rahmen einer fieberhaften Harnwegsinfektion oder bei pränatalen Auffälligkeiten mit Verdacht auf eine angeborene Fehlbildung gestellt. Zur Basisdiagnostik gehören die Eigen- und Familienanamnese, die körperliche Untersuchung mit Blutdruckmessung, Urinuntersuchung und gegebenenfalls Anlage einer Urinkultur sowie Laboruntersuchung mit Bestimmung verschiedener Parameter, wie zum Beispiel Serumkreatinin, Entzündungsparameter oder Cystatin C. [31]. Die eigentliche Refluxüberprüfung erfolgt durch radiologische Diagnostik. Hierzu werden die sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege, die MCU, die Szintigraphie und seit Mitte der 1990er Jahre auch die MUS genutzt [50]. Die Methode der Wahl war bisher die MCU [51]. 2011 änderte die AAP ihre Empfehlungen zur Durchführung der MCU nach febriler Harnwegsinfektion. Statt wie bisher bei jeder ersten febrilen Harnwegsinfektion, wurde die Durchführung einer MCU fortan nur bei auffälliger Sonographie empfohlen. Dies führte zu einer drastischen Reduktion der durchgeführten MCUs und somit zu einer reduzierten Strahlenbelastung im betroffenen Patientenkollektiv [12]. Das NICE änderte ihre Empfehlungen im Jahr 2007 [16] ebenfalls dahingehend, die Durchführung von Routinesonographie, -MCU und -DMSA-Scan nach erster Harnwegsinfektion nur nach bestimmten Risikofaktoren zu stratifizieren. Diese beinhalten Alter, rezidivierende Harnwegsinfektionen sowie atypische Erscheinungen einer Harnwegsinfektion (*schwerer Krankheitszustand, Sepsis, Nachweis eines nicht E.-coli-Erregers in der Urinkultur, positive Familienanamnese, schwacher Harnstrahl bei Miktion, erhöhtes Kreatinin im Blutserum, Vorhandenseins eines Abdominal-/Blasentumors, schlechtes Ansprechen auf Therapie*). Bei Vorhandensein eines dieser Risikofaktoren wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Bei Säuglingen unter 6 Monaten wird eine Routinesonographie auch bei Fehlen von Risikofaktoren weiterhin empfohlen, auf die bei Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik folgt [16].

### *2.2.5.1 Sonographie*

Die Sonographie stellt als strahlenfreie, schmerzfreie und überall verfügbare sowie reproduzierbare Methode das Mittel der Wahl in der Primärdiagnostik von VUR dar. Ziel ist die Erkennung von Anomalien oder Obstruktionen der Nieren und ableitenden Harnwege. Beurteilt werden Nierenmaße, Echogenität, Mark-Rinden-Differenzierung, Nierenbeckenkelchsystem- und Ureterweite, Parenchymdicke, die Harnblase im gefüllten und entleerten Zustand sowie die Bestimmung von Restharn [2]. Auffälligkeiten in diesen Bereichen können indirekt für einen VUR sprechen, diesen aber nicht ausschließen [51]. Die Sonographie allein zeigt dabei in bisherigen Studien eine eher geringe Sensitivität im Hinblick auf die Detektion von VUR. Sie wird je nach Studie zwischen 17,7% bis 45,7% angegeben [21, 52, 53]. Miyakita et al. zeigten in ihrer Studie, dass nach erstem febrilen Harnwegsinfektion sonographisch selten VUR-Grade IV-V übersehen werden und die Sonographie damit als Screeningmethode einsetzbar wäre [21]. Suson und Mathews hingegen schauten sich die Auswirkungen der neuen Leitlinien der AAP an und zeigten, dass 62,1% der Kinder mit unauffälligem Ultraschall einen VUR  $\geq$  Grad III aufwiesen [54]. Bei diesen Patienten wäre der bestehende relevante VUR ohne weiterführende Diagnostik übersehen worden. Eine bedarfsgerechte Therapie würde demnach nicht bei allen eingeleitet und Folgeschäden wären nicht auszuschließen. Ähnliche Ergebnisse erzielten Massanyi et al., auch hier zeigte die Sonographie eine geringe Sensitivität im Detektieren von höhergradigen VUR bei Patienten unter 2 Jahren [55].

### *2.2.5.2 Miktionszystourethrogramm*

Die MCU stellte bisher den Goldstandard in der Refluxüberprüfung dar [27]. Laut der aktuellen Empfehlungen der AAP soll sie aber nur bei auffälliger vorangegangener Sonographie nach erstem febrilen HWI durchgeführt werden [12]. Dabei sollte die Untersuchung möglichst nach Entfieberung und bei blandem Urinstatus erfolgen [2]. Bei der MCU wird die Blase des Kindes mittels eines Katheters retrograd mit Kontrastmittel (KM) gefüllt. Anschließend werden anhand einer röntgenologischen Untersuchung die Nieren, ableitenden Harnwege und Blase während und nach der Miktion dargestellt [56]. Sie ermöglicht sowohl den Nachweis von VUR, mitsamt der Klassifikation in die 5 verschiedenen Grade, als auch die Darstellung von Stenosen, Strikturen, Ureterozelen oder anderen Pathologien [50] [21]. Die MCU bietet dabei ein sehr detailreiches anatomisches Bild im Vergleich zu den anderen Untersuchungen. Zudem kann mittels MCU die Urethra dargestellt werden, was vor allem im Hinblick auf bestehende

Urethral Klappen bei männlichen Patienten eine große Rolle spielt [50]. Der Nachteil der MCU besteht in der Invasivität und Strahlenbelastung [26].

Auch iatrogene Harnwegsinfektionen können hervorgerufen werden. Um Infektionen durch die Katheterisierung zu verhindern, erhalten die Patienten häufig orale Antibiotika zur HWI-Prophylaxe.

### 2.2.5.3 Radionuklidzystographie

Neben der MCU stellt die RNC als nuklearmedizinische Untersuchung in vielen Ländern wie den USA eine Möglichkeit zur Refluxüberprüfung dar, wird aber in Europa kaum angewandt [57]. Sie eignet sich vor allem zur Detektion eines VUR. Bei der retrograden RNC wird das Radionuklid entweder über einen Blasenkatheter direkt oder nach Mischung mit Kochsalz in die Blase injiziert. Nach maximaler Füllung wird das radioaktive Pharmakon mittels Gammakamera sowohl bei Füllung der Blase als auch vor und nach Miktion visualisiert [58, 59]. Jeglicher Radioaktivitätsnachweis oberhalb der Blasenkuppel spricht für einen VUR [58]. Nutzt man die anterograde RNC, wird das Pharmakon intravenös gespritzt. Hierbei kann die Nierenexkretionsfunktion bestimmt werden [58] (siehe 2.2.5.3.1).

Aus Tabelle 1 kann die Einteilung des VUR nach Durchführung einer RNC in die drei Kategorien leicht, moderat und schwer entnommen werden [60].

Tabelle 1: Gradeinteilung des VUR in der RNC modifiziert nach Ascenti et al. [60]

GRADEINTEILUNG DES VUR IN DER RNC	
<b>Grad I (leicht)</b>	auf Ureter bzw. distalen Ureter beschränkt
<b>Grad II (moderat)</b>	bis in das Nierenbecken reichend
<b>Grad III (schwer)</b>	erweitertes NBKS und/oder Ureterdilatation

Die Sensitivität der RNC in der Detektion von VUR ist hoch [59, 61]. Ein weiterer Vorteil der RNC gegenüber der MCU ist die niedrigere gonadale Strahlenbelastung [61, 62]. Ihr wesentlicher Nachteil besteht, neben der dennoch vorhandenen Strahlenbelastung, in der schlechteren Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, verglichen mit der MCU [62], und fehlenden Darstellung der Urethra [59].

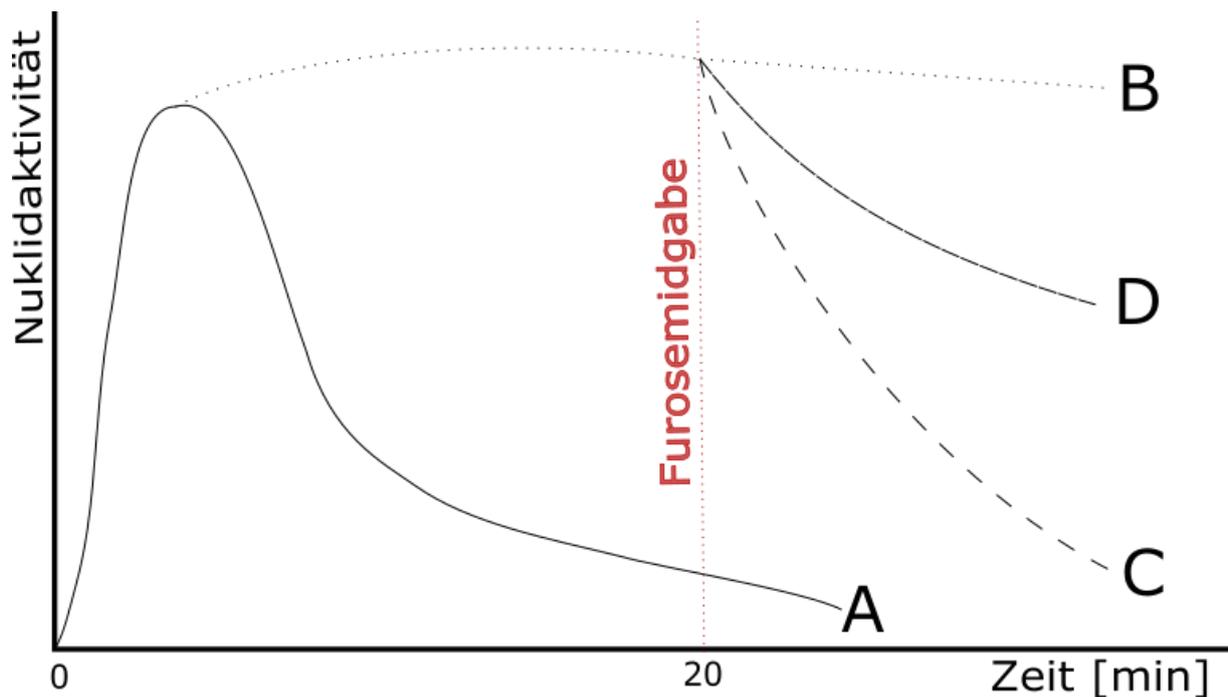
#### 2.2.5.3.1 Dynamische Nierenzintigraphie

Die dynamische Nierenzintigraphie dient zur Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion und Abflussverhältnisse sowie Bestimmung der Gesamtclearance und Nierenperfusion [63]. Je nach Fragestellung werden als Radiopharmaka das hauptsächlich tubulär sezernierte  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltriglycerin ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) bzw. glomerulär filtrierte  $^{99m}\text{Tc}$ -Diethylen-triamin-pentaessigsäure ( $^{99m}\text{Tc}$  DTPA) eingesetzt [63, 64]. Diese werden intravenös gespritzt und mittels Gammakamera wird sowohl deren Aufnahme als auch Ausscheidung über die Nieren und ableitenden Harnwege veranschaulicht.

Die Normwerte für die Nierenfunktion auf beiden Seiten betragen jeweils zwischen 45 und 55% Radionuklidaufnahme [65, 66].

Durch zusätzliche Gabe von Furosemid kann zudem die Diurese angeregt werden, um Abflusshindernisse besser darstellen zu können.

Anhand von Normogrammkurven kann die Sekretionsleistung der Niere eingeschätzt werden. Hierfür wird die O-Reilly-Klassifikation genutzt. In Abbildung 4 werden die nach der O-Reilly-Klassifikation [67] modifizierten Kurvenverläufe dargestellt.



#### Kurvenverlaufstyp

<b>Typ A</b>	Normalbefund (unmittelbare Ausscheidung des Isotops)
<b>Typ B</b>	szintigraphisch relevante Harnabflussstörung (Isotopausscheidung unbeeinflusst von Furosemidapplikation)
<b>Typ C</b>	keine szintigraphisch relevante Harnabflussstörung (Ausscheidung des Isotops nach Furosemidgabe)
<b>Typ D</b>	uneindeutiger Befund mit mäßiggradigen Nuklidabfluss nach Furosemidgabe

Abbildung 4: Kurvenverlauf A-D nach der O-Reilly-Klassifikation, modifiziert nach O-Reilly und Beetz et al. [67, 68]

#### 2.2.5.3.2 Statische Nierenszintigraphie

Die Indikation zur statischen Nierenszintigraphie besteht nach rezidivierenden Harnwegsinfektionen zur Darstellung morphologischer Veränderungen und vor allem von Nierennarben. Diese sollte ca. 6 Monate nach der akuten Infektion durchgeführt werden, um bleibende Parenchymschädigungen von reversiblen unterscheiden zu können [2, 64]. Hierfür wird das Isotop Technetium-99m, in Kombination mit dem Pharmakon Dimercaptosuccinat ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA), als Tracer ca. 2-3 Stunden vor Szintigraphie injiziert [63, 64]. Durch Aufnahme des Tracers im gesunden Nierenparenchym und Darstellung dessen über eine Gammakamera können Rückschlüsse auf bestehende Nierenparenchymsnarben gezogen werden [64].

#### 2.2.5.4 Miktionsurosonographie

Die Miktionsurosonographie stellt bei Kindern eine Methode mit zunehmender Bedeutung gegenüber der MCU dar. Die Untersuchung ermöglicht die gesamte Darstellung des Urogenitaltraktes mitsamt vorhandenen Anomalien sowie den Nachweis und die Einteilung des VUR. Die Darstellung erfolgt über eine kontrastmittelverstärkte Sonographie. Hierfür ist in Europa das Zweitgenerations-Ultraschall-Kontrastmittel SonoVue®, bestehend aus Schwefelhexafluorid [69], für die Durchführung einer MUS zugelassen [70]. Im Gegensatz zu Ultraschallkontrastmitteln der ersten Generation zeigt SonoVue® eine bessere Stabilität, sodass mehr Zeit zur Erkennung von VUR gewonnen wird [62]. Das Kontrastmittel kann entweder direkt über einen Katheter in die Harnblase gespritzt und anschließend in der Blase mit Kochsalz vermischt oder als homogenisiertes Gemisch über einen vorgemischten Beutel über den Katheter in die Blase gegeben werden [71] [69]. Die Blase wird vorher über den Blasenkateter entleert [72] [69]. Vor Gabe des Kontrastmittels sollte eine normale Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege erfolgen [50, 72]. Anschließend werden nach KM-Gabe Niere, Ureteren und Harnblase abwechselnd vor, bei und nach Miktion untersucht [50] [72]. Das Kind sollte dafür in Rückenlage liegen. Am Ende der Miktion erfolgt die Bestimmung des Restharns. Die Füllung der Blase mit Kontrastmittel kann wiederholt erfolgen und mehrere dynamische Untersuchungsrunden ermöglichen. Dies erlaubt intermittierend auftretenden VUR besser zu detektieren [73]. Zum Ende der Untersuchung wird der Katheter entfernt und eine Abschlussuntersuchung bei Miktion durchgeführt, um eine Darstellung der Urethra zu erlangen [71] [69].

Die bildliche Darstellung des VUR beruht auf der sonographischen Darstellung des Kontrastmittels, welches aus echoproduzierenden, gasgefüllten Mikrobläschen besteht, die im Verlauf über die Lunge eliminiert werden [74]. Der Nachweis dieser Mikrobläschen in den Ureteren oder im NBKS mittels kontrastverstärktem Ultraschall ermöglicht die Diagnose [51, 70, 72] und Klassifikation des VUR. Diese erfolgt, wie durch Tabelle 2 dargestellt, angelehnt an die Lebowitz-Klassifikation der MCU in die 5 Grade [24] [70] [73].

Tabelle 2: Gradeinteilung des VUR in 5 Grade modifiziert nach [24, 70, 73]

<b>KLASSIFIKATION DES VUR IN DER MUS</b>	
<b>Grad I</b>	Mikrobläschen nur im Ureter sichtbar
<b>Grad II</b>	Mikrobläschen im Nierenbecken sichtbar, dabei keine wesentliche Dilatation des Nierenbeckens
<b>Grad III</b>	Mikrobläschen im Nierenbecken mit ausgeprägter Dilatation des Nierenbeckens und mäßiger Dilatation der Nierenkelche
<b>Grad IV</b>	Mikrobläschen im Nierenbecken mit ausgeprägter Dilatation des Nierenbeckens und der Nierenkelche
<b>Grad V</b>	Mikrobläschen im Nierenbecken mit ausgeprägter Dilatation des Nierenbeckens und Nierenkelche mit Verlust der Nierenbeckenkontur und dilatierten, geschlängelten Ureteren.

SonoVue® weist bei Anwendung im Urogenitaltrakt ein gutes Sicherheitsprofil auf [74-76]. Vorherige Untersuchungen bzw. Laborkontrollen müssen nicht stattfinden.

Die MUS hat sich in Studien als gleichwertige Methode zur MCU erwiesen [51, 77, 78]. Im Vergleich zur MCU zeigt sich sogar eine höhere Sensitivität bei der Detektion von VUR, vor allem bei höhergradigem VUR [57, 62, 79-81]. Dies lässt sich vermutlich auf die Möglichkeit einer kontinuierlichen Untersuchung und bei Bedarf längerer Untersuchungsdauer zurückführen, wobei sich intermittierend sichtbarer VUR entsprechend besser erkennen lässt [62, 79]. Die Sensitivität lässt sich durch Nutzung der Ultraschallmodalität „harmonic imaging“ mittels Kontrastverstärkung noch weiter erhöhen [82]. Die MCU hingegen ermöglicht zwar die gesamte Darstellung des Urotrakts in einem Bild, kann dadurch aber auch das Bestehen eines transienten VUR übersehen. Den größten Vorteil gegenüber der MCU stellt die fehlende Strahlenbelastung bei der MUS dar.

Während initial die schlechtere Darstellung der Urethra als Nachteil galt, haben nun einige Studien gezeigt, dass man durch transperineale und suprapubische Zusatzuntersuchungen auch mittels MUS die Urethra gut visualisieren kann [83-85]. Damit könnte die Darstellung der Urethra mittels MUS zumindest als initiale Screeningmethode genutzt werden [86]. Bei Auffälligkeiten fordern einige Autoren noch zusätzlich eine MCU [84]. Weitere Nachteile der MUS sind die im Vergleich zur MCU längere Untersuchungszeit sowie vergleichsweise hohen Kosten des Ultraschallkontrastmittels [79]. In der Folge ist die MUS in vielen Zentren noch nicht ausreichend etabliert. Duran et al. [71] geben eine ausführliche Erläuterung zur technischen Durchführung in ihrer Studie. Ein zentrumübergreifendes standardisiertes

Protokoll zur Durchführung der MUS ist aber bisher nicht durch die Fachgesellschaften ausgearbeitet worden.

Trotz fehlender Strahlenbelastung bleibt jedoch auch die MUS durch die notwendige Katheterisierung bzw. Harnblasenpunktion ein invasives Verfahren. Neben einem Verletzungsrisiko, kann es auch zu iatrogenen Keimverschleppung durch Katheterisierung der Harnröhre bzw. durch Punktion der Harnblase mit nachfolgender Harnwegsinfektion kommen, wodurch sich ggfs. die Notwendigkeit einer prophylaktischen, einmaligen Antibiotikagabe vor Durchführung der Untersuchung ergibt. Auch eine Sedierung mit entsprechendem Risikoprofil kann unter Umständen notwendig werden. Die beschriebenen Risiken müssen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die bisherigen Indikationen sind Primärdiagnostik eines VUR bei Mädchen, Follow-up-Untersuchungen sowie das Screening von Hochrisikopatienten [51]. Zu diesen zählen neben CAKUT-Patienten, die Geschwister von Patienten mit VUR sowie Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

### 2.2.6 Therapie

Die Therapie des VUR reicht von abwartendem Verhalten und prophylaktischen Antibiotikagaben bis hin zu endoskopischen bzw. chirurgischen Maßnahmen. Die Entscheidung sollte stets individuell nach Risikofaktoren erfolgen. Ziel ist es, rekurrierende Harnwegsinfektionen zu vermeiden, um Folgeschäden zu verhindern. Welchen Therapieansatz man dabei wählt, ist vor allem abhängig von der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Rückbildung des VUR. Individuelle Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Grad des VUR, Compliance der Eltern bzw. Ansprechen auf Therapie, sollten hierbei in Betracht gezogen werden.

Olbing et al. [87] verglichen im Rahmen einer multizentrischen Studie, der „International Reflux Study“, das Outcome von medikamentöser Therapie mit chirurgischer Therapie bei Kindern mit symptomatischer Harnwegsinfektion und VUR Grad III-IV. Als primären Endpunkt betrachteten sie die Ausbildung von neuen Nierenparenchymnarben. Hierbei zeigte sich in einem Follow-up-Zeitraum von 5 Jahren kein Unterschied in den beiden untersuchten Kohorten [87].

### *2.2.6.1 Dauerhafte antibiotische Prophylaxe*

Die Effektivität der dauerhaften prophylaktischen Antibiotikagabe wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Eine generelle Empfehlung zur Verwendung wird unter Verweis auf eine unzureichende Studienlage nicht durchgehend empfohlen. In die Entscheidung für eine antibiotische Prophylaxe muss das Risiko eines Patienten, erneute Harnwegsinfektionen zu erleiden, ebenso eingehen wie die Begutachtung des Risikos der Antibiotikagaben [88].

Da der Großteil der VUR, insbesondere nicht dilatierende, ohne weitere Maßnahmen eine Spontanresolution durch Maturation des vesikoureteralen Übergangs aufweisen [22], soll die prophylaktische Antibiotikagabe den Zeitraum bis hin zur Reifung überbrücken, den Urin steril halten und damit Infektionen verhindern [89].

Wie eingangs erwähnt, wurde über die hinreichende Wirkung der Prophylaxe wurde in den letzten Jahren zunehmend kontrovers diskutiert. Das Wissen um die Benignität des an sich sterilen VUR und der hohen Rate an Spontanrückbildungen sowie die diesbezüglich schlechte Studienlage erschwert die Entscheidung, wann eine Therapie gerechtfertigt ist. Bestandteil der Diskussion ist die Zunahme der Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen durch langfristige Antibiotikagabe [19, 89-91].

Weiterhin sind die Auswirkungen einer antibiotischen Langzeittherapie auf das Mikrobiom und die Entwicklung des Kindes nicht ausreichend erfasst. Lediglich Strasser et al. untersuchten das Mikrobiom von sieben mit Cefaclor behandelten Patienten unter einem Jahr, die unter Langzeitprophylaxe keine Änderung ihres Mikrobioms aufwiesen [92].

Die Langzeitmedikamentengabe erfordert zudem eine dauerhafte Therapiecompliance der Eltern. Copp et al. zeigten, dass über die Hälfte der Eltern der eingeschlossenen Patienten nicht compliant waren [93].

Vor allem aber standen die durch Studien in Frage gestellten Vorteile der Prophylaxe gegenüber abwartendem Verhalten im Hinblick auf rezidivierende akute Pyelonephritiden bzw. Nierenparenchymnarben im Vordergrund des Diskurses [94, 95]. Nach vielen Jahren kritischer Diskussion konnten letztlich die placebokontrollierte und randomisierte RIVUR-Studie („The Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux trial“) aus den USA [19] sowie die PRIVE-Studie („Prevention of Recurrent Urinary Tract Infecetion in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts“) aus Australien [96] Vorteile der Prophylaxe hinsichtlich Harnwegsinfektionen bzw. Nierenschädigungen zeigen, sodass sich die aktuelle Diskussion zugunsten der dauerhaften antibiotischen Prophylaxe entwickelt hat. Vorteile zeigen sich vor allem bei

Hochrisikopatienten (männliche Patienten ohne Zirkumzision mit VUR I-III, weibliche Patienten mit VUR I-III und BBD, alle Patienten mit VUR IV und BBD). Weitere Studien zur spezifischen Indikationsstellung sind weiterhin notwendig [97, 98].

In der Wahl des Antibiotikums für die Langzeitprophylaxe stehen hauptsächlich drei verschiedene Medikamente zur Verfügung. Dazu zählen als Mittel der ersten Wahl Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Nitrofurantoin [99]. In Deutschland wird bei Einsatz von Trimethoprim auf den Sulfonamidanteil verzichtet, da, aufgrund des lokalen Erregerspektrums dadurch kein relevanter mikrobieller Vorteil entsteht [2]. Trimethoprim zeigt eine zunehmende E.-coli-Resistenz, während Nitrofurantoin eine schlechtere Wirkung gegenüber *Proteus mirabilis* aufweist [2] und häufiger mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verknüpft ist. Bei langfristiger Anwendung von Nitrofurantoin muss zudem das mögliche Auftreten einer Lungenfibrose sowie Leberschädigungen als schwerwiegende Nebenwirkungen beachtet werden [100, 101]. Diese sind jedoch insgesamt selten [101]. In der Neugeborenenperiode eignen sich hauptsächlich Cephalosporine, hier zeigt sich allerdings eine zunehmende Selektion von ESBL-(Extended Spectrum Beta-Lactamase)Bildnern [102].

Das ausgewählte Antibiotikum sollte täglich abends in einer reduzierten Dosis von ca. einem Fünftel der Normaldosis eingenommen werden [2]. Sollte es unter der Prophylaxe zu einer Durchbruchinfektion kommen, so sollte diese nach Resistogramm umgestellt werden.

Letztlich muss die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Antibiotikagabe individuell abgewogen werden. Bei dieser Entscheidungsfindung muss neben Nebenwirkungen der Therapie auch das zunehmende, komplexe Problem der Resistenzbildung einbezogen werden [91]. Die Verhinderung von rezidivierenden febrilen Harnwegsinfektionen, die im Verlauf zu Nierenparenchymschädigung führen können, sind gegen eine Resistenzentwicklung durch dauerhafte Antibiotikagaben sowie dessen Nebenwirkungen abzuwägen.

#### *2.2.6.2 Endoskopische Ostiumunterspritzung*

Die endoskopische Ostiumunterspritzung stellt eine minimal invasive Alternative zur chirurgischen Neuimplantation des Ureters bzw. zur prophylaktischen Antibiotikagabe dar. Die Methode basiert auf das Einbringen eines Füllstoffs am Ureterostium. Dies führt zu einer Wiederherstellung des Verschlussmechanismus und verhindert dadurch den VUR. Der gebräuchlichste Füllstoff ist ein viskoses Gel namens Deflux®, welches aus

Hyaluronsäure und Dextranomer-Mikrosphären besteht [103]. Es wurde 2001 von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von VUR Grad II-IV zugelassen [104].

Zum Einbringen des Füllstoffs werden die „Subureteric Teflon Injection“ (STING)-Methode von der modifizierten Form dessen, der „Hydrodistension Implantation Technique“ (HIT) bzw. double-HIT Methode, bei der zwei Deflux®-Depots gespritzt werden, unterschieden [103]. Während die STING-Methode in der Studie von Kirsch et al. in einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten Erfolgsquoten von kumulativ 79% zeigte, konnte diese mittels HIT-Methode auf 92% gesteigert werden, sodass diese Technik die heutzutage empfohlene ist [105].

Die Gesamterfolgsquote bei Routh et al. lag bei 77% in einem Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten, wobei sie allgemein stark abhängig ist vom Grad des VUR [106], der Erfahrung des Operateurs [103, 107] und - wie oben aufgezeigt - der angewandten Technik. Hierbei muss bedacht werden, dass drei Monate keinen adäquaten Nachbeobachtungszeitraum darstellen und ein Großteil der Rezidive eher später ersichtlich werden. So konnten Lee et al. nach einem Jahr Follow-up mit MCU eine Erfolgsrate von kumulativ 46,1% zeigen, während diese initial noch bei 73% lag [108]. Die langfristige (1 Jahr) Erfolgsrate der Ostiumunterspritzung zeigt insgesamt sehr heterogene Ergebnisse, und weitere qualifizierte Studien sind notwendig.

Vergleicht man die Wirksamkeit einer dauerhaften prophylaktischen Antibiotikagabe mit Deflux®-Unterspritzungen im Hinblick auf das Vermeiden von febrilen Harnwegsinfektionen, so zeigen sich auch hier heterogene Ergebnisse. In der Studie von Elder et al. [109] wurde das Auftreten von Harnwegsinfektionen ein Jahr nach prophylaktischer Antibiotikagabe versus Initialtherapie mit endoskopischer Deflux®-Unterspritzung miteinander verglichen. Hier war eine höhere Inzidenz von Harnwegsinfektionen um 383% in der Prophylaxegruppe zu beobachten [109]. In der schwedischen Refluxstudie hingegen konnte kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen beobachtet werden [110]. Jedoch zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen endoskopisch behandelten Patienten im Vergleich zum abwartendem Verhalten, allerdings nur bei weiblichen Patienten mit VUR [110]. Hinsichtlich Nierenparenchymschädigungen per DMSA-Szintigraphie konnte kein Unterschied zwischen Prophylaxe und endoskopischer Unterspritzung beobachtet werden [110].

Nach jeder endoskopischen Unterspritzung sollte nach ca. 6-12 Wochen ein MCU bzw. eine Refluxprüfung zur Kontrolle des Erfolges durchgeführt werden [111]. Bei

ausbleibendem Erfolg sollte die Unterspritzung maximal einmal wiederholt werden bzw. eine offen-chirurgische Technik diskutiert werden.

Die Vorteile der endoskopischen Unterspritzung im Vergleich zur operativen Ureterneueinpflanzung bestehen in der minimalinvasiven Technik, welche eine weitgehend ambulante Versorgung des Patienten erlaubt. Seltene Nebenwirkungen stellen, neben der vergleichsweise hohen Rezidivrate, sekundäre Obstruktionen dar [112, 113]. Die Nachteile liegen in der insgesamt schlechten langfristigen Erfolgsquote. Tabelle 3 zeigt die prozentualen Erfolgsraten von endoskopischen Ostiumunterspritzungen nach einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten in Bezug zum Refluxgrad in den Studien von Kirsch et al. [107], Elder et al. [114] und Routh et al. [106] im Vergleich.

Tabelle 3: Erfolgsraten nach Ostiumunterspritzung nach einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten aufgeteilt nach einzelnen Refluxgraden modifiziert nach Dave et al. [115]

VUR Grad	Kirsch et al. 2003 180 Patienten/292 Ureteren [107]	Elder et al. 2006 Metaanalyse von 5.527 Patienten/8.101 Ureteren [114]	Routh et al. 2010 Metaanalyse von 7303 Ureteren [106]
I	90%	78,5%	89%
II	82%		83%
III	73%	72%	71%
IV	65%	63%	59%
V	-	51%	62%

### 2.2.6.3 Ureterozystoneostomie

Die Empfehlung zur Therapie des höhergradigen VUR bzw. nach ausbleibendem Erfolg einer Ostiumunterspritzung ist die Durchführung einer Ureterozystoneostomie [116]. Hierbei soll die Neueinpflanzung des Ureters zu einer Verlängerung des intramuralen Verlaufs und damit zu einer adäquaten Antirefluxtherapie führen. Man unterscheidet zwischen extravesikalen Ansätzen (Lich-Gregoir), intravesikalen Ansätzen (Politano-Leadbetter bzw. Cohen) und der kombinierten Methode (Psoas-Hitch). Alle Techniken weisen hohe Erfolgsquoten auf. Die Tabelle 4 vergleicht die chirurgischen Erfolgsraten der Operationsverfahren in Bezug zum Refluxgrad [117].

Tabelle 4: nach [117] chirurgische Erfolgsraten für die unterschiedlichen Techniken in Bezug zum Refluxgrad. \* nach ein bis drei endoskopischen Unterspritzungen, \*\* VUR Rezidive nach unterschiedlichen operativen Verfahren

	VUR Grad I und II	VUR Grad III und IV	VUR Grad V
Lich- Gregoir (%)	96-98	80	50
Politano-Leadbetter (%)	99	95	80
Psoas hitch (%)	99 **	98-99	90
Ostiumunterspritzungen (%)	76-92 *	50-60 *	-

Welche Technik man wählt, ist abhängig vom Grad sowie der Uni- bzw. Bilateralität des VUR und der Erfahrung des Operateurs und sollte immer eine individuell an den Patienten angepasste Entscheidung darstellen [117]. Trotz der besten Erfolgsrate in der Antirefluxtherapie müssen die Nachteile, allen voran die Invasivität und der damit verbundene stationäre Aufenthalt, bei Therapieentscheidung in Betracht gezogen werden. Neben persistierendem VUR und meist transientem VUR auf der kontralateralen Seite stellen Ureterstenosen seltene Komplikationen dar [117]. Insgesamt stellt die

Ureterozystoneostomie allerdings ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren dar und ist weiterhin die erfolgversprechendste Methode in der Therapie des VUR [117].

Kontraindiziert ist sie bei einer Nierenfunktion von unter 15% [111]. Zudem sollte bei den extravesikalischen Operationsverfahren aufgrund einer meist transienten Schädigung der Blaseninnervation nicht zeitgleich auf beiden Seiten eine Ureterozystoneostomie durchgeführt werden [117].

Neben den offen-chirurgischen sind auch laparoskopische Methoden etabliert worden. Sie zeigen ähnlich hohe Erfolgsraten bei deutlich längerer Operationsdauer, sodass diese zum jetzigen Zeitpunkt nicht standardmäßig empfohlen werden [111].

Zusammenfassend basiert also die antibiotische Infektionsprophylaxe auf der Idee der Spontanresolution und wird nach McLorie et al. [118] bei allen Patienten mit VUR Grad III-V eingesetzt. Eine chirurgische Korrektur sollte nach deren Empfehlungen bei Patienten mit VUR Grad V und Nierenparenchymnarben, Patienten über sechs Jahren sowie Durchbruchinfektionen trotz prophylaktischer Antibiotikagaben in Betracht gezogen werden, da diese Gruppe an Patienten ein hohes Risiko für die Ausbildung von Nierenparenchymnarben und eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Spontanresolution aufweisen. Bei Patienten mit VUR Grad I-II sollte die Möglichkeit der engmaschigen Beobachtung versus prophylaktischer Antibiotikagabe ausführlich mit den Eltern des Patienten besprochen werden. Eine chirurgische Therapie wird hier routinemäßig nicht empfohlen.

### 2.3 Zielsetzung und Arbeitshypothese

Während es zahlreiche Studien zur diagnostischen Genauigkeit der MUS in der Detektion von VUR im Vergleich zur MCU gibt, wurde die Rolle der Sonographie im Vergleich zur MUS bisher nicht ausreichend beschrieben.

Im Hinblick auf die fehlende Studienlage sollte das primäre Ziel dieser Arbeit sein, die Bedeutung der MUS in der Detektion von VUR bei Patienten mit Harnwegsinfektionen bzw. Patienten mit angeborenen Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege im Kindesalter zu untersuchen und die diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen zu beschreiben.

Die Primärhypothese der Studie lautet, dass trotz unauffälliger Sonographie in relevantem Maße (auch) höhergradiger VUR vorliegen kann.

Als sekundäres Ziel sollte der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Refluxgrade und den verschiedenen in der Urinkultur nachgewiesenen Erregern untersucht werden. Die Sekundärhypothese nimmt an, dass seltene Erreger vermehrt mit relevantem VUR assoziiert sind.

## 3 Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Für die Analyse wurden über das klinikinterne EDV-System des Vivantes Klinikums Neukölln die Daten von allen Patienten zwischen 0 und 17 Jahren, die im Studienzeitraum von 2016 bis 2020 aufgrund einer ersten oder rezidivierenden Harnwegsinfektion bzw. aufgrund des V.a. eine angeborene Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege vorstellig wurden und daraufhin eine MUS erhielten, herausgefiltert.

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von Parametern aus einer Kohorte von insgesamt 225 Patienten, die am Vivantes Klinikum Neukölln eine bildgebende Diagnostik mittels initialer Sonographie und MUS erhielten. Von diesen 225 Patienten wiesen drei eine Nierenagenesie rechts, dreizehn eine Doppelniere links und zehn eine Doppelniere rechts auf, sodass insgesamt 470 Nieren-/Uretereinheiten untersucht worden sind.

Die Indikationen zur MUS waren

1. erster oder rezidivierender HWI ( $n=200 \hat{=} 88,9\%$ ),
2. V.a. angeborene Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n=25 \hat{=} 11,1\%$ ) (siehe Abbildung 5).

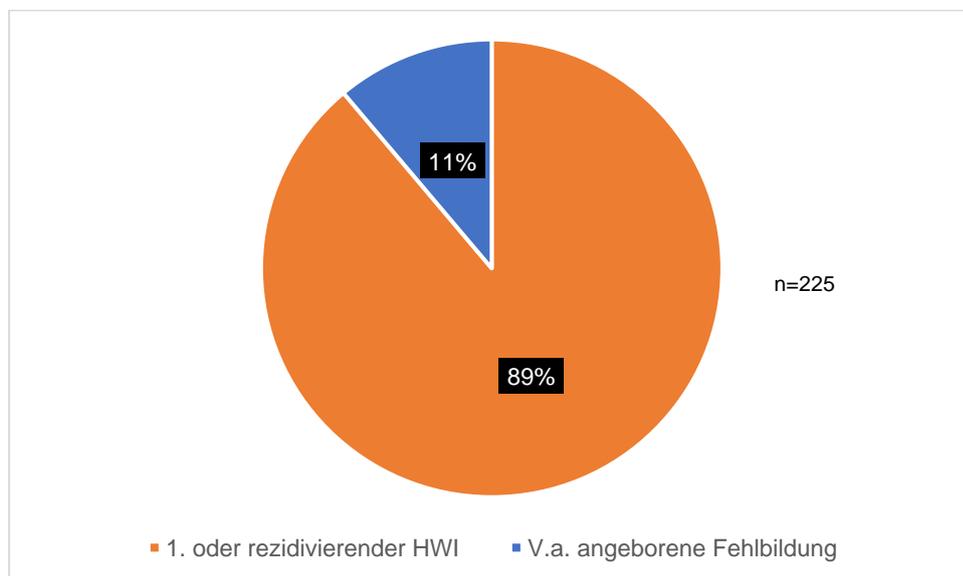


Abbildung 5: Indikationen zur Durchführung der MUS: erste oder rezidivierende Harnwegsinfektion ( $n=200$ ) bzw. V.a. angeborene Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n=25$ )

Als Einschlusskriterium galt in der Gruppe der Patienten mit Harnwegsinfektion der kulturelle Erregernachweis im Blasenpunktions-, Katheter- bzw. Clean-Catch-Urin, eine

nach Klinikvorstellung durchgeführte Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege sowie MUS. Bei 32 Patienten konnte der Erreger aufgrund von bereits begonnener antibiotischer Therapie vor Klinikaufenthalt bzw. aufgrund ambulant angelegter Urinkultur nicht mehr eruiert werden. In der Zusammenschau der Gesamtumstände wurden diese Patienten nichtsdestotrotz mit einer Harnwegsinfektion diagnostiziert und in die Studie miteingeschlossen.

Als positive Urinkultur wurde jeglicher Nachweis eines Erregers aus einer Blasenpunktion bzw. der Nachweis von mehr als  $10^3$  KBE/ml in der Katheterisierung und  $10^5$  Kbe/ml aus Mittelstrahlurin gewertet.

In die Gruppe der Patienten mit V.a. angeborene Fehlbildungen wurden alle Patienten mit auffälliger Pränataldiagnostik, im Sinne einer Hydronephrose bzw. Megaureters oder auffälliger postnataler Nierensonographie, eingeschlossen. Auch hier wurde daraufhin sowohl eine Sonographie als auch eine MUS durchgeführt.

Zudem ist bei einem Drittel der Patienten eine Szintigraphie zur Beurteilung der seitengetrenten Nierenfunktion durchgeführt worden.

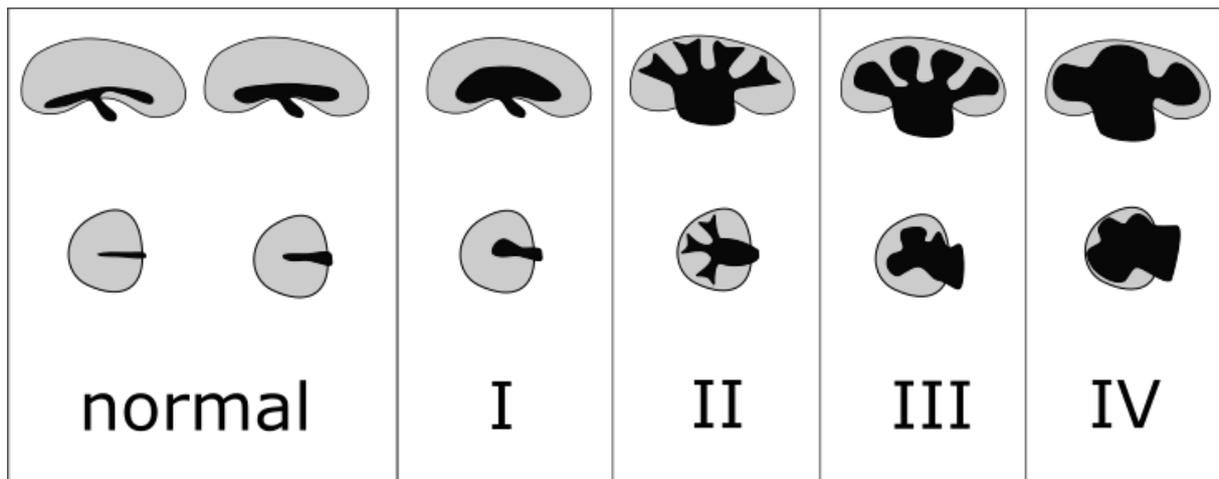
Die Studie zur Bedeutung der Miktionsurosonographie in der Diagnostik von Harnwegsinfektionen und bei angeborenen Fehlbildungen der ableitenden Harnwege im Kindesalter wurde der Ethikkommission der Berliner Ärztekammer (Nr. ETH SB-2021/0045) vorgestellt, überprüft und genehmigt.

## 3.2 Untersuchungstechnik

### 3.2.1 Durchführung der Sonographie

Alle initialen Sonographien wurden von einer erfahrenen pädiatrischen Radiologin oder einem Radiologen mit Erfahrung in pädiatrischer Radiologie mittels Philips EPIQ7G (Schallkopf C9-2) bzw. iU22 (Schallkopf C5-1) Ultraschallgerät durchgeführt.

Die sonographische Einteilung der Nierenbeckendilatationen erfolgte, wie durch Abbildung 6 dargestellt, modifiziert nach Hofmann et al. [119, 120], in 4 Grade.



#### KLASSIFIKATION DES NBKS IN DER SONOGRAPHIE

<b>NORMAL</b>	Parenchym normal breit, keine Nierenbeckendilatation, zarte Kelche
<b>GRAD I</b>	Parenchym normal breit, Nierenbeckendilatation, Transversaldurchmesser >95.Perzentile, keine dilatatierten Kelche
<b>GRAD II</b>	Parenchym normal breit, deutliche Nierenbeckendilatation, leichte Erweiterung der Kelchhäuse und dilatierter Kelche bei erhaltenen Papillenspitzen
<b>GRAD III</b>	Parenchym verschmälert, deutliche Nierenbecken- und Kelchdilatation, verplumpte Kelche („Papillen abgeflacht und Fornixwinkel stumpf“)
<b>GRAD IV</b>	Starke Parenchymverschmälerng, ausgeprägte Nierenbecken- und Kelchdilatation, breit aufgewalzte Kelche, Nierenbecken- und Kelchsystemgrenze teilweise bis vollständig aufgehoben

Abbildung 6: oben: schematische Darstellung der Klassifikation der NBKS-Dilatationen im Längs- und Querschnitt in der Sonographie in 4 Grade, modifiziert nach Hofmann et al., unten: Erläuterung zur schematischen Darstellung [119, 120]

Als auffällige Sonographie wurde demnach jedes dilatierte Nierenbeckenkelchsystem bzw. Uretererweiterung mit oder ohne Parenchymverschmälerng gewertet.

### 3.2.2 Durchführung der MUS

Die Durchführung der MUS erfolgte nach klinikinternem standardisiertem Protokoll. Alle MUS-Untersuchungen erfolgten durch eine erfahrene pädiatrische Radiologin oder einen Radiologen mit Erfahrung in pädiatrischer Radiologie mittels Phillips EPIQ7G bzw. iU22 Ultraschallgerät.

Die Untersuchung erfolgte zur Vermeidung iatrogenen Infektionen unter einmaliger antibiotischer Prophylaxe am Tag der Untersuchung und ohne Sedierung. Eine schriftliche Aufklärung der Eltern wurde vor Untersuchung eingeholt.

Nach Vorbereitung des Untersuchungsraumes wurden die Eltern der Patienten ausführlich über mögliche seltene Nebenwirkungen, wie Irritation der Urethra durch Kathetereinlage, iatrogene Keimverschleppung sowie Kontrastmittelallergie, aufgeklärt. Nach Einlage des Blasenkatheters wurde zunächst eine native Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege mit einem C9-2- bzw. C5-1-Schallkopf durchgeführt. Die korrekte Lage des Blasenkatheters, Nierengröße und -volumen wurden dokumentiert sowie das Nierenparenchym hinsichtlich Binnenstruktur und Breite beurteilt. Anschließend erfolgte die Darstellung der Nierendurchblutung mittels farbkodierter Duplex-Sonographie. Nachfolgend wurde eine native Sonographie der Nieren im Kontrastmodus durchgeführt. Als Vorbereitung auf die intravesikale KM-Gabe wurde zunächst der Spülkatheter am Blasenkatheter angeschlossen und die Luft aus dem System aspiriert. Danach wurde alters- bzw. gewichtsadaptiert 0,5 ml bis 1 ml des Kontrastmittels SonoVue® intravesikal appliziert. Anschließend wurde sterile isotonische und vorgewärmte Natriumchloridlösung (NaCl 0,9%) über den Katheter verabreicht. Die Kontrastierung der Harnblase wurde anschließend dokumentiert. Während des Füllens und Entleerens der Blase wurde eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt. Hierfür wurde abwechselnd die rechte und linke Niere im Längsschnitt dargestellt. Die kontrastmittelgefüllte Blase wurde kurzzeitig und intermittierend untersucht, um die Zerstörung der Mikrobläschen des Kontrastmittels zu verhindern. Während der Miktion wurde zudem die Urethra untersucht. Hierfür wurde der Schallkopf längs entlang der Symphyse ausgerichtet. Bei männlichen Patienten wurde die Urethra zusätzlich von perineal dargestellt, um Urethralklappen auszuschließen. Insgesamt wurden mindestens drei Miktionen dokumentiert. Eine abschließende Untersuchung der Nieren und Harnblase erfolgte nach Miktion.

VUR wurde bei Vorhandensein von Mikrobläschen in Form von echoreichen Signalen im KM-Modus in den Ureteren bzw. im NBKS diagnostiziert. Der VUR wurde anhand der MUS nach der International Reflux Study Committee [24] in 5 Grade klassifiziert. Als höhergradiger relevanter VUR wurden VUR Grad III, IV und V definiert.

### 3.2.3 Szintigraphie

Der Funktionsanteil der Niere wurde aufgeteilt in seitendifferenten Funktionsanteil (35-45%), deutlich seitendifferenten Funktionsanteil (15-35%), fast funktionslose Niere (<15% Funktionsanteil) und funktionslose Niere (0% Funktionsanteil). Tabelle 5 zeigt die

Einteilung der Patienten je nach Ergebnis ihrer Szintigraphie in die genannten Gruppierungen.

*Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Funktionsanteil der Niere in der Szintigraphie*

	Nierenfunktion in %	Patientenanzahl
<b>n</b>		36 (100,0)
<b>seitendifferent (%)</b>	35- 45	15 (41,7)
<b>deutlich seitendifferent (%)</b>	15- 35	15 (41,7)
<b>fast funktionslos (%)</b>	< 15	2 (5,5)
<b>funktionslos (%)</b>	0	4 (11,1)

### 3.3 Klinische Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Vorhandensein von VUR-Graden bei unauffälliger Sonographie nach der International Study Committee definiert. Sekundärer Endpunkt der Studie stellte das in der Urinkultur nachgewiesene Erregerspektrum dar.

### 3.4 Statistik und Abbildungen

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 27 für MAC OS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Frau Dr. Keller aus dem Institut für Medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin stand bei statistischen Fragen beratend zur Seite.

Die Abbildungen wurden mit Microsoft Excel und Word für Mac Version 16.51 erstellt. Die deskriptive Statistik erfolgte bei der kontinuierlichen Variable (Alter) als Median mit dem jeweiligen 25. und 75. Quartil. Die kategorialen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Die Unterschiede zwischen den VUR- und Sonographiegruppen prüften wir für die kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test und für die kontinuierliche, nicht normal verteilte Variable mit dem Mann-Whitney-U-Test. Da es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, sind alle Analysen explorativ, p-Werte werden entsprechend deskriptiv interpretiert, es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Für die diagnostische Güte der Sonographie wurden Sensitivität und Spezifität mit MUS als Goldstandard bestimmt.

## 4 Ergebnisse

Innerhalb des Studienzeitraums wurden 225 Patientendaten (Gesamtkohorte) analysiert. Es waren 95 weibliche Patientinnen ( $\hat{=} 42,2\%$ ) und 130 ( $\hat{=} 57,8\%$ ) männliche Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 4 Monate (*Median; Altersbandbreite 11 Tage bis 108 Monate*).

Die Patientenkohorte wurde aufgeteilt in die zwei verschiedenen MUS-Indikationen HWI ( $n=200, 88,9\%$ ) bzw. V.a. angeborene Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n=25, 11,1\%$ ). In der Gruppe der Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung befand sich eine höhere Zahl ( $21/25 \hat{=} 84\%; p=0,0005$ ) an männlichen Patienten zu weiblichen Patienten ( $4/25 \hat{=} 16\%$ ). In der Gruppe der Patienten mit auffälliger Pränataldiagnostik ( $n=29$ ) waren die männlichen Patienten mit  $82,8\%$  ebenfalls mit einer höheren Zahl vertreten ( $p=0,014$ ). Dazu passend hatten von den insgesamt 68 Patienten mit auffälliger Sonographie auch mehr Jungen ( $77,9\%$ ) einen auffälligen Befund des NBKS bzw. Ureters im Ultraschall ( $p < 0,001$ ).

Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Geschlechter in der Gesamtkohorte sowie aufgeteilt für die einzelnen Kohorten in Prozent. Die Tabelle 6 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Geschlechterverteilung in Bezug auf die verschiedenen Variablen Aufnahme diagnose, Pränataldiagnostik, Refluxgrad, Keimspektrum und therapeutische Maßnahmen.

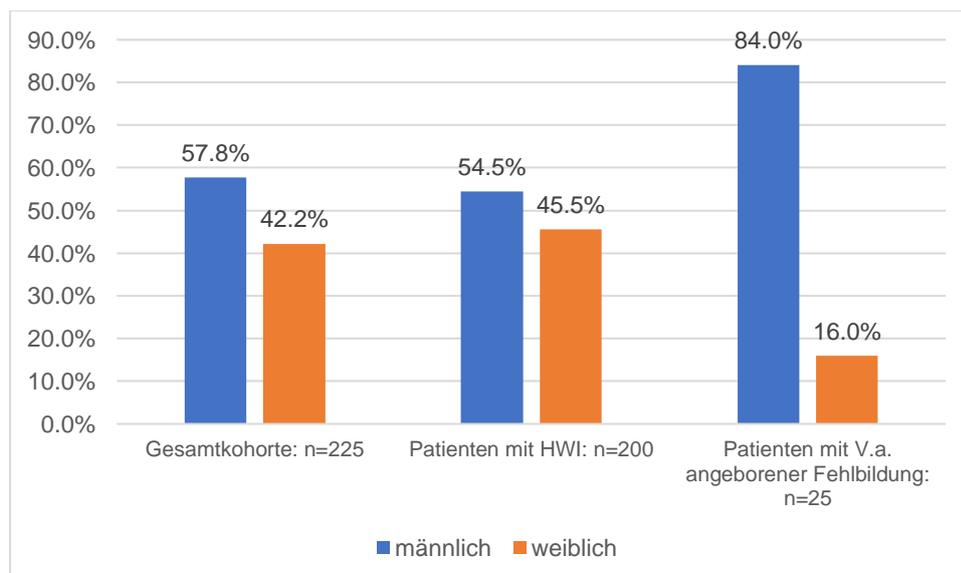


Abbildung 7: Darstellung der Geschlechterverteilung in der Gesamtkohorte ( $n=225$ ), der HWI-Kohorte ( $n=200$ ) und den Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n=25$ )

Tabelle 6: Geschlechterverteilung männlich (n=130) und weiblich (n=95) in Bezug auf die verschiedenen Variablen (Aufnahmediagnose, Pränataldiagnostik, Refluxgrade, Keimspektrum, Durchbruchinfektionen, therapeutische Maßnahmen)

	männliche Patienten	weibliche Patienten	Gesamtzahl Patienten	p-wert
<b>n</b>	130	95	225	
<b>Aufnahmediagnose</b>				0,005
Aufnahme bei HWI n=200 (%)	109 (54,5)	91 (45,5)	200 (100,0)	
Aufnahme bei V.a. angeborener Fehlbildung n=25 (%)	21 (84,0)	4 (16,0)	25 (100,0)	
auffällige Pränataldiagnostik n= 29 (%)	24 (82,8)	5 (17,2)	29 (100,0)	0,014
<b>VUR</b>				0,902
kein VUR n= 125 (%)	71 (56,8)	54 (43,2)	125 (100,0)	
VUR Grad I-II n=30 (%)	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100,0)	
VUR Grad ≥ III n=70 (%)	42 (60,0)	28 (40,0)	70 (100,0)	
<b>Sonographie</b>				0,000
Sonographie unauffällig n=157(%)	77 (49,0)	80 (51)	157 (100,0)	
Sonographie auffällig n=68 (%)	53 (77,9)	15 (22,1)	68 (100,0)	
<b>E. coli Nachweis n=145 (%)</b>	80 (55,2)	65 (44,8)	145 (100,0)	0,665
<b>Enterobacter cloacae Nachweis n=7(%)</b>	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100,0)	0,399
<b>Proteus mirabilis Nachweis n=4 (%)</b>	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0,073
<b>Klebsiella oxytoca Nachweis n=3(%)</b>	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	0,706
<b>Citrobacter koseri Nachweis n=3 (%)</b>	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0,121
<b>Enterococcus faecalis Nachweis n=2 (%)</b>	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0,865
<b>Klebsiella pneumoniae Nachweis n=2 (%)</b>	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	0,109
<b>Pseudomonas aeruginosa Nachweis n=1 (%)</b>	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0,259
<b>Serratia marcescens Nachweis n=1 (%)</b>	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0,259
<b>Prophylaxe nach MUS n=82(%)</b>	50 (61,0)	32 (39,0)	82 (100,0)	0,719
<b>Durchbruchinfektion unter Prophylaxe n=15(%)</b>	9 (60,0)	6 (40,0)	15 (100,0)	0,862
<b>Ostiumunterspritzung n=13(%)</b>	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100,0)	0,777
<b>Ureterozystoneostomie n=7(%)</b>	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100,0)	0,128
<b>Doppel-J-Katheter n=1 (%)</b>	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,392
<b>Nephrektomie rechts n=2 (%)</b>	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0,225
<b>Nephrektomie links n=1(%)</b>	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,392
<b>Heminephrektomie n=1(%)</b>	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,392
<b>Ureterabgangsstenose n=8(%)</b>	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100,0)	0,083
<b>Uretermündungsstenose n=2 (%)</b>	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0,225
<b>Doppelniere rechts n=10 (%)</b>	6 (60,0)	4 (40,0)	10 (100,0)	0,855
<b>Doppelniere links n=13(%)</b>	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (100,0)	0,767

## 4.1 Gesamtkohorte

### 4.1.1 VUR in der Gesamtkohorte

Zunächst erfolgt durch Abbildung 8 die Darstellung des VUR in der Gesamtkohorte, ohne Einbeziehung des Sonographieergebnisses. In der Gesamtkohorte zeigten sich insgesamt 100 Patienten mit VUR Grad I-V (n=225, 44,4%). 70 Patienten wiesen einen VUR ≥ Grad III auf (n=225, 31,1%).

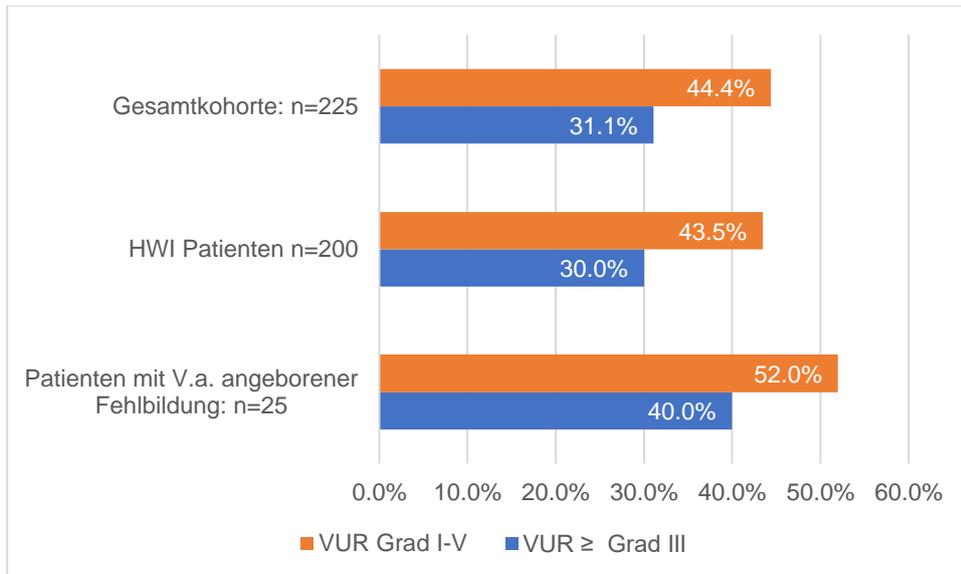


Abbildung 8: Darstellung der prozentualen Häufigkeit des Auftretens von VUR Grad I-V bzw. Grad  $\geq$  III, unabhängig vom Sonographieergebnis in der Gesamtkohorte (n=225), der HWI-Kohorte (n=200) und bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung (n=25)

#### 4.1.2 Unauffällige bzw. auffällige Sonographie in der Gesamtkohorte

Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigten sich in der Gesamtkohorte insgesamt 157 Patienten von 225, die eine unauffällige Sonographie aufwiesen ( $\cong$  69,8% der Gesamtkohorte). Eine auffällige Sonographie wiesen hingegen nur insgesamt 68 Patienten ( $\cong$  30,2% der Gesamtkohorte) auf.

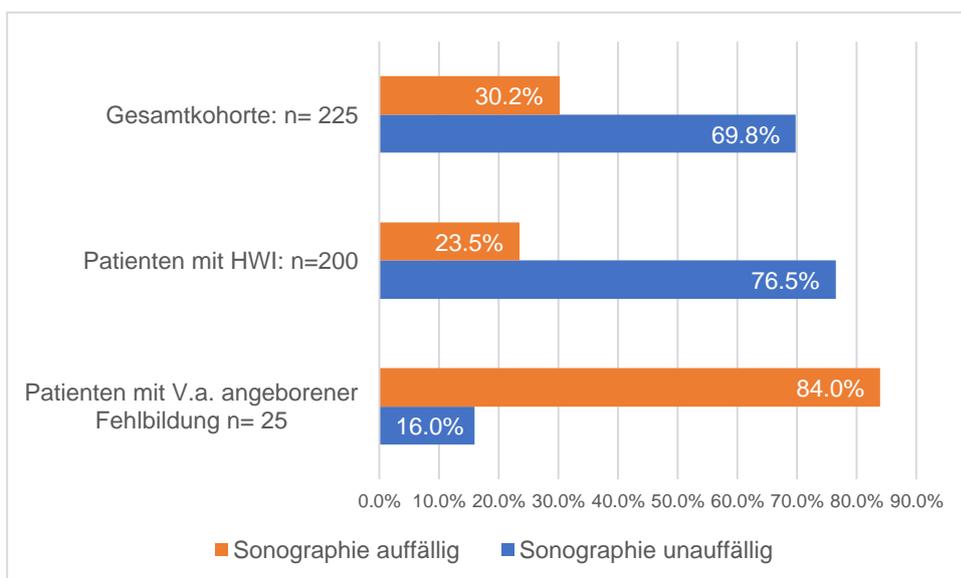


Abbildung 9: prozentuale Darstellung der unauffälligen bzw. auffälligen Sonographien in der Gesamtkohorte (n=225), bei Patienten mit HWI (n=200) und Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25)

#### 4.1.3 VUR und unauffällige Sonographie in der Gesamtkohorte

Es zeigten sich in der Gesamtkohorte 67 Patienten ( $n=157$ , 42,7%) mit beidseitiger unauffälliger Sonographie und VUR Grad I-V. 42 Patienten ( $n=157$ , 26,8%) wiesen einen VUR  $\geq$  Grad III auf, obwohl sie eine unauffällige Sonographie hatten. Dies wird durch Abbildung 10 graphisch dargestellt. Umgekehrt betrachtet bedeutet dies, dass 60% der Patienten mit relevanten VUR eine unauffällige Sonographie aufwiesen.

Die Sensitivität der Sonographie in der Detektion von VUR betrug damit 40%. Die Spezifität betrug 70%. Es zeigte sich kein Patient aus der Kohorte der angeborenen Fehlbildungen, der bei unauffälliger Sonographie einen VUR  $\geq$  Grad III aufwies.

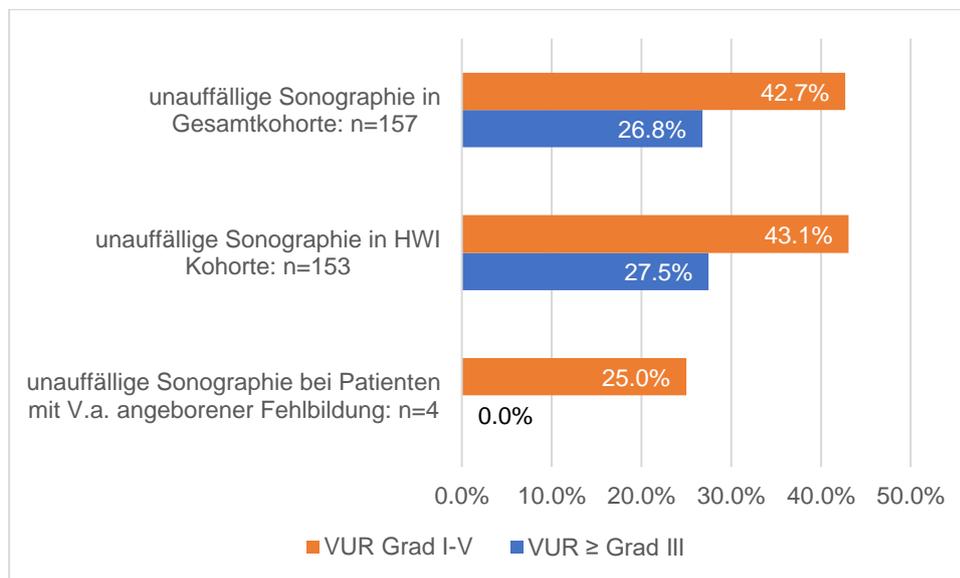


Abbildung 10: prozentuale Darstellung von VUR Grad I-V bzw. VUR  $\geq$  Grad III bei unauffälliger Sonographie in der Gesamtkohorte ( $n=225$ ) sowie einzeln aufgeführt für die HWI-Kohorte ( $n=200$ ) und für Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung ( $n=25$ )

Im Folgenden werden die genannten Ergebnisse tabellarisch als Übersicht dargestellt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammenhang unauffälliger bzw. auffälliger Sonographie und VUR rechts bzw. links (Grad 0-V; kein VUR, VUR Grad I-II und VUR ≥ Grad III) sowie Alter und Geschlecht

	Sonographie unauffällig	Sonographie auffällig	Gesamt	p-wert
N	157	68	225	
<b>Alter (Median, [IQR])</b>	5.00 [2.00, 6.75]	3.50 [2.00, 5.75]	4.00 [2.00, 6.25]	0.261
<b>Geschlechterverteilung</b>				<0,01
männlich	77 (49,0)	53 (77,9)	130 (57,8)	
weiblich	80 (51,0)	15 (22,1)	95 (42,2)	
<b>VUR Grade rechts (%)</b>				0,028
Grad 0	106 (67,5)	42 (61,8)	148 (65,8)	
Grad I	1 (0,6)	1 (1,5)	2 (0,9)	
Grad II	21 (13,4)	3 (4,4)	24 (10,7)	
Grad III	22 (14)	11 (16,2)	33 (14,7)	
Grad IV	4 (2,5)	7 (10,3)	11 (4,9)	
Grad V	3 (1,9)	4 (5,9)	7 (3,1)	
<b>VUR Grade links (%)</b>				0,035
Grad 0	106 (67,5)	43 (63,2)	149 (66,2)	
Grad I	0 (0,00)	1 (1,5)	1 (0,4)	
Grad II	19 (12,1)	3 (4,4)	22 (9,8)	
Grad III	24 (15,3)	12 (17,6)	36 (16,0)	
Grad IV	8 (5,1)	7 (10,3)	15 (6,7)	
Grad V	0 (0,0)	2 (2,9)	2 (0,9)	
<b>VUR rechts (%)</b>				0,030
kein VUR rechts	106 (67,5)	42 (61,8)	148 (65,8)	
VUR Grad I-II rechts	22 (14,0)	4 (5,9)	26 (11,6)	
VUR ≥ Grad III rechts	29 (18,5)	22 (32,4)	51 (22,7)	
<b>VUR links (%)</b>				0,126
kein VUR links	106 (67,5)	43 (63,2)	149 (66,2)	
VUR Grad I-II links	19 (12,1)	4 (5,9)	23 (10,2)	
VUR ≥ Grad III links	32 (20,4)	21 (30,9)	53 (23,6)	
<b>VUR insgesamt (%)</b>				0,048
kein VUR insgesamt	90 (57,3)	35 (51,5)	125 (55,6)	
VUR Grad I-II insgesamt	25 (15,9)	5 (7,4)	30 (13,3)	
<b>VUR ≥ Grad III insgesamt</b>	42 (26,8)	28 (41,2)	70 (31,1)	0,032
<b>VUR Grad I-V insgesamt</b>	67 (42,7)	33 (48,5)	100 (44,4)	0,417

## 4.2 HWI-Kohorte

### 4.2.1 Erregerspektrum

#### 4.2.1.1 Erregerspektrum der HWI-Patienten unabhängig von VUR

Insgesamt gelang der Nachweis eines Erregers bei 168 von 200 Patienten mit HWI ( $n=200$ , 84%). Hierbei fanden sich 145 Mal ( $n=168$ , 86,3%) E. coli in der Urinkultur. Bei 23 Patienten ( $n=168$ , 13,7%) gelang der Nachweis eines seltenen Erregers (siehe Abbildung 11, prozentualer Anteil der seltenen Erreger siehe Abbildung 12). Bei 32 Patienten ( $n=200$ , 16%) konnte der Erreger aufgrund bereits ambulant begonnener antibiotischer Therapie bzw. ambulant erfolgter Urinkultur retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

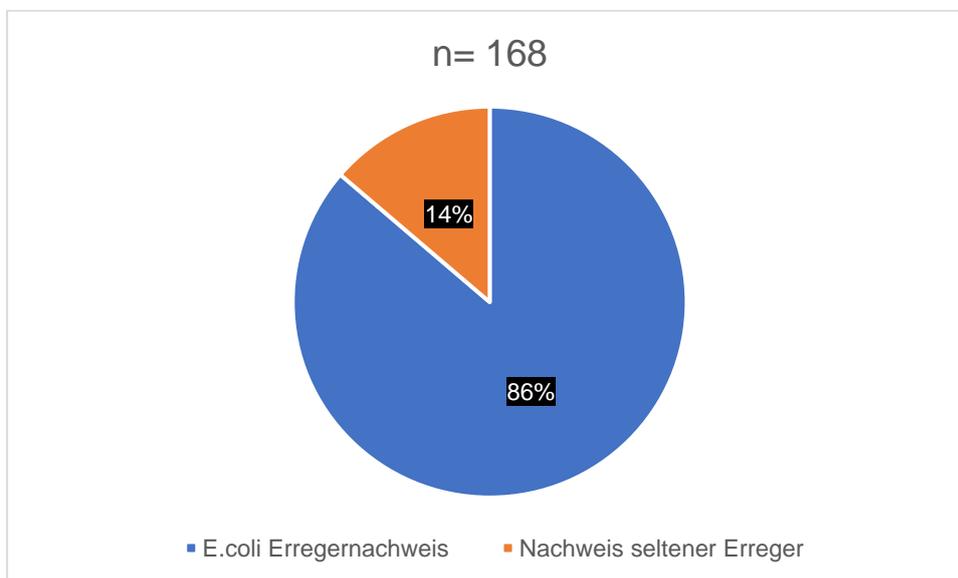


Abbildung 11: allgemeines Erregerspektrum in der HWI-Kohorte (Erregernachweise insgesamt  $n=168$ )

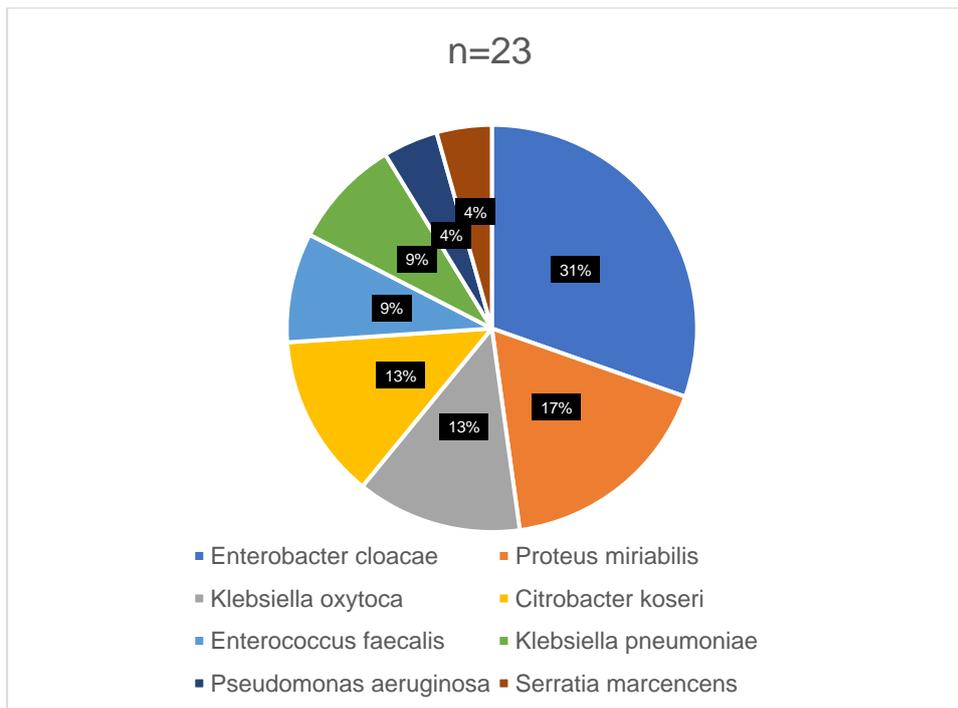


Abbildung 12: seltenes Erregerspektrum in der HWI-Kohorte (Erregernachweise von seltenen Erregern n=23)

#### 4.2.1.2 Erregerspektrum der HWI-Patienten mit VUR

Das Erregerspektrum der HWI-Patienten mit Nachweis eines VUR Grad I-V war mit 58 von 145 Nachweisen dominiert von E. coli ( $n=145$ , 40%). 41 dieser Patienten mit E.-coli-Nachweis in der Urinkultur ( $n=145$ , 28,3%) hatten einen VUR  $\geq$  Grad III. In der Gruppe der seltenen Erregernachweise ließ sich bei insgesamt 14 der 23 (60,9%) Patienten ein VUR Grad I-V nachweisen. 11 Patienten ( $n=23$ ,  $\hat{=}$  47,8%) zeigten einen VUR  $\geq$  Grad III. Tabelle 8 listet die Häufigkeiten der einzelnen Erreger aus dieser Gruppe in Bezug zum VUR auf. Bei 15 der 32 (46,8%) Patienten mit fehlendem Erregernachweis in der Urinkultur ließ sich ein VUR Grad I-V nachweisen. 8 dieser 32 Patienten (25%) ohne Erregernachweis hatten einen VUR  $\geq$  Grad III.

In Abbildung 13 sieht man zusammenfassend die graphische Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der relevanten bzw. nicht relevanten VUR-Grade in Bezug zum jeweiligen Erregerspektrum.

Tabelle 8: Erregerspektrum und VUR (kein VUR, VUR Grad I-II, VUR ≥ Grad III)

n	kein VUR	VUR Grad I-II	VUR Grad ≥ III	Gesamt	p-wert
<b>E. coli Nachweis n=145 (%)</b>	87 (60)	17 (11,7)	41 (28,3)	145 (100,0)	0,349
<b>seltene Erregernachweise insgesamt n=23 (%)</b>	9 (39,1)	3 (13,0)	11 (21,2)	23 (100,0)	0,136
Enterobacter cloacae Nachweis n=7 (%)	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)	7 (100,0)	0,713
Proteus mirabilis Nachweis n= 4 (%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (100,0)	0,357
Klebsiella oxytoca Nachweis n=3 (%)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,371
Citrobacter koseri Nachweis n=3 (%)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (100,0)	0,371
Enterococcus faecalis Nachweis n= 2(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	0,100
Klebsiella pneumoniae Nachweis n=2 (%)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	0,142
Pseudomonas aeruginosa Nachweis n=1(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0,318
Serratia marcescens Nachweis n=1 (%)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,691

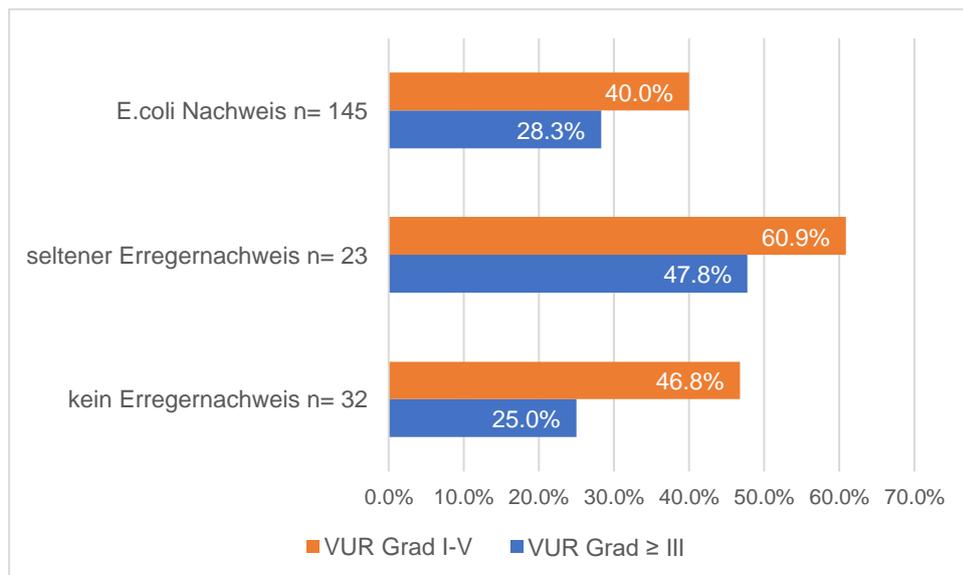


Abbildung 13: Erregerspektrum in den einzelnen Kohorten bei Patienten mit VUR Grad I-V bzw. VUR ≥ Grad III

#### 4.2.2 VUR in der HWI-Kohorte

In der Summe wiesen 87 von 200 Patienten (43,5%) aus der HWI-Kohorte einen VUR Grad I-V rechts, links oder beidseits auf. 60 Patienten (30%) hatten einen VUR ≥ Grad III (siehe Abbildung 14).

Aufgeteilt nach rechts-, links- bzw. beidseitigem Reflux fand sich bei 69 (n=200, 34,5%) Patienten rechtsseitig ein VUR Grad I-V. 44 (22%) Patienten hatten einen rechtsseitigen

Reflux  $\geq$  Grad III. 66 (33%) Kinder wiesen linksseitig einen VUR Grad I-V auf, dieser war bei 46 (23%)  $\geq$  Grad III. Insgesamt präsentierten sich 48 ( $n=200$ , 24%) Patienten mit einem beidseitigen VUR Grad I-V, und 30 (15%) Patienten wiesen einen beidseitigen Reflux  $\geq$  Grad III auf.

Tabelle 9 gibt Auskunft über die Aufteilung in die einzelnen Refluxgrade 0-V für rechts- bzw. linksseitigen VUR in der HWI-Kohorte.

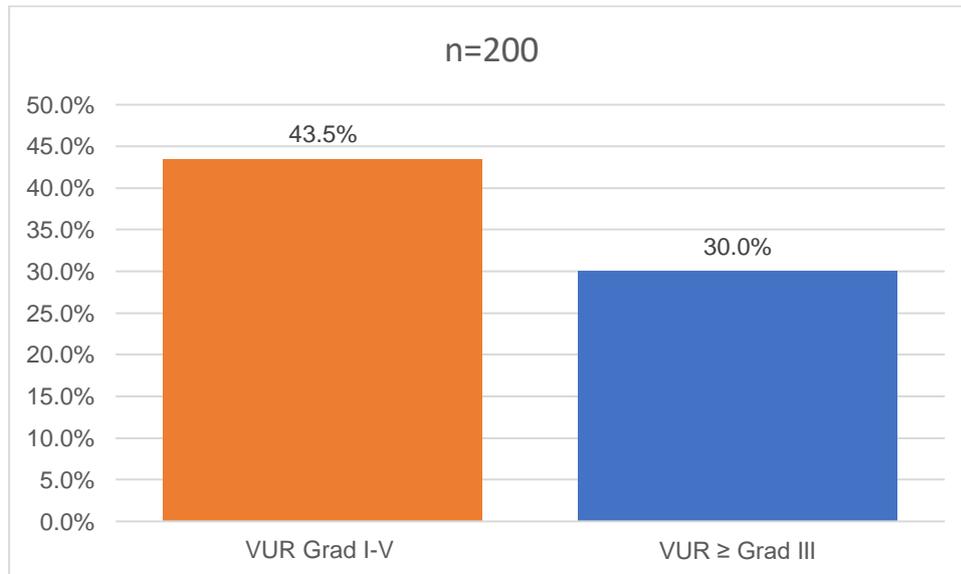


Abbildung 14: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR  $\geq$  Grad III, unabhängig vom Sonographieergebnis in der HWI-Kohorte ( $n=200$ )

Tabelle 9: VUR in Bezug auf die einzelnen Refluxgrade 0 bis V für rechts bzw. links in der HWI-Kohorte

HWI Patientenanzahl	
n	200
<b>VUR Grad rechts (%)</b>	
0	131 (65,5)
I	2 (1,0)
II	23 (11,5)
III	29 (14,5)
IV	9 (4,5)
V	6 (3,0)

HWI Patientenanzahl	
n	200
<b>VUR Grad links (%)</b>	
0	134 (67,0)
I	1 (0,5)
II	19 (9,5)
III	33 (16,5)
IV	11 (5,5)
V	2 (1,0)

#### 4.2.3 VUR und unauffällige Sonographie in der HWI-Kohorte

153 der 200 Patienten aus der HWI-Kohorte wiesen in der Sonographie ein unauffälliges NBKS und Ureter beidseits auf (76,5%). Bei 66 dieser Patienten (43,1%) zeigte sich trotz einer unauffälligen Sonographie ein VUR Grad I-V, während 42 (27,5%) Patienten trotz einer unauffälligen Sonographie einen VUR  $\geq$  Grad III hatten (siehe Abbildung 15).

Aufgeteilt nach rechts-, links- bzw. beidseitigem VUR und unauffälliger Sonographie beidseits zeigten 51 der 153 Patienten (33,3 %) einen rechtseitigen VUR Grad I-V, und 29 (19,0%) wiesen rechtsseitig einen Reflux  $\geq$  Grad III auf. 50 der 153 Patienten (32,7%) zeigten einen linksseitigen VUR Grad I-V, und bei 32 der 153 Patienten (20,9%) entsprach dieser einem VUR  $\geq$  Grad III. Insgesamt wiesen 35 ( $n=153$ , 22,9%) Patienten einen beidseitigen VUR Grad I-V bei unauffälliger Sonographie beidseits und 19 Patienten (12,4%) einen beidseitigen VUR  $\geq$  Grad III auf.

In Tabelle 10 werden die einzelnen Refluxgrade 0-V für die Patienten mit unauffälliger Sonographie und HWI für die jeweils rechte bzw. linke Seite aufgezeigt.

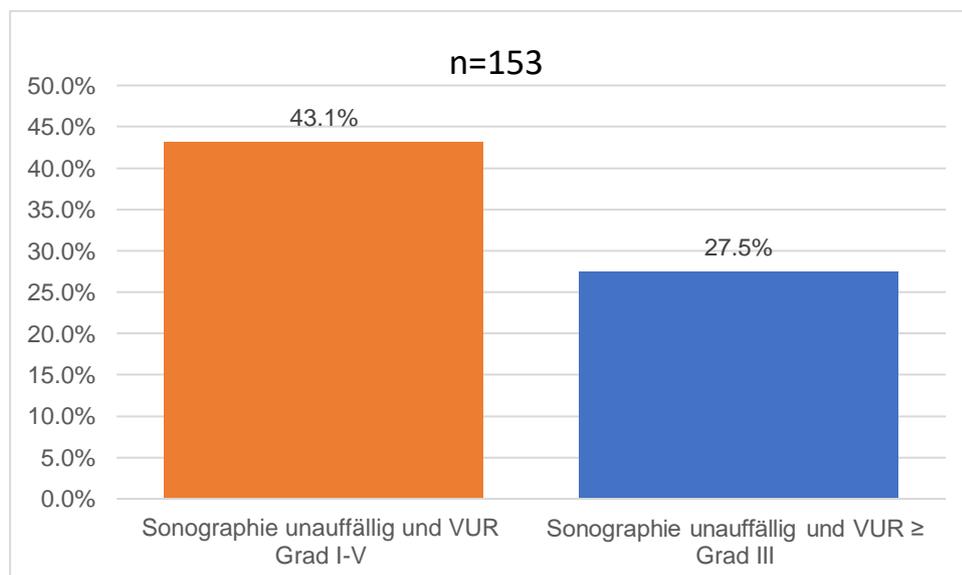


Abbildung 15: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR  $\geq$  Grad III bei unauffälliger Sonographie ( $n=153$ ) in der HWI-Kohorte

Tabelle 10: unauffällige Sonographie beidseits und VUR in Bezug auf einzelne Refluxgrade 0-V für rechts und links in der HWI-Kohorte

HWI und unauffällige Sonographie	
Patientenanzahl	
n	153
<b>VUR Grad rechts (%)</b>	
0	102 (66,7)
I	1 (0,7)
II	21 (13,7)
III	22 (14,4)
IV	4 (2,6)
V	3 (2,0)

HWI und unauffällige Sonographie	
Patientenanzahl	
n	153
<b>VUR Grad links (%)</b>	
0	103 (67,3)
I	0 (0,0)
II	18 (11,8)
III	24 (15,7)
IV	8 (5,2)
V	0 (0,0)

### 4.3 Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Niere und ableitenden Harnwege

Insgesamt gab es 25 Patienten, die mit V.a. angeborener Fehlbildung der Niere und ableitenden Harnwege bei auffälliger Pränataldiagnostik oder auffälligem Zufallsbefund postnatal zur weiteren Diagnostik im Sinne einer Sonographie und MUS aufgenommen worden sind. Die Fehlbildungen wurden eingeteilt in Doppelnieren, Uretermündungsstenose und Ureterabgangsstenose.

#### 4.3.1 VUR in der Kohorte für angeborene Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege

Von den insgesamt 25 Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung wiesen 13 Patienten (52%) einen VUR Grad I-V und 10 Patienten (40%) einen VUR  $\geq$  Grad III auf (siehe Abbildung 16).

Aufgeteilt in rechts-, links- bzw. beidseitigem VUR zeigten sich 8 (32%) Patienten mit einem VUR Grad I-V rechtsseitig. 7 (28%) Patienten wiesen einen rechtsseitigen Reflux  $\geq$  Grad III auf. 10 Patienten der 25 Patienten (40%) hatten einen linksseitigen VUR Grad I-V, während 7 (28%) Kinder einen Reflux  $\geq$  Grad III hatten. Insgesamt zeigten sich 5

(20,0%) Kinder mit beidseitigem VUR Grad I-V. 4 (16%) Patienten aus der Kohorte mit V.a. angeborene Fehlbildungen wiesen einen Reflux  $\geq$  Grad III beidseits auf.

Tabelle 11 gibt Auskunft über die Aufteilung der einzelnen Refluxgrade 0-V für die Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung und VUR für die rechte bzw. linke Seite.

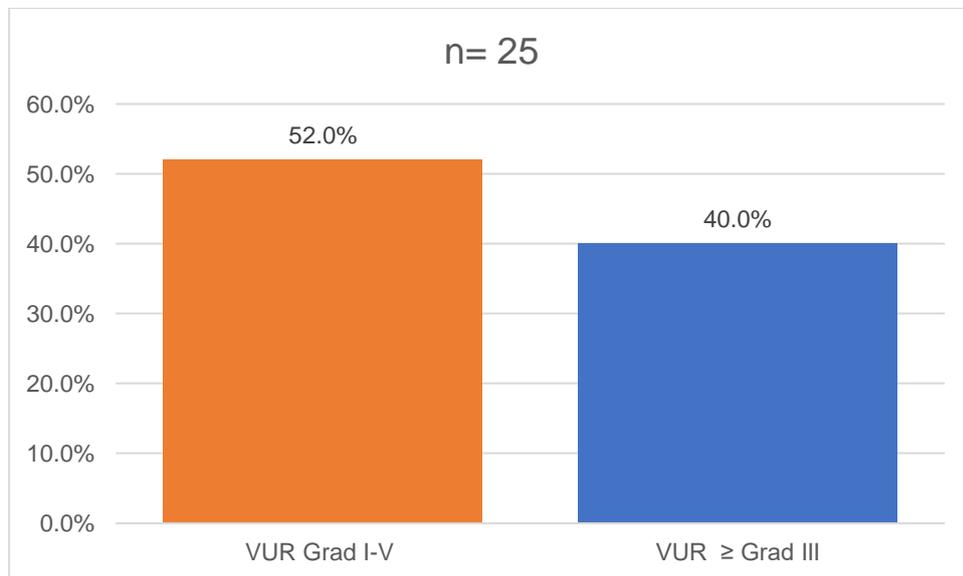


Abbildung 16: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw.  $\geq$  Grad III, unabhängig vom Sonographieergebnis bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25)

Tabelle 11: VUR, aufgeteilt in die Refluxgrade 0-V für rechts und links bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege (n=25)

V.a. angeborene Fehlbildung	
Patientenanzahl	
n	25
<b>VUR Grad rechts (%)</b>	
0	17 (68,0)
I	0 (0,0)
II	1 (4,0)
III	4 (16,0)
IV	2 (8,0)
V	1 (4,0)

V.a. angeborene Fehlbildung	
Patientenanzahl	
n	25
<b>VUR Grad links (%)</b>	
0	15 (60,0)
I	0 (0,0)
II	3 (12,0)
III	3 (12,0)
IV	4 (16,0)
V	0 (0,0)

#### 4.3.2 VUR und unauffällige Sonographie bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege

4 der 25 Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Niere und ableitenden Harnwege zeigten ein unauffälliges NBKS und Ureter beidseits (16%). Bei einem Patienten zeigte sich trotz der unauffälligen Sonographie ein VUR Grad I-V (25%). Keiner wies einen höhergradigen VUR  $\geq$  Grad III auf (siehe Abbildung 17).

Aufgeteilt in rechts-, links- bzw. beidseitigen VUR zeigte sich kein Patient mit rechtsseitigem VUR und unauffälliger Sonographie beidseits. Insgesamt wies ein Patient (25%) mit unauffälliger Sonographie einen linksseitigen VUR Grad I-V auf. Keiner dieser Refluxgrade war  $\geq$  Grad III. Es zeigte sich kein Patient mit VUR Grad I-V beidseits und unauffälliger Sonographie beidseits.

Tabelle 12 stellt die Aufteilung der Refluxgrade 0-V in Bezug zur rechten bzw. linken Seite für die Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung und unauffälliger Sonographie auf.

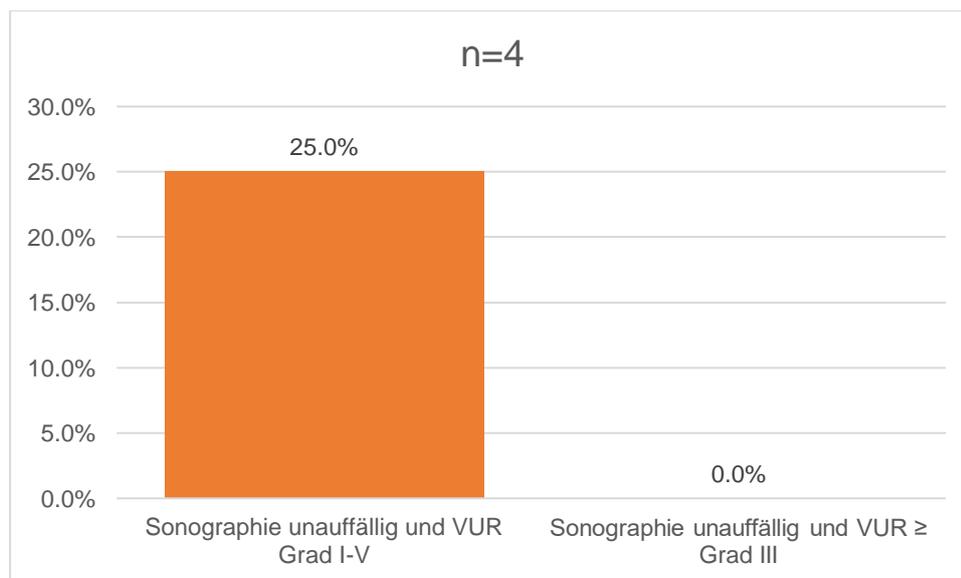


Abbildung 17: prozentualer Anteil von VUR Grad I-V bzw. VUR  $\geq$  Grad III bei unauffälliger Sonographie (n=4) bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege

Tabelle 12: VUR und unauffällige Sonographie beidseits, in Bezug auf die einzelnen Refluxgrade 0-V für rechts und links bei Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege

	V.a. angeborene Fehlbildung Patientenanzahl
n	4
<b>VUR Grad rechts (%)</b>	
0	4 (16,0)
I	0 (0,0)
II	0 (0,0)
III	0 (0,0)
IV	0 (0,0)
V	0 (0,0)

	V.a. angeborene Fehlbildung Patientenanzahl
n	4
<b>VUR Grad links (%)</b>	
0	3 (75,0)
I	0 (0,0)
II	1 (25,0)
III	0 (0,0)
IV	0 (0,0)
V	0 (0,0)

## 4.4 Therapeutische Maßnahmen

### 4.4.1 Re-Infektionsprophylaxe

In der untersuchten Gesamtkohorte ( $n=225$ ) erhielten insgesamt 76 Patienten (33,8%) nach MUS wegen eines nachgewiesenen Refluxes eine prophylaktische Antibiotikagabe. 51 Patienten (32,5%) wiesen eine unauffällige Sonographie ( $n=157$ ) auf und erhielten aufgrund des nachgewiesenen VUR eine Prophylaxe. Diese 51 Patienten hätten aufgrund der unauffälligen Sonographie nach aktuellen Empfehlungen der AAP keine weitere Diagnostik im Sinne einer MUS und dementsprechend auch keine prophylaktische Antibiotikagabe erhalten [12]. Diese Ergebnisse werden durch Abbildung 18 veranschaulicht.

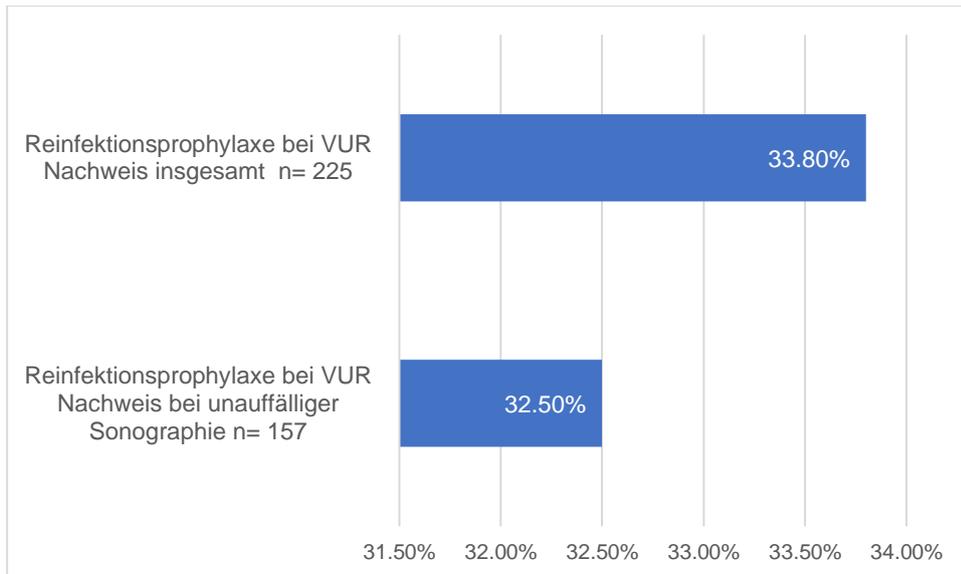


Abbildung 18: Re-Infektionsprophylaxe nach MUS mit Nachweis eines VUR insgesamt und bei Patienten mit unauffälliger Sonographie

#### 4.4.2 Operative Eingriffe

An insgesamt 25 der 225 Patienten sind operative Eingriffe erfolgt. Zu diesen gehörten neben Ureterozystoneostomien und Ostiumunterspritzungen, die Anlage eines Doppel-J-Katheters sowie Hemi- und Nephrektomien. 4 Eingriffe fanden an Patienten mit unauffälliger Sonographie statt, die aufgrund des Ergebnisses ihrer MUS eine Ostiumunterspritzung mit Deflux®, erhielten.

Abbildung 19 zeigt den Anteil der insgesamt erfolgten operativen Eingriffe, aufgeteilt in die verschiedenen operativen Maßnahmen.

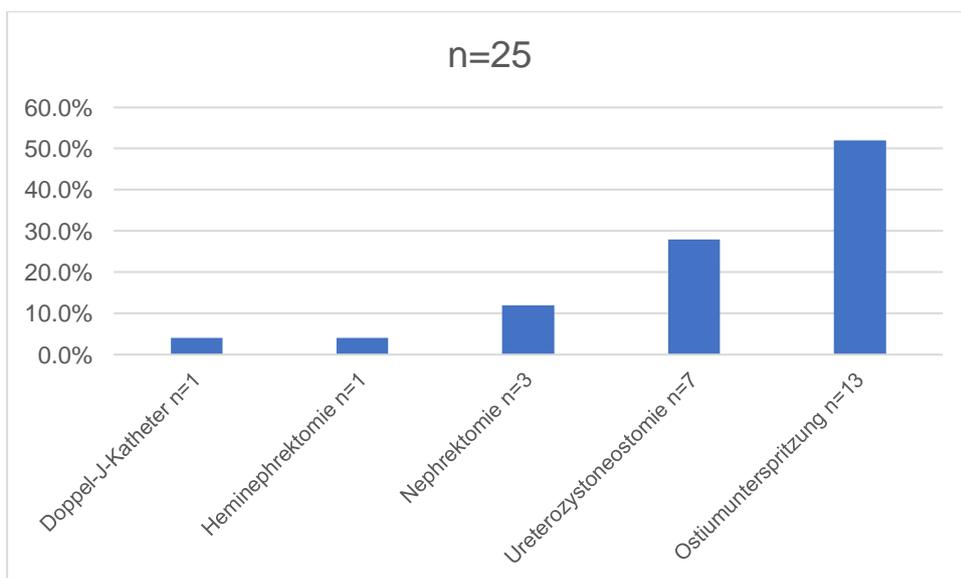


Abbildung 19: insgesamt erfolgte operative Eingriffe (n=25), aufgeteilt in die verschiedenen durchgeführten Maßnahmen

## 4.5 Szintigraphie

Bei 76 Patienten aus der Gesamtkohorte ist eine Szintigraphie durchgeführt worden ( $n=225$ , 33,8%). 36 dieser 76 Patienten wiesen auf einer der beiden Nierenseiten einen Funktionsanteil von unter 45% auf (47,4%).

### 4.5.1 CAKUT-Patienten

Patienten mit einem reduzierten Funktionsanteil der Niere (hier definiert als  $< 45\%$ ) in der Tc-Szintigraphie und gleichzeitigem Nachweis eines VUR auf der funktionsverminderten Seite wurden als CAKUT-Patienten mit Refluxnephropathie klassifiziert.

In unserer Studie entsprach dies insgesamt 22 Patienten aus der Gesamtkohorte ( $n=225$ , 9,8%) mit einem Nierenfunktionsanteil von  $< 45\%$  auf einer der beiden Seiten und gleichzeitig bestehendem VUR Grad I-V auf derselben Seite, die praktisch alle (20/22 Patienten) einen hochgradigen VUR  $\geq$  Grad III aufwiesen. Eine weitergehende Differenzierung dieser 22 CAKUT-Patienten ist in Tabelle 13 aufgezeigt.

*Tabelle 13: Einteilung der CAKUT-Patienten (reduzierter Funktionsanteil der Niere mit Nachweis eines VUR auf der funktionsverminderten Seite) nach Grad der Funktionsminderung und Grad des VUR. 11*

	Patienten mit VUR Grad I-V	Patienten mit VUR Grad $\geq$ III
<b>n</b>	22	20
<b>Funktion <math>&lt; 45\%</math> (%)</b>	10 (45,45)	9 (45,0)
<b>Funktion <math>&lt; 35\%</math> (%)</b>	10 (45,45)	9 (45,0)
<b>Funktion <math>&lt; 15\%</math> (%)</b>	2 (9,1)	2 (10,0)

## 5 Diskussion

### 5.1 Bedeutung der MUS

Die Studie sollte die Bedeutung der MUS nach febriler Harnwegsinfektion bzw. bei V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege im Kindesalter für die Entscheidung über das weitere Vorgehen untersuchen. Hierbei sollte die Rolle der Sonographie in Hinblick auf die Detektion des VUR im Vergleich zur MUS beurteilt werden.

In der klinischen Routine zeigen sich diagnostisch und therapeutisch relevante Refluxgrade, auch bei allenfalls minimal erweitertem oder sogar normalem Nierenbecken, im Ultraschall. Systematisch ausgewertet ist das bisher nicht. Bisherige Arbeiten zur Korrelation von Nierenbeckenkelchdilatationen mit einem möglichen Reflux basieren vor allem auf MCU-Untersuchungen. Zudem sind die in der Studie eingeschlossenen Kinder zum Zeitpunkt der Studie ohne renale/urologische Symptome [30, 121].

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege weder eine ausreichende Sensitivität (*Sensitivität*  $\hat{=}$  40%) noch Spezifität (*Spezifität*  $\hat{=}$  70%) zum Ausschluss eines VUR aufweist. Schaut man sich hingegen die Sensitivität und Spezifität der MUS im Hinblick auf das Erkennen von VUR nach Darge et al. Studienanalyse mit MCU als Referenzmethode an, so zeigen sich Werte zwischen 57-100% für die Sensitivität und 85-100 % für die Spezifität [57].

Es fanden sich insgesamt 69,8% Patienten mit unauffälliger Sonographie beidseits ( $n=157$ ). Hätte man sich bei diesen Patienten nach den neuen Empfehlungen der AAP und NICE orientiert, so wäre eine weiterführende Diagnostik nur bei Auffälligkeiten in der Sonographie [12, 16] bzw. bei Vorhandensein von atypischen Faktoren (siehe 2.2.5.) erfolgt [16].

Durch Verzicht auf eine weiterführende Diagnostik in unserer Studie in Form einer MUS wären 42,7% dieser Patienten mit VUR Grad I-V unentdeckt geblieben. Bei diesen Patienten zeigte sich sowohl rechts als auch links ein unauffälliger sonographischer Befund des NBKS und der Ureteren.

26,8% der Patienten mit unauffälliger Sonographie wiesen einen VUR  $\geq$  Grad III auf. Wir konnten also bei mehr als einem Viertel der Patienten, trotz unauffälliger Sonographie, relevante Refluxgrade in der MUS nachweisen.

Betont werden sollte hierbei, dass es sich dabei ausschließlich um Patienten nach erster oder rezidivierender febriler Harnwegsinfektion handelte. Aus der Gruppe der Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung wies kein Patient mit beidseitiger unauffälliger Sonographie einen relevanten VUR auf. Einerseits kann dabei die geringe Fallzahl der Kohorte eine Rolle spielen. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass diese Patientengruppe aufgrund einer auffälligen Sonographie (prä- oder postnatal) eingeschlossen wurde. Dementsprechend sind hier Auffälligkeiten in der Sonographie zu erwarten gewesen. Nur bei vier von 25 Patienten dieser Kohorte zeigte sich eine beidseitige unauffällige Sonographie.

Interessanterweise wiesen mehr Patienten mit relevantem VUR eine unauffällige Sonographie auf als eine auffällige (60% versus 40%).

Die geringe Sensitivität der Sonographie bei der Detektion von VUR zeigte sich bereits in anderen Studien [30, 122]. Juliano et al. [123] verglichen retrospektiv das Vorhandensein von VUR bei unauffälliger bzw. auffälliger Sonographie nach erster febriler Harnwegsinfektion. VUR wurde in deren Studie mittels MCU ermittelt. 84 von 95 Patienten mit unauffälliger Sonographie erhielten eine MCU ( $\cong 88\%$ ). Bei insgesamt 23 dieser 84 Patienten zeigte sich ein VUR trotz unauffälliger Sonographie. Dies entsprach 24% der Patienten mit unauffälliger Sonographie. Das Ergebnis ist vergleichbar mit unserem Studienergebnis. Zahlreiche weitere Studien zeigten die Korrelation zwischen Sonographie und MCU und kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Narchi et al. [124] analysierten retrospektiv eine Kohorte von 42 Patienten, die bereits eine Sonographie, MCU und DMSA-Scan erhalten hatten. Untersucht wurde, wie viele Patienten mit Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege übersehen worden wären, wenn man die neuen Empfehlungen der AAP bzw. der NICE angewandt hätte. Zu diesen Auffälligkeiten zählten sie neben VUR  $\geq$  Grad II, Nierenparenchymnarben sowie ein vermindertes renales Uptake. Von insgesamt 29 Kindern mit unauffälliger Sonographie wiesen in deren Studie 18 ( $\cong 62\%$ ) Nierenparenchymnarben und 9 Kinder ( $\cong 31\%$ ) einen VUR  $\geq$  Grad II auf. Durch Anwendung der NICE-Empfehlungen wären hier 63% der Patienten mit VUR  $\geq$  Grad II übersehen worden. Nach den AAP-Empfehlungen wären es 56% der Patienten mit VUR  $\geq$  Grad II gewesen. Für Nierenparenchymnarben entsprach dies 44% der Patienten nach NICE und 100% der Patienten nach AAP-Empfehlungen [124].

Tse et al. [125] analysierten die Auswirkungen der NICE-Empfehlungen bei Kindern unter 6 Monaten mit erster febriler Harnwegsinfektion. Sie zeigten, dass von 90 Patienten mit unauffälliger Sonographie 25 Patienten einen VUR Grad I-IV in der MCU aufwiesen (7  $\geq$  Grad III) und 22 Nierenparenchymnarben im DMSA-Scan unentdeckt geblieben wären.

Zusammenfassend hätten diese Kinder aufgrund der geänderten Leitlinien bei unauffälliger Sonographie keine weitere Diagnostik erhalten. Im Hinblick auf die Vermeidung der Strahlenbelastung und Überbehandlung ist die Entscheidung nachvollziehbar. Allerdings können daraus potentiell rezidivierende Harnwegsinfektionen und Spätfolgen resultieren [19, 96, 126].

Durch Etablierung der MUS hingegen würde man sowohl die Strahlenbelastung der MCU vermeiden als auch das Risiko falsch negativer Befunde der Sonographie in Hinblick auf VUR minimieren.

Nichtsdestotrotz sollte die Sonographie Bestandteil der Primärdiagnostik bleiben. Immerhin wiesen 41,2% der Patienten mit auffälliger Sonographie einen relevanten VUR auf ( $p=0,032$ ). Zudem wird die MUS erst im infektfreien Intervall durchgeführt, während die Sonographie bereits nach Diagnosestellung erfolgt. Damit kann die Sonographie einen zeitnahen Überblick über die anatomischen und strukturellen Gegebenheiten gewährleisten.

## 5.2 Diagnostische und therapeutische Folgen der Ergebnisse

Die Studie sollte beurteilen, inwieweit die MUS für die weitere Therapieentscheidung hilfreich ist und welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen resultieren. 26,8% unserer Patienten mit unauffälliger Sonographie wiesen einen relevanten VUR auf. Diese Patienten hätten keine regelmäßigen sonographischen Kontrollen oder Szintigraphieuntersuchungen erhalten. Insbesondere hätten diese Patienten keine weitere Therapie, vor allem in Form einer prophylaktischen Antibiotikagabe, gegebenenfalls aber auch durch einen operativen Eingriff, erhalten.

Die RIVUR-Studie führte eine Untersuchung an 607 Patienten mit erster oder zweiter febriler Harnwegsinfektion und nachgewiesenem VUR Grad I-IV durch. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von zwei Jahren eine dauerhafte prophylaktische Antibiotikagabe mit Trimethoprim/Sulfamethazaxol. Hier zeigte sich eine Risikoreduktion

um 50% für rekurrende Harnwegsinfektionen in der Prophylaxegruppe im Vergleich zur Placebogruppe [19]. Schaut man sich die Patienten mit funktioneller Blasen- und Darmentleerungsstörung an, so zeigte sich sogar eine Reduktion um insgesamt 79% [19]. Das Auftreten von Nierenparenchymnarben hingegen differierte nicht [19]. Damit konnte die RIVUR-Studie nachweisen, dass eine dauerhafte prophylaktische Antibiotikagabe zu einer signifikanten Reduktion rezidivierender Harnwegsinfektionen führt.

Fuentes et al. wiesen in ihrem Review der RIVUR Studie einschränkend darauf hin, dass die Rate der Reduktion rezidivierender Harnwegsinfektionen nur bei Kindern unter zwei Jahren mit VUR I-II° statistisch signifikant, größer als 10% (Risikoreduktion von 12,3%) war, diese signifikante Risikoreduktion jedoch nicht bei höhergradigen VUR (III-IV°) der gleichen Altersgruppe erreicht wurde [127]. Auch Ingelfinger und Stapelton ordneten die Studienergebnisse der RIVUR Studie mit dem Einwand ein, dass die dauerhafte Antibiotikaprophylaxe bei Kindern mit VUR trotz der qualitativ guten Daten, insbesondere im Hinblick auf Antibiotikaresistenzen und einer hohen number needed to treat, ein Dilemma bleibe [128]. In der RIVUR Studie zeigte sich, dass für die Verhinderung einer Harnwegsinfektion 8 Kinder für je 2 Jahre mit dauerhafter Antibiotikaprophylaxe behandelt werden müssen [19].

Auch die schwedische Refluxstudie an insgesamt 203 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion des Auftretens von Rezidiven bei Harnwegsinfektionen sowie der Ausbildung von neuen Nierenparenchymnarben unter dauerhafter prophylaktischer Antibiotikagabe bei weiblichen Patienten mit VUR Grad III-IV [110, 129].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die australische PRIVENT-Studie mit einer niedrigeren Rezidivrate an Harnwegsinfektionen in der Gruppe der Patienten mit prophylaktischer Antibiotikagabe (13%) im Vergleich zur Placebogruppe (19%). Dies entsprach einer Number Needed to Treat (NNT) von 14 [96].

Wang et al. führten eine zusammenführende Analyse von insgesamt 8 randomisierten kontrollierten Studien durch, die dauerhafte antibiotische Prophylaxe- und Placebogaben bei VUR verglichen und zeigten hierbei eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos für Harnwegsinfektionen um insgesamt 37%, aber keine Auswirkung auf Nierenparenchymnarbenbildung [89]. Die Autoren merken dabei relativierend an, dass die eingeschlossenen Patienten nach erster oder zweiter febriler Harnwegsinfektion ein insgesamt niedriges Risiko einer Nierenparenchymnarbenbildung haben [89].

In unserer Studie erhielten insgesamt 32,5% der Patienten mit unauffälliger Sonographie eine prophylaktische Antibiotikagabe, allein aufgrund des Befundes der durchgeführten MUS. Im Kontext der hier diskutierten Studien wären diese Patienten ohne prophylaktische Antibiotikagabe einem erhöhten Risiko für rekurrende Harnwegsinfektionen ausgesetzt gewesen.

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patienten mit relevantem VUR und der Patienten, die eine antibiotische Prophylaxe erhielten (26,8% versus 32,5 %), entstand durch Einzelfallentscheidungen bei elterlicher Sorge, in denen eine prophylaktische Antibiotikagabe trotz VUR < Grad III erfolgte.

2,5% unserer Studienpatienten mit unauffälliger Sonographie und VUR erhielten, basierend auf dem MUS-Ergebnis, einen endoskopischen Eingriff in Form einer Ostiumunterspritzung. Die geringe Anzahl an operativen Eingriffen (2,5% *endoskopische Eingriffe*, 0% *offen-chirurgische Eingriffe*) bei Patienten mit VUR und unauffälliger Sonographie deckt sich mit der Beobachtung, dass prophylaktische Antibiotikagaben und chirurgische Eingriffe sich in ihrem Outcome bezüglich der Ausbildung von Nierenparenchymnarben nicht wesentlich unterscheiden [87]. Damit wären initiale operative Eingriffe, ohne den Versuch einer Prophylaxe, nicht zu rechtfertigen.

Betrachtet man die Langzeitfolgen von Nierenerkrankungen im Kindesalter, so zeigte die Literaturrecherche von Salo et al., dass Harnwegsinfektionen im Kindesalter, wenn sie denn mit einer unauffälligen Sonographie gekoppelt sind, selten die Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter darstellen [130].

Calderon-Margalit et al. [131] hingegen untersuchten 1.521.501 Teilnehmer, die in der Kindheit Pyelonephritiden, Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege oder glomeruläre Erkrankungen aufwiesen. Alle Patienten hatten zudem eine normale Nierenfunktion und hatten keine Anzeichen einer Hypertension im Jugendalter [131]. Sie konnten in einem Follow-up von 30 Jahren zeigen, dass Nierenerkrankungen im Kindesalter langfristig eben doch mit einem statistisch erhöhten Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter assoziiert sind [131].

Zudem konnten Shaikh et al. [132] in einer Metaanalyse das Vorhandensein von VUR Grad IV und V als größten Prädiktor für die Entstehung von Nierenparenchymnarben herausarbeiten.

Demnach wäre eine frühzeitige Erkennung von Nierenerkrankungen auch für die Langzeitprognose essenziell. Die Bedeutsamkeit für den zeitgerechten Beginn einer bedarfsgerechten Therapie wird anhand dieser Studien noch einmal betont.

### 5.3 Erregerspektrum

In unserer Studie zeigte sich bei 86,3% der Erregernachweise E. coli in der Urinkultur. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls zeigten, dass der Anteil an E.-coli-Infektionen zwischen 80% [4, 7, 133] und 95% [134] liegt.

Der Anteil der Patienten mit Nachweis von E. coli in der Urinkultur und VUR Grad I-V betrug 40%. Einen VUR  $\geq$  Grad III wiesen 28,3 % auf.

13,6% der Erregernachweise entsprachen seltenen Erregern (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens*). 60,9% der Patienten mit Nachweis eines seltenen Erregers in der Urinkultur wiesen einen VUR Grad I-V auf. 47,8% der Patienten hatten einen relevanten VUR.

Wir konnten zeigen, dass seltene Erreger damit häufiger mit VUR und vor allem mit relevanten VUR assoziiert sind als E. coli (siehe Tabelle 14). Dies entspricht auch den Resultaten anderer Studien.

Honkinen et al. [133] zeigten an 184 Patienten, dass das Risiko eines hochgradigen VUR (in deren Studie definiert als VUR IV-V) bei erster Harnwegsinfektion und Nachweis von Klebsiellen oder Enterokokken mehr als doppelt so hoch war und operative Eingriffe viermal so häufig zum Einsatz kamen, als bei einer Infektion mit E. coli.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Friedmann et al. [135] mit einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit nicht E.-coli-Infektionen und Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege, von denen die Hälfte VUR  $\geq$  Grad III ausmachte.

Pauchard et al. [136] zeigten, dass bei Säuglingen im Alter von 0-3 Monaten mit erster Harnwegsinfektion, unauffälliger Sonographie und Nachweis von E. coli die Wahrscheinlichkeit eines relevanten VUR bei unter 1% liegt. Bei Vorhandensein eines seltenen Erregers hingegen stieg diese auf 26%. Betrachtete man zusätzlich die Ergebnisse der Sonographie in Hinblick auf Auffälligkeiten, so stieg die Wahrscheinlichkeit sogar auf 55% [136].

Weiterhin konnten wir in unserer Studie einen Wandel im Erregerspektrum beobachten. Während Enterokokken in den letzten Jahren laut Literatur 14% [8] bis 22,2 % [137] der Erreger der Harnwegsinfektionen bei Säuglingen ausgemacht haben, konnten wir dies in unserer Studie nicht beobachten. Hier zeigte sich zwar ein Anteil von *Enterococcus faecalis* von 9% an den seltenen Erregernachweisen ( $n=23$ ), dieser machte aber nur 1,2% der gesamten Erregernachweise dieser Studie ( $n=168$ ) aus.

Ein langfristiger Wechsel des Erregerspektrums wäre durchaus denkbar.

Vor allem im Hinblick auf die gängigen antibiotischen Therapien, die zumindest für das Säuglingsalter durch die Verwendung von Aminopenicillinen auf Enterokokken ausgelegt sind.

*Tabelle 14: prozentualer Anteil von E. coli versus seltene Erreger bei Vorhandensein von VUR Grad I-V bzw.  $\geq$  Grad III*

	<b>E.COLI</b>	<b>SELTENE ERREGER</b>
<b>N</b>	145	23
<b>VUR GRAD I-V (%)</b>	58 (40,0)	14 (60,9)
<b>VUR GRAD <math>\geq</math> III (%)</b>	41 (28,3)	11 (47,8)

## 5.4 Limitationen

Zu den Limitationen dieser Studie zählt die kleine Fallzahl in der Gruppe der Patienten mit V.a. angeborener Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege. Um aussagekräftige Ergebnisse bezüglich Sonographie in dieser spezifischen Kohorte zu treffen, müssten weitere Untersuchungen erfolgen. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, in dieser Kohorte einen relevanten VUR zu übersehen von Grund auf geringer, da diese Patienten bereits prä- bzw. postnatal eine auffällige Sonographie aufwiesen, die Anlass für eine weiterführende MUS gab. Folglich ist eine auffällige Sonographie in dieser Kohorte nicht verwunderlich. Dies spiegelte sich auch in unseren Daten wider. Hier war kein Patient mit relevantem VUR zu beobachten, der eine unauffällige Sonographie aufwies.

Weiterhin wies die Studie eine unausgeglichene Verteilung von männlichen zu weiblichen Patienten auf (57,7% zu 42,2%). Hieraus ergaben sich allerdings keine statistischen Konsequenzen für die Studie.

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, konnten fehlende oder unvollständige Datensätze nicht mehr eruiert werden. Dazu zählten in unserer Studie die fehlenden Erregernachweise bei 14,2% der Gesamtkohorte. Da diese Patienten aber in

der Zusammenschau ihrer Befunde den Kriterien einer febrilen Harnwegsinfektion entsprachen, wurden sie nichtdestotrotz in die Studie eingeschlossen.

## 5.5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Notwendigkeit zur Durchführung weiterer Primärdiagnostik neben der Sonographie nach febrilen Harnwegsinfektionen. In dieser Studie erwies sich die MUS als sensitive Methode zur Erkennung von VUR, sowie als praktikable, ergänzende Diagnostik zur Sonographie. Aufgrund ihres, trotz Invasivität, insgesamt hohen Sicherheitsprofils eignet sie sich zudem als Diagnostik bei Kindern und erleichtert die weitere Therapieplanung. Eine frühzeitige und präzise Diagnostik von VUR ist entscheidend für die Verhinderung rezidivierender Harnwegsinfektionen und deren Folgen.

Obwohl die MUS bereits seit den 1990er Jahren erfolgreich eingesetzt wird, ist ihre Verwendung bisher noch nicht routinemäßiger Bestandteil der Diagnostik. Grundsätzlich erscheint sie jedoch mit einem standardisierten Protokoll für die Suche nach einem Reflux geeignet.

Zudem sollte das lokale Erregerspektrum in den Kliniken sorgfältig beobachtet und gängige Antibiotikatherapien gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Ogra, P.L. and H.S. Faden, *Urinary tract infections in childhood: an update*. J Pediatr, 1985. **106**(6): p. 1023-9.
2. Beetz, R., H. Bachmann, S. Gatermann, H. Keller, E. Kuwertz-Bröking, J. Misselwitz, K.G. Naber, W. Rascher, H. Scholz, J.W. Thüroff, W. Vahlensieck, and M. Westenfelder, *Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter*. Der Urologe, 2007. **46**(2): p. 112-123.
3. Hellström, A., E. Hanson, S. Hansson, K. Hjälmsås, and U. Jodal, *Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection*. Arch Dis Child, 1991. **66**(2): p. 232-4.
4. Chon, C.H., F.C. Lai, and L.M. Shortliffe, *Pediatric urinary tract infections*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(6): p. 1441-59.
5. Schlager, T.A., *Urinary Tract Infections in Infants and Children*. Microbiol Spectr, 2016. **4**(5).
6. Leung, A.K.C., A.H.C. Wong, A.A.M. Leung, and K.L. Hon, *Urinary Tract Infection in Children*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2019. **13**(1): p. 2-18.
7. Naylor, G.R., *A 16-month analysis of urinary tract infection in children*. J Med Microbiol, 1984. **17**(1): p. 31-6.
8. Sakson, B., J. Wyrebska-Ruge, P. Lobka, and H. Milewska, *[Bacterial flora of the urinary tract and its drug sensitivity in children with vesico-ureteral reflux]*. Pol Merkur Lekarski, 2000. **9 Suppl 1**: p. 41-3.
9. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe*. 2021.
10. Marcus, N., S. Ashkenazi, A. Yaari, Z. Samra, and G. Livni, *Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(7): p. 581-5.
11. Buettcher, M., J. Trueck, A. Niederer-Loher, U. Heininger, P. Agyeman, S. Asner, C. Berger, J. Bielicki, C. Kahlert, L. Kottanattu, P.M. Meyer Sauter, P. Paioni, K. Posfay-Barbe, C. Relly, N. Ritz, P. Zimmermann, F. Zucol, R. Gobet, S. Shavit, C. Rudin, G. Laube, R. von Vigier, and T.J. Neuhaus, *Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children*. Eur J Pediatr, 2021. **180**(3): p. 663-674.
12. *Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children*. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics, 1999. **103**(4 Pt 1): p. 843-52.
13. Roberts, K.B., *Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children*. Am Fam Physician, 2012. **86**(10): p. 940-6.
14. Coulthard, M.G., *Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(7): p. 1283-1288.
15. Shaikh, N., J.L. Borrell, J. Evron, and M.M. Leeflang, *Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**(1): p. Cd009185.
16. *National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, in Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management*. 2018, National Institute for Health and Care Excellence (UK)  
Copyright © NICE 2020.: London.
17. Berner, R.B., R.; Forster, J.; Härtel, Ch.; Heininger, U.; Huppertz, H.-I.; Liese, J.G.; Nadal, D.; Simon, a., *DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* Vol. 7. 2018, Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme Verlag KG

18. Williams, G. and J.C. Craig, *Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. Cd001534.
19. Hoberman, A., S.P. Greenfield, T.K. Mattoo, R. Keren, R. Mathews, H.G. Pohl, B.P. Kropp, S.J. Skoog, C.P. Nelson, M. Moxey-Mims, R.W. Chesney, and M.A. Carpenter, *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med, 2014. **370**(25): p. 2367-76.
20. de Bessa, J., Jr., F.C. de Carvalho Mrad, E.F. Mendes, M.C. Bessa, V.P. Paschoalin, R.B. Tiraboschi, Z.M. Sammour, C.M. Gomes, L.H. Braga, and J.M. Bastos Netto, *Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux*. J Urol, 2015. **193**(5 Suppl): p. 1772-7.
21. Miyakita, H., Y. Hayashi, T. Mitsui, M. Okawada, Y. Kinoshita, T. Kimata, Y. Koikawa, K. Sakai, H. Satoh, M. Tokunaga, Y. Naitoh, F. Niimura, H. Matsuoka, K. Mizuno, K. Kaneko, and M. Kubota, *Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux*. Int J Urol, 2020. **27**(6): p. 480-490.
22. Lee, T. and J.M. Park, *Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics*. Investig Clin Urol, 2017. **58**(Suppl 1): p. S32-s37.
23. Williams, G., J.T. Fletcher, S.I. Alexander, and J.C. Craig, *Vesicoureteral reflux*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(5): p. 847-62.
24. Lebowitz, R.L., H. Olbing, K.V. Parkkulainen, J.M. Smellie, and T.E. Tamminen-Möbius, *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
25. Stein, R. and J.W. Thüroff, *Vesikoureteraler und vesikorener Reflux*, in *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 479-494.
26. Sargent, M.A., *What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?* Pediatr Radiol, 2000. **30**(9): p. 587-93.
27. Edwards, A. and C.A. Peters, *Managing vesicoureteral reflux in children: making sense of all the data*. F1000Res, 2019. **8**.
28. Capozza, N., C. Gulia, Z. Heidari Bateni, A. Zangari, S. Gigli, V. Briganti, S. Tursini, C.J. Koh, M. Gaffi, S. Baldassarra, F. Signore, A. Porrello, and R. Piergentili, *Vesicoureteral reflux in infants: what do we know about the gender prevalence by age?* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(23): p. 5321-5329.
29. Zimbaro, G., G. Ascenti, C. Visalli, A. Bottari, F. Zimbaro, N. Martino, and S. Mazziotti, *Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral reflux: state of the art*. Radiol Med, 2007. **112**(8): p. 1211-24.
30. Jaswon, M.S., L. Dibble, S. Puri, J. Davis, J. Young, R. Dave, and H. Morgan, *Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. **80**(2): p. F135-8.
31. Tekgül, S., H. Riedmiller, P. Hoebeke, R. Kočvara, R.J. Nijman, C. Radmayr, R. Stein, and H.S. Dogan, *EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 534-42.
32. de Vargas, A., K. Evans, P. Ransley, A.R. Rosenberg, D. Rothwell, T. Sherwood, D.I. Williams, T.M. Barratt, and C.O. Carter, *A family study of vesicoureteric reflux*. J Med Genet, 1978. **15**(2): p. 85-96.
33. Kosfeld, A., H. Martens, I. Hennies, D. Haffner, and R.G. Weber, *Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)*. medizinische genetik, 2018. **30**(4): p. 448-460.
34. Pope, J.C.t., J.W. Brock, 3rd, M.C. Adams, F.D. Stephens, and I. Ichikawa, *How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(9): p. 2018-28.
35. Lim, R., *Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(5): p. 1197-208.

36. Riedmiller, H., Beetz, R., *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Vesikoureteraler Reflux, ed. R. Stein, Beetz, R., Thüroff, JR. Vol. 3. Auflage 2011, Stuttgart Thieme-Verlag.
37. Vermillion, C.D. and W.F. Heale, *Position and configuration of the ureteral orifice and its relationship to renal scarring in adults*. J Urol, 1973. **109**(4): p. 579-84.
38. Tanagho, E.A., T.H. Guthrie, and R.P. Lyon, *The intravesical ureter in primary reflux*. J Urol, 1969. **101**(6): p. 824-32.
39. Stein, R., C. Ziesel, P. Rubenwolf, and R. Beetz, [*Primary vesicoureteral reflux*]. Urologe A, 2013. **52**(1): p. 39-47.
40. Estrada, C.R., Jr., C.C. Passerotti, D.A. Graham, C.A. Peters, S.B. Bauer, D.A. Diamond, B.G. Cilento, Jr., J.G. Borer, M. Cendron, C.P. Nelson, R.S. Lee, J. Zhou, A.B. Retik, and H.T. Nguyen, *Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1535-41.
41. Schwab, C.W., Jr., H.Y. Wu, H. Selman, G.H. Smith, H.M. Snyder, 3rd, and D.A. Canning, *Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2594-9.
42. Kirsch, A.J., A.M. Arlen, T. Leong, L.S. Merriman, L.A. Herrel, H.C. Scherz, E.A. Smith, and A.K. Srinivasan, *Vesicoureteral reflux index (VURx): a novel tool to predict primary reflux improvement and resolution in children less than 2 years of age*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(6): p. 1249-54.
43. Silva, J.M., J.S. Diniz, E.M. Lima, R.M. Vergara, and E.A. Oliveira, *Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis*. BJU Int, 2006. **97**(5): p. 1063-8.
44. Lee, Y.S. and S.W. Han, *Pediatric vesicoureteral reflux: Slow but steady steps*. Investig Clin Urol, 2017. **58**(Suppl 1): p. S1-s3.
45. Craig, J.C., L.M. Irwig, J.F. Knight, and L.P. Roy, *Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy?* Pediatrics, 2000. **105**(6): p. 1236-41.
46. Rolleston, G.L., F.T. Shannon, and W.L. Utley, *Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage*. Br Med J, 1970. **1**(5694): p. 460-3.
47. Keren, R., N. Shaikh, H. Pohl, L. Gravens-Mueller, A. Ivanova, L. Zaoutis, M. Patel, R. deBerardinis, A. Parker, S. Bhatnagar, M.A. Haralam, M. Pope, D. Kearney, B. Sprague, R. Barrera, B. Viteri, M. Egigueron, N. Shah, and A. Hoberman, *Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring*. Pediatrics, 2015. **136**(1): p. e13-21.
48. Larcombe, J., *Urinary tract infection in children: recurrent infections*. BMJ Clin Evid, 2015. **2015**.
49. Stefanidis, C.J., *Reflux nephropathy in children*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16 Suppl 6**: p. 117-9.
50. Darge, K. and H. Riedmiller, *Current status of vesicoureteral reflux diagnosis*. World J Urol, 2004. **22**(2): p. 88-95.
51. Darge, K., *Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(1): p. 52-60.
52. Bayram, M.T., S. Kavukcu, D. Alaygut, A. Soylu, and H. Cakmakci, *Place of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in patients with mild renal scarring*. Urology, 2014. **83**(4): p. 904-8.
53. Kimata, T., T. Kitao, S. Yamanouchi, S. Tsuji, M. Kino, and K. Kaneko, *Voiding cystourethrography is mandatory in infants with febrile urinary tract infection*. Tohoku J Exp Med, 2013. **231**(4): p. 251-5.
54. Suson, K.D. and R. Mathews, *Evaluation of children with urinary tract infection--impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(1): p. 182-5.
55. Massanyi, E.Z., J. Preece, A. Gupta, S.M. Lin, and M.H. Wang, *Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux*. Urology, 2013. **82**(4): p. 905-9.

56. Reddy, P., *Recent advances in pediatric uro-radiology*. Indian Journal of Urology, 2007. **23**(4): p. 390-402.
57. Darge, K., *Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations*. *Pediatr Radiol*, 2008. **38**(1): p. 54-63; quiz 126-7.
58. Reeves, R.A. and P.K. Sandhu, *Radionuclide Cystography*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
59. Mandell, G.A., D.F. Egli, D.L. Gilday, S. Heyman, J.C. Leonard, J.H. Miller, H.R. Nadel, and S.T. Treves, *Procedure guideline for radionuclide cystography in children*. *Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med*, 1997. **38**(10): p. 1650-4.
60. Ascenti, G., G. Zimbaro, S. Mazziotti, R. Chimenz, C. Fede, C. Visalli, and E. Scribano, *Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent*. *Pediatr Radiol*, 2004. **34**(6): p. 481-7.
61. Kenda, R.B., G. Novljan, A. Kenig, S. Hojker, and J.J. Fettich, *Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach*. *Pediatr Nephrol*, 2000. **14**(4): p. 297-300.
62. Kis, E., A. Nyitrai, I. Várkonyi, I. Mátyus, O. Cseprekál, G. Reusz, and A. Szabó, *Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(11): p. 2289-93.
63. Beetz, R., *Nuklearmedizinische Diagnostik. Pädiatrische Nephrologie*, ed. M. Schärer K., O. 2002, Berlin, Heidelberg: Springer.
64. Piepsz, A., P. Colarinha, I. Gordon, K. Hahn, P. Olivier, I. Roca, R. Sixt, and J. van Velzen, *Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children*. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(3): p. Bp37-41.
65. Piepsz, A., T. Tamminen-Möbius, C. Reiners, J. Heikkilä, A. Kivisaari, N.J. Nilsson, R. Sixt, R.A. Risdon, J.M. Smellie, and B. Söderborg, *Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe*. *Eur J Pediatr*, 1998. **157**(9): p. 753-8.
66. Piepsz, A., M.D. Blaufox, I. Gordon, G. Granerus, M. Majd, P. O'Reilly, A.R. Rosenberg, M.A. Rossleigh, and R. Sixt, *Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology*. *Semin Nucl Med*, 1999. **29**(2): p. 160-74.
67. O'Reilly, P.H., *Diuresis renography 8 years later: an update*. *J Urol*, 1986. **136**(5): p. 993-9.
68. Beetz, R., Bökenkamp. A., Brandis, M., Hoyer, P., John, U., Kemper, M.J., Kirschstein, M., Kuwertz-Bröking, E., Misselwitz, J., Müller-Wiefel, D.-E., Rascher, W. *Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege*. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 2002.
69. Duran, C., J. del Riego, L. Riera, C. Martin, C. Serrano, and P. Palaña, *Voiding urosonography including urethrosonography: high-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent*. *Pediatr Radiol*, 2012. **42**(6): p. 660-7.
70. Darge, K. and J. Troeger, *Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography*. *Eur J Radiol*, 2002. **43**(2): p. 122-8.
71. Duran, C., V.P. Beltrán, A. González, C. Gómez, and J.D. Riego, *Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children*. *Radiographics*, 2017. **37**(6): p. 1854-1869.
72. Riccabona, M., F.E. Avni, J.G. Blickman, J.N. Dacher, K. Darge, M.L. Lobo, and U. Willi, *Imaging recommendations in paediatric uro-radiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007*. *Pediatr Radiol*, 2008. **38**(2): p. 138-45.
73. Darge, K., *Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure*. *Pediatr Radiol*, 2008. **38**(1): p. 40-53.

74. Albrecht, T., M. Blomley, L. Bolondi, M. Claudon, J.M. Correas, D. Cosgrove, L. Greiner, K. Jäger, N.D. Jong, E. Leen, R. Lencioni, D. Lindsell, A. Martegani, L. Solbiati, L. Thorelius, F. Tranquart, H.P. Weskott, and T. Whittingham, *Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004*. *Ultraschall Med*, 2004. **25**(4): p. 249-56.
75. Zhang, W., B. Cai, X. Zhang, J. Zhou, L. Qiu, and H. Yi, *Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of ultrasound contrast agent for the diagnosis of pediatric vesicoureteral reflux*. *Exp Ther Med*, 2018. **16**(6): p. 4546-4552.
76. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations*. *Ultrasound Med Biol*, 2006. **32**(9): p. 1369-75.
77. Papadopoulou, F., A. Anthopoulou, E. Siomou, S. Efremidis, C. Tsamboulas, and K. Darge, *Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux*. *Pediatr Radiol*, 2009. **39**(3): p. 239-44.
78. Ntoulia, A., S.J. Back, S. Shellikeri, L. Poznick, T. Morgan, J. Kerwood, J. Christopher Edgar, R.D. Bellah, J.R. Reid, D. Jaramillo, D.A. Canning, and K. Darge, *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): p. 216-226.
79. Valentini, A.L., A.M. De Gaetano, C. Destito, V. Marino, L.M. Minordi, and P. Marano, *The accuracy of voiding urosonography in detecting vesico-ureteral reflux: a summary of existing data*. *Eur J Pediatr*, 2002. **161**(7): p. 380-4.
80. Darge, K., J.D. Grattan-Smith, and M. Riccabona, *Pediatric urology: state of the art*. *Pediatr Radiol*, 2011. **41**(1): p. 82-91.
81. Mentzel, H.J., S. Vogt, U. John, and W.A. Kaiser, *Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children*. *Pediatr Nephrol*, 2002. **17**(4): p. 272-6.
82. Darge, K., R.T. Moeller, A. Trusen, F. Butter, N. Gordjani, and H. Riedmiller, *Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging*. *Pediatr Radiol*, 2005. **35**(1): p. 73-8.
83. Bosio, M. and G.A. Manzoni, *Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrosonography with echo contrast*. *J Urol*, 2002. **168**(4 Pt 2): p. 1711-5; discussion 1715.
84. Maté, A., A. Bargiela, S. Mosteiro, A. Diaz, and M.J. Bello, *Contrast ultrasound of the urethra in children*. *Eur Radiol*, 2003. **13**(7): p. 1534-7.
85. Berrocal, T., F. Gayá, and A. Arjonilla, *Vesicoureteral reflux: can the urethra be adequately assessed by using contrast-enhanced voiding US of the bladder?* *Radiology*, 2005. **234**(1): p. 235-41.
86. Berrocal, T., S. Rivas, E. Jaureguizar, N. Gómez-León, R. Lobato, M.J. Martínez-Urrutia, and P. López-Pereira, *[Contrast-enhanced sonourethrography versus conventional miction cystourethrography in the assessment of the urethra: preliminary study]*. *Cir Pediatr*, 2004. **17**(2): p. 58-60.
87. Olbing, H., J.M. Smellie, U. Jodal, and H. Lax, *New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment*. *Pediatr Nephrol*, 2003. **18**(11): p. 1128-31.
88. der, G.f.r.P.N.u.A.K.-u.J. and D.G.f.r. Urologie. *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe*. 2021 [cited 2022 16.12.2023]; Version 1:[Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/166-004.html>].
89. Wang, H.H., R.A. Gbadegesin, J.W. Foreman, S.K. Nagaraj, D.R. Wigfall, J.S. Wiener, and J.C. Routh, *Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis*. *J Urol*, 2015. **193**(3): p. 963-9.
90. Conway, P.H., A. Cnaan, T. Zaoutis, B.V. Henry, R.W. Grundmeier, and R. Keren, *Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophyllactic antimicrobials*. *Jama*, 2007. **298**(2): p. 179-86.

91. Selekman, R.E., D.J. Shapiro, J. Boscardin, G. Williams, J.C. Craig, P. Brandström, M. Pennesi, G. Roussey-Kesler, P. Hari, and H.L. Copp, *Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2018. **142**(1).
92. Strasser, C., W. Spindelboeck, K. Kashofer, J. Oswald, and B. Haid, *Low-dose antibiotic prophylaxis has no significant impact on the stability of the intestinal microbiome in children with urogenital tract malformations under 1 year of age*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(4): p. 456.e1-456.e7.
93. Copp, H.L., C.P. Nelson, L.D. Shortliffe, J. Lai, C.S. Saigal, and W.A. Kennedy, *Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database*. J Urol, 2010. **183**(5): p. 1994-9.
94. Pennesi, M., L. Travan, L. Peratoner, A. Bordugo, A. Cattaneo, L. Ronfani, S. Minisini, and A. Ventura, *Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1489-94.
95. Garin, E.H., F. Olavarria, V. Garcia Nieto, B. Valenciano, A. Campos, and L. Young, *Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study*. Pediatrics, 2006. **117**(3): p. 626-32.
96. Craig, J.C., J.M. Simpson, G.J. Williams, A. Lowe, G.J. Reynolds, S.J. McTaggart, E.M. Hodson, J.R. Carapetis, N.E. Cranswick, G. Smith, L.M. Irwig, P.H. Caldwell, S. Hamilton, and L.P. Roy, *Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children*. N Engl J Med, 2009. **361**(18): p. 1748-59.
97. Wang, Z.T., E. Wehbi, Y. Alam, and A. Khoury, *A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System*. J Urol, 2018. **199**(6): p. 1608-1614.
98. Damm, T. and R. Mathews, *The RiVUR Study Outcomes and Implications on the Management of Vesicoureteral Reflux*. Arch Nephrol Ren Stud, 2022. **2**(1): p. 1-5.
99. Beetz, R., *May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections?* Pediatr Nephrol, 2006. **21**(1): p. 5-13.
100. Medizinprodukte), B.B.f.r.A.u., *Nitrofurantoin zur Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen („last line“ – Indikation) – neue Nutzen-Risiko-Bewertung*. 2010, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG).
101. Karpman, E. and E.A. Kurzrock, *Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children*. J Urol, 2004. **172**(2): p. 448-53.
102. Cheng, C.H., M.H. Tsai, Y.C. Huang, L.H. Su, Y.K. Tsau, C.J. Lin, C.H. Chiu, and T.Y. Lin, *Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1212-7.
103. Kim, S.W., Y.S. Lee, and S.W. Han, *Endoscopic injection therapy*. Investig Clin Urol, 2017. **58**(Suppl 1): p. S38-s45.
104. (FDA), U.F.a.D.A. *Deflux Package Insert 2001* [cited 2021 09/01/2021]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P000029c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000029c.pdf).
105. Kirsch, A.J., M. Perez-Brayfield, E.A. Smith, and H.C. Scherz, *The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2413-6.
106. Routh, J.C., B.A. Inman, and Y. Reinberg, *Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1010-9.
107. Kirsch, A.J., M.R. Perez-Brayfield, and H.C. Scherz, *Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospitals of Atlanta experience*. J Urol, 2003. **170**(1): p. 211-5.
108. Lee, E.K., J.M. Gatti, R.T. Demarco, and J.P. Murphy, *Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup*. J Urol, 2009. **181**(4): p. 1869-74; discussion 1874-5.

109. Elder, J.S., M.B. Shah, L.R. Batiste, and M. Eaddy, *Part 3: Endoscopic injection versus antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux*. *Curr Med Res Opin*, 2007. **23 Suppl 4**: p. S15-20.
110. Brandström, P., E. Esbjörner, M. Herthelius, S. Swerkersson, U. Jodal, and S. Hansson, *The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern*. *J Urol*, 2010. **184**(1): p. 286-91.
111. Ziesel, C., S. Frees, J.W. Thüroff, and R. Stein, *[Therapeutic options for primary vesicoureteral reflux: endoscopic vs open surgical approach]*. *Urologe A*, 2012. **51**(3): p. 352-6.
112. Rubenwolf, P.C., A.K. Ebert, P. Ruemmele, and W.H. Rösch, *Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series*. *Urology*, 2013. **81**(3): p. 659-62.
113. Kempf, C., B. Winkelmann, J. Roigas, U. Querfeld, and D. Müller, *Severe complications after endoscopic injection of polydimethylsiloxane for the treatment of vesicoureteral reflux in early childhood*. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. **44**(5): p. 347-53.
114. Elder, J.S., M. Diaz, A.A. Caldamone, M. Cendron, S. Greenfield, R. Hurwitz, A. Kirsch, M.A. Koyle, J. Pope, and E. Shapiro, *Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection*. *J Urol*, 2006. **175**(2): p. 716-22.
115. Dave, S. and D.J. Bägli, *A review of the effect of injected dextranomer/hyaluronic Acid copolymer volume on reflux correction following endoscopic injection*. *Adv Urol*, 2008. **2008**: p. 579370.
116. Schröder, A., *[Vesicoureteral reflux : Watchful waiting, surgery or antibiotic prophylaxis?]*. *Urologe A*, 2017. **56**(9): p. 1158-1163.
117. Heidenreich, A., E. Ozgur, T. Becker, and G. Haupt, *Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients*. *World J Urol*, 2004. **22**(2): p. 96-106.
118. Mc Lorie, G., Herrin. J. T.; Mattoo, T.-K., Greenfield, S. P. , *Management of vesicoureteral reflux*, in *UpToDate*. 2011: UptoDate.
119. Beetz, R., A. Bökenkamp, M. Brandis, P. Hoyer, U. John, M.J. Kemper, M. Kirschstein, E. Kuwertz-Bröking, J. Misselwitz, D.E. Müller-Wiefel, and W. Rascher, *[Diagnosis of congenital dilatation of the urinary tract. Consensus Group of the Pediatric Nephrology Working Society in cooperation with the Pediatric Urology Working Group of the German Society of Urology and with the Pediatric Urology Working Society in the Germany Society of Pediatric Surgery]*. *Urologe A*, 2001. **40**(6): p. 495-507; quiz 508-9.
120. Deeg, K.-H., Hofmann, V., Hoyer, P. F., *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Vol. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
121. Grazioli, S., P. Parvex, L. Merlini, C. Combescure, and E. Girardin, *Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux*. *Pediatr Nephrol*, 2010. **25**(9): p. 1687-92.
122. Mahant, S., J. Friedman, and C. MacArthur, *Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection*. *Arch Dis Child*, 2002. **86**(6): p. 419-20.
123. Juliano, T.M., H.A. Stephany, D.B. Clayton, J.C. Thomas, J.C.t. Pope, M.C. Adams, J.W. Brock, 3rd, and S.T. Tanaka, *Incidence of abnormal imaging and recurrent pyelonephritis after first febrile urinary tract infection in children 2 to 24 months old*. *J Urol*, 2013. **190**(4 Suppl): p. 1505-10.
124. Narchi, H., M. Marah, A.A. Khan, A. Al-Amri, and A. Al-Shibli, *Renal tract abnormalities missed in a historical cohort of young children with UTI if the NICE and AAP imaging guidelines were applied*. *J Pediatr Urol*, 2015. **11**(5): p. 252.e1-7.
125. Tse, N.K., S.L. Yuen, M.C. Chiu, W.M. Lai, and P.C. Tong, *Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selective?* *Pediatr Nephrol*, 2009. **24**(9): p. 1699-703.

126. Calderon-Margalit, R., E. Golan, G. Twig, A. Leiba, D. Tzur, A. Afek, K. Skorecki, and A. Vivante, *History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease*. N Engl J Med, 2018. **378**(5): p. 428-438.
127. Cara-Fuentes, G., N. Gupta, and E.H. Garin, *The RIVUR study: a review of its findings*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(5): p. 703-6.
128. Ingelfinger, J.R. and F.B. Stapleton, *Antibiotic prophylaxis for vesicoureteral reflux--answers, yet questions*. N Engl J Med, 2014. **370**(25): p. 2440-1.
129. Brandström, P., T. Nevéus, R. Sixt, E. Stokland, U. Jodal, and S. Hansson, *The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 292-7.
130. Salo, J., R. Ikäheimo, T. Tapiainen, and M. Uhari, *Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease*. Pediatrics, 2011. **128**(5): p. 840-7.
131. Calderon-Margalit, R., K. Skorecki, and A. Vivante, *History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease*. N Engl J Med, 2018. **378**(18): p. 1751-1752.
132. Shaikh, N., J.C. Craig, M.M. Rovers, L. Da Dalt, S. Gardikis, A. Hoberman, G. Montini, C. Rodrigo, S. Taskinen, D. Tuerlinckx, and T. Shope, *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): p. 893-900.
133. Honkinen, O., O.P. Lehtonen, O. Ruuskanen, P. Huovinen, and J. Mertsola, *Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children*. Bmj, 1999. **318**(7186): p. 770-1.
134. Jantunen, M.E., A. Siitonen, M. Ala-Houhala, P. Ashorn, A. Föhr, O. Koskimies, S. Wikström, and H. Saxén, *Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis*. Pediatr Infect Dis J, 2001. **20**(6): p. 597-601.
135. Friedman, S., S. Reif, A. Assia, R. Mishaal, and I. Levy, *Clinical and laboratory characteristics of non-E. coli urinary tract infections*. Arch Dis Child, 2006. **91**(10): p. 845-6.
136. Pauchard, J.Y., H. Chehade, C.Z. Kies, E. Girardin, F. Cachat, and M. Gehri, *Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with Escherichia coli urinary tract infection and normal renal ultrasound*. Arch Dis Child, 2017. **102**(9): p. 804-808.
137. Doğan, G. and H. İpek, *Comparison of Primary and Recurrent Urinary Tract Infections in Children*. Cureus, 2020. **12**(2): p. e7019.

## 6.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sanaz Rastin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bedeutung der Miktionsurosonographie in der Diagnostik von Harnwegsinfektionen und bei angeborenen Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege im Kindesalter“ („Significance of voiding urosonography in diagnosis of urinary tract infections and in congenital anomalies of kidney and urinary tract in pediatric patients“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst

Datum 24.01.2023

Unterschrift (S. Rastin)

### 6.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationen

- 2021 Al-Wakeel-Marquard N, Ferreira da Silva T, Jeuthe S, Rastin S, Muench F, O H-Ici D, Yilmaz S, Berger F, Kuehne T, Messroghli DR. Measuring myocardial extracellular volume of the right ventricle in patients with congenital heart disease. *Sci Rep.* 2021 Jan 29;11(1):2679. doi: 10.1038/s41598-021-81440-z. PMID: 33514806; PMCID: PMC7846852.
- 2015 Al-Wakeel-Marquard N, Rastin S, Muench F, O H-Ici D, Yilmaz S, Berger F, Kuehne T, Messroghli DR. Cardiac T1 mapping in congenital heart disease: bolus vs. infusion protocols for measurements of myocardial extracellular volume fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017 Dec;33(12):1961-1968. doi: 10.1007/s10554-017-1191-2. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28620681.

## 6.4 Danksagung

Ich danke all den Menschen, die mich auf dem Weg der Erstellung dieser Promotion unterstützt und bestärkt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. R. Rossi und Herrn Prof. Dr. med. D. Müller für die Heranführung an das Thema und der engagierten Unterstützung und Förderung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Frau A. Gertz und Herrn Dr. med. G. Heine aus dem Institut für Radiologie des Vivantes Klinikums Neukölln, die mir bei Fragestellungen und der Umsetzung meiner Dissertation stets zur Hilfe standen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. medic. T. Keller aus dem Institut für Medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin für Ihre Geduld und Ausdauer, mich in statistischen Fragen zu beraten und zu motivieren.

Fr. Ch. Werner danke ich für das mühevolle Lektorat.

Meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern Sonia Sedaghat und Jalil Rastin sowie meinem Mann Dr. med. Karl Rieper, danke ich für den unermüdlichen Rückhalt, die aufmunternden Worte und Taten, die maßgebliche positive Beeinflussung meines Lebens und die Ermöglichung des Erstellens dieser Arbeit.

All meinen Freunden danke ich für den steten Zuspruch.

## 6.5 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Rastin, Sanaz  
**Emailadresse:** sanaz.rastin@charite.de  
**Matrikelnummer:** 213150  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. med. D. Müller  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Klinik für Pädiatrie mit  
Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und  
Stoffwechselmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Sanaz Rastin* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 26.07.2021
- Termin 2: 06.08.2021
- Termin 3: 20.08.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Variablenberechnung und Darstellung
- Beratung zu statistischen Tests und Interpretation der Ergebnisse
- Hinweis zu explorativen Charakter der Studie

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 29.12.2021

Name der Beraterin: Dr. Theresa Keller



Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

