

**Aus dem Städtischen Klinikum München GmbH
Klinikum Schwabing
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**

**Ein Antibiotic Stewardship Programm an der Kinderklinik
München-Harlaching**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Metz, Jakob Friedrich

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Rieber

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge

Tag der Disputation: 12.10.2020

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	5
3	Abkürzungsverzeichnis	6
4	Einführung	7
4.1	Medizinhistorische Grundlagen	7
4.2	Überblick über die wichtigsten Antibiotika	7
4.2.1	Betalactame	7
4.2.1.1	Penicillin	8
4.2.1.2	Betalactamaseinhibitoren (BLI)	8
4.2.1.3	Aminopenicilline	8
4.2.1.4	Acylaminopenicilline	9
4.2.1.5	Cephalosporine	9
4.2.1.6	Carbapeneme	10
4.2.2	Fluorchinolone	10
4.2.3	Makrolide	11
4.2.4	Aminoglykoside	11
4.2.5	Glykopeptide	11
4.2.6	Lincosamide	12
4.2.7	Folsäuresyntheseinhibitoren	12
4.3	Beispielhafte Infektionskrankheiten und deren Therapien	12
4.3.1	Pneumonie	12
4.3.1.1	Pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie (pCAP)	12
4.3.1.2	RSV-Bronchiolitis/ Pneumonie	15
4.3.2	Akute Otitis media (AOM)	16
4.3.3	Meningitis	17
4.3.4	Harnwegsinfektionen	17
4.3.5	Tonsillitis	18
4.4	Antibiotic Stewardship (ABS)	19
4.4.1	Einführung	19
4.4.2	Konzept und Voraussetzungen	19
4.4.3	Messparameter des Antibiotikaverbrauchs	20
4.4.4	ABS-Strategien	21
4.4.5	Evidenz für die Wirksamkeit von ABS-Maßnahmen	22
4.4.6	Herausforderungen eines ABS-Programms in der Pädiatrie	23
4.5	Fragestellung dieser Studie	24
5	Material und Methoden	25

5.1	Design und Einschlusskriterien	25
5.1.1	Überblick	25
5.1.2	Definition der Hauptzielgröße – Leitlinienadhärenz.....	27
5.1.3	Days of therapy (DOT) der Wirkstoffgruppen.....	28
5.1.4	Intervention.....	28
5.1.5	Nebenzielgrößen	29
5.1.6	Ausschlusskriterien.....	29
5.2	Statistische Auswertung	29
5.2.1	Deskriptive Statistik	29
5.2.2	Induktive Statistik.....	30
5.2.2.1	Alphafehlerkumulierung	30
6	Ergebnisse	31
6.1	Hauptzielgröße: Leitlinienadhärenz	31
6.2	Fall- und Behandlungsdaten	31
6.3	Antibiotikaverbrauch	34
6.3.1	Unterschiedliche Wirkstoffe	34
6.3.2	Length of therapy.....	35
6.3.3	Days of therapy stationär/ ambulant	36
6.3.4	Days of therapy der einzelnen Wirkstoffgruppen	37
6.3.4.1	Aminopenicilline mit und ohne BLI	38
6.3.4.2	Cephalosporine	39
6.4	Laborwerte	41
7	Diskussion	43
8	Zusammenfassung	49
9	Literaturverzeichnis	51
10	Erklärungen zum Eigenanteil	56
11	Anhang:	57
11.1	Interne Leitlinie Pneumonie	57
11.2	Interne Leitlinie Akute Otitis media	59
11.3	Interne Leitlinie Meningitis/ Enzephalitis	60
11.4	Interne Leitlinie Harnwegsinfektionen	63
11.5	Interne Leitlinie GAS-Tonsillitis	64
11.6	Pocketcard	65
12	Danksagungen	67

2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 - Gruppen der Cephalosporine.....	9
Tabelle 2 - Antibiotikaauswahl bei Pneumonie	14
Tabelle 3 - Therapie der AOM laut DGPI 2013.....	16
Tabelle 4 - Therapie der Pyelonephritis laut DGPI 2013	18
Tabelle 5 - Prä- und postinterventionell erfasste Variablen	25
Tabelle 6 - Ausgewertete Wirkstoffgruppen.....	28
Tabelle 7 - Kreuztabelle Leitlinienadhärenz.....	31
Tabelle 8 - Übersicht der DOT über alle Wirkstoffklassen stationär vs. ambulant	36
Tabelle 9 - DOT der Wirkstoffgruppen: absolut und pro 1000 PD	38
Tabelle 10 - Deskriptive Statistik der Laborwerte vor und nach der Intervention	41
Tabelle 11 - Kreuztabelle MRE.....	42
Abbildung 1 - <i>Days of therapy/Length of therapy</i>	21
Abbildung 2 - Altersverteilung der Studienpopulation	32
Abbildung 3 - Die häufigsten infektiologischen Diagnosen	33
Abbildung 4 - Boxplot: Aufenthaltsdauer.....	34
Abbildung 5 - Boxplot: Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe.....	35
Abbildung 6 - Boxplot: <i>Length of therapy</i>	36
Abbildung 7 - <i>Days of therapy</i> der Wirkstoffgruppen	37
Abbildung 8 - Boxplot: <i>Days of therapy</i> Aminopenicilline mit und ohne BLI.....	39
Abbildung 9 - Boxplot: <i>Days of therapy</i> aller Cephalosporine.....	40
Abbildung 10 - Boxplot: <i>Days of therapy</i> der Cephalosporine Gruppe 2	41

3 Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BLI	Betalactamaseinhibitor
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Defined daily dose
DGPI	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
DOT	Days of therapy
EOS	Early onset Sepsis
GAS	Gruppe A Streptokokken
GBS	Gruppe B Streptokokken
HWI	Harnwegsinfektion
i.v.	intravenös
LOT	Length of therapy
MRSA	Methicillinresistenter <i>Staphylokokkus aureus</i>
MRE	Multiresistente Erreger
MHK	Minimale Hemmkonzentration
pCAP	pediatric community acquired pneumonia
PD	Patient days/ Patiententage
PEG	Paul Ehrlich Gesellschaft
p.o.	per os
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SOP	Standard operating procedure

4 Einführung

4.1 Medizinhistorische Grundlagen

Nicht erst seit der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Alexander Fleming sind antimikrobielle Wirkstoffe Gegenstand der medizinischen Forschung. Schon vorher war man auf der Suche nach Behandlungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten wie Malaria und Tuberkulose (Shanks, 2016, Barberis et al., 2017). Doch mit der Entdeckung des Penicillins war der erste Wirkstoff einer Substanzklasse verfügbar, die die Behandlung der Infektionskrankheiten revolutionieren sollte.

Gesucht wurde eine Substanz, die in den Wirtsorganismus eindringt und nur an Strukturen des schädigenden Organismus angreift. Eine „magische Kugel/ magic Bullet“ also, die nur die feindlichen Moleküle angreift, ohne dem Wirt zu schaden. Dieser Wunsch entstammte u.a. der Entdeckung spezifischer histologischer Färbemethoden, bei denen gezielt bestimmte Zellen oder Organellen eingefärbt werden konnten (Ehrlich, 1877). Diese Vorstellung sollte auf die antimikrobielle Therapie übertragen werden (Whitaker, 2010).

Das Penicillin erfüllte diese Anforderungen. Es greift in die Synthese der bakteriellen Zellwand ein und bekämpft so spezifisch den Infektionserreger ohne grundlegende Funktionen des Wirtsorganismus zu stören.

4.2 Überblick über die wichtigsten Antibiotika

Mit der Zeit wurden zahlreiche neue antibiotische Substanzen entdeckt, die zum Teil sehr unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Vertreter für die vorliegende Arbeit gegeben werden.

Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und soll lediglich einen Überblick liefern.

4.2.1 *Betalactame*

Diese Antibiotikaklasse trägt ihren Namen aufgrund des zentralen viergliedrigen Lactamrings. Sie wirken bakterizid, indem sie die Synthese von Peptidoglykanen hemmen, aus denen die Zellwand vieler Bakterien besteht.

4.2.1.1 Penicillin

Das erste bekannte und regelhaft eingesetzte Antibiotikum war das Penicillin. Benzylpenicillin (Penicillin G) wird intravenös (i.v.) verabreicht. Die säurestabilen Penicilline (Phenoxypenicillin) können auch per os (p.o.) verabreicht werden. Das Wirkspektrum umfasst insbesondere Streptokokken, Penicillinase-negative Neisserien (Meningokokken, Gonokokken), sowie *Treponema pallidum* und einige weitere Erreger (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018).

4.2.1.2 Betalactamaseinhibitoren (BLI)

Betalactamasen sind bakterielle Enzyme, die in der Lage sind, den Betalactamring der Betalactamantibiotika zu spalten. Damit wird die zentrale molekulare Struktur dieser Antibiotikaklasse inaktiviert. Um dieses Phänomen zu umgehen, werden Betalactamantibiotika häufig mit Inhibitoren der Betalactamase kombiniert. Wichtige Vertreter dieser Substanzklasse sind: Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam. (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018)

4.2.1.3 Aminopenicilline

Im Vergleich zu den Penicillinen haben Aminopenicilline ein weiter in den gram-negativen Bereich reichendes Wirkspektrum. Einer der bedeutendsten Vertreter dieser Gruppe ist das Ampicillin. Da es eine sehr schlechte orale Bioverfügbarkeit hat, wird es parenteral angewandt. Das Hydroxyderivat und orale Pendant ist das Amoxicillin. Es verfügt über eine orale Bioverfügbarkeit von 60-70% und ist damit gut für eine orale Therapie geeignet. Die wesentlichen Erreger, welche von diesen zwei Substanzen erfasst werden, sind über das Wirkspektrum des Penicillins hinaus: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, Listerien, *Proteus mirabilis*, Salmonellen und Shigellen.

Durch die Kombination mit einem Betalactamaseinhibitor kann das Wirkspektrum noch deutlich erweitert werden. Typische Kombinationen sind Ampicillin mit Sulbactam oder Amoxicillin mit Clavulansäure. Durch diese Kombination können die Aminopenicilline auch Betalactamase-bildende Bakterien wie bspw. Staphylokokken bekämpfen.

Eine Kombination von Ampicillin und Sulbactam als Medikament mit guter oraler Bioverfügbarkeit ist das Sultamicillin. Dieses Pro-Drug wird nach der enteralen

Resorption in die zwei o.g. Substanzen gespalten. (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018)

4.2.1.4 Acylaminopenicilline

Aus dieser Gruppe sei insbesondere das Piperacillin erwähnt. Für die vorliegende Arbeit ist nur die feste Kombination mit dem Betalactamaseinhibitor Tazobactam von Bedeutung. Es verfügt über ein sehr breites Wirkspektrum und umfasst neben Staphylokokken auch Anaerobier und insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*.

Es ist in Deutschland bei Kindern unter zwei Jahren nicht zugelassen, wird aber regelhaft als off-label Medikation auch in der Neonatologie eingesetzt (EMA, 2010, Berner et al., 2013, Berner et al., 2018).

4.2.1.5 Cephalosporine

Die Cephalosporine zeichnen sich durch eine relativ hohe Stabilität gegenüber den Betalactamasen aus. Sie wirken gegen Staphylokokken (nicht gegen MRSA – außer Ceftobiprol und Ceftarolin) und je nach Gruppe verfügen sie über eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern.

Sie werden in parenterale und orale Cephalosporine und jeweils in Gruppen eingeteilt (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018).

Tabelle 1 - Gruppen der Cephalosporine

Parenterale Cephalosporine	
Gruppe 1	Cefazolin
Gruppe 2	Cefuroxim Cefotiam
Gruppe 3a	Cefotaxim Ceftriaxon
Gruppe 3b	Ceftazidim
Gruppe 4	Cefepim
Gruppe 5	Ceftarolin Ceftobiprol

Oralcephalosporine	
Gruppe 1	Cefadroxil Cefaclor
Gruppe 2	Cefuroximaxetil
Gruppe 3	Cefixim Cefpodoximproxetil
Quellen: (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018)	

Aufgrund des breiten Wirkspektrums und der guten Verträglichkeit werden Cephalosporine – insbesondere der zweiten und dritten Generation – häufig verordnet. Durch die natürliche Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen („Enterokokkenlücke“) werden sie durch den Gebrauch dieser Wirkstoffklasse selektioniert. Dies betrifft auch den Problemkeim der vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) (DeLisle and Perl, 2003, Pallares et al., 1993). Dies ist ein entscheidendes Argument gegen den großzügigen Einsatz dieser Antibiotikaklasse.

4.2.1.6 Carbapeneme

Hier soll insbesondere das Meropenem Erwähnung finden. Es ist ein Reserveantibiotikum mit sehr breitem Wirkspektrum einschließlich Anaerobier und *Pseudomonas aeruginosa*. Es ist nicht gegen *Stenotrophomonas maltophilia* und *Clostridium difficile* wirksam. Letzteres ist von Bedeutung in der Behandlung der Antibiotika-assoziierten Colitis (Bodmann KF et al., 2018).

4.2.2 Fluorchinolone

Die Fluorchinolone werden in 4 Gruppen eingeteilt. Hier sollen 3 wichtige Vertreter erwähnt werden: Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Levofloxacin. Sie wirken über die Hemmung der bakteriellen DNA-Topoisomerase (Gyrase). Das Wirkspektrum ist sehr breit und umfasst u.a. *Pseudomonas aeruginosa*. Ciprofloxacin (Gruppe 2) wirkt dabei deutlich schlechter gegen Pneumokokken als Moxi- und Levofloxacin (Gruppe 4 bzw. 3). Deshalb werden letztere auch als „Atemwegschinolone“ bezeichnet (Berner et al., 2013, Bodmann KF et al., 2018).

4.2.3 Makrolide

Makrolide wie Clarithromycin, Erythromycin oder Azithromycin wirken gegen die meisten Erreger von Atemwegsinfektionen. Dabei umfassen sie auch Ureaplasmen und intrazelluläre Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae* und Chlamydien. Sie hemmen die 50s-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und wirken so bakteriostatisch.

4.2.4 Aminoglykoside

Der bedeutendste Vertreter im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist das Gentamycin. Es ist ein bakterizider Wirkstoff, der die 30s-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen hemmt und damit deren Proteinbiosynthese behindert.

Bei Erwachsenen kommt es in 9,4 - 14% der Patienten zu nephrotoxischen Nebenwirkungen und bei 6 - 13,9% zu cochleären Nebenwirkungen (Kahlmeter and Dahlager, 1984). Bei Kindern ist die Rate an Nebenwirkungen jedoch bedeutend niedriger (Contopoulos-Ioannidis et al., 2004) (Kent et al., 2014) und Gentamycin gehört zu jenen antibiotischen Wirkstoffen, bei denen viel klinische Erfahrung besteht.

Das Wirkspektrum umfasst insbesondere gramnegative Keime. Es wird häufig mit einem Betalactamantibiotikum kombiniert, da diese Klassen eine synergistische Wirkung auf Listerien, Gruppe B Streptokokken und Enterokokken zeigen (Berner et al., 2013). Andere Aminoglykoside sind Tobramycin, Amicacin und Streptomycin.

4.2.5 Glykopeptide

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Vancomycin. Es wirkt an der bakteriellen Zellwand und hemmt die Quervernetzung der Peptidoglykane. Damit wirkt es bakterizid, ist aber wie auch die Betalactamantibiotika auf eine ausreichende minimale Hemmkonzentration (MHK) am Wirkort angewiesen. Es wirkt nur auf grampositive Erreger und wird insbesondere bei multiresistenten Erregern (MRE) wie methicillinresistenten Staphylokokken (z.B. MRSA) und Enterokokken eingesetzt. Ähnlich wie bei den Aminoglykosiden sind die relevanten Nebenwirkungen die Oto- und Nephrotoxizität (Berner et al., 2013).

4.2.6 Lincosamide

Clindamycin ist ein Wirkstoff mit einer sehr hohen oralen Bioverfügbarkeit (75-85%). Es ist sehr gut gewebeängig, gelangt jedoch kaum in den Liquor. Es wirkt ebenfalls über die Hemmung der 50s-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und somit bakteriostatisch.

Das Wirkspektrum umfasst hauptsächlich grampositive Kokken. Es wird auch zur Therapie des „Clindamycin-sensiblen-MRSA“ (csMRSA) eingesetzt.

4.2.7 Folsäuresyntheseinhibitoren

Cotrimoxazol bezeichnet ein Antibiotikum, das sich aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol zusammensetzt. Beide hemmen die Synthese der bakteriellen DNA über die Hemmung des Folsäurestoffwechsels. Neben der antibakteriellen Wirkung wirkt es in hohen Dosen auch gegen den Schlauchpilz *Pneumocystis jirovecii*.

4.3 Beispielhafte Infektionskrankheiten und deren Therapien

Im folgenden Kapitel soll ein knapper Überblick über die leitliniengerechte Therapie ausgewählter Infektionskrankheiten gegeben werden. Dabei wird der Fokus auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) liegen (vgl. DGPI Handbuch, 6. Auflage (Berner et al., 2013)). Der Grund ist, dass die Hauptzielgröße der vorliegenden Arbeit auf diesen Empfehlungen beruht. Dabei soll das Hauptaugenmerk auf den Wirkstoff gelegt werden. Wechselwirkungen und Sonderfälle, wie die Entstehung der Infektionskrankheit auf dem Boden einer chronischen Erkrankung, werden hier bewusst ausgespart. Auch soll auf die Dosierungen nicht eingegangen werden.

Neben chronischen Erkrankungen (z.B. Fieber in Neutropenie bei zytostatischer Therapie, Sichelzellerkrankung, Mukoviszidose) sollen auch nosokomiale Infektionen nur am Rande Erwähnung finden.

4.3.1 Pneumonie

4.3.1.1 Pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie (pCAP)

Die ambulant erworbene Pneumonie (pediatric community acquired pneumonia/ pCAP) gehört zu einem der häufigsten pädiatrischen Krankheitsbilder. Sie ist

abzugrenzen von der nosokomialen, „hospital acquired pneumonia“ (HAP), und der „Ventilator-assoziierten Pneumonie“ (VAP). In der vorliegenden Arbeit wird das Augenmerk auf der pCAP liegen, da sie mit ca. 300/100.000 Fällen bei Kindern unter 16 Jahren eine sehr hohe Prävalenz hat (Senstad et al., 2009, Clark et al., 2007, Weigl et al., 2005).

Eine Pneumonie ist definiert als Infektion der Alveolen mit oder ohne Beteiligung der Bronchien und Bronchiolen. Bei nicht-infektiösen Inflammationen der Alveolen spricht man von einer Alveolitis oder Pneumonitis. Falls nur die Bronchien entzündet sind, handelt es sich um eine Bronchitis. Wenn es sich um eine Infektion der Bronchien und der Alveolen handelt, spricht man von einer Bronchopneumonie.

Ätiologisch kommen neben Bakterien auch Viren und Pilze infrage. Die Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Genese ist in Bezug auf die therapeutischen Implikationen entscheidend, in der klinischen Praxis jedoch sehr schwierig.

In einer umfassenden Untersuchung zur Ätiologie der pCAP konnte in 86% der Fälle ein Auslöser gefunden werden. Bei 53% konnten Bakterien nachgewiesen werden, wobei Pneumokokken in 46% der Fälle identifiziert wurden. Bei 67% wurden Viren als Auslöser nachgewiesen, und in 33% der Fälle lag eine Mischinfektion aus Viren und Bakterien vor (Cevey-Macherel et al., 2009).

In den aktuellen Empfehlungen zur Therapie und Diagnose der pCAP wird aus der Schwierigkeit der Erregerdiagnostik der pragmatische Schluss gezogen, diese nur zurückhaltend einzusetzen. So wird beispielsweise empfohlen, kein Pneumokokken-Antigen im Urin zu bestimmen oder auf einen Routine-Rachenabstrich zu verzichten (ausgenommen Respiratory syncytial Virus/ RSV und Influenza während der Saison), da sich aus den Ergebnissen keine direkten therapeutischen Konsequenzen ergeben. Die Frage, ob ein Antibiotikum verordnet werden sollte, wird vielmehr klinisch evaluiert (Rose M et al., 2017).

Eine zentrale Rolle für die Diagnostik der Pneumonie nimmt die Atemfrequenz ein. Die Tachypnoe hat mit einer Sensitivität von 74% und Spezifität von 67% den höchsten diagnostischen Wert unter den klinischen Symptomen (Palafox et al., 2000).

Wenn die Diagnose einer pCAP also gestellt wurde, sollte, falls kein eindeutiger Hinweis auf eine nicht-bakterielle Genese gefunden wird, eine antibiotische Therapie begonnen werden. Es sollte eine Substanz gewählt werden, die neben einer

sinnvollen Pharmakokinetik den wichtigsten bakteriellen Erreger der pCAP, die Pneumokokken, erfasst. Bei begründetem Verdacht auf atypische Erreger sollte zusätzlich ein Makrolid gegeben werden (Rose M et al., 2017).

In Tabelle 2 - Antibiotikaauswahl bei Pneumonie werden die Wirkstoffe, die im DGPI-Handbuch (6. Auflage) zur Therapie der Pneumonie empfohlen werden, zusammengefasst. Diese Auswahl soll eine wichtige Grundlage in der Evaluation der vorliegenden Studie bilden.

Tabelle 2 - Antibiotikaauswahl bei Pneumonie

	Mittel der Wahl	Alternative
1-28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> Aminopenicillin+ Aminoglycosid 	Cephalosporin Gr. 3, Piperacillin, Carbapenem
3 Wochen – 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> Cefuroxim (±Makrolid) 	Cefotaxim + Makrolid Aminopenicillin+BLI ±Makrolid
4 Monate - 5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Aminopenicillin (±Makrolid) 	Aminopenicillin+BLI ±Makrolid
>5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Aminopenicillin (±Makrolid) 	Cefuroxim (±Makrolid) Cefotaxim (±Makrolid) Doxycyclin
HAP/ VAP	<ul style="list-style-type: none"> Cephalosporin Gr.3b / Gr.4 Piperacillin/ Tazobactam 	Meropenem, Imipenem
Aspiration	<ul style="list-style-type: none"> Aminopenicillin+BLI Cephalosporin Gr. 2 oder Gr.3 + Clindamycin oder Metronidazol 	Carbapeneme Piperacillin/ Tazobactam
Immundefizienz	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem oder Imipenem ± Aminoglycosid, Cotrimoxazol bei V.a. PcP* + Vancomycin bei V.a. MRSA 	Ceftazidim±Vancomycin oder Teicoplanin ± Aminoglycosid ±Makrolid oder Ciprofloxacin
Abszedierende Pneumonie, Pleuropneumonie	<ul style="list-style-type: none"> Cefuroxim (+Aminoglycosid) 	

Quelle: modifiziert nach Tabelle 115.7, DGPI Handbuch p.632 (Berner et al., 2013)

4.3.1.2 RSV-Bronchiolitis/ Pneumonie

RSV ist der häufigste virale Erreger pädiatrischer Atemwegsinfektionen. Von 5067 Kindern unter 5 Jahren, die aufgrund akuter Atemwegsinfekte hospitalisiert wurden, konnten in einer amerikanischen Studie bei 18% RS-Viren nachgewiesen werden (Hall et al., 2009). Die durchschnittliche RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate von Kindern unter zwei Jahren ist 0,5% (5,2/1000). Dabei liegt die höchste altersspezifische Hospitalisierungsrate bei Säuglingen im Alter von vier Wochen bei 2,5% (25,9/1000) (Hall et al., 2013). Es ist also in seiner klinischen Bedeutung sehr hoch einzuschätzen.

Das RS-Virus tritt streng saisonal auf. Die RSV-Saison geht von November bis Mai mit einem Maximum zwischen Januar und Februar. Außerhalb dieser Zeit sind Infektionen sehr selten (Hall, 2001).

Das klinische Bild ist sehr vielfältig. Es reicht von subklinischen Verläufen über die typische Bronchiolitis des Säuglings bis hin zum intensivpflichtigen ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Bei Kindern, die mit der klinischen Diagnose einer Bronchiolitis stationär aufgenommen wurden, konnte bei 50 bis 90% RSV nachgewiesen werden. Bei dem klinischen Befund einer Pneumonie waren es 5 bis 40% der Fälle (Hall, 2001).

Aufgrund der häufigen, viralen und bakteriellen Koinfektionen – bei bis zu 45% der Pneumonien (Bhuiyan et al., 2018) - wird bei klinisch komplizierten RSV-Infektionen häufig eine bakterielle Superinfektion angenommen und eine antibiotische Therapie eingeleitet. Insofern ergibt sich eine besondere Stellung dieses Virus auch in Hinblick auf eine antibiotische Therapie (vgl. Farley et al., 2014).

4.3.2 Akute Otitis media (AOM)

Die akute Entzündung des Mittelohres ist eine der häufigsten Ursachen von kinderärztlichen Konsultationen und Antibiotika-Verordnungen. In einer großen deutschen Studie zur Prävalenz von Otitis media und Pneumonie gaben die Eltern im Durchschnitt 2,2 Krankheitsepisoden pro Kind für die ersten zwei Lebensjahre an. Es wurden nach dem verwendeten Fragebogen 7,8% der Kinder aufgrund einer AOM stationär behandelt. Mit 50,6% wurde die Hälfte der Kinder antibiotisch behandelt (Schnabel et al., 2009). Oft geht der Mittelohrentzündung ein Atemwegsinfekt voraus, dem im Verlauf eine Infektion mit Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr folgt. In Erguss-Punktaten können sowohl Viren als auch Bakterien nachgewiesen werden. Die häufigsten Erreger sind dabei Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* (Berner et al., 2018).

Der Spontanverlauf ist normalerweise gut. Deshalb ist eine symptomatische Therapie häufig vorrangig (Mühlenfeld HM, 2014, Berner et al., 2018).

Die DGPI empfiehlt im DGPI-Handbuch 6. Auflage (Berner et al., 2013) eine antibiotische Therapie in Abhängigkeit vom Alter des Kindes sowie der Diagnosesicherheit (s. Tabelle 3 - Therapie der AOM laut DGPI 2013.)

Tabelle 3 - Therapie der AOM laut DGPI 2013

Alter	Sichere Diagnose	Fragliche Diagnose
<6 Monate	Antibiotische Therapie	Antibiotische Therapie
6-23 Monate	Antibiotische Therapie	Beobachtung bei nicht-schwerer AOM
>23 Monate	Antibiotische Therapie bei schwerer AOM Beobachtung bei nicht-schwerer AOM	Beobachtung

Schwere AOM: ausgeprägte Otalgie und Fieber >39°C über 24h
Sichere Diagnose bei 3 Kriterien: akuter Beginn, Mittelohrerguss/ Otorrhoe, Zeichen einer AOM

Bei relevanten Grunderkrankungen sollte immer eine antibiotische Therapie erfolgen (z.B. Chochleaimplantat oder Immundefizienz). Mittel der Wahl ist Amoxicillin. Es

erfasst Pneumokokken und Hämophilus, ist gut verträglich und verfügt über eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit.

4.3.3 Meningitis

Hier soll der Fokus auf der bakteriellen Meningitis liegen; also der Entzündung der Hirnhäute. Da die Meningitis und die meist virale Enzephalitis anfangs oft nicht sicher zu unterscheiden sind, wird die initiale Therapie häufig mit Antibiotika und Virustatika kombiniert. Da es in der vorliegenden Arbeit allerdings um antibiotische Therapien gehen soll, werden wir uns nur darauf konzentrieren.

Die häufigsten Erreger der Meningitis jenseits des Neugeborenenalters bzw. im Alter über sechs Wochen sind Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) und Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*). Bei jüngeren Kindern spielen auch Keime des Geburtskanals eine Rolle wie Gruppe B Streptokokken und *E. coli*. Bei Infektionen von Fremdmaterialien, wie bspw. Liquordrainagen, kommen noch eine weitere heterogene Gruppe von Bakterien in Betracht, auf die hier nicht eingegangen werden soll (Berner et al., 2018).

Entscheidend für die Therapie sind ein Erregernachweis und das Erstellen des entsprechenden Antibiotogramms. Besonders bei der Meningitis des Neugeborenen gelingt allerdings häufig kein Erregernachweis aus der Blutkultur, weshalb der mikrobiologischen Diagnostik des Liquors eine besondere Bedeutung zukommt.

Die antibiotische Therapie der Meningitis jenseits der Neugeborenenperiode wird laut DGPI-Handbuch 2013 mit Cefotaxim oder Ceftriaxon als Monotherapie begonnen. Zur Therapie bei Kindern unter sechs Wochen werden die gleichen Wirkstoffe wie bei der Late-Onset Sepsis (LOS) empfohlen; allerdings in erhöhter Dosis (Meningitisdosis). In ca. 5-12% der Fälle tritt auf dem Boden einer LOS eine Meningitis auf (Giannoni et al., 2018, Wu et al., 2017). Hier wird eine Kombination aus Cefotaxim und Ampicillin sowie ggf. einem Aminoglykosid empfohlen bis die Liquordiagnostik vorliegt (Berner et al., 2018).

4.3.4 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) werden je nach Lokalisation in Zystitis, also Harnblasenentzündung und Pyelonephritis, also Entzündung der Nieren und der Nierenbecken eingeteilt. Für die stationäre Versorgung spielt die Pyelonephritis eine

wichtigere Rolle, da die Zystitis im Regelfall ambulant behandelt wird. Ätiologisch kommen Keime infrage, die eine gute Proliferation in Urin zeigen und typischerweise die äußeren Geschlechtsorgane und das Perineum besiedeln. Sehr häufig handelt es sich dabei um *E.coli*. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen (z.B. bei urogenitalen Fehlbildungen) finden sich auch häufig Proteus spp., Pseudomonaden und Klebsiellen. Die therapeutischen Konsequenzen dieses Keimspektrums sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4 - Therapie der Pyelonephritis laut DGPI 2013

	Therapie	Applikation	Dauer
Pyelonephritis im ersten Lebenshalbjahr	Ceftazidim + Ampicillin oder Aminoglykosid	i.v. bis min. 2 Tage nach Entfieberung	10 (-14) Tage
Unkomplizierte Pyelonephritis > 6 Monate	Cephalosporin Gruppe 3 (oder Ampicillin + Aminoglykosid)	p.o., ggf. initial i.v.	(7-) 10 Tage
Quelle: (Berner et al., 2013)			

Die Rechtfertigung für Ceftazidim im ersten Lebenshalbjahr ergibt sich aus der in dieser Altersgruppe hohen Inzidenz an Fehlbildungen und dem oben erwähnten breiteren Keimspektrum.

Für die Therapie der unkomplizierten Zystitis wird z.B. Trimethoprim (ohne Sulfamethoxazol) empfohlen. Jedoch sind lokale Resistenzdaten zu berücksichtigen.

4.3.5 Tonsillitis

Die Tonsillitis ist eine der häufigsten kinderärztlichen Konsultationsgründe (Berner R et al., 2015). Sie ist in der Mehrzahl der Fälle viraler Genese und hat einen benignen Spontanverlauf. In einer Cochrane-Analyse brachte eine antibiotische Therapie nur einen Vorteil bzgl. der Krankheitsdauer, welche um ca. einen Tag reduziert wurde (Spinks et al., 2013). Die relevantesten bakterielle Erreger sind β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS) (Berner R et al., 2015, Berner et al., 2018). Diese zeigen ein zuverlässiges Ansprechen gegenüber Penicillin (Chazan B et al., 2015, Camara et al., 2013), welches neben einem relativ schmalen Spektrum auch

eine gute Verträglichkeit aufweist und somit ideal zur antibiotischen Therapie der GAS-Tonsillitis geeignet ist.

Damit kommt einer klinikinternen Leitlinie besondere Bedeutung in Hinblick auf die Diagnostik der GAS-Tonsillitis zu. Nur 15-30% der Tonsillitiden sind bakterieller Ätiologie. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass die überwiegende Mehrzahl der Tonsillitiden viraler Genese ist und keiner antibiotischen Behandlung bedarf.

4.4 Antibiotic Stewardship (ABS)

4.4.1 Einführung

Nicht erst seit der Mitteilung der EU-Kommission über Strategien zur Bekämpfung der Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel 2001 (European-Union, 2001) ist die Forderung nach einer systematischen Reduktion des Antibiotikaverbrauchs lauter geworden. Bereits 2005 ist eine Metaanalyse der Cochrane-Collaboration veröffentlicht worden, welche unterschiedliche Interventionsmaßnahmen untersuchte, um die Praxis der Antibiotika-Verordnungen zu verbessern (Davey et al., 2005).

Ziele eines „Antibiotic Stewardship Programmes“ (ABS) sind es, die antibiotischen Therapien zu verbessern und so den passendsten Wirkstoff für spezifische Erkrankungen zu finden und damit die Gefahr der Resistenzbildung zu minimieren, die Toxizität zu reduzieren und Kosten zu sparen (Huebner et al., 2013).

ABS-Programme sind in der klinischen Behandlung Erwachsener bereits sehr etabliert. Pädiatrische ABS-Programme werden mehr und mehr umgesetzt, es müssen jedoch besondere Umstände der Kinder- und Jugendmedizin berücksichtigt werden.

4.4.2 Konzept und Voraussetzungen

Zur konkreten Umsetzung von ABS-Programmen gibt es viele Empfehlungen (de With K, 2013, Davey et al., 2017). Die wichtigsten Voraussetzungen sind allerdings sicherlich das Vorhandensein von Experten in den relevanten Feldern wie Infektiologie, Pharmakologie, Mikrobiologie und Hygiene.

Außerdem müssen mikrobiologische Daten verfügbar sein. So ist es essentiell, die häufigen Erreger und deren Resistenzprofil für die jeweilige Institution zu kennen und die entsprechenden Schlüsse aus deren Evaluation zu ziehen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Erfassung des Verbrauchs von antibiotischen Wirkstoffen. Dies ist ebenfalls notwendig, um den Erfolg des ABS zu messen. Außerdem kann so evaluiert werden, welche Substanzen bevorzugt verordnet werden und durch die Anpassung der ABS-Maßnahmen ggf. eingegriffen werden. Grundsätzlich wird zwischen prospektivem Audit mit oder ohne Feedback und Restriktion unterschieden. Zum erstgenannten gehören z.B. interne Leitlinien und Schulungen. Eine infektiologische Visite mit Konsiliardienst kann als Feedback dienen. Diese Maßnahmen greifen also nach der initialen Therapie durch den routinemäßigen Behandler. Bei restriktiven Maßnahmen dürfen beispielsweise bestimmte Wirkstoffe erst nach der Freigabe durch einen Experten verordnet werden.

4.4.3 Messparameter des Antibiotikaverbrauchs

In der stationären Versorgung Erwachsener kann der Verbrauch von Antibiotika relativ einfach bestimmt werden, indem für einzelne Wirkstoffe die übliche Tagesdosis bestimmt wird – die sogenannte "*defined daily dose*" (DDD) - und dies auf die Patiententage (PD, *patient days*) der Einrichtung bezogen wird; diese werden dann häufig auf 1000 PD bezogen. Ein PD ist definiert als ein vollstationärer Tag eines Patienten. Wenn also beispielsweise zwei Patienten jeweils 10 Tage in stationärer Behandlung sind, entspricht dies 20 PD (Morris, 2014).

Damit erhält man ein genaues Bild der Anwendungsdichte. Dieses Vorgehen ist in der Pädiatrie nicht praktikabel, da die Dosierungen der Medikamente stets auf das Körpergewicht der Patienten bezogen werden. Damit erhält man durch die Bestimmung des Verbrauchs innerhalb der Institution keine Informationen über die tatsächliche Anwendungsdichte in Bezug auf einzelne Patienten.

Um dieses Problem zu lösen, ist es üblich, die einzelnen Therapietage für spezifische Wirkstoffe zu bestimmen - die "*days of therapy*" (DOT). Um nun aber nicht nur die einzelnen DOT, sondern auch die gesamte Therapiedauer überblicken zu können, wird die Dauer der antibiotischen Therapie als sogenannte "*length of therapy*" (LOT) miterfasst (Kreitmeyr et al., 2017, Morris, 2014). Die folgende Abbildung soll diesen Zusammenhang verdeutlichen.

Abbildung 1 - Days of therapy/Length of therapy



4.4.4 ABS-Strategien

Verschiedene Interventionen wurden vorgeschlagen, um die o.g. Ziele zu erreichen. Die hier genannten ABS-Strategien wurden im Wesentlichen den Empfehlungen der Erwachsenenmedizin entnommen.

Zwar gibt es schon länger Überlegungen, ABS-Programme an pädiatrischen Zentren umzusetzen, jedoch scheint erst in den letzten Jahren die flächenhafte Umsetzung zu gelingen (Berner et al., 2018, Davey et al., 2017, Kreitmeyr et al., 2017, Newland, 2010).

Dies sind die grundlegenden Säulen eines ABS-Programms:

- 1.) Zunächst können klinikinterne Behandlungsleitlinien (Standard operation procedures/ SOPs) formuliert werden. Diese sollten die lokalen mikrobiologischen Besonderheiten berücksichtigen.
- 2.) Eine weitere Maßnahme ist die Restriktion bestimmter Wirkstoffe und die Vorgabe, beispielsweise an die Verordnung von Reserveantibiotika ein infektiologisches Konsil zu knüpfen.
- 3.) Auch die Verfügbarkeit bestimmter Wirkstoffe kann beschränkt werden. Hier zeigt sich die enge Verzahnung von Infektiologie und Pharmazie in ABS-Programmen.
- 4.) Eine der wichtigsten Säulen ist die kontinuierliche Schulung und Information der Behandler.
- 5.) Das kontinuierliche Monitoring der Antiinfektiva-Verordnungen ermöglicht deren Analyse und das Ziehen der entsprechenden Schlüsse.
- 6.) Es sollten regelmäßige Visiten des ABS-Teams durchgeführt werden, bei denen konkrete Fälle und Fragen besprochen werden.

Konkrete therapeutische Prinzipien sind:

- 1.) Therapie-Deeskalation: d.h. es sollte eine Änderung des initial verordneten Wirkstoffes in einen mit nach Möglichkeit schmalerem antimikrobiellem Spektrum angestrebt werden.
- 2.) Die Therapiedauer sollte täglich evaluiert werden.
- 3.) Eine Oralisierung des Antibiotikums sollte so früh wie möglich angestrebt werden.
- 4.) Die verordnete Dosis sollte vom ABS-Team stichpunktartig überprüft werden. Zu hohe Dosen erhöhen das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Zu niedrige Dosen führen neben der Gefahr des Therapieversagens zur Selektion resistenter Keime.

4.4.5 Evidenz für die Wirksamkeit von ABS-Maßnahmen

Interventionen im Sinne eines ABS-Programmes sind wissenschaftlich gut untersucht. Der Schwerpunkt liegt jedoch noch im Bereich der Erwachsenenmedizin. Hier gibt es bereits eine AWMF Leitlinie (de With K, 2013). Eine ausführliche Metaanalyse der Datenlage durch die Cochrane-Autoren Davey et al. führt einzelne Interventionen und deren Evidenzlage ausführlich auf (Davey et al., 2017). Auch in Nordamerika sind solche Programme seit einiger Zeit empfohlen (Dellit et al., 2007, Hersh et al., 2015).

So wird bei Davey et al. beispielsweise der primäre Endpunkt „Leitlinienadhärenz“ in 29 RCTs mit 23394 Probanden untersucht. Hier wurde eine Zunahme von präinterventionell 43% auf 58% der Behandlungen gezeigt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer konnte durch Interventionen von 11 auf 9,1 Tage reduziert werden und die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer nahm ebenfalls ab. Gleichzeitig kam es zu keiner Zunahme der Mortalität. Damit scheinen Interventionen im Sinne eines ABS sicher zu sein.

Auch pädiatrische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen existieren, jedoch sind die Fallzahlen deutlich niedriger und die Qualität der Auswertung nicht mit der o.g. Cochrane-Analyse zu vergleichen (Smith et al., 2015, Araujo da Silva et al., 2018). Smith et al. konnten auch hier eine Abnahme der Therapiedauer, der falschen

Verordnungen und der Kosten zeigen. Außerdem wurde in keiner der neun ausgewerteten Studien eine schädigende Wirkung der Interventionen gezeigt.

In einer deutschen, unizentrischen Kosten-Nutzen-Analyse konnte eine erwartete jährliche Einsparung von 330.000€ erzielt werden. Diese Studie bezog sich auf eine große Kinderklinik der Maximalversorgung (Huebner et al., 2013).

An der selben Kinderklinik wurde u.a. der Antibiotikaverbrauch vor und nach der Implementierung des ABS untersucht. Es zeigte sich zwar keine Abnahme der Anzahl antibiotisch behandelter Kinder, jedoch eine signifikante Reduktion des Cephalosporin-Verbrauchs und eine Reduktion der DOT und LOT. Darüber hinaus wurde die Leitlinienadhärenz für Patienten mit pCAP untersucht. Es konnte ein Anstieg der leitlinienkonformen Verordnungen von 39,5 auf 93,8% nachgewiesen werden (Kreitmeyr et al., 2017).

Es existieren wenig Daten zu pädiatrischen Kliniken der Basisversorgung. Jedoch konnten Hersh et al. in einer multizentrischen Studie an Kinderkliniken mit ABS-Programmen eine Abnahme der DOT/1000 PD zeigen (Hersh et al., 2015).

In einer indonesischen Studie konnte eine Reduktion nosokomialer Infektionen in einer Kinderklinik gezeigt werden, nachdem mit dem ABS ein umfassendes Hygieneprogramm aufgelegt worden war. Inwieweit die Reduktion der Infektionsrate auf das ABS zurückzuführen ist und inwieweit die verbesserte Händehygiene eine Rolle gespielt haben, bleibt fraglich (Murni et al., 2015).

4.4.6 Herausforderungen eines ABS-Programms in der Pädiatrie

Pädiatrische ABS-Programme müssen einige spezielle Aspekte berücksichtigen.

Die bereits erwähnte Unterscheidung in der Messung des Substanzverbrauchs stellt dabei noch den unkompliziertesten Punkt dar. Pharmakologische Besonderheiten und Zulassungsbeschränkungen für pädiatrische Populationen erschweren den Einsatz vieler Wirkstoffe. Die Datenlage zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei Kindern häufig deutlich schlechter als bei Erwachsenen. Auch die Pharmakokinetik und das Verteilungsvolumen unterscheiden sich grundlegend. Diese Kriterien müssen bei der Wahl von Wirkstoffen stets berücksichtigt werden.

Auch die mikrobiologische Diagnostik ist bei Kindern häufig aufwändiger. Aus diesem Grund werden neben ABS-Programmen auch zunehmend sog. Diagnostic Stewardship Programme aufgelegt (WHO, 2016, Berner et al., 2018). So soll die

Erregerdiagnostik optimiert werden. Beispielsweise können bei Frühgeborenen nur sehr geringe Mengen Blut zur kulturellen Bebrütung gewonnen werden, da die erforderliche Blutmenge zur optimalen Beimpfung einer Blutkultur bereits zu einem relevanten Blutverlust führen kann. Doch auch bei optimaler Abnahme kann oft keine Bakteriämie nachgewiesen werden. So ist es auch nicht überraschend, dass bei Neu- und Frühgeborenen mit klinischer Sepsis nur in 20% der Blutkulturen ein Keimnachweis erfolgt (Berner et al., 2018, Zemlin et al., 2019).

Auch die Gewinnung von Urinkulturen ist wesentlich aufwändiger. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist es essentiell, eine reine Kultur zu gewinnen. Dies kann aber nur mittels Katheterismus oder Blasenpunktion erfolgen. Beide Prozeduren sind relativ invasiv.

Darüber hinaus sind invasive diagnostische Prozeduren bei Kindern häufig technisch wesentlich anspruchsvoller. So ist die Gewinnung von Liquor bei Säuglingen aufgrund der kleineren anatomischen Verhältnisse des Spinalkanals naturgemäß wesentlich schwieriger als bei Erwachsenen.

Neben diesen präanalytischen Herausforderungen werden auch andere mikrobiologische Verfahren benötigt. Das Erregerspektrum bei Kindern unterscheidet sich von jenem der Erwachsenen. Dies zeigt sich am deutlichsten bei der RSV-Infektion. Hierbei handelt es sich um den häufigsten viralen Erreger bei hospitalisierten Säuglingen. Bei Erwachsenen mit suffizientem Immunsystem spielt dieses Virus praktisch keine Rolle. Dennoch muss das mikrobiologische Labor einer Klinik eine Testmöglichkeit für RSV vorhalten. Doch auch bei bakteriellen Infektionen muss die Mikrobiologie pädiatrische Aspekte berücksichtigen. Beispielsweise können bestimmte Antibiotika bei Kindern nicht (oder nur eingeschränkt) verwendet werden. Dies ist für die Erstellung des Antibiogramms von Bedeutung.

4.5 Fragestellung dieser Studie

Wie entwickelt sich die Leitlinienadhärenz nach der Implementierung eines ABS-Programmes mit Schulungen, hausinternen Leitlinien und infektiologischen Visiten im Sinne eines prospektiven Audits mit Feedback? Wie verhält es sich mit sekundären Endpunkten wie dem Verbrauch spezifischer Antibiotika, Therapiedauer und Länge des stationären Aufenthalts? Gibt es eine Zunahme negativer Endpunkte wie eine Zunahme der Letalität?

5 Material und Methoden

5.1 Design und Einschlusskriterien

5.1.1 *Überblick*

Diese Studie ist eine Vorher-Nachher-Studie, die an nur einem Standort durchgeführt wurde (single center design).

Die Kinderklinik Harlaching deckt das pädiatrische Spektrum der Basisversorgung ab. Außerdem ist die Kinderklinik ein Perinatalzentrum Level 1; das heißt im Bereich der Neonatologie können die maximalen Therapiestandards erreicht werden.

Es werden jährlich ca. 4400 Kinder stationär und teilstationär durch ein Team von ca. 30 Ärzten behandelt (StKM, 2017).

Es wurden alle Kinder in die dargestellte Studie eingeschlossen, bei denen stationär eine Therapie mit Antibiotika eingeleitet wurde. Dabei wurden nur Behandlungen auf peripheren Stationen gewertet; die Intensivstation und die Ambulanz wurden nicht berücksichtigt.

Die folgenden Zielgrößen wurden zu jedem Fall erfasst:

Tabelle 5 - Prä- und postinterventionell erfasste Variablen

Variable	Ergänzung	Einheit
1. Therapie leitliniengerecht?	Entspricht die Therapie jener Therapie, die bei der gestellten infektiologischen Diagnose lt. Leitlinien empfohlen wird?	Ja/Nein
2. Aufenthaltsdauer	Aufnahme- und Entlasstag werden erfasst	Tage
3. Geschlecht		m/w
4. Gewicht		kg
5. Alter		Jahre
6. Anbehandelt	Ob der Patient vor der Zuweisung bereits mit einem Antibiotikum anbehandelt wurde	Ja/Nein

7. Keimnachweis	Serologischer oder mikrobiologischer bzw. molekularbiologischer Keimnachweis	Ja/Nein
8. Multiresistenz	Mikrobiologischer Nachweis von MRSA, VRE, MRGN	Ja/Nein
9. Infektiologische Diagnose	Aufgrund welcher Diagnose die antibiotische Therapie eingeleitet wurde	
10. Hauptdiagnose	Falls die infektiologische Diagnose nicht die Indikation zur Hospitalisierung war (z.B. Fieberkrampf bei Otitis media)	
11. <i>Length of therapy</i>	Anfang und Ende der antibiotischen Therapie werden erfasst. Die gesamte Therapiedauer wird erfasst.	Tage
12. <i>Days of therapy</i>	Wie viele Tage wurde jedes einzelne Antibiotikum gegeben?	Tage
13. Antibiotikum	Welche Wirkstoffe werden verordnet?	
14. Verlegung	Wird die Behandlung in Harlaching begonnen, der Patient dann aber in ein anderes Krankenhaus verlegt?	Ja/nein
15. Dauer ambulant/ stationär		Tage
16. Applikationsform		i.v./ p.o.
17. CRP (Anfang, Ende,		mg/dl

Maximum)		
18. Leukozyten (Anfang, Ende, Maximum)		µ/ml
19. Interleukin-6 (Anfang, Ende, Maximum)		ng/ml

Der erste Beobachtungszeitraum umfasste das erste Quartal 2017. Die Intervention erfolgte im Juli/August 2017. Dann wurden im ersten Quartal 2018 die o.g. Endpunkte erneut erfasst und ausgewertet. Dabei wurden alle Patienten erfasst, die in den beiden Quartalen entlassen wurden. Aufnahmekriterium war also der Entlasstag jeweils im ersten Quartal 2017 und 2018 von einer der drei peripheren Stationen nach einer stationären Antibiotika-Behandlung.

5.1.2 Definition der Hauptzielgröße – Leitlinienadhärenz

Für die Infektionskrankheiten, zu denen eine SOP eingeführt wurde (Pneumonie, Akute Otitis media, Meningitis/ Enzephalitis, Harnwegsinfektion, Tonsillitis) wurde vor bzw. nach der Intervention die Frage nach der leitliniengerechten Initialtherapie gestellt.

Bei der Überprüfung, ob die Auswahl des Antibiotikums leitliniengerecht war, wurde sich für die präinterventionelle Gruppe auf eine wesentliche Quelle bezogen - das DGPI Handbuch in der 6. Auflage (Berner et al., 2013). Das DGPI Handbuch hat wegen seiner durch zahlreiche Experten konsentierten Empfehlungen zwar Leitliniencharakter, ist formal jedoch keine Leitlinie. Nach der Intervention gelten die neuen SOPs als Maßstab.

Die Entscheidung, ob eine Therapieentscheidung leitliniengerecht war, wurde strikt an der infektiologischen Diagnose und der daraus ableitbaren Therapieempfehlung getroffen. Da es im Einzelfall sicher gute Gründe gab, von den o.g. Quellen abzuweichen, hat diese Auswertungsmethode sicher Limitationen. Der Systematik halber wird sie jedoch strikt umgesetzt.

Es wird also jeweils eine binominale Variable erfasst (Leitliniengerecht: ja/ nein und Vorher/ Nachher).

5.1.3 Days of therapy (DOT) der Wirkstoffgruppen

Die DOT werden für folgende Wirkstoffgruppen zusammengefasst:

Tabelle 6 - Ausgewertete Wirkstoffgruppen

<ul style="list-style-type: none">• Cephalosporine insgesamt• Cephalosporine Gruppe 1• Cephalosporine Gruppe 2• Cephalosporine Gruppe 3• Aminopenicilline ± BLI• Aminopenicilline• Aminopenicilline + BLI• Penicilline• Piperacillin/ Tazobactam	<ul style="list-style-type: none">• Makrolide• Lincosamide• Aminoglykoside• Glykopeptide• Fluorchinolone• Nitroimidazole• Carbapeneme• Tetracycline• Folsäureinhibitoren
--	--

Für die Berechnung der DOT wurde kein Unterschied zwischen der stationären Verordnung und einer eventuellen ambulanten Weiterbehandlung gemacht. Wenn im Entlassbrief eine weiterführende orale Therapie verordnet war, wurde diese in die DOT der jeweiligen Wirkstoffgruppe eingerechnet um einen Überblick über die gesamte Therapie zu erhalten.

5.1.4 Intervention

Die gesetzten Interventionen umfassen die Formulierung verbindlicher, hausinterner Behandlungsleitlinien (SOP), eine Pocketcard, welche die wesentlichen Aussagen der SOPs zusammenfasst (s. 11.6 Pocketcard), sowie regelmäßige infektiologische Visiten auf allen Stationen. Diese wird einmal pro Woche mit einem infektiologischen Oberarzt und dem stationsführenden ärztlichen und pflegerischen Personal durchgeführt.

SOPs wurden für die folgenden Krankheitsbilder eingeführt (vgl. 4.3 Wichtige Infektionskrankheiten und deren Therapie)

- Pneumonie
- Akute Otitis media
- Meningitis/ Enzephalitis
- Harnwegsinfektion

- Tonsillitis
- (Neugeboreneninfektion)

Die SOP zur Neugeboreneninfektion wurde für die Auswertung des primären Endpunktes nicht berücksichtigt, da es hier bereits vor Einführung des ABS ein etabliertes Schema gab. Es war also keine wesentliche Änderung der Leitlinienadhärenz zu erwarten.

5.1.5 Nebenzielgrößen

Neben der o.g. Hauptzielgröße wurden weitere Variablen erfasst (vgl. Tabelle 5 - Prä- und postinterventionell erfasste Variablen). Für die jeweiligen DOT der einzelnen Antibiotika wurden prä- und postinterventionelle statistische Tests durchgeführt. Auch die anderen Variablen wurden zunächst statistisch-deskriptiv beleuchtet und dann auf Signifikanz getestet.

Die Nebenzielgrößen LOT und DOT für die einzelnen Wirkstoffe beziehen sich dabei nicht nur auf die stationär verabreichten Antibiotika, sondern auch auf die empfohlene Folgetherapie, welche dem Entlassbrief entnommen wurde. Damit wird die gesamte Therapie erfasst.

5.1.6 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden lokale Antibiotika wie antibiotische Augensalben. Auch antibiotische Langzeitprophylaxen, z.B. bei Fehlbildungen der ableitenden Harnwege, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden antibiotische Therapien bei Kindern mit hämatoonkologischen Erkrankungen (z.B. Sichelzellerkrankung oder Krebs) oder primärer, sowie iatrogener Immundefizienz ausgeschlossen.

Bei Patienten, bei denen aus den Akten keine vollständige Dokumentation zu erheben war, wurden nur die vollständigen Datensätze berücksichtigt.

5.2 Statistische Auswertung

5.2.1 Deskriptive Statistik

Für die anthropometrischen Daten sowie für anamnestische Erhebungen sollen Mittelwerte und Standardabweichung (SD, Standard Deviation) bestimmt werden. Bei

breiter Streuung der Daten werden zusätzlich der Median sowie Minima und Maxima bestimmt.

Die Parameter zum Antibiotikaverbrauch (LOT, DOT) werden ebenfalls deskriptiv beschrieben und die Lageparameter bestimmt.

5.2.2 Induktive Statistik

Für die Hauptzielgröße gilt, dass sie eine binominale Skalierung aufweist (leitliniengerecht ja oder nein, bzw. prä- oder postinterventionell). Damit bietet sich der Chi²-Test an. Dieser kann bei dieser Konstellation von binominalen Variablen angewendet werden, wenn die Anzahl N suffizient ist.

Für die anderen schließenden statistischen Verfahren muss zunächst die Frage der Verteilung geklärt werden. Bei nicht binominal skalierten Variablen (z.B. DOT, Alter, usw.) wird anhand der graphischen Darstellung diese Frage beantwortet. Bei nicht-normalverteilten Daten und einem nominalen Skalenniveau (das für die meisten der o.g. Variablen vorliegt) muss der parameterfreie Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden. Die Stichproben sind deshalb unabhängig, da jeweils eine Kohorte im ersten Quartal 2017 und eine zweite, davon unabhängige Kohorte im Jahr 2018 untersucht wird. Im Falle einer Normalverteilung der Daten ist der T-Test für unabhängige Stichproben der Test der Wahl.

5.2.2.1 Alphafehlerkumulierung

Aufgrund des multiplen Testens muss, um eine Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit unter 5% über die gesamte Studie zu gewährleisten, eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt werden. Das bedeutet, dass das gewünschte Signifikanzniveau von 0,05 durch die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests dividiert wird.

Es wurden die DOT der einzelnen Wirkstoffgruppen (18 Gruppen), sowie die LOT und die Anzahl der verordneten Antibiotika ausgewertet. Damit ergeben sich 20 statistische Tests. Das korrigierte Signifikanzniveau liegt also bei $0,05/20 = 0,0025$.

Für die anderen Variablen werden statistische Tests nur im Rahmen einer explorativen Hypothesengenerierung verwendet und das Signifikanzniveau nicht angepasst.

6 Ergebnisse

6.1 Hauptzielgröße: Leitlinienadhärenz

Für die Berechnung der Hauptzielgröße ergaben sich 201 gültige Fälle. Dabei wurden die folgenden infektiologischen Diagnosen berücksichtigt: pCAP, HWI, Meningitis, AOM, Tonsillitis. Die folgende Tabelle zeigt die Kreuztabelle, welche mittels Chi²-Test ausgewertet wurde. Der p-Wert lag bei 0,000016 und ist somit signifikant. Es kam also mit der Implementierung des ABS zu einer signifikanten Steigerung der Leitlinienadhärenz für die geprüften Erkrankungen.

Prozentual ergibt sich präinterventionell eine Leitlinienadhärenz von 33% und postinterventionell von 63%.

Tabelle 7 - Kreuztabelle Leitlinienadhärenz

	Leitlinienadhärenz		Summe
	nein	ja	
Vorher	67	33	100
Nachher	37	64	101
Summe	104	97	201

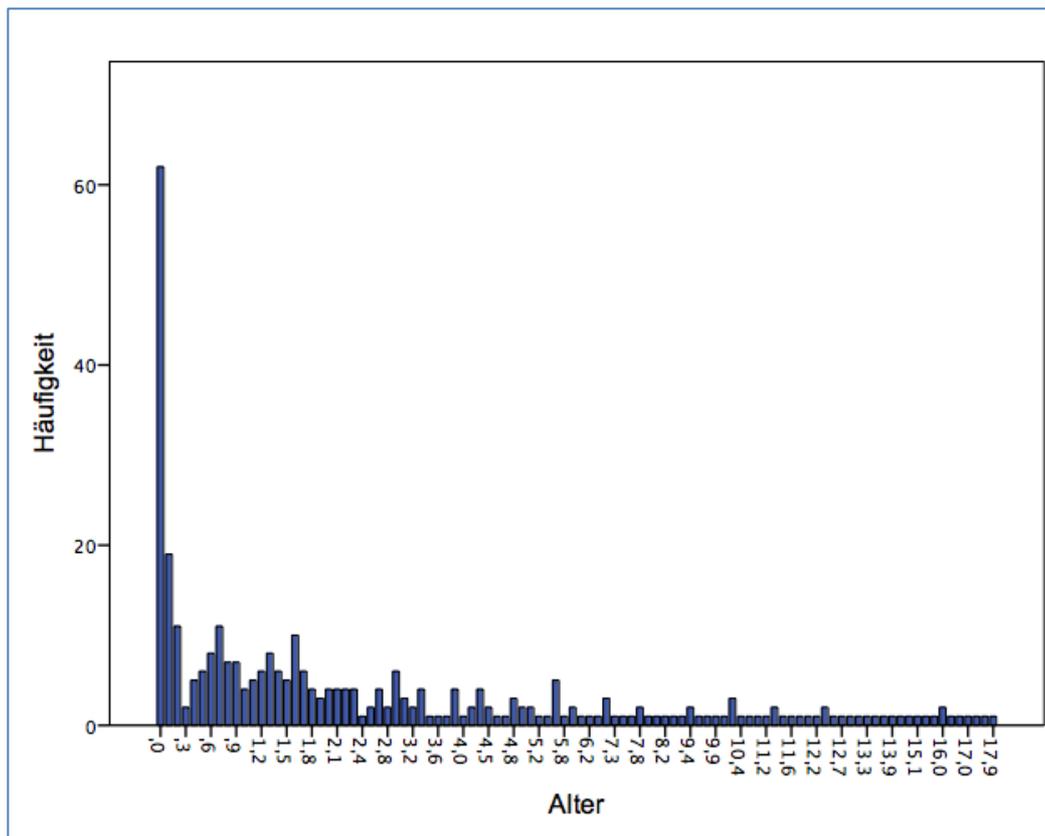
6.2 Fall- und Behandlungsdaten

Es konnten 340 Fälle rekrutiert werden. Davon mussten 11 ausgeschlossen werden, da die Dokumentation nicht vollständig zu eruieren war.

Es konnten also 329 Fälle ausgewertet werden. Vor der Intervention waren es 164 (50%) Fälle, nach der Intervention 165 (50%). Über die gesamte Studienpopulation waren 183 Fälle männlich und 145 weiblich. Die Patienten waren im Mittel 3,2 Jahre alt (SD 4,3 Jahre). Minimum bzw. Maximum lagen bei 0 bzw. 17,9 Jahren mit einem Median von 1,4 Jahren.

40/329 Patienten erhielten bereits bei Aufnahme eine ambulante antibiotische Therapie.

Abbildung 2 - Altersverteilung der Studienpopulation



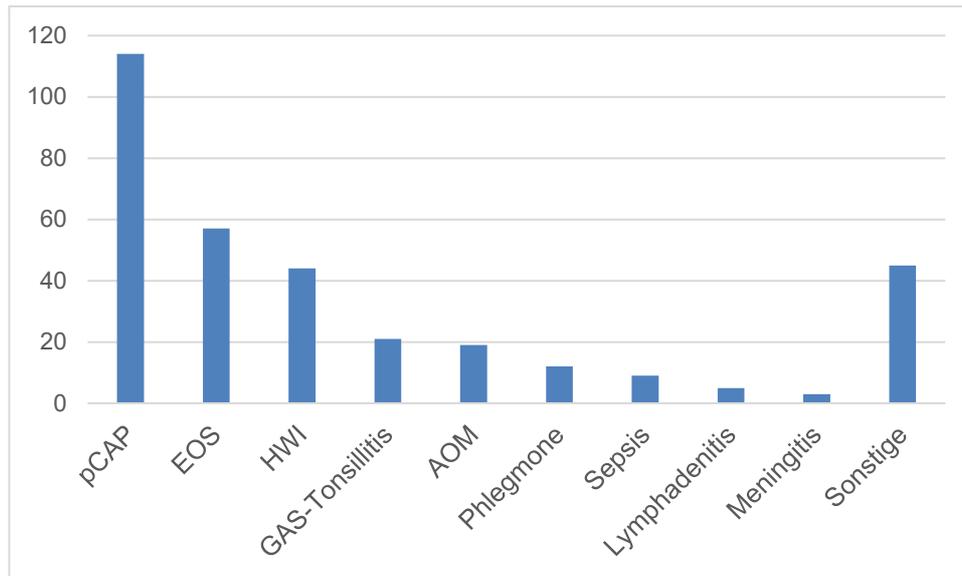
Das Gewicht bei Aufnahme war im Durchschnitt 14,5kg mit einer Standardabweichung von 13,8kg. Minimum bzw. Maximum lagen bei 0,6kg bzw. 76kg mit einem Median von 10,2kg.

Im ersten Quartal 2017 wurden 852 Fälle stationär versorgt. Von diesen wurden 164 antibiotisch behandelt, was einer Quote von 19,1% entspricht. Im ersten Quartal 2018 waren es 882 Fälle von denen 165 antibiotisch behandelt wurden. Dies ergibt 18,7%. Es zeigt sich also nur eine minimale Veränderung der Quote antibiotischer Verordnungen.

Die häufigste infektiologische Diagnose, nach der eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde, war mit 34,6% die pCAP (114/329 Fälle). In 42/114 pCAP Fällen (37%) konnte RSV nachgewiesen werden.

Die EOS war mit 57/329 Fällen (17,3% der Studienpopulation) die zweithäufigste Diagnose, gefolgt von Harnwegsinfektionen (44/329 Fälle, 13,3%). Aufgrund einer AOM oder Tonsillitis wurden 19/329 bzw. 21/329 antibiotische Therapien eingeleitet. Die Meningitis war mit 3/329 Fällen von den im ABS berücksichtigten Diagnosen die am seltensten vertretene.

Abbildung 3 - Die häufigsten infektiologischen Diagnosen



Die Patienten waren im Durchschnitt 5 Tage stationär (SD 3,5 Tage) mit einer breiten Streuung mit einem Minimum von einem und einem Maximum von 29 Tagen bei einem Median von vier Tagen.

In 122/329 Fällen (vorher 57, nachher 65) konnte entweder eine mikrobiologische Kultur oder ein molekularbiologisches Verfahren (z.B. RSV-PCR) einen Erreger, oder ein serologischer Test spezifische Antikörper nachweisen. Im Chi²-Test ergibt sich keine signifikante Änderung der Anzahl nachgewiesener Krankheitserreger nach Implementierung des ABS ($p=0,38$, Signifikanzniveau 0,05).

Weder vor noch nach der Einführung des ABS wurden Todesfälle dokumentiert.

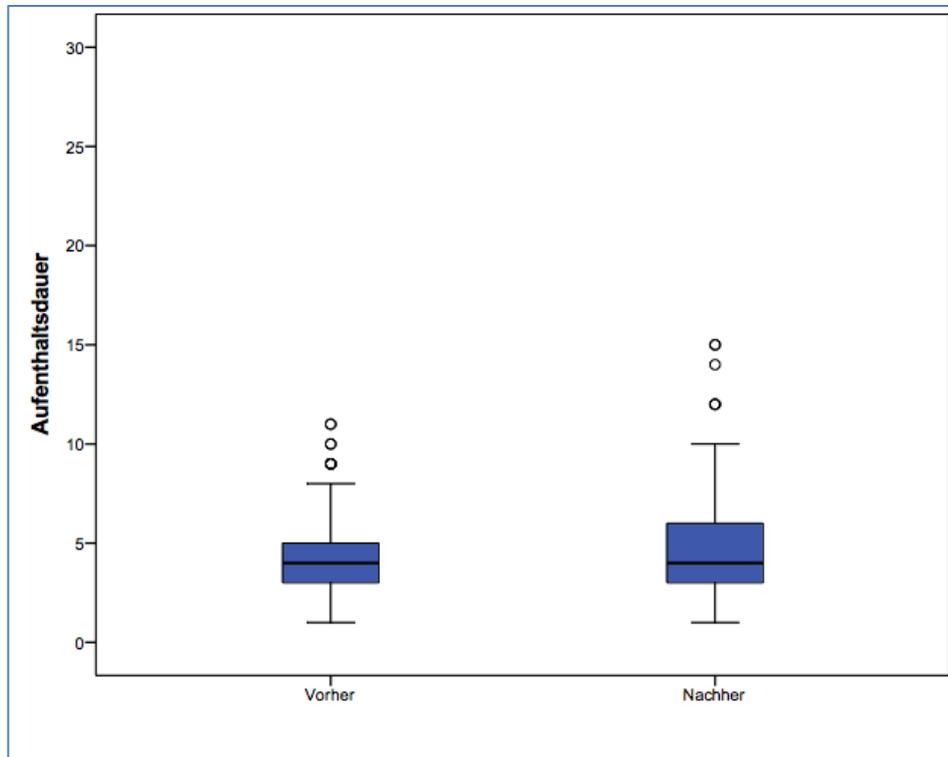
Acht der 329 eingeschlossenen Fälle wurden aus der Klinik verlegt. Meist handelte es sich um Verlegungen in spezialisierte Abteilungen (Kinderchirurgie, Kinderneurologie, Kinderkardiologie/ Kardiochirurgie).

Vor der Intervention wurden 158 antibiotische Therapien intravenös verordnet, nach der Intervention waren es 176. Primär oral wurde präinterventionell 128 mal verordnet und danach 126 mal.

Für die durchschnittliche Aufenthaltsdauer zeigte sich vor der Intervention eine mittlere Dauer von 4,5 (SD 2,1) Tagen, nach der Intervention von 5,5 (SD 4,3) Tagen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant bei einem p-Wert von

0,23 im Mann-Whitney-U-Test bei einem nicht korrigierten Signifikanzniveau von 0,05.

Abbildung 4 - Boxplot: Aufenthaltsdauer in Tagen

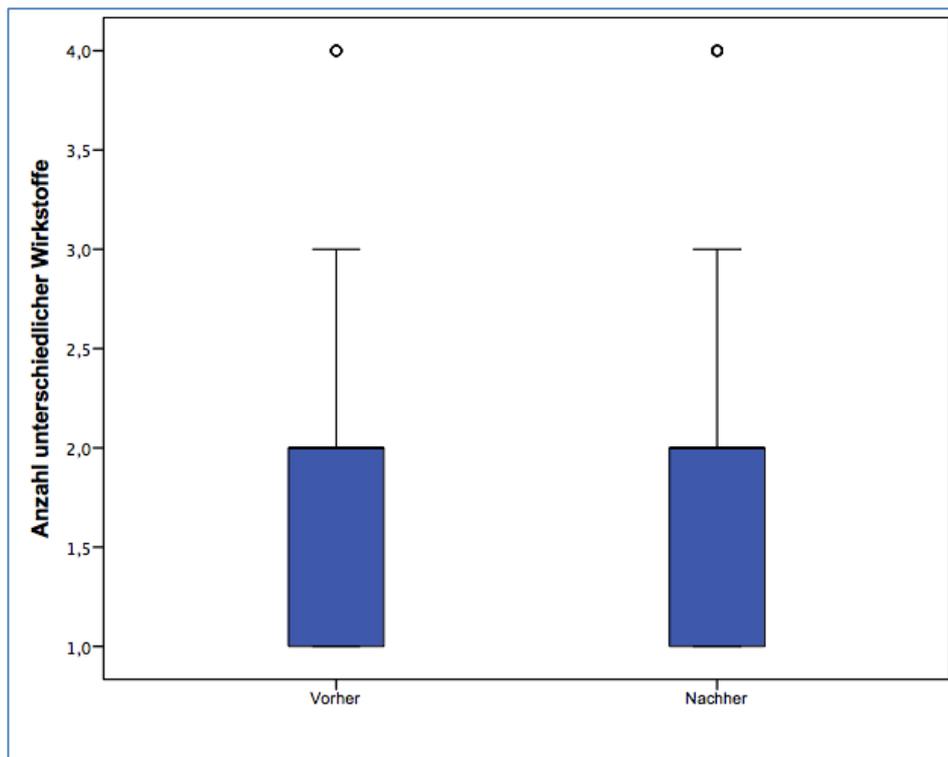


6.3 Antibiotikaverbrauch

6.3.1 *Unterschiedliche Wirkstoffe*

Es wurde jeweils vor und nach der Intervention erfasst, wie viele unterschiedliche Antibiotika pro Patient verordnet wurden. Dabei wurden maximal vier unterschiedliche Wirkstoffe erfasst. Im arithmetischen Mittel wurden vorher 1,7 (SD 0,8) unterschiedliche Arzneistoffe verordnet und postinterventionell 1,8 (SD 0,8). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test) bei einem p-Wert von 0,057 und einem korrigierten Signifikanzniveau von 0,0025.

Abbildung 5 - Boxplot: Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe



6.3.2 Length of therapy

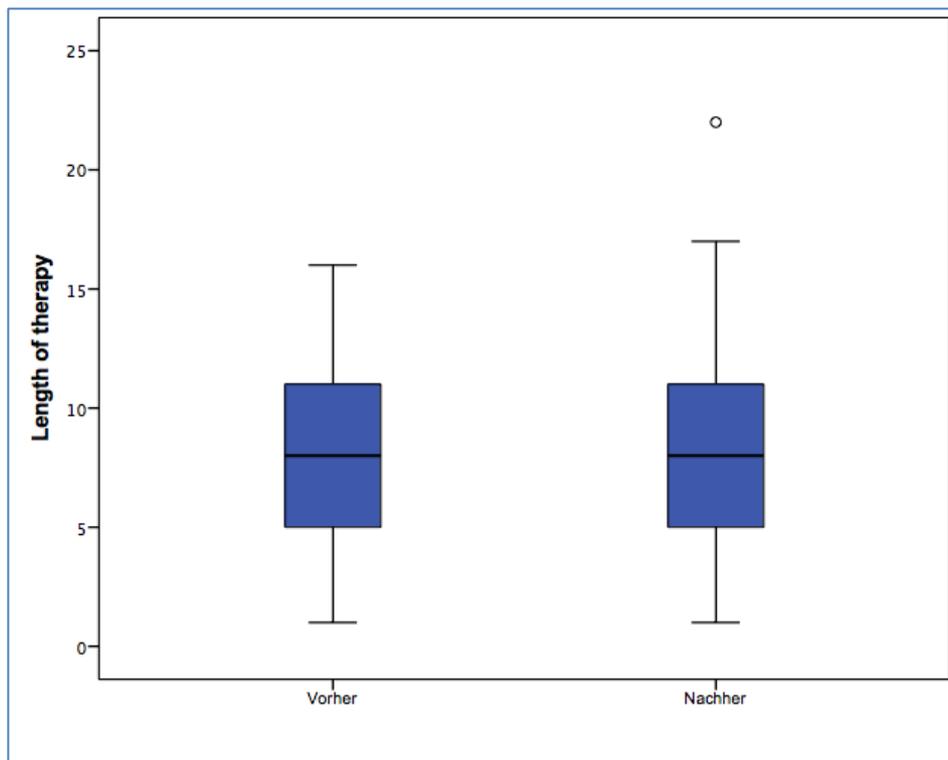
Präinterventionell lag die LOT im Mittel bei 7,3 (SD2,9) Tagen, postinterventionell bei 8,0 (SD 3,3) Tagen.

Die Daten streuen nur wenig mit einem Minimum von einem und einem Maximum von 22 Tagen bei einem Median von acht Tagen.

Der Vergleich der LOT zwischen den beiden Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei Parameterfreiheit und unverbundenen Stichproben.

Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni auf 0,0025 korrigiert. Der p-Wert lag bei 0,46 und ist somit nicht signifikant. Veranschaulicht wird dieser Zusammenhang in Abbildung 6 - Boxplot: *Length of therapy*

Abbildung 6 - Boxplot: *Length of therapy*



6.3.3 *Days of therapy stationär/ ambulant*

Die folgende Tabelle führt die Summe aller DOT für die stationäre bzw. ambulante Verordnung auf. Die DOT beziehen sich wie eingangs erwähnt auf einzelne Wirkstoffgruppen. In der folgenden Tabelle sind die DOT der Wirkstoffgruppen jedoch aufsummiert und werden zusammen dargestellt. Ambulante Verordnungen sind jene, die bei Entlassung aus der stationären Versorgung zur oralen Therapie angesetzt wurden.

Tabelle 8 - Übersicht der DOT über alle Wirkstoffklassen stationär vs. ambulant

		Summe der DOT über alle Wirkstoffklassen
Vorher	Stationäre DOT	921
	Ambulante DOT nach Entlassung	631
Nachher	Stationäre DOT	1045
	Ambulante DOT nach Entlassung	525

Die Summe der präinterventionellen, stationären DOT betrug 921 Tage und nach der Intervention 1045 Tage. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,174 im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant.

Für die ambulanten Verordnungen zeigten sich 631 bzw. 525 DOT prä- bzw. postinterventionell. Auch dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,11.

6.3.4 Days of therapy der einzelnen Wirkstoffgruppen

Im folgenden Balkendiagramm werden die DOT der einzelnen Wirkstoffgruppen vor und nach der Implementierung des ABS dargestellt. Dabei sticht die Reduktion der DOT für Cephalosporine und die Zunahme der DOT für die Aminopenicilline ins Auge. Darauf soll im Folgenden noch detaillierter eingegangen werden.

Abbildung 7 - Days of therapy der Wirkstoffgruppen

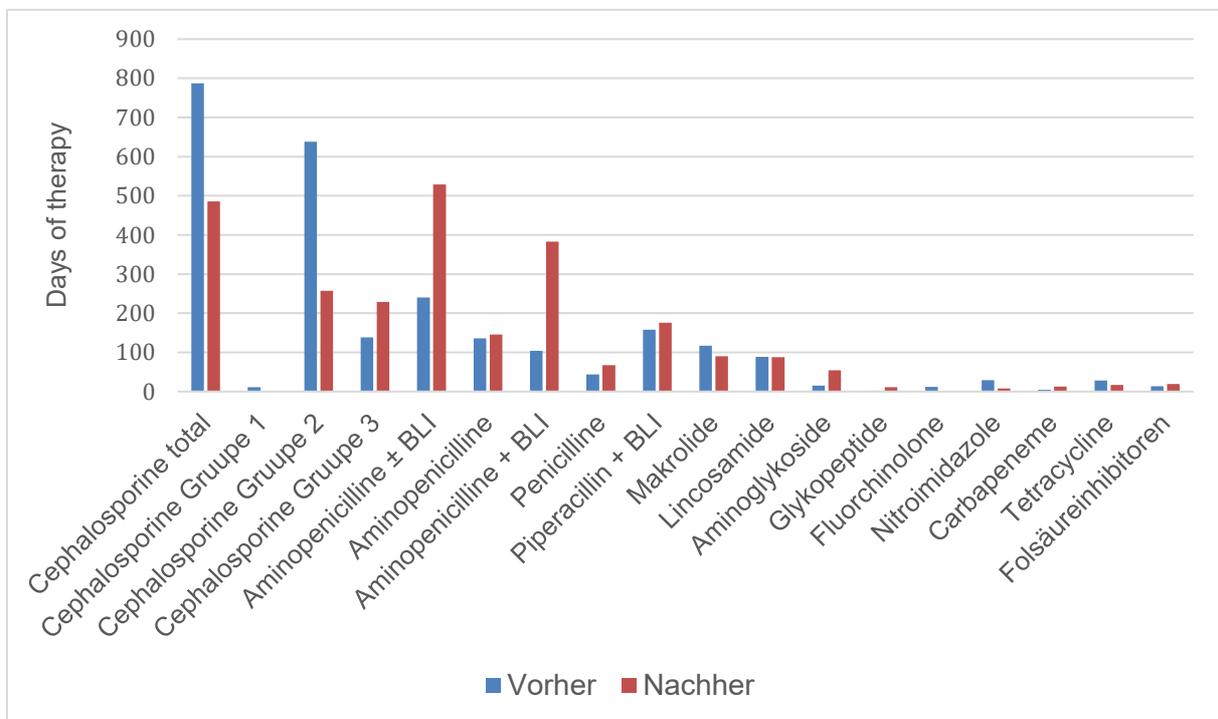


Tabelle 9 - DOT der Wirkstoffgruppen: absolut und pro 1000 PD

	Absolut		Veränderung	p-Wert*	pro 1000 PD	
	Vorher	Nachher			Vorher	Nachher
Cephalosporine total	787	486	-38%	0,000	306,7	181,1
Cephalosporine Gruppe 1	11	0	-100%	0,155	4,3	0,0
Cephalosporine Gruppe 2	638	257	-60%	0,000	248,6	95,8
Cephalosporine Gruppe 3	138	229	+66%	0,126	53,8	85,4
Aminopenicilline ± BLI	240	529	+120%	0,000	93,5	197,2
Aminopenicilline	136	146	+7%	0,354	53,0	54,4
Aminopenicilline + BLI	104	383	+268%	0,000	40,5	142,8
Penicilline	44	67	+52%	0,259	17,1	25,0
Piperacillin/ Tazobactam	158	176	+11%	0,898	61,6	65,6
Makrolide	117	90	-23%	0,539	45,6	33,5
Lincosamide	89	88	-1%	0,852	34,7	32,8
Aminoglykoside	15	54	+260%	0,345	5,8	20,1
Glykopeptide	2	11	+450%	0,561	0,8	4,1
Fluorchinolone	12	0	-100%	0,316	4,7	0,0
Nitroimidazole	29	8	-72%	0,456	11,3	3,0
Carbapeneme	5	13	+160%	0,564	1,9	4,8
Tetracycline	28	17	-39%	0,644	10,9	6,3
Folsäureinhibitoren	14	19	+36%	0,662	5,5	7,1
*korrigiertes Signifikanzniveau 0,0025						

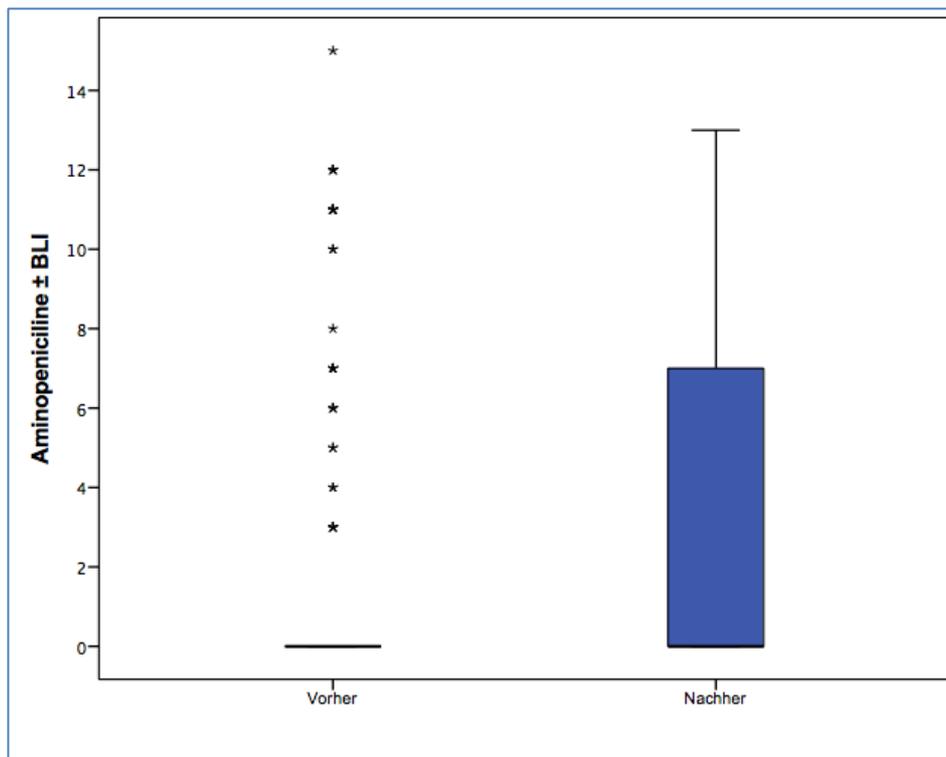
6.3.4.1 Aminopenicilline mit und ohne BLI

Präinterventionell wurden Aminopenicilline mit oder ohne (\pm) BLI im Mittel für 1,46 (SD 3,4) Tage verordnet; postinterventionell waren es 3,21 (SD 4,2) Tage. Diese Zunahme ist mit einem p-Wert von 0,000007 bei einem korrigierten Signifikanzniveau von 0,0025 signifikant.

Wenn man die Auswertung nur auf die Aminopenicilline mit BLI konzentriert, zeigt sich ein präinterventioneller Mittelwert von 0,6 (SD2,5) Tagen und postinterventionell von 2,3 (SD 3,9) Tagen bei einem p-Wert von 0,0000001801 und einem Signifikanzniveau von 0,0025.

Für Aminopenicilline ohne BLI ergibt sich mit einem p-Wert von 0,353995 kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 8 - Boxplot: *Days of therapy* Aminopenicilline mit und ohne BLI

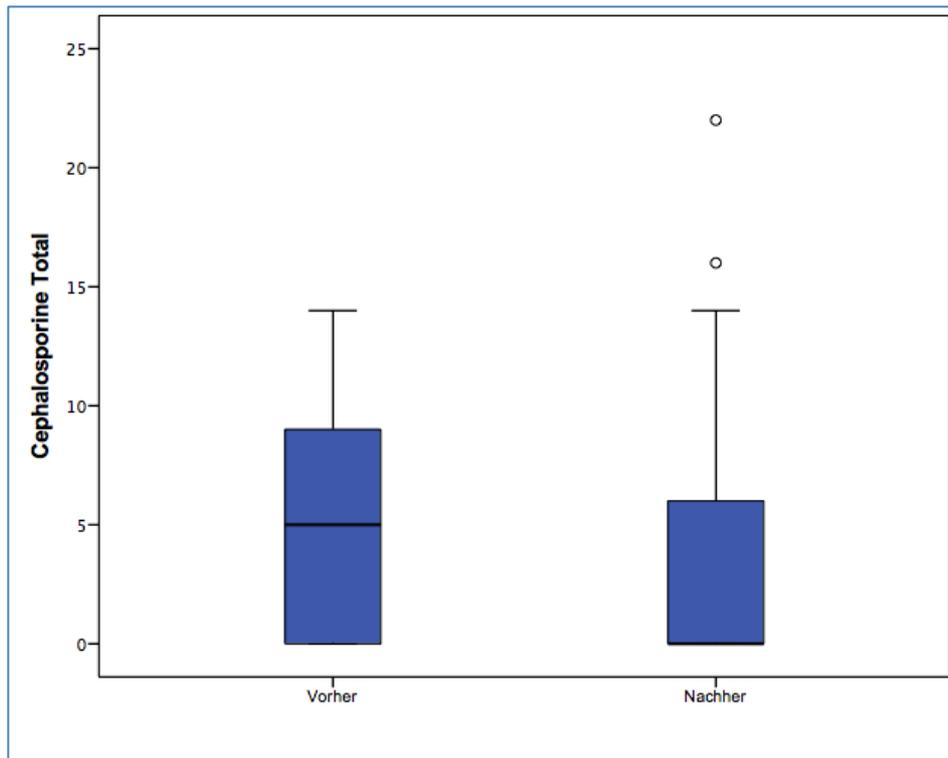


6.3.4.2 Cephalosporine

Für die Cephalosporine wurde über alle Cephalosporin-Gruppen ein Rückgang der Verordnungen beobachtet. So waren es präinterventionell im Mittel 4,8 (SD 4,4) Tage und postinterventionell 2,9 (SD 4,4) Tage. Dieses Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,000086 auch signifikant.

Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so zeigen sich für die Gruppen 1 (p-Wert: 0,155) und 3 (p-Wert: 0,12) keine signifikanten Ergebnisse. Cephalosporine der Gruppe 1 wurden kaum verordnet. Präinterventionell waren es nur sieben DOT absolut; postinterventionell gab es keine Verordnung im Beobachtungszeitraum. Für die Gruppe 3 zeigte sich jedoch eine Zunahme der mittleren Verordnungstage von 0,8 (SD 2,3) Tagen auf 1,4 (SD 3,1) Tage; dieser Unterschied ist wie erwähnt jedoch nicht statistisch signifikant.

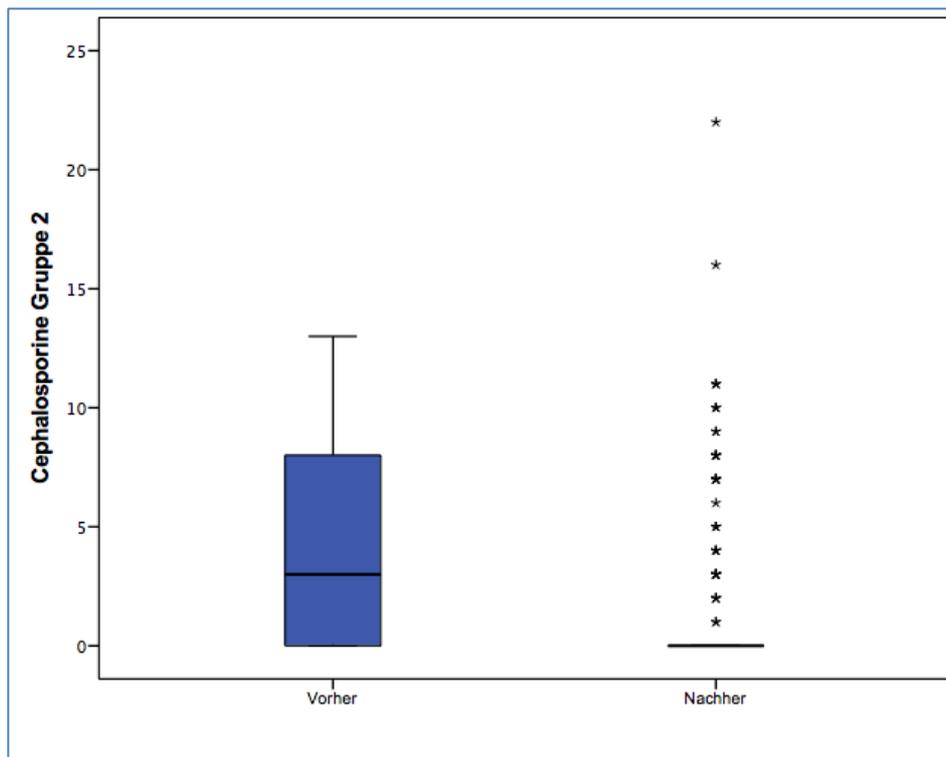
Abbildung 9 - Boxplot: *Days of therapy* aller Cephalosporine



Die Gruppe 2 zeigt die deutlichste Veränderung. Präinterventionell wurde hier im Mittel 3,9 (SD 4,1) Tage ein Wirkstoff verordnet, nach der Intervention 1,5 (SD 3,4) Tage. Die Daten streuen mit Min/Max von 0/22 Tagen bei einem Ausgangsmedian von drei und einem postinterventionellen Median von 0 Tagen.

In der schließend-statistischen Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,00000002. Bei unserem korrigierten Signifikanzniveau von 0,0025 ist das folglich ein signifikantes Ergebnis.

Abbildung 10 - Boxplot: *Days of therapy* der Cephalosporine Gruppe 2



6.4 Laborwerte

Die erfassten Laborparameter wurden aufgrund der Anfälligkeit für Bias und die vielen möglichen Confounder nicht schließend ausgewertet. Allerdings zeigen sich in der deskriptiven Statistik keine auffälligen Änderungen. Die folgende Tabelle fasst die Mittelwerte mit Standardabweichung von C-reaktivem Protein (CRP) und den Leukozytenzahlen jeweils zu Beginn der antibiotischen Therapie, am Ende des stationären Aufenthaltes, sowie den höchsten erfassten Wert während des stationären Aufenthaltes zusammen.

Eine Auswertung der IL-6-Werte erfolgte aufgrund der seltenen Erhebung nicht.

Tabelle 10 - Deskriptive Statistik der Laborwerte vor und nach der Intervention

	Vor/ Nach der Intervention		CRP (mg/L)	Leukozyten (/ μ L)
Beginn der Therapie	Vorher	Mittelwert	58,8	13,9
		SD	71,3	6,2
	Nachher	Mittelwert	63,3	14,6
		SD	70,5	6,4
Ende der Therapie	Vorher	Mittelwert	30,9	11,4
		SD	34,6	5,6
	Nachher	Mittelwert	33,1	11,0

		SD	43,2	4,6
Maximum	Vorher	Mittelwert	67,2	14,7
		SD	72,4	6,4
	Nachher	Mittelwert	72,7	14,9
		SD	75,5	6,2

Für die MRE-Nachweise ergibt sich ein kleiner Absolutwert von sechs Nachweisen. Alle Nachweise waren in der Postinterventionsphase. Für schließend-statistische Verfahren ist die Anzahl zu klein um eine valide Aussagekraft zu haben.

Tabelle 11 - Kreuztabelle MRE

	Vorher	Nachher	Summe
nein	164	159	323
ja	0	6	6
Summe	164	165	329

7 Diskussion

Die Tatsache, dass immer weniger neue Antibiotika zugelassen werden, stellt die Medizin und auch die Gesellschaft vor eine neue Herausforderung. Die Anzahl der von der FDA neu zugelassenen antibiotischen Wirkstoffklassen hat die letzten Jahrzehnte stark abgenommen (Cooper and Shlaes, 2011).

Auf der anderen Seite sind neue Wirkstoffe notwendig, da die Zahl multiresistenter Erreger und auch die Prävalenz klinischer Infektionen mit MRE steigen (Spellberg et al., 2008). Ein wichtiger Ansatz, diese Diskrepanz zu verbessern, ist der rationale Umgang mit den vorhandenen Wirkstoffen. Antibiotic-Stewardship ist ein möglicher Weg, dieses Problem zu lösen.

Die akademische Akzeptanz von Antibiotic-Stewardship ist mittlerweile sehr groß. Auch die Datenlage für ABS-Programme bei Erwachsenen ist gut. Es existiert bereits eine große Metaanalyse, die die Effektivität dieser Programme zeigt (Davey et al., 2013, Davey et al., 2005, Davey et al., 2017). Auch der politische Aufruf nach Lösungen zur Bekämpfung der zunehmenden MRE wird immer lauter (Gröhe, 2018). In der Kinder- und Jugendheilkunde sind bereits einige Studien und Übersichtsarbeiten publiziert (Kreitmeyr et al., 2017, Newland, 2010, Smith et al., 2015, Araujo da Silva et al., 2018, Simon et al., 2018). Auch in dem im deutschsprachigen Raum wichtigsten Lehrbuch zur pädiatrischen Infektiologie - dem DGPI-Handbuch - wurde Antibiotic-Stewardship ein Kapitel gewidmet (Berner et al., 2018).

Auch die vorliegende Arbeit zeigt die Verbesserung wesentlicher Parameter nach der Einführung eines ABS-Programmes. So konnte die Leitlinienadhärenz von 33% auf 63% angehoben werden. Die Tatsache, dass nicht 100% der antibiotischen Verordnungen nach den hausinternen Leitlinien erfolgten, ist wahrscheinlich auch dem Umstand geschuldet, dass es oft gute Gründe gibt, von Leitlinien abzuweichen. Wenn beispielsweise bei einem Kind mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen ein bestimmtes Antibiotikum besonders wirksam ist, dieses aber in der definierten empirischen Therapie nicht vorgesehen ist, dann wird dies in dieser Erhebung als „nicht leitliniengerecht“ gewertet, obwohl der/die Behandelnde gute Gründe hat, einen für den Keim effizienten Wirkstoff zu wählen. Dies kann beispielweise aufgrund eines bekannten mikrobiologischen Befundes mit Antibiogramm oder des mehrfachen Nachweises eines bestimmten Keims begründet werden.

Die Leitlinienadhärenz wurde für die SOPs zu pCAP, HWI, Meningitis und Tonsillitis evaluiert. Für die initiale Therapie bei Verdacht auf EOS gab es bereits eine vorbestehende SOP. Diese wurde nach der Initiierung des ABS nicht geändert, insofern ist hinsichtlich der Leitlinienadhärenz keine Veränderung durch das ABS zu erwarten. Deshalb wurde dieses Krankheitsbild für die Hauptzielgröße nicht berücksichtigt. Ein weiterer Grund liegt in dem Sonderweg, den hier die Abteilung für Neonatologie geht. In der Harlachinger Kinderklinik wird der Verdacht auf eine EOS zunächst mit Piperacillin/ Tazobactam behandelt. Dies wird mit der Tatsache begründet, dass der initiale Verdacht auf EOS oft bei diskreten laborchemischen Infektionszeichen gestellt wird, selbst wenn klinisch kein Anhalt für eine Sepsis besteht. Wenn ein Neugeborenes auch klinisch eine manifeste Sepsis hat, wird das Regime um Gentamycin erweitert. So soll der großzügige Einsatz von Gentamycin reduziert werden. Dieses Vorgehen wurde aber bisher in den gängigen Empfehlungen nicht genannt (vgl. (Berner et al., 2013). Eine ausführliche wissenschaftliche Bewertung steht noch aus (Tewari and Jain, 2014, Chong et al., 2013). Auch ist Piperacillin/ Tazobactam erst für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Zwar ist es in der Neonatologie gängige Praxis, „off-label“ zu verordnen, dennoch spielt dieser Faktor sehr wahrscheinlich für viele Kliniken (Aufklärungspflicht der Eltern) eine Rolle.

Zur Nachhaltigkeit von ABS-Programmen gibt es bei Erwachsenen viele Studien. In der bereits mehrfach erwähnten Metaanalyse von Davey et al. werden 64 Studien zur Nachhaltigkeit erwähnt (Davey et al., 2017). In den Studien, in denen die Interventionen rückgängig gemacht wurden, konnte eine erneute Zunahme nicht-indizierter Verordnungen beobachtet werden. Auch der Zeitpunkt unserer Datenerfassung steht in einem zeitlichen Abstand zur Intervention. Diese wurde im Juli 2017 begonnen; die postinterventionellen Daten wurden aber erst sechs Monate später erfasst. Auch in Hinblick auf den zeitlichen Abstand sind die 63% Leitlinienadhärenz zu bewerten.

Die Hospitalisierungsdauer in der Postinterventionsgruppe war in der Cochrane-Analyse von Davey et al. durchweg kürzer (Davey et al., 2017). Dies steht im Kontrast zu den hier vorgestellten Ergebnissen. Hier hatte die Implementierung des ABS-Programms keinen signifikanten Einfluss auf die Länge des stationären Aufenthalts. Im Unterschied zu den Daten von Davey et al. konnte bei pädiatrischen ABS-Programmen ebenfalls keine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer festgestellt

werden (Kreitmeyr et al., 2017, Seah et al., 2017). Dies ist ein weiterer Beleg für die Notwendigkeit pädiatrischer Untersuchungen zu ABS-Programmen. Es scheint durchaus relevante empirische Unterschiede zwischen den pädiatrischen und den Programmen der Erwachsenen-Medizin zu geben (Bielicki et al., 2015).

Die Altersverteilung mit im Mittel 3,2 Jahren (SD 4,3 Jahre) und einem Minimum bzw. Maximum von 0 bzw. 17,9 Jahren mit einem Median von 1,4 Jahren zeigen deutlich, dass die Mehrzahl der an der Harlachinger Kinderklinik behandelten Patienten Säuglinge und Neugeborene sind. Dies zeigt sich auch in der Verteilung der infektiologischen Diagnosen. 17,3% der behandelten Patienten wurden aufgrund der Verdachtsdiagnose oder einer diagnostizierten EOS behandelt.

Die häufigste Indikation für eine antibiotische Therapie war die Pneumonie mit 34,6% der Fälle. In der Evaluation pädiatrischer Infektionskrankheiten nimmt sie somit einen besonders wichtigen Stellenwert ein. Deshalb wurde in der Arbeit von Kreitmeyr et al. die Leitlinienadhärenz für Pneumonie separat bewertet. Hier zeigte sich, dass in der Präinterventionsphase die Hälfte der Pneumonien mit Cephalosporinen der zweiten Generation behandelt wurden und nach der Intervention nur noch 6% der Pneumonien (Kreitmeyr et al., 2017).

Der Einsatz von Cephalosporinen konnte nach der Intervention in der vorliegenden Studie deutlich reduziert werden. So konnte insbesondere der Einsatz von Cephalosporinen der zweiten Generation eingeschränkt werden. Wie erwähnt, war die häufigste infektiologische Diagnose die Pneumonie. Diese kann laut den Empfehlungen des DGPI-Handbuchs von 2013 als Zweitlinientherapie mit Cefuroxim behandelt werden. Durch die Implementierung des ABS-Programms konnte der Einsatz dieses Cephalosporins der zweiten Generation von im Mittel 248 DOT/1000 PD auf 95 DOT/1000 PD reduziert werden. Diese signifikante Reduktion konnten andere Autoren ebenfalls nach der Einführung von ABS-Programmen beobachten (Kreitmeyr et al., 2017, Borde et al., 2015)

Die Reduktion des Einsatzes von Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation scheint insbesondere in Anbetracht des Risikos für die Selektion von Enterokokken sowie VRE wichtig zu sein. Da Enterokokken eine natürliche Resistenz gegenüber Cephalosporinen haben, haben sie unter deren Einfluss gegenüber anderen Bakterien einen Selektionsvorteil. Damit werden neben den ohnehin humanpathogenen Enterokokken auch die multiresistenten und damit

problematischeren VRE selektioniert. Ziel der Reduktion des Cephalosporin-Verbrauchs ist also auch eine Reduktion der VRE (Pallares et al., 1993, DeLisle and Perl, 2003).

Mit der Abnahme der Cephalosporin-Verordnungen zeigt sich eine signifikante Zunahme des Verbrauchs von Aminopenicillinen mit und ohne BLI von präinterventionell 93 DOT/ 1000 PD auf 197 DOT/ 1000 PD. Dies ist auf die hohe Prävalenz der pCAP und die Therapieempfehlungen mit Aminopenicillinen zurückzuführen. In anderen Arbeiten konnte dieser Effekt ebenfalls beobachtet werden (Newman et al., 2012). Damit ist eine entscheidende Optimierung und ein Ziel des ABS-Programms erreicht: die Reduktion des Cephalosporin-Verbrauchs.

Für die Verbrauchsdaten der Cephalosporine der dritten Generation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die häufigste Indikation für diese Wirkstoffgruppe die Pyelonephritis ist. Bei diesem Krankheitsbild ist diese Substanzklasse insbesondere bei Säuglingen mit Pyelonephritis indiziert und diese wurde mit 13% der Gesamtkohorte sehr häufig diagnostiziert.

Die Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe zeigte sich im Mittel mit 1,7 Wirkstoffen vor bzw. 1,8 Wirkstoffen nach der Intervention. Dieser Unterschied war weder statistisch signifikant noch scheint er relevant.

Das weitere ärztliche Vorgehen nach der initiierten antibiotischen Therapie wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Es wurden mit der Intervention keine konkreten Handlungsempfehlungen bezüglich mikrobiologischer Ergebnisse (z.B. Urinkultur, Blutkultur) formuliert. Dennoch ist anzunehmen, dass es in diesem Bereich noch Möglichkeiten zur Optimierung gibt. Derartige Forschung würde einige interessante Fragen implizieren, z.B. inwieweit die korrekten Schlüsse aus mikrobiologischen Befunden gezogen werden. Dieser Punkt ist in der aktuellen Literatur noch unterrepräsentiert.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich postinterventionell keine statistisch signifikante Änderung der LOT. Diese ist im Mittel von 7,3 Tagen auf 8 Tage angestiegen. Dies steht im Kontrast zu vielen anderen Studien, die sich mit ABS befassen (Kreitmeyr et al., 2017, Davey et al., 2017, Newland, 2010).

Einige Autoren beschreiben positive pharmakoökonomische Aspekte von ABS-Programmen (Huebner et al., 2013, Sick et al., 2013). Diese Studien bzw. Kostenanalysen wurden jedoch an Kliniken der Maximalversorgung durchgeführt, in denen beispielsweise in onkologischen Abteilungen auch sehr kostenintensive Wirkstoffe wie Linezolid verwendet werden. Letztgenannter Wirkstoff wurde in der vorliegenden Arbeit weder in der prä- noch in der postinterventionellen Gruppe verordnet. Deshalb können diese pharmakoökonomischen Effekte nicht auf eine Kinderklinik der Basisversorgung übertragen werden.

Die erfassten Laborparameter in den beiden Gruppen zeigten in der deskriptiv-statistischen Darstellung keine relevanten Auffälligkeiten. Weder C-reaktives Protein (CRP) noch Leukozytenzahlen differierten relevant. Auf eine induktive statistische Auswertung der Laborwerte wurde verzichtet. Die Anzahl der Confounder ist zu hoch um hier eine hypothesenbeweisende Aussage treffen zu können. Beispielsweise ist der kausale Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und bakterieller oder viraler Ätiologie keineswegs ableitbar. Daraus ergeben sich u.a. die Limitationen einer Auswertung der erhobenen Parameter.

Wenn die infektiologische Diagnose einer pCAP gestellt wurde, kann auch eine RSV-Infektion mit vermuteter bakterieller Superinfektion suspektiert worden sein. Diese ist die Indikation für eine antibiotische Therapie und wurde in unserer Untersuchung in 37% der Fälle von pCAP gestellt. Inwieweit bei einer zugrundeliegenden Bronchiolitis eine antibiotische Therapie vorteilhaft ist, scheint noch nicht final beantwortet zu sein. Die Gründe bzw. klinischen Kriterien für oder gegen eine antibiotische Therapie sind laut den Autoren einer Cochrane Metaanalyse zu dieser Frage sehr heterogen und die Studienverwertbarkeit für eine Metaanalyse entsprechend limitiert (Farley et al., 2014). Eine Arbeit versucht mit der Implementierung eines ABS-Programms die Verordnung antibiotischer Wirkstoffe zu reduzieren und konnte positive Resultate publizieren (Quintos-Alagheband et al., 2017).

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit eine deutliche Verbesserung der Leitlinienadhärenz durch die Implementierung eines prospektiven ABS-Programms mit hausinternen Leitlinien, einer Pocketcard sowie gezielten Schulungen und einer

regelmäßigen infektiologischen Visite. Der Verbrauch an Cephalosporinen konnte signifikant gesenkt werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte postinterventionell eine Zunahme von MRE beobachtet werden. Jedoch war die absolute Anzahl postinterventionell mit sechs Fällen sehr gering, weshalb diesbezüglich keine validen Schlüsse gezogen werden können. Inwieweit ABS-Programme bei Kindern Auswirkungen auf die Selektion von MRE wie z.B. VRE haben, muss in Zukunft evaluiert werden. In einer großen amerikanischen Studie zu einem pädiatrischen ABS-Programm konnte keine Veränderung der MRE-Zahlen beobachtet werden (Di Pentima et al., 2011).

Dies ist die erste publizierte deutsche Studie zu einem ABS-Programm an einer Klinik der Basisversorgung. Im Vergleich zu anderen Arbeiten wurde hier die poststationäre Behandlung in die Auswertung der DOT mit einbezogen (Kreitmeyr et al., 2017). Dieses Vorgehen gibt durch den Überblick über den gesamten Therapiezeitraum ein umfassenderes Bild der Wirksamkeit von ABS-Interventionen.

Limitiert ist diese Arbeit durch den kurzen Beobachtungszeitraum von je drei Monaten. Durch flächendeckende Verbesserung der IT-Systeme und der Verfügbarkeit elektronischer Verordnungen könnte eine solche Auswertung in Zukunft erleichtert werden. In einer Studie konnte bereits gezeigt werden, dass durch die IT-gestützte Auswertung der antibiotischen Verordnungen in Kinderkliniken eine Reduktion von Verordnungsfehlern erreicht werden kann (Di Pentima et al., 2009). Auch könnte so die Möglichkeit einer digitalen Echtzeit-Unterstützung bei der Wahl und Dosierung antimikrobieller Wirkstoffe realisiert werden.

8 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Zunahme multiresistenter Erreger macht einen rationalen Umgang mit den verfügbaren antibiotischen Wirkstoffen unabdingbar. Eine bereits etablierte Möglichkeit ist die Implementierung von Antibiotic-Stewardship Programmen (ABS). Diese sind bei Erwachsenen gut evaluiert. Die Datenlage in Kinderkliniken der Grundversorgung ist jedoch noch unzureichend.

Verbrauchsdaten von Antibiotika werden in pädiatrischen Studien mittels „*Days of therapy*“ (DOT) bestimmt. Ein DOT entspricht einem Verordnungstag eines Wirkstoffes. Die gesamte Therapiedauer wird als „*Length of therapy*“ (LOT) dargestellt.

Fragestellung

Kann durch die Implementierung klinikinterner Leitlinien und Schulungen für ausgewählte Infektionskrankheiten sowie die Einführung einer Pocketcard und regelmäßiger infektiologischer Visiten die Leitlinienadhärenz gesteigert werden? Wie wirkt sich eine solche Intervention auf die Verbrauchsdaten antibiotischer Wirkstoffe aus?

Material und Methoden

Im jeweils ersten Quartal des Jahres 2017 und des Jahres 2018 werden alle Verordnungen antibiotischer Wirkstoffe auf den Nicht-Intensiv-Stationen einer allgemeinpädiatrischen und neonatologischen Kinderklinik erfasst und ausgewertet. Hauptzielgröße ist die Leitlinienadhärenz für Pneumonie, Meningitis, Tonsillitis, Harnwegsinfektionen und akute Otitis media.

Im Juli 2017 wird mit Schulungen, einer Pocketcard und klinikinternen Leitlinien eine Intervention gesetzt. Nebenzielgrößen sind die Verbrauchsdaten (DOT, LOT) der einzelnen Wirkstoffe.

Ergebnisse

Mit der Implementierung des ABS-Programmes konnte eine statistisch signifikante Zunahme der Leitlinienadhärenz von 33% auf 63% sechs Monate nach Intervention beobachtet werden. Die Anzahl der DOT von Cephalosporinen nahm signifikant ab (-

60%). Im Gegenzug nahm die Anzahl der DOT von Aminopenicillinen signifikant zu (+120%).

Weder vor noch nach der Intervention kam es zu Todesfällen im Beobachtungszeitraum.

Diskussion

Es gibt bisher kaum publizierte Daten zu ABS-Programmen an nicht-universitären Kinderkliniken.

Diese Arbeit zeigt die deutliche und signifikante Verbesserung der Leitlinienadhärenz durch ein ABS-Programm bei pädiatrischen Patienten.

Mit der Intervention konnte der Verbrauch von Cephalosporinen der zweiten Generation signifikant reduziert werden. Dies ist in Hinblick auf die Selektion von multiresistenten Erregern (wie Vancomycin-resistente Enterokokken) relevant.

Limitiert ist diese Studie durch den kurzen Beobachtungszeitraum und das unizentrische Design. Dennoch belegt sie die Effektivität von ABS-Programmen an einer Kinderklinik der Basisversorgung.

9 Literaturverzeichnis

- ARAUJO DA SILVA, A. R., ALBERNAZ DE ALMEIDA DIAS, D. C., MARQUES, A. F., DI BIASE, C., MURNI, I., DRAMOWSKI, A., SHARLAND, M., HUEBNER, J. & ZINGG, W. 2018. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect*, 99, 117-123.
- BARBERIS, I., BRAGAZZI, N. L., GALLUZZO, L. & MARTINI, M. 2017. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*, 58, E9-e12.
- BERNER R, STEFFEN G & TOEPFNER N 2015. S2k-Leitlinie: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. *AWMF-Register Nr. 017/024*.
- BERNER, R., BIALEK, R. & BORTE, M. 2013. *DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- BERNER, R., BIALEK, R. & FORSTER, J. 2018. *DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- BHUIYAN, M. U., SNELLING, T. L., WEST, R., LANG, J., RAHMAN, T., GRANLAND, C., DE GIER, C., BORLAND, M. L., THORNTON, R. B., KIRKHAM, L. S., SIKAZWE, C., MARTIN, A. C., RICHMOND, P. C., SMITH, D. W., JAFFE, A. & BLYTH, C. C. 2018. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case-control study. *Thorax*.
- BIELICKI, J. A., LUNDIN, R. & SHARLAND, M. 2015. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*, 34, 734-41.
- BODMANN KF, GRABEIN B & KRESKEN M 2018. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *AWMF-Registernummer 082-006*.
- BORDE, J. P., LITTERST, S., RUHNKE, M., FEIK, R., HUBNER, J., DEWITH, K., KAIER, K. & KERN, W. V. 2015. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection*, 43, 45-50.
- CAMARA, M., DIENG, A. & BOYE, C. S. 2013. Antibiotic susceptibility of streptococcus pyogenes isolated from respiratory tract infections in dakar, senegal. *Microbiol Insights*, 6, 71-5.
- CEVEY-MACHEREL, M., GALETTO-LACOUR, A., GERVAIX, A., SIEGRIST, C. A., BILLE, J., BESCHER-NINET, B., KAISER, L., KRAHENBUHL, J. D. & GEHRI, M. 2009. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*, 168, 1429-36.
- CHAZAN B, RAZ R & EDELSTEIN H 2015. Susceptibility of Group A Streptococcus to Antimicrobial Agents in Northern Israel: A Surveillance Study. *Microb Drug Resist*, 21, 551-5.
- CHONG, E., REYNOLDS, J., SHAW, J., FORUR, L., DELMORE, P., UNER, H., BLOOM, B. T. & GORDON, P. 2013. Results of a two-center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as empiric therapy for suspected sepsis at birth in neonates \leq 1500 g. *J Perinatol*, 33, 529-32.

- CLARK, J. E., HAMMAL, D., HAMPTON, F., SPENCER, D. & PARKER, L. 2007. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect*, 135, 262-9.
- CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G., GIOTIS, N. D., BALIATSA, D. V. & IOANNIDIS, J. P. 2004. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 114, e111-8.
- COOPER, M. A. & SHLAES, D. 2011. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*, 472, 32.
- DAVEY, P., BROWN, E., CHARANI, E., FENELON, L., GOULD, I. M., HOLMES, A., RAMSAY, C. R., WIFFEN, P. J. & WILCOX, M. 2013. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003543.
- DAVEY, P., BROWN, E., FENELON, L., FINCH, R., GOULD, I., HARTMAN, G., HOLMES, A., RAMSAY, C., TAYLOR, E., WILCOX, M. & WIFFEN, P. 2005. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003543.
- DAVEY, P., MARWICK, C. A., SCOTT, C. L. & AL., E. 2017. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd003543.
- DE WITH K, A. F., AMANN S, ET AL. 2013. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. *AWMF-Registernummer 092/001*.
- DELISLE, S. & PERL, T. M. 2003. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest*, 123, 504s-18s.
- DELLIT, T. H., OWENS, R. C., MCGOWAN, J. E., JR., GERDING, D. N., WEINSTEIN, R. A., BURKE, J. P., HUSKINS, W. C., PATERSON, D. L., FISHMAN, N. O., CARPENTER, C. F., BRENNAN, P. J., BILLETER, M. & HOOTON, T. M. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*, 44, 159-77.
- DI PENTIMA, M. C., CHAN, S., EPPES, S. C. & KLEIN, J. D. 2009. Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention. *Clin Pediatr (Phila)*, 48, 505-12.
- DI PENTIMA, M. C., CHAN, S. & HOSSAIN, J. 2011. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics*, 128, 1062-70.
- EHRlich, P. 1877. Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihre Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 263–277.
- EMA. 2010. *Tazocin - European Medicines Agency* [Online]. EMA website: European Medicines Agency. Available: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/tazocin> [Accessed 10/12/18 2018].
- EUROPEAN-UNION. 2001. *Mitteilung der Kommission über eine strategie der gemeinschaft zur bekämpfung der resistenz gegen antimikrobielle mittel /* KOM/2001/0333 endg. Band I */* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:52001DC0333> [Accessed 31.10.2018].

- FARLEY, R., SPURLING, G. K., ERIKSSON, L. & DEL MAR, C. B. 2014. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005189.
- GIANNONI, E., AGYEMAN, P. K. A., STOCKER, M., POSFAY-BARBE, K. M., HEININGER, U., SPYCHER, B. D., BERNHARD-STIRNEMANN, S., NIEDERER-LOHER, A., KAHLERT, C. R., DONAS, A., LEONE, A., HASTERS, P., RELLY, C., RIEDEL, T., KUEHNI, C., AEBI, C., BERGER, C. & SCHLAPBACH, L. J. 2018. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*, 201, 106-114.e4.
- GRÖHE, H. 2018. *10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/10-punkte-plan-zu-antibiotika-resistenzen.html> [Accessed 11/24/2018 2018].
- HALL, C. B. 2001. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*, 344, 1917-28.
- HALL, C. B., WEINBERG, G. A., BLUMKIN, A. K., EDWARDS, K. M., STAAT, M. A., SCHULTZ, A. F., POEHLING, K. A., SZILAGYI, P. G., GRIFFIN, M. R., WILLIAMS, J. V., ZHU, Y., GRIJALVA, C. G., PRILL, M. M. & IWANE, M. K. 2013. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*, 132, e341-8.
- HALL, C. B., WEINBERG, G. A., IWANE, M. K., BLUMKIN, A. K., EDWARDS, K. M., STAAT, M. A., AUINGER, P., GRIFFIN, M. R., POEHLING, K. A., ERDMAN, D., GRIJALVA, C. G., ZHU, Y. & SZILAGYI, P. 2009. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 360, 588-98.
- HERSH, A. L., DE LURGIO, S. A., THURM, C., LEE, B. R., WEISSMAN, S. J., COURTER, J. D., BROGAN, T. V., SHAH, S. S., KRONMAN, M. P., GERBER, J. S. & NEWLAND, J. G. 2015. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics*, 135, 33-9.
- HUEBNER, J., RACK-HOCH, A. L., PECAR, A., SCHMID, I., KLEIN, C. & BORDE, J. P. 2013. [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr*, 225, 223-9.
- KAHLMETER, G. & DAHLAGER, J. I. 1984. Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother*, 13 Suppl A, 9-22.
- KENT, A., TURNER, M. A., SHARLAND, M. & HEATH, P. T. 2014. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 12, 319-31.
- KREITMEYR, K., VON BOTH, U., PECAR, A., BORDE, J. P., MIKOLAJCZYK, R. & HUEBNER, J. 2017. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection*, 45, 493-504.
- MORRIS, A. M. 2014. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis*, 6, 101-112.
- MÜHLENFELD HM, B. M., WAGNER HO 2014. Ohrenschmerzen - Aktualisierte Fassung 2014 - S2k-Leitlinie. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.*, AWMF-Registernr. 053/009.
- MURNI, I. K., DUKE, T., KINNEY, S., DALEY, A. J. & SOENARTO, Y. 2015. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of

- antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Arch Dis Child*, 100, 454-9.
- NEWLAND, J. G. H., A. L. 2010. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*, 29, 862-3.
- NEWMAN, R. E., HEDICAN, E. B., HERIGON, J. C., WILLIAMS, D. D., WILLIAMS, A. R. & NEWLAND, J. G. 2012. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics*, 129, e597-604.
- PALAFIX, M., GUISCAFRE, H., REYES, H., MUNOZ, O. & MARTINEZ, H. 2000. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*, 82, 41-5.
- PALLARES, R., PUJOL, M., PENA, C., ARIZA, J., MARTIN, R. & GUDIOL, F. 1993. Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. A matched case-control study. *Arch Intern Med*, 153, 1581-6.
- QUINTOS-ALAGHEBAND, M. L., NOYOLA, E., MAKVANA, S., EL-CHAAR, G., WANG, S., CALIXTE, R. & KRILOV, L. R. 2017. Reducing Antibiotic Use in Respiratory Syncytial Virus-A Quality Improvement Approach to Antimicrobial Stewardship. *Pediatr Qual Saf*, 2, e046.
- ROSE M, LIESE J & BARKER M 2017. S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“. *AWMF-Register Nr. 048/013*.
- SCHNABEL, E., SAUSENTHALER, S., BROCKOW, I., LIESE, J., HERBARTH, O., MICHAEL, B., SCHAAF, B., KRAMER, U., VON BERG, A., WICHMANN, H. E. & HEINRICH, J. 2009. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr*, 168, 1251-7.
- SEAH, V. X. F., ONG, R. Y. L., LIM, A. S. Y., CHONG, C. Y., TAN, N. W. H. & THOON, K. C. 2017. Impact of a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Patient Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*, 61.
- SENSTAD, A. C., SUREN, P., BRAUTESSET, L., ERIKSSON, J. R., HOIBY, E. A. & WATHNE, K. O. 2009. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr*, 98, 332-6.
- SHANKS, G. D. 2016. Historical Review: Problematic Malaria Prophylaxis with Quinine. *Am J Trop Med Hyg*, 95, 269-72.
- SICK, A. C., LEHMANN, C. U., TAMMA, P. D., LEE, C. K. & AGWU, A. L. 2013. Sustained savings from a longitudinal cost analysis of an internet-based preapproval antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34, 573-80.
- SIMON, A., BOTH, U. V., HUFNAGEL, M. & HÜBNER, J. 2018. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 166, 48-56.
- SMITH, M. J., GERBER, J. S. & HERSH, A. L. 2015. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 4, e127-35.
- SPELLBERG, B., GUIDOS, R., GILBERT, D., BRADLEY, J., BOUCHER, H. W., SCHELD, W. M., BARTLETT, J. G. & EDWARDS, J., JR. 2008. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 46, 155-64.
- SPINKS, A., GLASZIOU, P. P. & DEL MAR, C. B. 2013. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd000023.

- STKM. 2017. *Städtisches Klinikum München* [Online]. Available: <https://www.klinikum-muenchen.de/krankenhaus/harlaching/kinderheilkunde-kinderklinik/> [Accessed 07/03/17 2017].
- TEWARI, V. V. & JAIN, N. 2014. Monotherapy with amikacin or piperacillin-tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*, 60, 297-302.
- WEIGL, J. A., PUPPE, W., BELKE, O., NEUSUSS, J., BAGCI, F. & SCHMITT, H. J. 2005. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr*, 217, 211-9.
- WHITAKER, R. 2010. *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America* NY, Crown.
- WHO 2016. Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. *World Health Organization*.
- WU, I. H., TSAI, M. H., LAI, M. Y., HSU, L. F., CHIANG, M. C., LIEN, R., FU, R. H., HUANG, H. R., CHU, S. M. & HSU, J. F. 2017. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis*, 17, 465.
- ZEMPLIN, M., BERGER, A. & FRANZ, A. 2019. S2k-Leitlinie: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008*.

10 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Harlaching der München Klinik GmbH unter Betreuung von PD Dr. med. Nikolaus Rieber und PD Dr. med. Christian Gille durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die Betreuer und den Doktoranden.

Die klinikinternen Leitlinien wurden durch den Doktoranden und PD Dr. med. N. Rieber mit den jeweiligen Spezialisten (Kindernephrologie, Neuropädiatrie) der Klinik und Poliklinik der Kinderklinik Schwabing (München Klinik GmbH und Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München) abgestimmt und durch den Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Professor Dr. med. Stefan Burdach, und der Klinik für Neonatologie, Professor Dr. med. Marcus Krüger, freigegeben.

Die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Jakob Friedrich Metz

Tübingen, den 27.05.2019

11 Anhang:

11.1 Interne Leitlinie Pneumonie

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie



Leitlinie: Pneumonie

Symptome/ klinische Befunde:

- **Tachypnoe, Fieber, feinblasige Rasselgeräusche**, Husten, Nasenflügel, anstoßende Atmung, Dyspnoe, Brust- und Bauchschmerzen, abgeschwächtes Atemgeräusch
- **Atypische Pneumonie:** Kinder meist > 3 Jahre, trockener Reizhusten, variabler Auskultationsbefund
- Klinisch **keine** eindeutige Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie möglich

Dyspnoe: Sensitivität 74%/ Spezifität 67%	
2-11 Monate	>50/ min
1-4 Jahre	>40/ min
ab 5 Jahre	>20/ min

Diagnostik

- **Nicht-schwere pCAP (pediatric community acquired pneumonia) vs. schwere pCAP:**
 - o reduzierter Allgemeinzustand
 - o Nahrungsverweigerung
 - o Dehydratation
 - o Somnolenz oder Bewusstlosigkeit, zerebrale Krampfanfälle
- **Röntgen-Thorax nicht obligat, nur bei:**
 - Verdacht auf Erguss, Tuberkulose, Tumor, Lungenödem (**Sonographie als erste Wahl erwägen**)
 - Ausbleibender Besserung / Entfieberung 48-72 Stunden nach stationärer Aufnahme
- **Labor nur bei schwerer Pneumonie**
 - Blutbild mit Diff., CRP, Elektrolyte
- **Erregernachweis**
 - Sollte vor allem bei Hospitalisierung angestrebt werden
 - Blutkultur in weniger als 10% positiv
 - Tiefer Nasenabstrich bds. auf Influenza und RSV in der Infektionssaison
 - Ggf. Serologie oder direkter Erregernachweis (PCR) auf Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Pertussis
 - Bei Erguss oder Empyem ggf. diagnostische Punktion
 - Bei älteren Kindern Sputumkultur
 - Kein Rachenabstrich auf Bakterien

Therapie

- Nicht-schwere pCAP ambulant:
 - o **Amoxicillin p.o. 80 mg/kg/d in 2-3 ED oder Ampicillin i.v. 150 mg/kg/d in 3 ED für 5 Tage**
- Schwere pCAP:
 - o Stationäre Aufnahme
 - o **Ampicillin/Sulbactam i.v. 150 mg/kg/d in 3 ED bzw. Amoxicillin/Clavulansäure p.o. 60 mg/kg/d (jeweils Amp- bzw. Amoxicillinanteil)**
 - o **Ggf. plus Clarithromycin p.o. 15 mg/kg/d in 2 ED für 10 Tage**

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie

Geltungsbereich: Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Neonatologie/ Klinik für Pädiatrie



- V.a. atypische Erreger
 - o **S.o. plus Clarithromycin p.o. 15 mg/kg/d in 2 ED für 10 Tage**
- Nosokomiale Pneumonie (3 Tage stationär/ eine Woche nach stationärem Aufenthalt)
 - o **Piperacillin-Tazobactam i.v. 300 mg/kg/d in 3 ED** (Piperacillinanteil)
- Säuglinge 4 Wo. – 6 Mo. oder V.a. Superinfektion bei Influenza
 - o **Cefuroxim i.v. 100 mg/kg/d in 3 ED für 7 Tage**
- Neugeborene
 - o s. Neugeboreneninfektion
- **stationäre Therapie unbedingt notwendig bei:** Säuglingen < 6 Monaten, Atemnot, SaO₂ < 92%, Atemfrequenz > 70/min (Alter < 1 Jahr) oder > 50/min (Alter > 1 Jahr), Apnoen, Exsikkose, signifikanter Grunderkrankung
- Im Verlauf kann bei klinischer Besserung auf eine orale Therapie umgestellt werden
- **Indikation für Intensivstation:** SaO₂ < 92% trotz FiO₂ > 0,6, schwere Atemnot mit oder ohne pCO₂-Anstieg, Anstieg der Atem- und Herzfrequenz (drohende Erschöpfung), zunehmende Apnoen, Bradypnoe, Kreislaufinstabilität, Schock, Vigilanzminderung

11.2 Interne Leitlinie Akute Otitis media

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie



Akute Otitis media (AOM)

Symptome:

- **Fieber** (kann bei älteren Kindern fehlen)
- **Ohrenschmerzen** (äußern sich bei Säuglingen durch erhöhte Reizbarkeit, Unruhe, Schmerzreaktion beim Berühren des äußeren Ohres, Reiben am Ohr, plötzliches Schreien)
- Abgeschlagenheit, Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Durchfall, Hörverlust
- Eitriger Ausfluss bei Perforation des Trommelfells

Diagnostik:

- **Otoskopie**
 - o Mittelohrerguss (Flüssigkeitsspiegel, Blasen, Trübung, Verfärbung, Verlust des Lichtreflexes)
 - o Zeichen einer Mittelohrentzündung: Vorwölbung des Trommelfells, Rötung
 - o Eine alleinige Rötung des Trommelfells, sowie ein alleiniger Erguss sind nicht beweisend für eine AOM (DD Tubenkatarrh, Fremdkörper im Gehörgang, Hyperämie aufgrund von Schreien)
 - Definition der schweren AOM: ausgeprägte Ohrenschmerzen und Fieber $\geq 39^\circ$ in den vorangehenden 24 h
 - **Für die sichere klinische Diagnose AOM sind erforderlich:**
 - o Otoskopisch nachgewiesener Mittelohrerguss
 - o Zeichen und Symptome einer Mittelohrentzündung: Rötung des Trommelfells und Otalgie
 - o Akuter Beginn der Krankheit: Fieber, Krankheitsgefühl, Irritabilität
- Sind nur zwei der drei Kriterien erfüllt, gilt die Diagnose als fraglich

Therapie:

- Die Selbstheilungsrate einer AOM beträgt unabhängig von der Ätiologie 70-90%
- **Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie:** Analgesie und Antipyrese mittels Ibuprofen oder Paracetamol, sowie NaCl intranasal bei verlegter Nasenatmung
 - o **Säuglinge < 6 Mo.: Amoxicillin p.o. 80 mg/kg/d in 2-3 ED für 10 Tage auch bei unsicherer Diagnose**
 - o **Kleinkinder 6 Mo. - 23 Mo.: Amoxicillin 80 mg/kg/d p.o. in 3 ED für 7-10 Tage nur bei sicherer Diagnose**
 - o **Kinder > 23 Mo.: symptomatische Therapie und Reevaluation nach 48 h. Antibiotische Therapie nur bei schwerer AOM (Fieber $\geq 39^\circ$ C in 24h, schwere Otalgie, ausgeprägte Krankheitszeichen)**
- Bei fehlender klinischer Besserung: Umstieg auf Cefuroximaxetil p.o. 30 mg/kg/d in 2 ED

Risikofaktoren: Alter < 2 Monate, Immundefizienz, schwere Grunderkrankung, Influenza, Antibiotische Therapie in letzten 30 Tagen, kraniofaziale Fehlbildungen, Cochleaimplantat, einzig hörendes Ohr.

Bei Vorhandensein von Risikofaktoren ist eine **frühzeitige antibiotische Therapie und Reevaluation** angezeigt.

Cave: Eltern in jedem Fall auf Zeichen einer beginnenden **Mastoiditis** (Rötung / Schwellung hinter dem Ohr) als sofortigen Wiedervorstellungsgrund hinweisen

11.3 Interne Leitlinie Meningitis/ Enzephalitis

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie



Leitlinie: Meningitis / Enzephalitis

Symptome:

- **Neugeborene:** plötzliche Atemstörung, blass-graues Hautkolorit, Krampfanfälle, Erbrechen, Trinkschwäche, Nahrungsverweigerung, vorgewölbte Fontanelle
- **Säuglinge nach der 5.-6. Lebenswoche:** Fieber, Erbrechen, Apathie, Unruhe, Nahrungsverweigerung, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Blässe, vorgewölbte Fontanelle
- **Kinder jenseits des 1. Lebensjahres:** Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber, Nackensteife (60-80%; >>Cave: kein Ausschlusskriterium!), Krampfanfälle, akute kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten, Schiefhals, Lichtempfindlichkeit

Diagnostik:

- **Labor** (Diff-BB, CRP, PCT, IL-6, Elyte, BGA, BZ, Laktat, Leber, Niere, Gerinnung, Eiweiß, Albumin, TSH, evtl. Ammoniak; bei fehlenden Blutungszeichen muss Gerinnung vor LP nicht zwingend abgewartet werden, Thrombozyten sollten aber > 50.000 sein)
- Mindestens eine **Blutkultur** (vor antibiotischer Therapie!)
- **Liquor:**
 - o in jedem Fall:
 - **Status, Gramfärbung, Kultur, Meningitis-Antigen-Test bzw. Multiplex PCR (sobald in Routine-Mikrobiologie verfügbar), Pneumokokken-Antigen im Urin;**
 - **Liquor-Druckmessung immer erwägen**

Häufige Befunde bei bakterieller Infektion: Zellzahl > 1000/mm³
Granulozytenanteil > 70%
Protein > 40 mg/dl (bei Neugeborenen > 90mg/dl)
Laktat > 3,5 mmol/l
Glukose < 30 mg/dl
Liquor/Blutglukosereleation < 0,3

- o **Falls Hinweise für Enzephalitis** (Bewusstseinsstörung, Krampfanfälle, fokale Neurologie, akute kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten, Herpes-Läsionen, Herpes-Anamnese):
 - HSV-PCR
 - HHV6-PCR
 - VZV-PCR
 - Enteroviren-PCR (ECHO/Coxsackie/ggf. Polio)
 - FSME
 - Ggf. Influenza A/B
 - Ggf. Mykoplasmen-Serologie (ASI) und PCR im Liquor (v.a. bei vorausgegangener oder zeitgleicher Atemwegssymptomatik)
 - Ggf. Borrelien-Serologie (ASI) und PCR im Liquor (v.a. bei Hirnnervenausfall)
- o **Restliquor (4 °C) und Serum für weitergehende Diagnostik** nach Anamnese/Klinik im Rahmen einer Stufendiagnostik in RS Neurologie / Infektiologie

(u.a. TbC, Lues, Listerien, Brucellen, Nocardien, Malaria, Leptospiren, Parainfluenza, RSV, Tollwut, Rota, Adeno, Masern, Mumps, Röteln, HHV7, CMV, EBV, Parvo-B19, HIV, Japan-Enzephalitis, JC-Virus, Pilze, Toxoplasmose, Amöben, oligoklonale Banden, verschiedene Auto-AK)

- Bildgebung

Eine kraniale Bildgebung ist vor LP erforderlich mit der Frage nach Hirndruck (Raumforderung, Hirnödemen), wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- o Glasgow coma score <12 oder rasche Verschlechterung
- o Blutdruckanstieg, Bradykardie, abnormale Pupillenreaktionen, auffälliges Atemmuster
- o Anhaltende fokalneurologische Symptome

Wenn Bildgebung erforderlich ist, aber die weitere Diagnostik dadurch wesentlich verzögert wird, sollte **nach klinischem Verdacht mit der Behandlung begonnen werden**. Das MRT ist außer in Notfällen (Ausschluss Hirndruck bei Blutung, Hydrocephalus, Raumforderung) immer dem CT vorzuziehen. MRT sollte immer mit KM erfolgen, um entzündliche Veränderungen darzustellen. Eine augenärztliche Untersuchung ist z.A. Hirndruck nicht ausreichend.

- EEG bei V.a. Enzephalitis

Therapie:

- Wichtigste Maßnahmen sind die **sofortige kalkulierte parenterale Therapie** und Stabilisierung der Vitalparameter; ggf. frühzeitige Verlegung auf **Intensivstation**, auch vor dem Hintergrund einer möglichen Jarisch-Herxheimer-Reaktion;

Bakterielle Meningitis

- **Neugeborene: Ampicillin i.v. 300mg/kg/d in 3 ED + Cefotaxim i.v. 200 mg/kg/d in 3 ED für 14 Tage, bei gramnegativen Erregern 21 Tage**
- **Kinder > 6 Wochen: Cefotaxim iv 200 mg/kgKG/d in 3 ED für 7-10 Tage**
- **Steroide:** nicht regelhaft! Derzeit laut DGPI bei Kindern nur bei H. influenzae (Rarität!) empfohlen, ansonsten keine studienbasierte Empfehlung; für Erwachsene gibt es derzeit allerdings eine Empfehlung für den empirischen Einsatz von Dexamethason vor AB-Gabe, welcher bei Nachweis von Pneumokokken fortgeführt wird.

Enzephalitis

- **Bis z.A. HSV- Enzephalitis: Aciclovir i.v. 45mg/kg/d in 3 ED (Neugeborene 60mg/kg/d)**
- Nachgewiesene **HHV-6-Enzephalitis: Ganciclovir 10mg/kg/d in 2 ED i.v.**
- Bei V.a. auf **Mykoplasmen-Infektion:**
 - o > 8 Jahre **Doxyzyklin p.o. / i.v. 4mg/kg/d**
 - o ≤ 8 Jahre **Clarithromycin p.o 15mg/kg/d in 2 ED**, aufgrund schlechter Liquorgängigkeit Risiko-Nutzen Abwägung bzgl. Doxyzyklin

Prophylaxemaßnahmen bei bakterieller Meningitis:

Beim Patienten: Impfstatus überprüfen und vervollständigen, auch MenB Impfung empfehlen

Isolierung des Patienten bis 24h nach Beginn der antibiotischen Therapie, bei V.a. Meningokokken Meldung Gesundheitsamt

Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken: Alle engen Kontaktpersonen > 17J.: **Ciprofloxacin 1x 500mg p.o.**

Kinder: Rifampicin 20mg/kg/d in 2 ED über 2 Tage (1h vor der Mahlzeit), Rotfärbung des Urins, Enzyminduktion (Cave Kontrazeption!)

Bei Nachweis von Meningokokken oder Pneumokokken frühzeitige **Indikationsimpfung von Haushaltskontakten**

Nachuntersuchungen:

- Bei jeder invasiven bakteriellen Infektion (Sepsis/Meningitis) folgende **Immundefekt-Diagnostik:**
 - o IgG, A, M, E
 - o Komplement-Diagnostik (CH50 / AP50)
 - o Sono-Abdomen z.A. Asplenie

- **EEG und Hörtestung** nach 6 Monaten

11.4 Interne Leitlinie Harnwegsinfektionen

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie



Leitlinie: Pyelonephritis (PN)

Symptome:

- Fieber, Bauchschmerzen, ggf. Flankenschmerzen
- **Neugeborene**
 - o Trinkschwäche, graublasses Hautkolorit, Berührungsempfindlichkeit, Fieberschübe können fehlen
- **Säuglinge**
 - o Fieber häufig als einziges Symptom; Durchfälle, Erbrechen und Irritabilität

Diagnostik:

- Urin-Stix
 - **bei auffälligem Beutelurin:**
 - **Kontrolle** mit Katheter oder Blasenpunktion
 - Anlage einer Urinkultur
 - Blutentnahme: Blutkultur, Blutbild, CRP, Kreatinin, Harnstoff, BGA
- **Komplizierte PN:** bei Fehlbildungen / Funktionsstörungen (HTS wie VUR, infravesikale Obstruktion, usw.), oder Immunsuppression (Z.n. NTx etc.)

Hier ist folgendes besonders zu beachten:

- Bei Immunsupprimierten zeigt der U-Stix u.U. keine Leukozyturie an trotz HWI.
- Viele Patienten mit Harnwegsanomalien haben Probleme mit häufigen HWIs. Nicht selten liegen Infektionen mit Pseudomonas, Proteus oder Klebsiellen zugrunde. Oft bestehen erweiterte Antibiotika-Resistenzen.
- Daher bei allen Kindern mit HWI abfragen, ob eine bekannte Uropathie oder Immunsuppression vorliegt. In diesem Fall muss im SAP nachgeschaut werden, ob es alte Urin-Bakt-Befunde gibt, die bei der Auswahl der Antibiotika zu beachten sind.

Therapie:

- **Säuglinge ≤12 Mo. oder komplizierte PN:**
Ampicillin i.v. 150 mg/kg/ in 3 ED + Ceftazidim 100 mg/kg/d in 3 ED
Dauer: bei Neugeborenen 10-14 Tage parenteral; bei Säuglingen 3-7 Tage (oder mindestens bis 2 Tage nach Entfieberung) parenteral, danach oral bis insgesamt 10 (-14) Tage.
- **Einfache Pyelonephritis > 12 Monate: Cefpodoxim p.o. 10 mg/kg/d in 2 ED (max 400 mg/d), ggf. initial Cefotaxim i.v. 100 mg/kg/d in 3 ED**
- **Chemoprophylaxe: Trimethoprim p.o. 1,5 mg/kg/d bis zur MCU (in 2 ED bis zum Alter von 6 Monaten, dann in 1 ED abends; Zulassung ab 6 Wochen, darunter Cefaclor 10 mg/kg/d in 2 ED; Resistenzen beachten!)**

Ergänzung Zystitis: Kein Fieber, keine Leukozytenzylinder, kein CRP, guter AZ:

Trimethoprim p.o. 6 mg/kg/d in 2 ED

11.5 Interne Leitlinie GAS-Tonsillitis

Antibiotika in der Pädiatrie und Neonatologie



Leitlinie: Streptokokken Tonsillitis

Symptome:

- Fieber, Halsschmerzen, Tonsillen geschwollen, häufig Stippchen, Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen, cervicale Lymphadenopathie

Diagnostik:

- CAVE: Abgrenzung zur viralen Tonsillitis schwierig!
- Mclsaac-Score gibt Wahrscheinlichkeit einer Gruppe A Streptokokken-Infektion (GAS) an ($\geq 4 \rightarrow \sim 50\%$ Wahrscheinlichkeit für GAS)
- ≥ 3 Punkten im Mclsaac-Score \rightarrow Kultur/ GAS-Schnelltest

Mclsaac-Score	
Symptom	Punkte
Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$	1
Kein Husten	1
Schmerzhafte zervikale Lymphknoten-Schwellung	1
Tonsillenschwellung oder -exsudat	1
Alter: 3-14 Jahre	1

- In den Wintermonaten sind ca. 25% der Kinder asymptomatische GAS-Träger; die virale Genese der Tonsillitis ist deutlich häufiger

Therapie:

- Antibiotische Therapie nur bei Nachweis oder dringendem klinischen Verdacht (Mclsaac-Score ≥ 4) auf GAS
 - \rightarrow Eine antibiotische Therapie ist daher meistens nicht notwendig
- **Symptomlinderung** durch Ibuprofen oder Paracetamol steht im Vordergrund
- **Antibiotische Therapie:**
 - o Penicillin V p.o. 100.000 IE/kg/d in 3 ED (max. 2 Mio. IE/ED) für 7 Tage
 - o Bei Penicillin-Allergie vom Soforttyp: Makrolid

11.6 Pocketcard

Antibiotika in Pädiatrie und Neonatologie

Beachte vor jeder Antibiotikaverordnung

- Diese Karte kann nur Angaben für den Regelfall machen, immer ist der Einzelfall zu beachten!
- Optimale Erregerdiagnostik vor Erstgabe
- Therapiedauer festlegen und dokumentieren
- Tägliche Evaluation von Indikation/Spezifisierung/Deeskalation

Akute Otitis media

Spontanheilung in 80% AB bei:	Amoxicillin p.o. 80mg/kg/d in 3 ED
<input type="checkbox"/> <6 Mo.	<2 J. für 10 Tage
<input type="checkbox"/> <24 Mo. + Akuter Beginn + Erguss	>2 J. für 7 Tage
<input type="checkbox"/> Starke Otalgie + Fieber >39° >24h	
<input type="checkbox"/> Risikofaktoren (Cochleaimplantat, Immunsuppression, usw.)	Klinische Kontrolle nach 48-72h

Tonsillitis

• AB bei 4/5 (McIsaac): exsudative T.; Fieber; Lymphadenopathie; kein Husten, 3-14 Jahre	Penicillin V p.o. 100.000IE/kg/d p.o. in 3ED für 7 Tage
• ≥ 3/5 Kultur und ggf. AB	Symptomatisch: Ibuprofen

Weichteil-/ Knocheninfektion

Phlegmone/ Lymphangitis	Amoxicillin/Clavulansäure* p.o. 80mg/kg/d in 2ED, ggf. Ampicillin/Sulbactam* i.v. 100-150mg/kg/d in 3ED
Osteomyelitis	Ampicillin/Sulbactam* i.v. 150mg/kg/d in 3ED, ggf. + Clindamycin i.v. 40mg/kg/d in 3ED

Peritonitis

	Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg/kg/d in 3ED
--	---

Sepsis (außer early onset Sepsis)

	Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg/kg/d in 3ED
--	---

V.a. early onset Sepsis bei Reifgeborenen

	Ampicillin i.v. 150mg/kg/d in 3ED + Gentamycin** i.v. 5mg/kg/d in 1ED
--	---



Stand: 08/2017 - Erstellung Metz/Reber/Behrends; Freigegeben: Burdach/Krüger

Antibiotika in Pädiatrie und Neonatologie

Pneumonie	
Neugeborene:	s. LL-Neugeboreneninfektion
pCAP >28Tage – 3 Monate	Cefuroxim i.v.100mg/kg/d in 3ED für 7 Tage
Nicht schwere pCAP	Amoxicillin p.o. 80mg/kg/d in 3 ED in 3ED für 5 Tage
Schwere pCAP oder	Ampicillin/Sulbactam* i.v. 150mg/kg/d in 3ED für min. 7 Tage
V.a. atypische Erreger	+ Clarithromycin p.o. 15mg/kg/d in 2ED für 10-14 Tage
Nosokomiale Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg*/kg/d in 3 ED für 7 Tage
Harnwegsinfektionen	
Pyelonephritis <12 Monate oder komplizierte Pyelonephritis	Ampicillin i.v. 150mg/kg/d in 3ED + Cefotaxim i.v.100mg/kg/d in 3ED
Einfache Pyelonephritis >12 Monate	Cefpodoxim p.o. 10mg/kg/d in 2ED (max. 400mg/d in 2ED), ggf. initial Cefotaxim i.v. 100mg/kg/d in 3ED
Chemoprophylaxe	Trimethoprim p.o. 1,5mg/kg/d in 1ED (Resistenzen beachten!)
Zystitis	Trimethoprim 6mg/kg/d in 2 ED
ZNS	
Eitrige Meningitis (> 3 Monate)	Cefotaxim i.v. 200mg/kg/d in 3ED
Meningoenzephalitis	Bereits bei Verdacht: Aciclovir i.v. 45mg/kg/d (Neonatologie: 60mg/kg/d) in 3ED + ggf. Cefotaxim i.v. 200mg/kg/d in 3ED; bzgl. atypische Erreger siehe LL Meningitis / Enzephalitis
*Dosierung bezieht sich stets auf den erstgenannten Wirkstoff **8-12h Spiegel nach 2. Gabe (Ziel <2mg/l) Alle Leitlinien auf Laufwerk R: R/KS/KinKli/Stationen/Kinderinfektiologie	

12 Danksagungen

Für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich den Herren PD Dr. med. Rieber und PD Dr. med. Christian Gille danken. Sie haben mir während der Datenerhebung und beim Schreiben stets freundlich geholfen und mir den Zugriff auf schwer erhältliche Veröffentlichungen ermöglicht.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau für die geduldige Unterstützung und das Redigieren der Dissertation.