

Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie

Die rasche und besorgniserregende Zunahme multiresistenter Infektionserreger hat – bei fehlender Entwicklung neuer Antibiotika – weltweit dazu geführt, dass der unkritische und ungezielte Einsatz von Antibiotika überdacht wird. In diesem Zusammenhang werden Programme zur rationalen Antibiotikatherapie entwickelt, die als „Antibiotic Stewardship“ (ABS) bezeichnet werden, wenn sie als eigenständiges Element in ein personelles und strukturell-organisatorisches Gesamtkonzept der Patientenversorgung eingebunden sind. Da es hierzu bisher nur wenige Initiativen und Erfahrungen in der Pädiatrie gibt, sollen im Folgenden der Begriff erläutert und die spezifischen Probleme wie auch die Notwendigkeit von ABS-Programmen in der Pädiatrie dargestellt werden. Nur durch den gezielten und zurückhaltenden Einsatz, vor allem von Breitspektrum-Antibiotika, lässt sich (in Kombination mit einer guten Praxis der Infektionsprävention und Hygiene) die Selektion und Ausbreitung resistenter Infektionserreger dauerhaft aufhalten oder sogar reduzieren. Die klinische Wirksamkeit von Antibiotika muss unbedingt erhalten bleiben.

Antibiotic Stewardship allgemein

Primäres Ziel jeder ABS-Initiative ist es, den Patienten – nach einer gezielten, der Situation angemessenen Diagnostik – die bestmögliche antimikrobielle Behandlung mit möglichst geringen unerwünschten Wirkungen anzubieten. Auf nicht indizierte Behandlungen mit Antibiotika soll primär verzichtet werden; wenn bereits begonnen, sollen sie so rasch wie möglich beendet werden. Diese Strategie soll die Patienten vor unerwünschten Wirkungen einer nicht indizierten Antibiotikatherapie schützen und sicherstellen, dass Antibiotika nur dann eingesetzt werden, wenn wahrscheinlich ist, dass sie dem Patienten nützen. Ein **ABS-Programm** erfordert die Implementierung und kontinuierliche Weiterentwicklung eines personell und strukturell-organisatorisch angemessen ausgestatteten Teams.

Dieses **ABS-Team** besteht im Kern aus einem pädiatrischen Infektiologen¹ (Leiter des Teams) und einem klinischen Pharmazeuten mit ABS-Kenntnissen. Ergänzend gehören ein Mikrobiologe sowie ein Hygienebeauftragter Arzt zum erweiterten ABS-Team. Zudem ist eine enge Zusammenarbeit mit einem EDV-Spezialisten erforderlich, da so ein Zugriff auf abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistiken und stationsspezifische Verbrauchsdaten von Antibiotika ermöglicht wird.

Das ABS Team soll die optimale Nutzung von Antibiotika in Bezug auf Indikationsstellung, Dosierung und Dauer der Behandlung gewährleisten:

Kernstrategien, um dies zu erreichen sind

- Die **Restriktion** bestimmter „Reserve-Antibiotika“ (z. B. Piperacillin-Tazobactam, Vancomycin, Teico-

planin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem, Linezolid u. a. m.) und die Freigabe dieser Substanzen erst nach Rücksprache mit einem Mitarbeiter des ABS-Teams. Diese Methode ist im Hinblick auf den Verbrauch der gelisteten Substanzen sehr effektiv; sie erfordert jedoch einen permanent erreichbaren infektiologischen Rufdienst und die Bereitschaft seitens der patientennah tätigen ärztlichen Kollegen, diesen Dienst im Sinne einer echten Team-Arbeit positiv zu bewerten und offen anzunehmen. Hier ist in der deutschen Kliniklandschaft sicherlich noch ein gradueller Sinneswandel erforderlich, um den Synergismus von Spezialist und Generalist im vollen Umfang wertzuschätzen.

- Das sogenannte **prospektive Audit** und **Feedback**, das nach Verordnung von Antibiotika einsetzt, wenn die ersten Daten aus der Mikrobiologie (Virologie usw.) und zum klinischen Verlauf vorliegen. Ein guter Zeitpunkt für dieses Verfahren liegt 48-72 Stunden nach Beginn der Infektion (des Infektionsverdachts). Als Teil des Behandlungsteams diskutiert ein Mitarbeiter des ABS-Teams mit den am Patienten tätigen Kollegen die klinische Situation, alle vorliegenden Befunde und die bestmögliche Behandlungsstrategie. Dieser direkte Austausch ist gleichzeitig ein wichtiges Instrument für die fallbezogene Weiterbildung der Kliniker.

Infektiologische Visiten am Krankenbett (regelmäßig oder auf Anfrage) können weitere gezielte Interventionen **fördern**, wie z. B. eine **Deeskalation** initial breit wirksamer kalkulierter Therapieregime, die Optimierung der Dosis und des Verabreichungsschemas, eine geeignete Monotherapie statt unnötige Kombinations-



Dr. Ulrich von Both¹

Prof. Dr. Arne Simon²

Priv.-Doz. Dr. Markus Hufnagel³

Prof. Dr. Johannes Hübner¹

¹ Abteilung Pädiatrische Infektiologie, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, LMU, München

² Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Saar

³ Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

1 Bei Berufsbezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint

therapien, eine **frühe orale Sequenztherapie**, die Reduktion der Gesamttherapiedauer, die Fraktionierung extrem teurer Medikamente u.a.m.. All dies soll zu einer Verbesserung der antibiotischen Behandlung der Patienten beitragen.

Eine regelmäßige **Mitarbeiterschulung**, die Erstellung von lokal adaptierten, Evidenz-basierten **Standardarbeitsanweisungen** zur Diagnostik und Therapie der häufigsten Infektionen oder ggf. auch **computer-gestützte Verordnungsprogramme** stellen weitere wichtige, durch das ABS-Team initiierte und begleitete Maßnahmen dar. Tabelle 1 gibt einen allgemeinen Überblick über die Kernmaßnahmen sowie komplexeren Maßnahmen von ABS.

Die Implementierung eines solchen Programms zur nachhaltigen Veränderung der **ärztlichen** Verschreibungspraxis setzt ein klares Mandat der Klinikleitung, eindeutig formulierte erreichbare Ziele, sowie entsprechende personelle Ressourcen voraus. Dabei sind ABS-Programme immer spezifisch für eine lokale Situation und müssen für das Vorgehen an anderen Institutionen angepasst werden. Das Vorgehen in speziellen Situationen kann also von Institution zu Institution verschieden sein. Ein wichtiges langfristiges Ziel des ABS ist die **Reduktion** des Selektionsdrucks für Infektionserreger mit speziellen **Resistenzen** und **Multiresistenzen**. Häufig ergeben sich aus einem gut aufgestellten ABS-Programm zusätzlich **finanzielle Einsparungen für die Klinik**. Ungefähr 20% des klinischen Medikamentenbudgets in Kliniken werden für Antibiotika aufgewandt, wobei nach Aussage mehrerer Studien ca. die Hälfte aller Antibiotikaverordnungen nicht medizinisch indiziert ist. Die Einführung von ABS-Programmen führt auch an Kinderkliniken zu erheblichen Kosteneinsparungen. Diese gesundheitsökonomischen Vorteile sind nicht Primärziel eines ABS, aber entscheidend im Dialog mit der Krankenhausadministration.

Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie

Verglichen mit anderen Altersgruppen erhalten Kinder, vor allem im ambulanten Bereich häufiger Antibiotika als Erwachsene. Dies konnte auch in den folgenden beiden deutschen Studien dokumentiert werden. So zeigte zum Beispiel die Bertelsmann-Studie „Antibiotika-Verordnungen bei Kindern“ aus dem Jahr 2009, dass 38% aller Kinder bis zum Alter von 18 Jahren pro Jahr mindestens einmal ein Antibiotikum erhielten; innerhalb der Gruppe der Kinder zwischen 3 und 6 Jahren sind dies sogar 51%. Ähnliche Verordnungsraten² wurden von Koller und Kollegen für 2010 bei Kindern zwischen 0 und 17 Jahren berichtet, wobei der größte Anteil der Verordnungen auf Kinder zwischen 0 und 2 Jahre (Verordnungsrate 47%) sowie auf Kinder zwischen 2 und 6 Jahren (50%) fielen (Koller et al., *Infection*, 2013). Insgesamt erhielten in dieser Studie

36% aller Kinder zwischen 0 und 17 Jahren mindestens ein Antibiotikum (in 2010). Zudem gab es gravierende Unterschiede zwischen den 412 untersuchten Regionen mit Verordnungsraten zwischen 19% und 53%.

Bei hospitalisierten Kindern in Deutschland hat nach einer Punktprävalenzhebung an 23 deutschen Kinderkliniken im Jahr 2012 jedes dritte Kind am Tag der Erhebung ein Antibiotikum erhalten; 22% der Neugeborenen wurden mit einem Antibiotikum behandelt.

Wegen des **häufigen Antibiotikaeinsatzes** bei Kindern und des nachweislich direkten Zusammenhangs zwischen Antibiotikagaben und **Resistenzentwicklung**, ist die Etablierung von **Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen** in der **Pädiatrie**, sowohl an den Kliniken als auch im ambulanten Bereich von besonderer Bedeutung. Infektionen in der Pädiatrie, deren Diagnostik, Therapie und Prävention unterscheiden sich oft erheblich von vergleichbaren Fragestellungen in der Behandlung erwachsener Patienten. Darüber hinaus sind bestimmte Kernbereiche des ABS, wie z. B. die **optimale Dosierung** und **Verabreichung**, in der Pädiatrie nicht mit der Situation bei Erwachsenen vergleichbar, wo häufig „eine Ampulle“ der Standarddosis für Erwachsene entspricht. Auch das **Erregerspektrum** und **Resistenz-Profil** der wichtigsten Infektionen in der Neonatologie und Pädiatrie unterscheidet sich von dem erwachsener Patientenpopulationen. Im Falle von Infektionen mit multiresistenten Erregern müssen bestimmte Reserveantibiotika in der Pädiatrie **„off-label“** eingesetzt werden und erfordern daher **spezielle Dosierungsrichtlinien**, die nicht über die Fachinformation zugänglich sind. Außerdem gibt es im Rahmen der kinderärztlichen Tätigkeit bestimmte **spezielle pädiatrische Patientenkollektive**, die sehr ABS-relevant sind, mit deren Besonderheiten internistische Infektiologen jedoch naturgemäß wenig vertraut sind (z. B. Kinder mit zystischer Fibrose, Früh- und Neugeborene, Kinder mit angeborenen Syndromen, schwerst-mehrfach behinderte Kinder, Kinder mit Pädiatrie-spezifischen Krebskrankungen und angeborenen Immundefekten).

Im Gegensatz zu den USA und vielen anderen europäischen Ländern gibt es in Deutschland einen **Mangel an qualifizierten pädiatrischen Infektiologen**, zum Beispiel an Pädiatern mit der Zusatzbezeichnung Infektiologie (einjährige Weiterbildung nach den Vorgaben der Ärztekammern) oder noch besser mit einer Zusatzqualifikation nach dem zweijährigen Curriculum der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), die bisher nur an einigen wenigen deutschen Kinderkliniken erworben werden kann. Wir können uns aufgrund der Dringlichkeit des Problems im Interesse der uns anvertrauten Patienten nicht zurücklehnen und abwarten, bis endlich eine eigene zweijährige Fachweiterbildung für (pädiatrische) Infektiologie von der Bundesärztekammer akzeptiert ist und in 5-10 Jahren vielleicht deutlich mehr pädiatrische Infektiologen verfügbar sind. Vielmehr geht es darum, mit Hilfe der DGPI und anderer pädiatrischer Fachgesellschaften

2 Anteil der Kinder mit mindestens einer Antibiotikaverordnung (ATC Code J01)

Maßnahme	Erklärung	Kommentar
Kernmaßnahmen		
Restriktion und Freigabe vor Antibiotika-Verordnung	Diskussion, Beratung und Freigabe von in einer speziellen Liste aufgeführten Reservestoffen vor Einleitung der Therapie durch den Infektiologen.	Erfordert einen unmittelbar erreichbaren infektiologischen Rufdienst, der zudem vollen Zugriff auf alle klinischen Daten des Patienten benötigt. Greift deutlich in die Autonomie der behandelnden Ärzte ein (wird weniger gut akzeptiert).
Prospektives Audit mit Feedback nach Antibiotika-Verordnung (v.a. im Rahmen regelmäßiger infektiologischer Visiten)	Diskussion und Beratung nach Beginn der antimikrobiellen Therapie - Information z.B. durch die Apotheke nach Abgabe eines Reserveantibiotikums Reevaluation des Verlaufs nach 48-72 Stunden.	Verhindert nicht den häufigen empirischen Einsatz von Reserveantibiotika. Bei Reevaluation liegen sowohl klinische Verlaufsdaten, als auch die Ergebnisse der initialen Diagnostik vor. Wird in der Regel gut akzeptiert, Indirekter Schulungseffekt, häufiger Deeskalation und sinnvolle Begrenzung der Therapiedauer.
Komplementäre Maßnahmen		
Deeskalationsstrategien (v. a. im Rahmen regelmäßiger infektiologischer Visiten)	Erkennung eines „Bug-Drug-Mismatches“, Umstellung auf Antibiotika mit schmalere Wirkungsspektrum nach Antibiogramm des Erregers, Therapieevaluation bei fehlendem Erregernachweis.	Aus klinischer Sicht ein ganz entscheidender Punkt. Im Zweifelsfall (bei begründetem Infektionsverdacht) darf eine empirische Therapie sehr zeitnah begonnen werden, im Verlauf muss sie aber kritisch hinterfragt werden.
Frühe orale Sequenztherapie (v. a. im Rahmen regelmäßiger infektiologischer Visiten)	Frühzeitige Oralisierung auf Substanzen mit guter oraler Bioverfügbarkeit (je nach Erreger Ampicillin i.v. → Amoxicillin p.o., Cefuroxim i.v. → Amoxicillin-Clavulansäure p.o., Clindamycin p.o. bei S. aureus).	Bei den meisten pädiatrischen Infektionen gibt es keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen einer oralen und einer parenteralen Therapie, wenn die akute Phase der Infektion überstanden ist und das Kind wieder ausreichend essen und trinken kann. Ermöglicht vor allem eine frühzeitigere Entlassung.
Mitarbeiterschulungen	Vorlesungen, interne Konferenzen, Seminare und Fallbesprechungen, Zugriff auf Fachliteratur (z. B. auf das DGPI Handbuch), fallbezogene Diskussion bei der infektiologischen Visite.	Am besten geeignet sind konkrete, fallbezogene interaktive Diskussionen in kleinen Gruppen mit aktiver Beteiligung und der Möglichkeit zum offenen Meinungs- und Erfahrungsaustausch.
Standardarbeitsanweisungen (interne Leitlinien, siehe z. B. Abb. 1)	Erstellung von internen lokal adaptierten Therapie-Leitlinien, die das lokale Erregerspektrum und die lokale Resistenzsituation reflektieren und die mit allen relevanten Anwendergruppen interdisziplinär abgestimmt (konsentiert) sind.	Interne Leitlinien werden besser akzeptiert, wenn die Anwender von Anfang an bei der Entwicklung beteiligt sind und in der Leitlinie einen klinischen Vorteil erkennen. Praktische Hindernisse der Implementierung müssen mit den Anwendern schon in der Entwicklungsphase besprochen werden. Rückmeldungen zur Anwendung sind unbedingt erwünscht und erfordern ggf. eine erneute Anpassung.
Computer-gestützte Verordnungsprogramme	Antibiotika werden in der elektronischen Akte des Patienten verordnet, die Dosis kann (bei Eingabe von Körpergewicht und Lebensalter) im Hintergrund überprüft und ggf. an die Organfunktion angepasst werden (Warnhinweis). Es können therapeutische Algorithmen in Abhängigkeit von der Diagnose hinterlegt werden (z. B. Oralisierung des Antibiotikums bei ambulant erworbener Pneumonie nach 48h). Ein ‚Bug-Drug-Mismatch‘ kann vom Computer angezeigt werden. Automatische ‚Stop Order‘ erfordert eine Bestätigung der Indikation nach 72h (z.B. für Vancomycin).	Technisch aufwendig (erfordert Investition in geeignete Programme und in IT-Personal), aber auf lange Sicht unter Umständen sehr hilfreich. Ermöglicht ggf. auch eine auf den Fall oder auf bestimmte ICD10 bezogene Analyse des Antibiotikaeinsatzes (-verbrauchs). Erhöht die Patientensicherheit.

Tab. 1

möglichst zeitnah die gezielte Weiterbildung von klinischen und niedergelassenen Kollegen auf diesem Teilgebiet der Infektiologie (Antibiotic Stewardship) vorzubringen. Parallel dazu müssen ggf. andere kurzfristige **Lösungen gefunden werden. So wäre zum Beispiel ein Modell denkbar, in dem der hygienebeauftragte Arzt einer Kinderklinik nach entsprechenden Kursen durch die DGPI das ABS-Team leiten könnte.** Denn mit dem notwendigen grundlegenden Handwerkszeug (Wissen und Können) ausgestattet, kann sich jeder Kinderarzt in seinem unmittelbaren Arbeitsumfeld für den rationalen, restriktiven und gezielten Einsatz von Antibiotika einsetzen.

Zwei praktische Beispiele

Standardarbeitsanweisungen wie oben aufgeführt sind ein Instrument, um für Diagnostik und Therapie einzelner Infektionskrankheiten (z. B. Vorgehen bei Tuberkulose) bzw. klinischer Symptom-Komplexe (z. B. Vorgehen bei Fieber in Neutropenie) ein evidenzbasiertes Vorgehen festzulegen. Ein weiterer Weg ist die Standardisierung der empirischen antibiotischen Therapie für die Akutversorgung der Patienten im Dienst. Eine solche Leitlinie in Kitteltaschenformat, wie zum Beispiel die in der Dr. von Hauner'schen Kinderklinik seit Mitte

2015 eingeführte AntibiotikaKARTE (siehe Abbildung 1), erlaubt es, die Verschreibungspraxis der Assistenzärzte gezielt zu leiten. Auch die Dosierungsempfehlungen sind mittels dieser einfachen Maßnahme effektiv zu kommunizieren. Die AntibiotikaKARTE wurde von allen klinisch tätigen Ärzten äußerst positiv angenommen. Zudem wird die Sichtbarkeit der Infektiologie und des ABS-Teams in der Klinik gestärkt. Ganz entscheidend ist jedoch, dass durch diese einfache Maßnahme das vielfach sehr uneinheitliche Verordnen von Antibiotika, sowohl im Hinblick auf die Wahl des Antibiotikums als auch die Dosierung, strukturiert und der lokalen mikrobiologisch epidemiologischen Situation angepasst werden kann. Daher ist die beispielhaft in Abb. 1 dargestellte AntibiotikaKARTE der Dr. von Hauner'schen Kinderklinik auch ganz ausschließlich für diese Klinik gültig und hat in keiner Weise Allgemeingültigkeit. Sie soll an dieser Stelle lediglich als Beispiel einer lokalen Leitlinie für die initiale empirische antibiotische Therapie dienen.

Jede Entscheidung des ABS-Teams sollte, wenn immer möglich, auf der Grundlage eines evidenzbasierten Vorgehens beruhen. Um zu illustrieren, wie man sich einem speziellen ABS-relevanten Problem annehmen kann, soll abschließend das Beispiel der ambulant erworbenen Pneumonie dienen (siehe Text-Box).

KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

AntibiotikaKARTE®
DR. VON HAUNER'SCHES KINDERSPITAL

Bei jedem Antibiotika-Einsatz gilt:

Ist wirklich ein Antibiotikum nötig?
Bestehen Allergien?
Immer **VORHER** mikrobiologische Diagnostik abnehmen!
Tägliche Evaluation der Therapie im Hinblick auf mögliches!

- Absetzen
- Eskalation/Deeskalation
- korrekte Dosierung
- Oralisierung
- Festlegung der Therapiedauer

Infektion	Empirische Antibiotika-Therapie (Dosierung pro Tag)
Fieber ohne klaren Fokus	
< 3 Monate	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg PLUS Cefotaxim iv 3 x 50 mg/kg
> 3 Monate	Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g)
Fieber in Neutropenie	
	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED) bei V.a. MRSA oder ZVK-Infektion PLUS Vancomycin ³ iv 3 x 20 mg/kg (max. 650 mg/ED)
Septischer Schock	
	Meropenem iv 3 x 20 mg/kg (max. 1 g/ED)
ZNS	
Meningo-Enzephalitis	Aciclovir iv <1 a: 3 x 20 mg/kg, >1 a: 3 x 10 mg/kg (max. 850 mg/ED); PLUS >1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g)
Meningitis < 3 Monate	Ampicillin iv 3 x 100 mg/kg, >1 Mo.: 4 x 100 mg/kg PLUS Cefotaxim iv 4 x 50 mg/kg
Meningitis > 3 Monate	Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g)
Pneumonie	
Neugeborenes	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg; PLUS Cefotaxim iv 3 x 50 mg/kg
ambulant erworben 4 Wochen–6 Monate	Cefuroxim iv 3 x 40 mg/kg
ambulant erworben > 6 Monate	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED) oder Amoxicillin po 3 x 30 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
atypisch	Clarithromycin po 2 x 7,5 mg/kg (max. 500 mg/ED)
nosokomial	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)
Multiresistente Erreger	
anamnestisch ESBL	Meropenem iv 3 x 20 mg/kg (max. 1 g/ED)
anamnestisch MRSA	Vancomycin ³ iv 3 x 20 mg/kg (max. 650 mg/ED) als Bestandteil der Therapie

HNO	
Tonsillitis/Pharyngitis	Antibiotikum nicht 1. Wahl wenn 3 aus 4: exsudativ, Fieber, schmerzhafte zervikale Lymphadenopathie, kein Husten. Dann: Streptokokken-Schnelltest, NUR bei Streptokokken A-Nachweis: Penicillin V po 3 x 30.000 IE/kg (max. 2 Mio. IE/ED) für 7d
Epiglottitis/Tracheitis	>1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 50 mg/kg (max. 4 g)
akute Otitis media/akute Sinusitis	Antibiotikum nicht 1. Wahl! Einsatz kritisch hinterfragen, da meist virale Ursache und Heilung spontan. Ohne Risikofaktoren: Analgese, abschwellende NT. Reevaluation nach 24–48 h, bei Persistenz/AZ-Verschlechterung: Amoxicillin po 3 x 30 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
maligne Otitis externa	Ceftazidim iv 3 x 50 mg/kg (max. 1,5 g/ED) PLUS Ciprofloxacin iv 2 x 15 mg/kg (max. 750 mg/ED)
Harnwegsinfektion	
Zystitis	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
kompl. Pyelonephritis	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)
GI-Trakt	
Peritonitis	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)
Knochen/Haut/Weichteil/Auge	
Osteomyelitis/sept. Arthritis	Cefuroxim iv 3 x 50 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
Lymphadenitis	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Cellulitis/Impetigo	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Cellulitis schwerwiegend (mit Fieber/schnellem Progress)	Ampicillin-Sulbactam ⁴ iv 3 x 50 mg/kg (max. 4 g/ED) PLUS Flucloxacillin iv 4 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED) (bei Penicillin-Allergie, >1 Mo.: Clindamycin iv 4 x 10 mg/kg)
Lidphlegmone	Ampicillin-Sulbactam ⁴ iv 3 x 50 mg/kg (max. 4 g/ED) oder Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Periorbitalphlegmone	>1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g) PLUS Flucloxacillin iv 4 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED)
Bisse (Tier/Mensch)	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED) Notwendigkeit einer Tollwut- und Tetanusprophylaxe prüfen!

¹ Ceftriaxon nicht zusammen mit parenteraler Ernährung (TPN)/Calcium-haltigen iv-Lösungen verabreichen; kein Einsatz bei erhöhtem Bilirubin-Spiegel
² Dosierungsempfehlung bezogen auf Piperacillin-Anteil
³ Blutspiegel durch Therapeutisches Drug Monitoring überwachen;
⁴ Dosierungsempfehlung bezogen auf Gesamtmenge Ampicillin-Sulbactam

Verantwortliche: Team der pädiatrischen Infektiologie:
 Prof. J. Hübner (70-1434), Dr. U. von Both (70-9026), K. Kreitmeyer (Apothek),
 Diensthandy Infektiologie: 0152-54849422

Unterstützt durch die ACK Bayern
Stand: 12.2015

Abb. 1

ABS bei ambulant erworbener Pneumonie – ein Beispiel

Im Jahre 2011 wurden Empfehlungen der US-amerikanischen und der britischen Fachgesellschaften zur Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern publiziert. In Deutschland gibt es hierzu bisher die Empfehlung in einem speziellen Kapitel des Handbuchs „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“; zudem steht eine AWMF-Leitlinie zum Thema kurz vor der Fertigstellung. In der klinischen Praxis gibt es erhebliche Unterschiede hinsichtlich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens. Damit ist auch ein sehr unterschiedlicher Bedarf an Ressourcen verbunden.

Nach den Ergebnissen eines aktuellen Survey gaben nur 60% der Teilnehmer an, dass in ihrer Einrichtung eine schriftlich festgelegte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie vorliege (Spyridis et al. 2015). Die häufigsten Erreger der bakteriellen Pneumonie sind nach wie vor Pneumokokken, von diesen ist in Deutschland nur ein sehr geringer Anteil Penicillin-resistent. In vielen Fällen haben deshalb die bei gesunden Kindern ohne schwerwiegende Grunderkrankung zur empirischen Therapie eingesetzten Antibiotika ein zu breites Wirkspektrum.

Wenig problematisch ist die Verdachtsdiagnose bei einem Kind mit dem klassischen Bild einer Lobärpneumonie mit plötzlich einsetzendem Fieber > 39°C, reduziertem Allgemeinzustand, Tachypnoe mit oder ohne atemabhängigen Schmerzen, Husten, pneumonischen Rasselgeräuschen mit oder ohne Konsolidierung (vermindertes Atemgeräusch, hyposonore Perkussion), im Labor Leukozytose mit Linksverschiebung, CRP > 100 mg/L, im Röntgenbild umschriebenes Segment- oder Lobärinfiltrat (mit oder ohne Pleuraerguss). In vielen Fällen ist jedoch eine solche Unterscheidung von bakteriellen Pneumonien hinsichtlich der Ursachen (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella catarrhalis*, viralen Infektionen wie RSV, humanes Metapneumovirus und andere, Infek-

tionen durch atypische Pneumonieerreger wie *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) ohne eine gezielte Erregerdiagnostik nicht möglich. Wann ist also eine Therapie mit einem Makrolidantibiotikum erforderlich? Gibt es lokale Hinweise auf eine Zunahme der Makrolidresistenz bei Mykoplasmen? Was ist überhaupt von einer Therapie mit Makroliden zu erwarten? (Spuesens et al. 2014). Kontrovers diskutiert wird auch die Therapiedauer (z. B. 7 vs. 10 Tage), wobei eine vor kurzem publizierte randomisierte Studie darauf hinweist, dass in unkomplizierten Fällen 5 volle Behandlungstage ausreichen (Greenberg et al. 2014).

Insofern gibt es eine Reihe von Fragen, die ein interdisziplinäres Team aus Pädiatern, Infektiologen, Mikrobiologen und Virologen zu bearbeiten hat, wenn es eine interne Leitlinie zur stationären Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie entwickelt:

- 1) Was sind die klinischen Kriterien (inklusive Pulsoxymetrie) für eine stationäre Einweisung?
- 2) Labordiagnostik (z. B. Blutbild und Differenzialblutbild, C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT), Blutsenkung mit Test auf Kälteagglutinine, Blutgasanalyse)?
- 3) Welche mikrobiologische Diagnostik soll aus welchen Materialien durchgeführt werden (wann benötigen die Kinder eine Blutkultur, welche Kinder sollen auf virale Erreger von Atemwegsinfektionen untersucht werden, bei welchen Kindern ist eine Diagnostik auf atypische Pneumonie-Erreger sinnvoll)?
- 4) Röntgendiagnostik (in der Regel eine Ebene, keine Kontrollaufnahmen, insbesondere nicht nach Ausheilung bei ansonsten gesunden Kindern)?
- 5) Empirische Therapie der ersten Wahl (in der Regel Ampicillin oder Ampicillin-Sulbactam)?
- 6) Wann sollen Makrolide oder Fluorchinolone eingesetzt werden?
- 7) Welche Zeitspanne bis zur ersten Antibiotikagabe (time to antibiotics) wird angestrebt?

8) Supportive Therapie (Flüssigkeit, Inhalationen, Schmerzmittel bei atemabhängigen Schmerzen)?

9) Kritische Kontrollpunkte im Verlauf (Ansprechen nach 48h, Umsetzen auf ein orales Antibiotikum, erweiterte Diagnostik bei klinischen und sonographischen Hinweisen auf ein Pleuraempyem)?

10) Dauer der intravenösen / der oralen Therapie?

11) Wann kann das Kind wieder entlassen werden und welche Mindestverweildauer wird angestrebt?

Auch *Staphylococcus aureus* kommt als Pneumonie-Erreger in Frage, oft geht dabei eine Virusinfektion voraus (z. B. eine Influenza). Diese Patienten sind schwer krank und zeigen im Röntgenbild fokale Entzündungsherde, die im fortgeschrittenen Stadium als Abszesse (Rundherde, Nekrosen, Kavernen) imponieren. Solche Kinder sollen eine hoch dosierte intravenöse Kombinationstherapie aus Flucloxacillin und Rifampicin (oder Fosfomycin) erhalten.

Eine besondere Behandlungssituation ergibt sich außerdem bei Patienten mit einem parapneumonischen Pleuraempyem, das in ca. 80 % aller Fälle durch Pneumokokken verursacht wird (häufig Serotyp 1) (Blaschke et al. 2013). Zu dieser Komplikation, deren Häufigkeit in den letzten Jahren zuzunehmen scheint, sind sehr gute Übersichtsarbeiten und eine Leitlinie der British Thoracic Society publiziert worden, auf die an dieser Stelle nur verwiesen werden kann (Balfour-Lynn et al. 2005, Grisaru-Soen et al. 2013, Paraskakis et al. 2012, Proesmans und De Boeck 2009, Proesmans et al. 2014). Für Kinder mit parapneumonischem Pleuraempyem sollte es einen eigenen Behandlungsalgorithmus geben, in dem sowohl konservative (Antibiotika, wiederholte Einzelpunktionen vs. Pigtaildrainage, Urokinase-Instillation) als auch die – viel seltener erforderlichen – operativen Interventionen (Video-assistierte Thorakoskopie, Minithorakotomie) dargestellt und gewichtet werden.

In den letzten Jahren konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass die Qualität der Versorgung auch in Bezug auf einen angemessenen Einsatz von Antibiotika bei Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie signifikant durch die Implementierung einer internen Leitlinie verbessert werden kann (Ambroggio

et al. 2013, Newland et al. 2012, Newman et al. 2012, Smith et al. 2012). Leitlinien von Fachgesellschaften können nur zum Patienten durchdringen, wenn sie von den verantwortlichen Ärztinnen und Ärzten vor Ort anhand einer verbindlichen internen Behandlungsanweisung umgesetzt werden. Wer eine interne Leitlinie

implementiert hat, kann prospektiv überprüfen, ob sie umgesetzt wird und daraus wichtige Hinweise auf Hindernisse der Implementierung in der Praxis gewinnen (Sandora et al. 2009). All dies dient dem wichtigsten Ziel des ABS: die Patienten sollen die bestmögliche Therapie ihrer Infektion erhalten.

Literatur beim Verfasser

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dr. Ulrich von Both

Abteilung Pädiatrische Infektiologie

Dr. von Hauner'sches Kinderspital, KUM

Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU)

Lindwurmstr. 4

80337 München

Tel.: 089-4400-52811

E-Mail: ulrich.von.both@med.uni-muenchen.de

Literatur:

- Ambroggio L, Thomson J, Murtagh Kurowski E, Courter J, Statile A, Graham C, Sheehan B, Iyer S, Shah SS, White CM. Quality improvement methods increase appropriate antibiotic prescribing for childhood pneumonia. *Pediatrics* 2013; 131: e1623-1631
- Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, Spencer D, Thomson AH, Urquhart D. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1: i1-21
- Blaschke AJ, Byington CL, Ampofo K, Pavia AT, Heyrend C, Rankin SC, McGowan KL, Harris MC, Shah SS. Species-specific PCR improves detection of bacterial pathogens in parapneumonic empyema compared with 16S PCR and culture. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 302-303
- Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 136-142
- Grisaru-Soen G, Eisenstadt M, Paret G, Schwartz D, Keller N, Nagar H, Reif S. Pediatric parapneumonic empyema: risk factors, clinical characteristics, microbiology, and management. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 425-429
- Newland J, Stach L, De Lurgio S, Hedican E, Yu D, Herigon J, Prasad P, Jackson M, Myers A, Zaoutis T. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2012; 1: 179-186
- Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, Williams AR, Newland JG. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2012; 129: e597-604
- Paraskakis E, Vergadi E, Chatzimichael A, Bouros D. Current evidence for the management of paediatric parapneumonic effusions. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1179-1192
- Proesmans M, De Boeck K. Clinical practice: treatment of childhood empyema. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 639-645
- Proesmans M, Gijsens B, Van de Wijdeven P, De Caluwe H, Verhaegen J, Lagrou K, Van Even E, Vermeulen F, De Boeck K. Clinical outcome of parapneumonic empyema in children treated according to a standardized medical treatment. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1339-1345
- Sandora TJ, Desai R, Miko BA, Harper MB. Assessing quality indicators for pediatric community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual* 2009; 24: 419-427
- Smith MJ, Kong M, Cambon A, Woods CR. Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2012; 129: e1326-1333
- Spuesens EB, Meyer Sauteur PM, Vink C, van Rossum AM. *Mycoplasma pneumoniae* infections--does treatment help? *J Infect* 2014; 69 Suppl 1: S42-46
- Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, Bielicki J, Drapier N, Zaoutis T, Tsolia M, Sharland M. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child* 2015

wird nicht veröffentlicht.