

Komplizierte bakterielle Infektionen in der Pädiatrie

Autoren:

Prof. Dr. med. Andreas Müller

Uniklinik Bonn, Leiter Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Interessenkonflikte:

Vortragshonorar: Chiesi, Lyomark, Pfizer, Getinge

Beraterhonorar: Xenios, Cyto Sorbents

Dr. rer. nat. Kora Huber

Mikrobiologin

Consultant Infektiologie, Medizinjournalistin

Berater/Vortragshonorare /Medical Writing:

Correvio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Shionogi, Astra Zeneca, Basilea

Einleitung:

Besonderheiten der Antibiotika-Therapie in der Pädiatrie

Die Therapie schwerer Infektionen bei Kindern stellt für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar. Im Gegensatz zur Therapie bei erwachsenen Patienten stehen dem Pädiater weniger Substanzen zur Verfügung, da ein großer Teil der Antibiotika nicht für Kinder zugelassen oder sogar kontraindiziert ist. Dies gilt sowohl für die orale als auch für die parenterale Behandlung schwerer Infektionskrankheiten in der Klinik und in der Ambulanz. Zu den empfohlenen parenteralen Antibiotika gehören vor allem Breitspektrum-Penicilline (plus Beta-Laktamase-Inhibitor), Cephalosporine, Carbapeneme und Aminoglykoside. Die Weiterentwicklung und Verfügbarkeit innovativer Antibiotika für pädiatrische Patienten ist essenziell. Problematisch ist, dass es nur wenige neue Antibiotika für Kinder gibt (<https://gardp.org/programme/childrens-antibiotics/> Folgiori et al. 2017). Grundsätzlich gilt, dass für neue Antibiotika, neue Indikationen, neue Dosierungsformen und neue Darreichungsformen die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für alle relevanten pädiatrischen Subpopulationen untersucht werden muss. Hierbei müssen die Studien nicht zwingend bei allen pädiatrischen Altersgruppen durchgeführt werden, sofern die Ergebnisse von einer Altersgruppe entsprechend auf andere Altersgruppen extrapoliert werden können (PREA Pediatric Research Equity Act, FDA, 2003). Im Rahmen des Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) werden dringend benötigte Behandlungsoptionen für Infektionen durch die nach WHO-Definition kritischsten antibiotikaresistenten Bakterien gefördert. Die hier initiierten Programme sollen in erster Linie Menschen zugutekommen, die ein besonderes Risiko für Infektionen durch resistente Erreger haben (https://gardp.org/uploads/2019/10/GARDP_Factsheet_NNS_May19.pdf).

PK/PD Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten:

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“

Ausschlaggebend für eine effiziente Antibiotikatherapie bei pädiatrischen Patienten ist die richtige Dosierung unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (PK/PD) Gegebenheiten. Hierbei muss stets berücksichtigt werden, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind, sondern sich von diesen in vielen Parametern unterscheiden, die bei einer adäquaten Dosierung zu berücksichtigen sind:

- Die Körperoberfläche bezogen auf das Körpergewicht ist größer und somit anders als bei Erwachsenen
- Die Säureproduktion im Magen ist bei Neugeborenen niedriger
- Die Nierenfunktion ist bei Kindern altersabhängig unterschiedlich, somit kann die renale Elimination von bestimmten Antibiotika in den ersten Lebenswochen verlangsamt sein (Gwee et al. 2015)
- Die Verteilung von Körperwasser und Fetten ist altersabhängig unterschiedlich

Dosierung von Antiinfektiva bei Kindern

In den meisten systematischen Untersuchungen zu Medikationsfehlern in der Pädiatrie werden Antibiotika/Antiinfektiva als Hochrisikoarzneimittel aufgeführt (Franke et al. 2009; Maaskant et al. 2013; Glanzmann et al. 2015; Hübner DGPI 2018, LEITLINIE I AWMF-Registernummer 048/15). Bedingt ist dies in erster Linie durch ihren sehr häufigen Einsatz auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen (Versporten et al. 2013; Schuster et al. 2014; Hübner 2018), der Notwendigkeit einer patientenindividuellen Umrechnung der Dosis in mg/kg (oder in mg/m² KOF) und des Toxizitätspotentials (z. B. Oto- und Nephrotoxizität) bestimmter Antibiotika mit schmaler therapeutischer Breite (Bitner-Glindzic et al. 2007; Elyasi et al. 2012; Mingeot-Leclercq 1999; Van Driest 2015). Der häufigste Medikationsfehler (61 %) betrifft nach einer Untersuchung bei pädiatrischen Klinikpatienten die Antibiotikadosierung. Hierbei wurde fast die Hälfte (48 %) der Dosierungsfehler als klinisch bedeutsam eingestuft (Di Pentima 2011). In einer anderen Auswertung betrafen 15 % aller Verordnungsfehler auf einer Kinderintensivstation die Antibiotikadosis (Glanzmann et al. 2015; Simon et al. 2016). Antibiotic-Stewardship-Programme (ABS) und Initiativen zur Vermeidung von Medikationsfehlern in der Pädiatrie (Vieraugenprinzip) sollen durch die zeitnahe Überprüfung nicht nur der korrekten Indikation, sondern auch der korrekten Dosierung, der bestmöglichen Verabreichungsform, des bestmöglichen Dosierungsintervalls und durch die Sicherstellung eines ggf. indizierten Drug Monitorings dabei unterstützen, die Antibiotikatherapie bei Kindern zu verbessern.

ABS-Programme in der Pädiatrie

Die Umsetzung aktueller ABS-Programme in der Pädiatrie soll die bestmögliche Diagnostik und Therapie von Infektionen gewährleisten (Simon et al. 2016). Dabei soll die leitlinienkonforme und restriktive Indikationsstellung für Antibiotika sowie die Begrenzung der Behandlungsdauer Patienten vor den unerwünschten Ereignissen einer zu breiten, nicht indizierten oder zu lange durchgeführten antibiotischen Behandlung schützen (Hübner, DGPI S2k Leitlinie ABS Kinder). Die Standardisierung der empirischen antibiotischen Therapie für die Akutversorgung der Patienten (klinikerinterne Vorgaben, idealerweise in Kitteltaschenformat) erleichtert die adäquate Antibiotikawahl und ermöglicht eine effektive Weitergabe und Sicherstellung der Dosierungsempfehlungen (möglichst eindeutig, z. B. 100 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben, nicht 50–120 mg/kg/Tag in 2–4 Einzelgaben) (Kreitmeyr, K. et al. 2017; Hübner, DGPI 2018). Eine Dosisindividualisierung wird durch therapeutisches Drug Monitoring (TDM) für bestimmte Antibiotika (z. B. Aminoglycoside, Vancomycin) möglich.

Häufige komplizierte Klinikinfektionen bei pädiatrischen Patienten: Epidemiologie, Erreger und Resistenzen

Weltweit sind Infektionskrankheiten wie Pneumonie und Sepsis die Hauptursache für Tod und Behinderung bei Kindern unter fünf Jahren. Sie sind für mehr als 3 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death>). Die Situation verschlimmert sich durch Infektionen mit antibiotikaresistenten bakteriellen Erregern, da diese die ohnehin begrenzte Anzahl von Therapieoptionen für Kinder und Säuglinge dramatisch reduziert. Mehr als 214.000 Säuglinge sterben jedes Jahr an Infektionen durch resistente Erreger. Die meisten dieser Todesfälle ereignen sich in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen (<https://gardp.org/programme/childrens-antibiotics/>). In der Klinik betreffen schwere Infektionen vor allem Kinder mit schweren Grunderkrankungen auf den neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen sowie in der Kinderonkologie. Nach einer Auswertung der Daten des German Neonatal Network (GNN) wird eine Blutkultur-positive Early onset Sepsis (EOS, bis 72. Lebensstunde) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g bei ca. 1% und eine Late onset Sepsis (LOS, >72 Lebensstunden) bei ca. 12% der Kinder beobachtet. Als häufigstes Pathogen wird bei der EOS *E.coli* und bei der LOS Koagulase-negative Staphylokokken gefunden. Der Anteil multiresistenter Erreger liegt bei 8,4% (EOS) und 3,9% (LOS). Zusätzlich wird bei bis zu 40% der Kinder dieser Patientengruppe eine klinische Sepsis ohne Erregernachweis diagnostiziert, so dass eine große Zahl von Frühgeborenen mit Antibiotika behandelt werden (Köstlin-Gille N et al. 2021).

Die Ergebnisse einer Punktprävalenzerhebung an 23 deutschen Kinderkliniken im Jahr 2012 ergab, dass jedes dritte hospitalisierte Kind ein Antibiotikum erhält. Bei den Neugeborenen inklusive der Frühgeborenen sind es 21,8% (Simon et al. 2016).

Besonders gefährdet für eine bakterielle Infektion sind Früh- und Risikogeborene, pädiatrische Intensivpatienten sowie Kinder mit onkologisch-hämatologischen Erkrankungen. Auch pädiatrische Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie der Mukoviszidose oder bei Dialysepflicht, haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. Durch die häufig erforderliche Antibiotikatherapie kann es zu einer Selektion von Erregern kommen, die gegenüber mehreren Standardantibiotika resistent sind. Hierdurch wird insbesondere die Behandlung nosokomialer Infektionen erschwert und es erhöht sich das Risiko einer Übertragung multiresistenter bakterieller Erreger (Hauer et al. 2014).

Bei länger hospitalisierten Kindern bestehen häufig Grunderkrankungen, die invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen erfordern. Dies und die Exposition gegenüber einer Vielzahl potenziell pathogener Mikroorganismen bei evtl. noch unreifem Immunsystem bestimmen das Risiko, eine nosokomiale Infektion zu erwerben (Hauer et al. 2014). Mit unterschiedlichen Altersgruppen sind unterschiedliche Übertragungswege bzw. klinische Manifestationen von Infektionskrankheiten verbunden. Die Inzidenz von Atemwegsinfektionen, Gastroenteritiden sowie Meningitiden ist im Säuglingsalter höher als bei älteren Kindern (Hauer et al. 2014). Bei älteren Kindern zählen Harnwegsinfektion, Pneumonie und Sepsis zu den häufigsten Infektionen, die im Krankenhaus behandelt werden. Wie bereits oben erwähnt, stellt Sepsis bei Neugeborenen die mit Abstand häufigste Infektion dar (Kappstein 1997).

Die häufigsten Infektionen bei pädiatrischen Patienten in der Klinik sind in Abb. 1 zusammengestellt.

- Neugeborenen-Sepsis – Early- und Late-Onset
- Pädiatrische Intensivpatienten mit ARDS oder Verbrennungen
- Kinder mit Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF)
- Meningitis, Enzephalitis
- Immunkompromittierte Kinder, hämatologische oder onkologischen Patienten, Kinder nach Organtransplantation oder HIV
- Harnwegsinfektionen bei Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen

Abbildung 1: Wichtigste Klinikinfektionen bei pädiatrischen Patienten.

Sader et al. untersuchten die Verteilung gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten mit respiratorischen Infektionen und Urogenitalinfektionen (UTI) im Rahmen des INFORM-Surveillance-Programms (Abb. 2) (Sader et al. 2018).

Bei pädiatrischen Patienten, wie Früh- und Neugeborene, Kinder mit angeborenen Syndromen, zystischer Fibrose (CF), Fehlbildungen von Lunge/ Herz, Mehrfachbehinderungen,

Krebserkrankungen oder angeborenen Immundefekten, bei denen häufig Antibiotika zum Einsatz kommen, erhöht sich das Risiko für Resistenzen (Simon et al. 2016). Bei schwer verlaufenden Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) ist es mitunter erforderlich, dass geeignete Antibiotika, die nur zur Therapie bei Erwachsenen zugelassen sind, in der Pädiatrie „off-label“ eingesetzt werden (Simon et al. 2016).

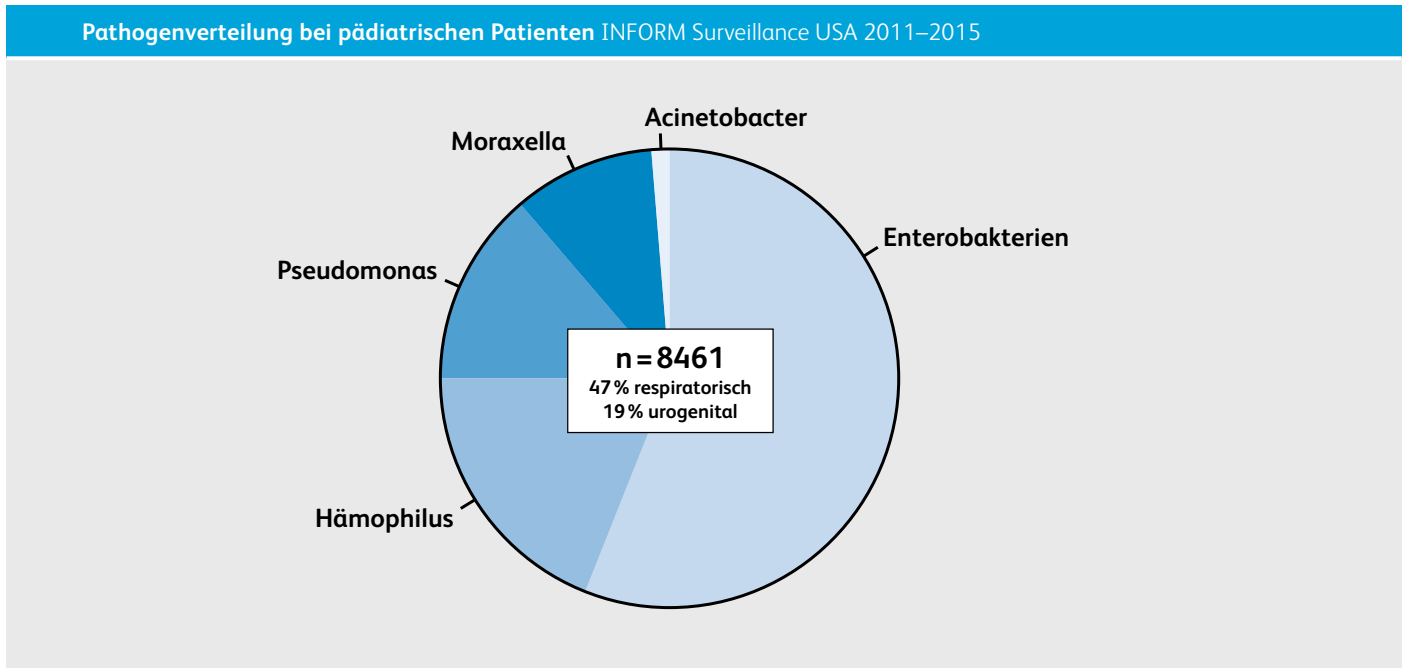


Abbildung 2: Erregerverteilung bei pädiatrischen Patienten mit respiratorischen Infektionen oder Harnwegsinfektionen (UTI). Ergebnisse des INFORM-Surveillance-Programms USA 2011-2015 (Sader et al. 2018).

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) – Bakteriämie

Im Gegensatz zum Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) ist der MRSA durch eine fehlende Empfindlichkeit gegen Beta-Lactamase-feste Penicilline gekennzeichnet. In den letzten Jahren ist die Prävalenz von MRSA sowohl in der stationären als auch in der ambulanten medizinischen Versorgung in Deutschland rückläufig. Der Anteil MRSA an den *S. aureus*-positiven Blutkulturen ist in den letzten Jahren erfreulicherweise deutlich von ca. 13 % im Jahre 2013 auf ca. 8 % im Jahre 2018 zurückgegangen. Invasive MRSA-Infektionen wie Blutstrominfektionen sind bei pädiatrischen Patienten sehr

selten und betreffen in aller Regel Patienten mit Vorerkrankungen. Risikofaktoren für eine MRSA-Bakteriämie sind die Kolonisation mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), intravasale Katheter, Haut- und Weichteilinfektionen sowie postoperative Wundinfektionen, insbesondere bei schwer vorerkrankten Patienten. Die Antibiotikatherapie richtet sich nach dem betroffenen Organsystem (Tabelle 1).

Eine differenziertere Bewertung der Einzelsubstanzen erfolgt in Tabelle 1 (Dresbach, Müller, Simon 2015).

Tabelle 1: Antibiotische Therapie von MRSA-Infektionen bei pädiatrischen Patienten.

Antibiotikum	Dosierung	Anmerkung
Glykopeptide		
Vancomycin	Kinder 60 mg/kgKG/Tag, Jugendliche 40 mg/kgKG/Tag in 2 Einzeldosen als Infusion über mindestens 1h, Kreatininkontrolle	Bei schweren MRSA Infektionen wird eine Messung des Talspiegels vor der 3. Vancomycingabe empfohlen (Zielspiegel 5–10 mg/l; Talspiegel zwischen 10 und 20 mg/l werden bei Kindern nur selten erreicht)
oder Teicoplanin	3-mal 10 mg/kgKG als Kurzinfusion über 30 min im Abstand von 12h, dann einmal 10 mg/kgKG als Kurzinfusion über 30 min, maximale Einzeldosis 400 mg.	Bei Teicoplanin sind in der Regel keine Spiegelkontrollen erforderlich
Mögliche Kombinationspartner für Glykopeptide bei schweren MRSA-Infektionen		
Fosfomycin	150 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen als Kurzinfusion über 30 min ^a	
oder Rifampicin	2-mal 10 mg/kgKG p.o., maximal 600 mg/Tag	
oder Doxycyclin	Kinder >8 Jahre 2-4mg/kgKG/Tag in einer p.o.-Einzeldosis	
Linezolid^b		
	Kinder <13 Jahre 3-mal 10 mg/kgKG/Tag, Jugendliche ≥13 Jahre 2-mal 10 mg/kgKG/Tag (maximal 2-mal 600 mg als Infusion über 60 min, bei günstigem Verlauf ist eine orale Sequenztherapie in gleicher Dosis möglich)	Linezolid ist ein Reserveantibiotikum, das (laut Fachinformation) nur nach einem infektiologischen Konsil verordnet werden darf. Es ist nicht für Kinder zugelassen. ^c
Daptomycin		
	1-mal 4-(8) mg/kgKG, Dosisintervallverlängerung bei Niereninsuffizienz (s. Fachinformation und Literaturzitate im Text)	Wie Linezolid ist Daptomycin ein Reserveantibiotikum, jedoch bakterizid; Wirksamkeit vergleichbar mit Vancomycin, für Kinder <18 Jahre nicht zugelassen.
	CA-MRSA, falls sensibel, Clindamycin (40 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen, initial i.v., bei günstigem Verlauf ist eine orale Sequenztherapie in gleicher Dosis möglich), ansonsten antibiotische Behandlungsschemata, wie oben beschrieben.	Cave: MRSA-Isolate, die in vitro erythromycinresistent und clindamycinsensibel sind, können das genetische Repertoire für eine induzierbare Clindamycinresistenz aufweisen [Minocyclin-Linosamin-Streptogramin-B(M-LSB)-Resistenz].
CA: „community-acquired“, MRSA: Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>		
^a Bei dieser Dosis werden dem Patienten über das Fosfomycin 2mmol Natrium/kgKG/Tag zugeführt.		
^b Linezolid ist nicht wirksam bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Nachweis von oder Verdacht auf Beteiligung eines gramnegativen Erregers muss gleichzeitig eine gegen gramnegative Erreger wirksame Therapie verabreicht werden.		
^c Anmerkung der Autoren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linezolid bei Kindern (<18 Jahre) ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden (Linezolid Fachinformation, Stand März 2022)		
Für weitere Informationen stehen auch die Dosierungstabellen des NAK zur Verfügung.		

Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN)

Bereits seit einiger Zeit werden Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) als problematischer und bedrohlicher bewertet als Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA), primär aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen. Bei Enterobakterien wie *Escherichia (E.) coli*, *Klebsiella* spp. oder *Enterobacter* spp. und bei den Nonfermentern (z. B. *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) kam es in den letzten 10 Jahren zu einem massiven Anstieg des Anteils resistenter Isolate gegenüber Breitspektrum-Beta-Laktam-Antibiotika, aber auch Carbapenemen und Fluorchinolonen (Zweigner, Simon 2017). Insbesondere die Zunahme der Carbapenem-Resistenz (CR) kann für die Behandlung von Infektionen im Kindesalter relevant werden, wengleich die CR-Raten in Deutschland im internationalen Vergleich noch niedrig sind und auch gerade bei Kindern selten vorkommen; wenn diese Erreger jedoch auftreten, dann ist die Situation hochkritisch. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) in Deutschland hat 2012 erstmals für multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) eine Einteilung erstellt, die sich auf deren Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber den wichtigsten bakterizid wirksamen Antibiotikaklassen konzentriert, die bei erwachsenen Patienten bevorzugt zur Therapie schwerer systemischer Infektionen eingesetzt werden. Demzufolge werden Bakterien, die gegen Piperacillin, Cephalosporine der 3. oder 4. Generation (Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim) und Fluorchinolone (Leitsubstanz Ciprofloxacin)

resistent sind, 3MRGN genannt. Wenn darüber hinaus auch noch eine Resistenz gegen Carbapeneme vorliegt (Leitsubstanzen Imipenem und/oder Meropenem), spricht man von 4MRGN. Diese Definitionen wurden entwickelt, um auf dieser Grundlage spezielle Hygienemaßnahmen ableiten zu können, damit Transmissionen auf andere Patienten verhindert werden können.

Da in der Pädiatrie Fluorchinolone zur Behandlung von Infektionen nur sehr eingeschränkt zugelassen sind und nicht zur empirischen Therapie empfohlen werden, veröffentlichte die KRINKO 2013 eine erweiterte Klassifizierung von MRGN speziell für neonatologische und pädiatrische Patienten. Berücksichtigt wurde, dass eine Resistenz gegenüber Piperacillin und den 3.- bzw. 4.-Generations-Cephalosporinen im Kindesalter bereits mit eingeschränkten Behandlungsoptionen einhergeht, da Fluorchinolone anders als bei Erwachsenen nur zur gezielten Therapie eingesetzt werden. Daher wurde als zusätzliche Kategorie 2MRGN NeoPäd sowohl für Enterobakterien und *Acinetobacter baumannii* (Tab. 2) als auch für *Pseudomonas aeruginosa* etabliert. Mehrere Ausbrüche mit 2MRGN *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* wurden mittlerweile in der Neonatologie beschrieben. 2MRGN NeoPäd ist das in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Resistenzprofil gramnegativer Erreger (Zweigner, Simon 2017).

Tabelle 2: Klassifizierung der Enterobakterien und *Acinetobacter baumannii* auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten (Zweigner, Simon 2017).

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R [®]	R	R
3./4.-Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R

R = resistent; R[®] = intermediär; S = sensibel

Als „intermediär“ empfindlich beschriebene Isolate sind wie resistente Isolate zu bewerten.

Neonatalogie: Besonderheiten bei der Versorgung Früh- und Neugeborener

Neugeborene sind eine besonders gefährdete Population, da ihr unterentwickeltes Immunsystem Schwierigkeiten hat, Infektionen zu bekämpfen. Auch Haut und Schleimhäute als Abgrenzung gegen und Schutz vor der äußeren Umgebung können insbesondere bei sehr unreifen Kindern ihre Funktionen noch nicht hinreichend übernehmen und können deshalb als Eintrittspforte für Erreger angesehen werden (DGPI-Buch 2018, S. 282; Kappstein 1997). Innerhalb von Stunden kann ein Neugeborenes mit Sepsis in eine lebensbedrohliche Situation geraten. Erschwerend kommt hinzu, dass in einigen Ländern bereits bis zu 40 % der infektionsverursachenden bakteriellen Erreger bei Säuglingen gegen Standardantibiotika resistent sind (GARDP März 2020; <https://gardp.org/news-resources/gardp-completes-recruitment-in-neonatal-sepsis-study>). Die Anforderungen an ein Antibiotikum zur

Behandlung eines Neugeborenen unterscheiden sich von denen bei älteren Kindern. In nahezu allen Aspekten der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bestehen Unterschiede (z. B. Nierenfunktion, Verteilung von Körperwasser und Fetten). Das Erregerspektrum von Neugeborenen-Infektionen ist zudem sehr breit gefächert und variabel. Meist handelt es sich um bakterielle Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken oder Staphylokokken (Geburtskanal der Mutter). Bei der Neugeborenen-Sepsis (Early-Onset) sind aber häufig auch gramnegative Erreger, vor allem *E.coli*, selten auch multiresistente Bakterien, an einer Infektion ursächlich beteiligt (GARDP 2020; Gille et al. 2019). (Abb. 4, Gille et al. 2019).

Neonatale Infektionen können zu verschiedenen Zeitpunkten entstehen:

- diaplazentare Infektionen (z. B. Listerien, Viren (CMV)),
- intrapartale Infektionen (z. B. Early-onset Sepsis durch B-Streptokokken, *E.coli*),
- postpartale Infektionen, die während des Krankenhausaufenthaltes erworben werden (z. B. nosokomiale Late-onset-Sepsis bei intensivtherapiepflichtigen Früh- und Neugeborenen),
- Late-onset-Sepsis des reifen Neugeborenen, die außerhalb des Krankenhauses erworben werden (z. B. B-Streptokokken) (DGPI-Buch 2018, S. 282).

Neugeborenen-Sepsis – Early- und Late-Onset

Die Einteilung der Neugeborenen-Sepsis erfolgt in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens: Wird die Diagnose innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt gestellt, spricht man von einer Early-Onset Neonatal Sepsis (EONS/EOS). Tritt die Infektion des Neugeborenen zu einem späteren Zeitpunkt auf, wird von einer Late-Onset Neonatal Sepsis (LONS/LOS) gesprochen. Hierbei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine nosokomiale Infektion bei Frühgeborenen oder kranken Neugeborenen. Früh- und Spätform der neonatalen Sepsis unterscheiden sich jedoch nicht allein anhand ihres zeitlichen Auftretens, sondern darüber hinaus auch anhand ihres jeweils charakteristischen Erregerspektrums. Bei der Early-Onset-Sepsis (EOS) werden vor oder während der Geburt die auslösenden Krankheitserreger von der Mutter auf das Kind übertragen. Am häufigsten handelt es sich hier um Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS) oder *Escherichia coli*. Weiterhin können Staphylokokken, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken anderer Gruppen, *Listeria monocytogenes* und Anaerobier wie *Bacteroides fragilis* eine EOS verursachen (Abb. 4). Die Erreger gelangen über die Vagina in den Geburtskanal und können Amnionhöhle in der Gebärmutter und somit das Fruchtwasser infizieren. Über das Fruchtwasser kann sich wiederum der

Fetus infizieren. Auch während des Geburtsvorgangs können die Erreger im Geburtskanal von den Neugeborenen aufgenommen werden und eine Infektion bewirken.

Bei der Late-Onset-Sepsis (LOS) des reifen, zuvor nicht kranken Neugeborenen, zeigen sich erste Krankheitszeichen erst nach dem dritten Lebenstag, oft auch später. Generell können also auch gesunde Neugeborene zu Hause an einer LOS erkranken. Hier stammen die auslösenden Erreger meist ebenso aus dem Geburtskanal. Häufig liegt bei Diagnose einer Late-Onset-Infektion/Sepsis des reifen Neugeborenen durch B-Streptokokken eine Meningitis vor.

Häufiger ist die LOS bei Früh- und kranken Neugeborenen, die sich als nosokomiale Infektion mit dem entsprechenden Erregerspektrum (Abb. 3) manifestiert. Risikofaktoren sind unter anderen: das unreife Immunsystem, die Unreife der Haut und Schleimhäute, die Besiedlung mit potentiell pathogenen Erregern in den ersten Lebenstagen sowie intensivmedizinische Maßnahmen wie Beatmung oder zentrale Venenkatheter (Gille et al. 2019).

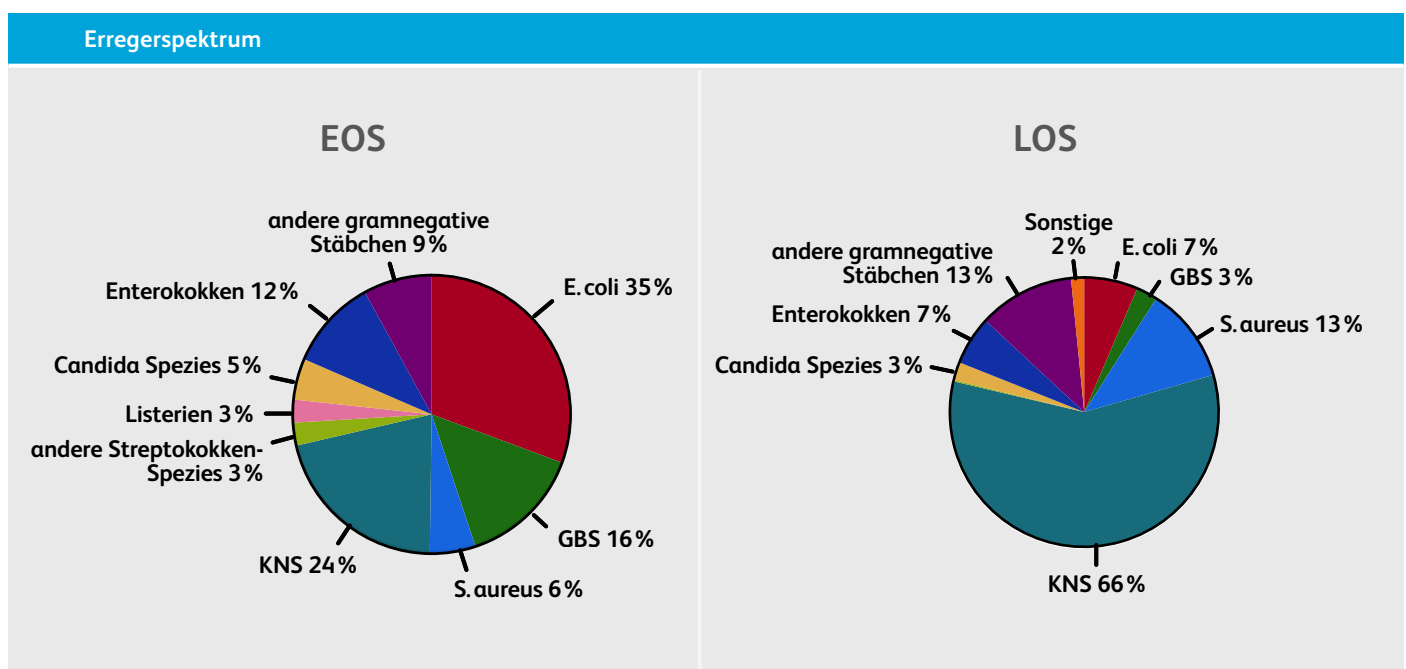


Abbildung 3: Erregerspektrum bei der Neugeborenen-Sepsis in Deutschland (Gille et al. 2019). GBS: Gruppe-B-Streptokokken; KNS: Koagulase-negative Staphylokokken.

Das Risiko für das Auftreten einer Frühsepsis bei einem Neugeborenen nimmt deutlich zu, wenn

- das Kind zu früh, also vor Erreichen der 37. Schwangerschaftswoche, geboren wird und/oder ein niedriges Geburtsgewicht besitzt,
- eine Besiedlung der Vagina mit Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B vorliegt
- die Mutter an einem Amnioninfektionssyndrom leidet
- ein vorzeitiger Blasensprung (≥ 18 Stunden vor der Geburt) aufgetreten ist,
- bei der Mutter während der Schwangerschaft eine Bakteriurie oder ein Harnwegsinfekt mit Beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe B aufgetreten ist oder
- die Mutter früher bereits ein Kind geboren hat, das nach der Geburt an einer Frühsepsis litt.

(Kappstein; Schiffmann 2019; Bosk et al. 2015)

Die Hälfte aller Todesfälle bei Kleinkindern treten bei Neugeborenen auf (bis zum Alter von 28 Lebenstagen), da hier das Risiko, an einer schweren Sepsis zu erkranken, erhöht ist. Durch Antibiotikaresistenzen können verfügbare Behandlungsoptionen eingeschränkt werden. Schätzungsweise 214.000 Todesfälle durch neonatale Sepsis pro Jahr sind durch antibiotikaresistente Erreger bedingt. (https://gardp.org/uploads/2019/10/GARDP_Factsheet_NNS_May19.pdf).

Antibiotische Therapie der Sepsis bei pädiatrischen Patienten

Die Schwere der Erkrankung macht eine sofortige empirische antibiotische Behandlung erforderlich. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem zu erwartenden Keimspektrum. Meist wird eine Monotherapie mit einem Cephalosporin der 3. oder 4. Generation oder mit einem Carbapenem begonnen oder eine Kombination aus einem Beta-Laktam-Antibiotikum und einem Aminoglykosid. Bei Verdacht auf eine katheter-assoziierte Sepsis oder bei hoher Inzidenz von MRSA-Infektionen (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) kann initial die Kombination mit einem Glykopeptid erfolgen. Nach Vorlage der mikrobiologischen Befunde (Erreger, Antibiotogramm) kann modifiziert werden. Eine frühzeitige empirische antibiotische Therapie reduziert die Letalität der Sepsis (Schiffmann 2019).

- Blutkulturen sollten schnellstmöglich vor Beginn der antibiotischen Therapie abgenommen werden.
- Obwohl die Entnahme von Kulturen von Bedeutung ist, sollte die antibiotische Therapie hierdurch nicht verzögert werden (Bosk et al. 2015).
- Hinweise zur Dosierung der genannten AB sind der NAK Dosierungstabelle für Kinder zu entnehmen: Dosierungstabelle – Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) (nak-deutschland.org)

Im Rahmen des *Global Antibiotic Research and Development Partnership* fokussiert die GARDP auf die Entwicklung neuer antibiotischer Behandlungen und eine Evidenzbasis für den Einsatz von Antibiotika, sowohl für alte als auch für neue Substanzen, bei Neugeborenen mit bestätigter oder vermuteter Sepsis. Kürzlich wurde der erste Bericht zur Neonatal Sepsis Study veröffentlicht (GARDP-Neonatal-sepsis-study-results-2022.pdf).

Meningitis (Neugeborene und höhere Altersgruppen)

Eine Meningitis kann durch Viren, Bakterien oder andere Mikroorganismen verursacht werden. Da eine Meningitis aufgrund der unmittelbaren Nähe der Entzündung zu Gehirn und Rückenmark grundsätzlich lebensbedrohlich ist, stellt sie bis zum sicheren Ausschluss einer bakteriellen Ursache immer einen medizinischen Notfall dar (Sáez-Llorens et al. 2003; Tunkel et al. 2004). Bei Neugeborenen sind Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Besiedlung mit bestimmten Bakterien (z. B. B-Streptokokken) sowie Frühgeburtlichkeit und/oder niedriges Geburtsgewicht die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Meningitis. Die Erkrankung kann bereits sich bei der Geburt, aber auch zu jeder anderen Zeit innerhalb des ersten Lebensmonats manifestieren (DGPI Buch 2018, S. 163). Da die Meningitis bei Neugeborenen zumeist im Rahmen einer

Sepsis entsteht, sind Symptome aller Organsysteme möglich, einschließlich einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung. Nach der entsprechenden Diagnostik (Abnahme von Blutkulturen) sind die sofortige empirische Antibiotikatherapie bei noch unbekanntem Erreger und die intensivmedizinische Behandlung vitaler Dysfunktionen die wichtigsten Maßnahmen. Die Diagnostik darf die Therapie nicht wesentlich verzögern. Die Initialtherapie bei Neugeborenen muss bei noch nicht bekanntem Erreger bei Neugeborenen neben B-Streptokokken auch gramnegative Erreger erfassen. Ältere Kinder erkranken eher durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken), *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Haemophilus influenzae* und Kinder unter fünf Jahren an Typ-B-Meningokokken (DGPI Buch 2018, S.162–166, S.288).

Antibiotische Therapie der Meningitis

Eine bakterielle Meningitis ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung und hat unbehandelt eine hohe Sterblichkeitsrate. Eine verzögerte Therapie ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Daher sollte der Beginn einer Behandlung mit einem Breitspektrum-Antibiotikum (je nach Alter und Begleiterkrankungen des Patienten) umgehend erfolgen (Tunkel et al. 2004). Die Wahl der empirischen Antibiotikatherapie ist vom Lebensalter der Patienten abhängig, da sich das erwartete Keimspektrum bei Neugeborenen und älteren Kindern unterscheidet. Empfohlen werden Kombinationen aus Cephalosporinen der Gruppe 3 (z. B. Cefotaxim, Ceftazidim) bei Verdacht auf gramnegative Erreger oder ein Breitspektrum-Penicillin (z. B. Ampicillin) mit einem Aminoglykosid. Insbesondere bei schwerstkranken Patienten sollte kombiniert werden (DGPI Buch 2018, S.162-166, S.288; Zemlin et al. 2019). Nach Isolation des Erregers und Resistenztestung muss die Therapie entsprechend modifiziert werden.

Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien im Kindesalter (Community acquired pneumonia, CAP)

Weltweit ist die Pneumonie eine der Hauptursachen für Krankheit und Sterblichkeit bei jungen Kindern. Nach Einschätzungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) verursachen untere Atemwegsinfektionen (darunter 90% Pneumonien) weltweit rund 20% der Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren. Pneumonien sind auch bei pädiatrischen Patienten eine der häufigsten Indikationen für die Verschreibung von Antibiotika. Ambulant erworbene Pneumonien bei Kindern und Jugendlichen werden als pCAP bezeichnet. Zu den klinischen Beschwerden von Patienten mit pCAP gehören respiratorische Symptome wie Husten, Atemnot, thorakale Schmerzen, Allgemeinsymptome wie Fieber, Nahrungsverweigerung, Bauchschmerzen, Inaktivität und Vigilanzveränderung (Apathie, Agitiertheit). Nach der aktuellen S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“ werden die in Tabelle 3 genannten Antibiotika zur Behandlung empfohlen (Rose et al. DGPI u. GGP 2017).

Bei Nachweis klinisch relevanter Erreger aus Blutkultur, Atemwegssekret oder Punktat ist eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm indiziert. Orale Antibiotika können auch bei Patienten mit schwerer pCAP eingesetzt werden. Wenn die Patienten orale Medikamente nicht ein- oder aufnehmen können, sollten bei einer pCAP intravenöse Antibiotika eingesetzt werden. Der Zeitpunkt der De-Eskalation auf eine orale Verabreichung ist abhängig vom klinischen Verlauf. Sie kann bei Symptomverbesserung (Abnahme von Fieber, Husten, Tachypnoe, Sauerstoffbedarf, Zunahme von Aktivität und Appetit) und ggfs. bei im Verlauf abfallenden Laborparametern wie Leukozytenzahl erfolgen (Rose et al. DGPI u. GGP 2017).

Tabelle 3: Empirische antibiotische Therapie¹ von Kindern und Jugendlichen mit ambulant erworbener Pneumonie (Rose et al. DGPI u. GGP 2017).

	Substanz	Dosierung ²
• Primäre Wahl	Amoxicillin p. o.	50 (-90) mg/kg/d in 2-3 ED ³
• Parenterale Alternative ⁴	Ampicillin i. v.*	100 (-200) mg/kg/d in 3 ED
• Bei Penicillin-Unverträglichkeit	Cefuroximaxetil p. o.	30 mg/kg/d in 2 ED
	Cefuroxim i. v.	100 (-150) mg/kg/d in 3 ED
	Clarithromycin p. o.	15 mg/kg/d in 2 ED
	Doxycyclin p. o. (ab 9 Jahren)	Am 1. Tag 4 mg/kg/d in 1 ED, ab dem 2. Tag 2 mg/kg/d in 1 ED
• Bei Therapie-Versagen	Ampicillin-Sulbactam i. v.**	100 (-150) mg/kg/d (Ampicillin-Anteil) in 3 ED
• Bei Komplikationen	Cefuroxim i. v.	100 (-150) mg/kg/d in 3 ED
• Bei Influenza-/ Masern-Erkrankung mit V. a. bakterielle Koinfektion	Amoxicillin-Clavulansäure p. o. ⁵	45 (-60) mg/kg/d (Amoxicillin-Anteil) in 3 ED ⁹
	Sultamicillin p. o. ⁵ #	50 mg/kg/d in 2 ED
	Cefuroximaxetil p. o. ⁵	30 mg/kg in 2 ED
• Bei schwerer pCAP und Hinweis auf Mykoplasmen oder Chlamydien-Infektion	Amoxicillin-Clavulansäure p. o./ i. v. <u>plus</u> Clarithromycin p. o.	s. o. s. o.
	<u>oder</u> Azithromycin	10 mg/kg in 1 ED an Tag 1; 5mg/kg in 1 ED an Tag 2–5
	<u>oder</u> (ab 9 J.) Doxycyclin p. o.	s. o.

¹ Nicht jeder Patient mit pCAP muss antibiotisch behandelt werden!

² Dosisbereiche gemäß Fachinformation und Fachliteratur

³ ED = Einzeldosen

⁴ wenn orale Medikamente nicht sicher ein- oder aufgenommen werden können

⁵ auch zur oralen Sequenztherapie geeignet

Anpassungen für die Anwendung in der Schweiz (Verfügbarkeiten):

* Amoxicillin i. v.

** Amoxicillin-Clavulansäure i. v.

° 50 (-80) mg/kg/d in 2 ED

nicht verfügbar

Nosokomiale Pneumonie (Healthcare acquired pneumonia, HAP und Ventilator-associated pneumonia, VAP)

Die Nosokomiale Pneumonie, die nach Definition mindestens 48 Stunden nach Klinikeinweisung auftritt, tritt bei pädiatrischen Patienten schätzungsweise in etwa 5 bis 10 Fällen pro 1000 pädiatrischen Klinikeinweisungen auf (pHAP). Die Beatmungspneumonie (pVAP) bei Patienten, die mindestens 48 Stunden beatmet worden sind, ist eine der häufigsten nosokomialen Infektionen bei pädiatrischen Intensivpatienten (pITS). Etwa 3 % bis 10 % der pITS entwickeln eine pHAP, die insbesondere bei längerer Beatmung mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist. Im Vergleich zur CAP umfasst das HAP/VAP-Erregerspektrum oft kolonisierende Bakterien, insbesondere auch multiresistente (MDR-)Erreger. Es sind dies häufig MDR Enterobacterales (z.B. *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter*-Spezies. Da hier die Therapieoptionen – insbesondere bei vermuteter oder bestätigter Resistenz-begrenzt sind, besteht die Not-

wendigkeit, bei diesen pädiatrischen Patienten auch neue Antibiotika einzusetzen (Freeman et al. 2010; Foglia et al. 2007; Jiang et al. 2019). Die beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP: „Ventilator-Associated Pneumonia“) im Kindesalter ist nach den Auswertungen des Nationalen Referenzzentrums (NRZ, ITS-KISS: Krankenhausinfektions-Surveillance-System) eine in Deutschland insgesamt eher seltene, möglicherweise auch unterdiagnostizierte, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation in der pädiatrischen Intensivtherapie, die besonders häufig bei Kindern mit schweren Grunderkrankungen oder angeborenen Fehlbildungen auftritt (Simon et al. 2011). In einer Beobachtungsstudie bei 198 Neugeborenen lag der VAP-Anteil bei 20 % der nosokomialen Infektionen auf pädiatrischen Intensivstationen, mit Raten von sechs Episoden pro 1000 Beatmungstage (Cernada 2013).

Nosokomiale Pneumonien ohne MRE werden mit Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor oder Cephalosporinen der 3. Generation behandelt.

Da bei pädiatrischen nosokomialen Pneumonien, vor allem auf Intensivstationen, auch mit multi-resistenten Erregern (MRE) gerechnet werden muss, sollten bei diesen Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE gemäß der entsprechenden S3-Leitlinie (Dahlhoff et al. 2018) Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme bzw. Cephalosporine (Cefepim), initial in Kombination mit einem Aminoglykosid, zum Einsatz kommen. Ceftazidim sollte entsprechend nur in Kombination eingesetzt werden. In Fällen mit MRE-Nachweis können auch neuere Antiinfektiva von Bedeutung sein (Isner et al. 2017). Als neue Therapieoption für die Pädiatrie steht seit kurzem Ceftazidim-Avibactam für Kinder ab 3 Monate zur Verfügung, wenn HAP/VAP durch MRGN Erreger (3MRGN und 4MRGN) verursacht werden.

Bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion soll zusätzlich eine gegenüber MRSA wirksame Substanz verwendet werden.

Grundsätzlich soll die Substanzauswahl für die empirische Antibiotikatherapie vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden (Dahlhoff et al. 2018).

ARDS bei pädiatrischen Patienten

Atemstörungen durch respiratorische Infekte zählen zu den häufigsten Notfällen im Kindesalter. Das respiratorische Versagen (ARDS = *Acute Respiratory Distress Syndrome*) kann primär den Respirationstrakt betreffen oder sekundär infolge einer anderen Erkrankung auftreten und ist im Kindesalter selten. Erste Symptome des respiratorischen Versagens können Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln), Tachypnoe, Stridor, Rasselgeräusche bei der Auskultation und Zyanose sein. Infektionen der großen und kleinen Atemwege und des Lungenparenchyms führen bei Säuglingen und Kleinkindern ursächlich zum Atemversagen. Es sind dies Laryngotracheitiden, Bronchiolitiden durch Viren sowie virale, bakterielle oder Pneumonien durch atypische Erreger. Durch die kausale Therapie (z. B. Antibiotika), Inhalationstherapie, O₂-Applikation oder nichtinvasive Atemhilfen kann dies in den meisten Fäl-

len beherrscht werden. Eine maschinelle Beatmung ist nur bei wenigen Kindern erforderlich. Für das Kindesalter ist die Prävalenz des ARDS nicht genau bekannt; die Angaben schwanken zwischen 0,6–7% aller Aufnahmen auf pädiatrische Intensivstationen. Auslösende Faktoren sind bei Kindern am häufigsten Pneumonie, Sepsis, Trauma/Schock und Beinahe-Ertrinken. Das ARDS ist oftmals mit einem Multiorganversagen assoziiert. Die Letalität ist hoch und wird von der Grunderkrankung und der Beteiligung anderer Organsysteme bestimmt. In einer Studie betrug die Mortalität bei isolierter Lungenerkrankung 12%, bei Beteiligung eines weiteren Organs 67% und bei 2 weiteren Organen 95%. Besonders schlecht ist die Prognose des ARDS bei Sepsis und nach Knochenmarktransplantation (Schiffmann 2019).

Grundlage einer erfolgreichen Behandlung des ARDS ist die Therapie der Grunderkrankung. Die maschinelle Beatmung ist eine supportive Maßnahme, welche die Oxygenierung und CO₂-Elimination sicherstellt. In der exsudativen Phase der Erkrankung ist die Rekrutierung atelektatischer und vom Ödem betroffener Alveolen das Ziel der Beatmung. Als ultima ratio wird die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt (Schiffmann et al. 2019).

Kinder mit Mukoviszidose (CF)

Mukoviszidose (Zystische Fibrose; *Cystic Fibrosis*, CF) gilt als die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung in Deutschland. Dieser liegt eine Störung bzw. das Fehlen des CFTR-Kanals (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) zugrunde. Damit einher gehen häufig bakterielle Infektionen der Lunge z.B. mit *S.aureus* oder *P. aeruginosa* (Hammermann et al. 2020). Seit einigen Jahren zeigt sich hinsichtlich der Erregerinzidenz bei Mukoviszidose-Patienten eine Abnahme an Infektionen durch *P. aeruginosa* bei gleichzeitigem Anstieg der *S. aureus*-Infektionen. Ergebnisse einer Kohortenstudie aus dem

Jahr 2014 weisen *Pseudomonas aeruginosa* aber als häufigsten Leitkeim bei älteren CF-Patienten ab 25 Jahren aus. Ab dem 6. Lebensjahr erfolgt ein Anstieg der *P. aeruginosa*-Infektionen, und erst ab einem Alter von 45 Jahren ist die Inzidenz rückläufig. Abbildung 4 zeigt aktuelle Daten aus dem deutschen Mukoviszidose-Register des Jahres 2020. Aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten und damit einhergehender höherer Lebenserwartung von CF-Patienten, ist eine Zunahme infektiologischer Problemstellungen zu erwarten (u. a. aufgrund steigender Zahl an Lungentransplantationen bei diesen Patienten) (Abb. 4).

Lungeninfektionen – 7a. mindestens einmal jährlicher Nachweis

In die Auswertungen zu den Lungenfunktionen wurden alle Patienten ohne Transplantation eingeschlossen, die mindestens eine mikrobiologische Untersuchung im Kalenderjahr hatten (n=6.150). Von 145 Patienten (2,3 %) lagen keine Angaben zur mikrobiologischen Untersuchung im Kalenderjahr vor.

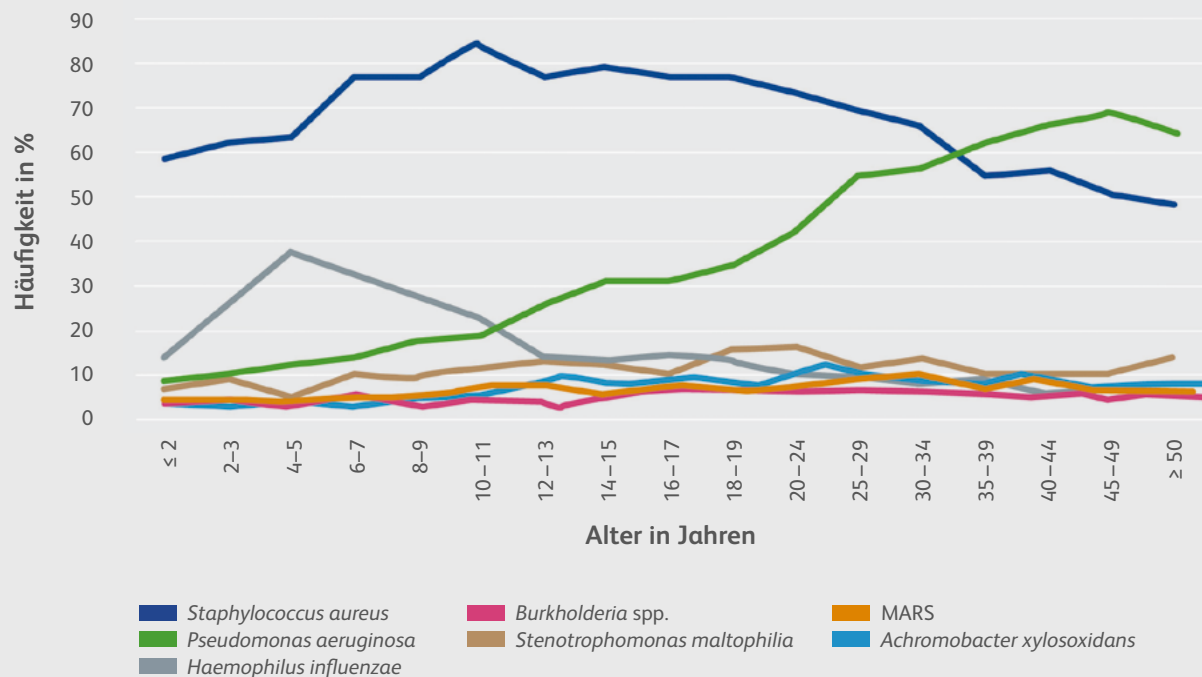


Abbildung 4: Bericht aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register | Berichtsband 2020 | Mukoviszidose e. V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF)

Empfohlene Therapieoptionen:

- Bei Erstdnachweis von *Staphylococcus aureus* (Penicillin- oder Methicillin-sensibel oder Methicillin-resistenter *S. aureus*; PSSA, MSSA oder MRSA) soll eine antibiotische Therapie mit bei *S. aureus* empfohlenen, sensibel getesteten Antibiotika erfolgen.
- Bei wiederholtem Nachweis von *S. aureus* (PSSA, MSSA oder MRSA) soll nur bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden.
- Eine antibiotische Dauerprophylaxe soll nicht durchgeführt werden.
- Bei erstem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* soll eine frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o. kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Sofern eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine i. v. Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden (Piperacillin-Tazobactam, Cephalosporin Gruppe 3 und 4, *Pseudomonas*-wirksames Carbapenem, Kombination mit Aminoglykosid) (Hammermann et al. 2020).

Bei Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* stehen sowohl Ceftazidim-Avibactam als auch Ceftolozan-Tazobactam (Zulassung erst ab 18 Jahre) zur Verfügung. Beide Substanzen werden getestet und es erfolgt ein Einsatz zu jeweils etwa 50 % (Lehrnbecher T; Bogner J Ad-Board 2020).

Harnwegsinfektionen bei Kindern

Komplizierte Harnwegsinfektionen (cHWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter und können in allen Altersgruppen (vom Neugeborenen bis zum Teenager) mit unterschiedlichen Symptomen und Komplikationen auftreten. Für die Einordnung und Klassifikation einer Harnwegsinfektion sind Lokalisation, Symptome sowie die zeitliche Abfolge und gegebenenfalls das Vorliegen oder Fehlen komplizierender Faktoren ausschlaggebend. Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, das Anlegen einer Urinkultur, die Abklärung möglicher Anomalien des Harntrakts sowie die Identifikation möglicher weiterer komplizierender Faktoren sind wichtige diagnostische Maßnahmen. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist eine Un-

terscheidung zwischen einer Pyelonephritis und einer Zystitis nicht immer möglich. Bei der Therapie von Harnwegsinfektionen sind entscheidend

- Alter und Allgemeinzustand des Kindes
- mögliche komplizierende Faktoren, in erster Linie obstruktive Erkrankungen des Urogenitaltraktes (Stein 2012).

Häufigster Erreger bei pädiatrischen Harnwegsinfektionen ist *E. coli*, aber auch andere gramnegative Erreger wie *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* können infektionsverursachend sein.

Empfohlene Therapieoptionen:

Komplizierte Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) >3. Lebensmonat

Aminoglykosid + Ampicillin, Piperacillin +/- Tazobactam

Harnwegsinfektion in den ersten 3 Lebensmonaten

Aminoglykosid (z.B. Tobramycin oder Gentamicin) + Aminopenicillin (z.B. Ampicillin) oder Cephalosporin der Gruppe 3 (z.B. Ceftazidim) (Stein et al. 2012; Berner et al. 2018)

Hinweise zur Dosierung der genannten AB sind der NAK Dosierungstabelle für Kinder zu entnehmen: Dosierungstabelle – Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) (nak-deutschland.org)

Es besteht ein großer Bedarf an neuen antibiotischen Therapieoptionen für komplizierte Harnwegsinfektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) bei pädiatrischen Patienten.

Komplikationen durch Infektionen bei Verbrennungen im Kindesalter

In der prä-antibiotischen Ära wurden Infektionen von Verbrennungswunden in erster Linie durch Streptokokken und Staphylokokken verursacht, die hier auch bis heute noch die wichtigsten Infektionserreger sind. Mit der Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika und deren Einsatz ist vor allem *Pseudomonas aeruginosa* zu einem der häufigsten Erreger von Verbrennungswunden geworden, der besondere Probleme bei der Behandlung bereitet und lebensgefährliche Verläufe verursacht. Aufgrund der Immunsuppression durch die ausgeprägten Verbrennungen und die häufigen operativen Eingriffe, die für die Versorgung der Verbrennungswunden

notwendig sind, sind neben den Wundinfektionen auch andere Infektionen, wie Katheter-assoziierte Infektionen, mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert. Hierzu gehört auch die Pneumonie, als mittlerweile häufigste infektiologische Komplikation bei stationären Verbrennungspatienten, die nosokomial am häufigsten beatmungsassoziiert auftritt. Die Inzidenz von beatmungsassoziierten Pneumonien bei Verbrennungspatienten liegt bei 22–30 Fällen/1000 Beatmungstage und damit mehr als doppelt so hoch wie bei chirurgischen oder internistischen Patienten einer Intensivstation (Suttorp et al. 2016).

Antibiotikatherapie von Brandwunden mit bakteriellen Infektionen

Ohne Erregernachweis muss die Behandlung mit einem Breitspektrum-Antibiotikum erfolgen, das die häufigsten Erreger der jeweiligen Umgebung erfasst. Dies wird üblicherweise durch Antibiotika erreicht, die im grampositiven Bereich (z. B. Beta-Lactamase feste Penicilline), und gegen *Pseudomonas aeruginosa* und andere gramnegative Stäbchen (z. B. Aminoglykoside, Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem) wirksam sind. Bei Penicillin-Allergie oder multiresistenten grampositiven Erregern (z. B. MRSA) können Vancomycin, bei multiresistenten gramnegativen Erregern Meropenem oder bei Carbapenem-Resistenz neue Kombinationen wie Ceftazidim/Avibactam eingesetzt werden. Andere Reserveantibiotika mit guter Gewebegängigkeit wie Linezolid konnten im Tiermodell von MRSA-infizierten Brandwunden das bakterielle Wachstum und die Konzentration von Toxinen vermindern.

Nach wie vor ist jedoch die Behandlung der Infektionen durch multiresistente Erreger eine besondere Herausforderung in der Wundbehandlung. (Suttorp et al. 2016; Bassetti et al. 2020).

Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten, insbesondere unter Immunsuppression und bei Fieber in der Neutropenie

Die Dauer der febrilen Neutropenie ist bei Kindern in der Regel kürzer als bei Erwachsenen. Das Erregerspektrum wird durch bestimmte Risikofaktoren (z.B. Zentralvenenkatheter, Schwere und Dauer der Neutropenie) beeinflusst. Mit einer geeigneten, kalkulierten, antibiotischen Initialtherapie entfiebert die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 72 Stunden (Juarso et al. 2020).

Aktuelle Empfehlungen zur adäquaten Behandlung sind in den ECIL-8-Leitlinien der Pädiatrie-Gruppe (European Conference on Infections in Leukaemia) zusammengefasst, die im September 2019 verabschiedet wurden:

- Es wird keine routinemäßige Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten mit Lymphomen, akuter Leukämie (oder deren Rückfall) oder bei HCT-Patienten empfohlen. (Problematik Fluorchinolone: Hohe Resistenzen bei *E. coli*, schwere Nebenwirkungen; Rote Hand Brief!).
- Zur initialen empirischen Therapie wird bei klinisch stabilen Patienten mit geringem Risiko für MDR Erreger ein Nicht-Carbapenem + Beta-Laktamase-Inhibitor (Piperacillin-Tazobactam) oder Cephalosporin der 4. Generation (Cefepim) empfohlen.
- Bei klinisch instabilen Patienten Empfehlung für Carbapenem +/- ein zweites gramnegativ-wirksames Antibiotikum +/- ein Glykopeptid (auch bei geringem MDR-Risiko).
- In Zentren mit hohem Risiko für MDR gramnegative Erreger oder bei bereits früher mit MDR gramnegativen Erregern kolonisierten oder infizierten Patienten, sollte die empirische Therapie entsprechend der Resistenztestung angepasst werden.
- Jedes Zentrum sollte Risikogruppen definieren, bei denen eine Therapie-Beendigung bzw. eine Step-down-Therapie möglich ist.
- Sobald ein Erreger identifiziert ist, sollte der Patient entsprechend therapiert werden (Einsatz von Schmalspektrum Antibiotika möglich).
- Wenn der Patient bei Therapiebeginn in einem instabilen Zustand war (z.B. Sepsis oder septischer Schock) und die empirische Therapie erfolgreich ist, wird keine Änderung der empirischen Therapie empfohlen.
- Wenn der Patient bei Therapiebeginn in einem stabilen klinischen Zustand war und die empirische Therapieauswahl auf Grund früherer Kolonisation oder Infektion mit MDR Bakterien erfolgt ist, sollte nach 72–96 Stunden eine De-Eskalation in Erwägung gezogen werden (Absetzen von Aminoglykosiden, Fluorchinolonen oder Colistin oder Antibiotika gegen resistente grampositive Erreger); Änderung auf ein Antibiotikum mit schmalere Spektrum (z. B. von einem Carbapenem auf ein Nicht-Carbapenem-Beta-Laktam plus BL-Inhibitor).
- Nach ≥ 72 Stunden i.v.-Therapie kann bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Fieber unklarer Ursache (FUO=fever of unknown origin), die seit 24–48 Stunden afebril sind, eine Step-Down-Strategie erwogen werden (sorgfältiges Patientenmonitoring; „Inpatients“ und „Outpatients“).
- Step-Down bei Niedrigrisiko-Patienten mit FUO: Umstellung auf orale Antibiotika oder Beendigung der empirischen Antibiotikatherapie (beides kann im individuellen Fall auch bei Hochrisikopatienten in Erwägung gezogen werden)

(Averbuch et al. ECIL 8 - Programme 2019).

Neue Therapieoption für MRGN-Infektionen bei Kindern

Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) werden bei pädiatrischen Patienten insbesondere bei schweren Klinikinfektionen nachgewiesen. Carbapenem-resistente Erreger (Carbapenem-resistant organism, CRO) als Untergruppe der MRGN stellen dabei eine besondere globale Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Unter dem Begriff CRO werden sowohl Carbapenem-resistente Enterobacterales, wie auch Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* zusammengefasst. Carbapenemase-produzierende Enterobacterales können mittlerweile fast alle gängigen Beta-Laktame hydrolysieren. Infektionen, die durch CRO verursacht werden, sind aufgrund der begrenzten Anzahl an antimikrobiellen Optionen schwierig zu behandeln. Dies führt zu einer erheblichen Morbidität und Letalität. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Antibiotika, die gegen CRO wirksam sind, zugelassen. Einige davon (z. B. Ceftazidim-Avibactam oder Imipenem-Cilastatin-Relebactam) sind derzeit nur für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen, andere (z. B. Ceftazidim-Avibactam) sind seit kurzem auch für Kinder zugelassen. Empfehlungen für die Antibiotikatherapie von CRO-Infektionen bei pädiatrischen Patienten basieren hauptsächlich auf Erkenntnissen aus Studien mit Erwachsenen. Die Verfügbarkeit pädiatrischer pharmakokinetischer und sicherheitsrelevanter Daten ist der Grundstein für die Ausweitung der Anwendung der zugelassenen Wirkstoffe bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population. Es ist davon auszugehen, dass sich CRO, insbesondere auch Carbapenem-resistente Enterobacterales, in den kommenden Jahren auch zu einer wachsenden Herausforderung bei der Behandlung pädiatrischer Infektionen entwickeln werden (Bassetti et al. 2020).

Zur Standardbehandlung bei schweren Infektionen in der Pädiatrie gehören Kombinationen aus Beta-Laktamantibiotika mit den für die Pädiatrie zugelassenen Aminoglykosiden, welche aber aufgrund der Nebenwirkungen und Toxizität nicht optimal sind. Aufgrund der guten Verträglichkeit haben insbesondere die Cephalosporine einen wichtigen Platz in der Pädiatrie. Seit November 2020 ist die Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombination Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®) auch für pädiatrische Patienten ab einem Alter von drei Monaten zugelassen. Damit ist es das einzige Reserveantibiotikum der neueren Generation mit einer Zulassung für die Pädiatrie. Ceftazidim-Avibactam kann bei folgenden Infektionen bei Kindern ab 3 Monaten eingesetzt werden: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI), komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), ein-

schließlich Pyelonephritis sowie nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP). Es ist zudem auch in dieser Patientengruppe für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert. Ceftazidim-Avibactam wird bei Erwachsenen in allen Indikationen einheitlich dosiert, standardmäßig 2 g/0,5 g alle acht Stunden, mit einer empfohlenen Infusionsdauer von zwei Stunden. Bei pädiatrischen Patienten beträgt die Dosierung für das Alter von 6 Monaten bis 18 Jahre 50 mg/kg/12,5 mg/kg bis maximal 2 g/0,5, bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Monaten 40 mg/kg/10 mg/kg; abhängig von Lebensalter und Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (www.pfizerpro.de/zavicefta-fachinfo).

Das Wirkspektrum von Ceftazidim-Avibactam umfasst zahlreiche multiresistente gramnegative Erreger, darunter *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Positiv zu bewerten ist das Vorliegen vieler PK/PD-Daten aus klinischen Studien. Ceftazidim-Avibactam stellt eine der wichtigsten Ergänzungen dar, da es die erste vermarktete Kombination bei Kindern mit Aktivität gegen KPC- und OXA-Carbapenemase-Produzenten ist und über eine gute Aktivität gegenüber CRO verfügt (Bassetti et al. 2020; Sader et al. 2020). Darüber hinaus kann Ceftazidim-Avibactam in Kombination mit Aztreonam zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden, die durch einen Metallo-Beta-Laktamase (MBL)-produzierenden Erreger verursacht werden. Daten für Ceftazidim-Avibactam aus der klinischen Praxis sind ermutigend, was die Sicherheit, das klinische Ansprechen und die Überlebensrate sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten betrifft, wengleich für Letztere bisher nur vergleichsweise wenige Daten publiziert wurden (Bassetti et al. 2020; Josifidis et al. 2019). Eine empirische Therapie mit Ceftazidim-Avibactam sollte nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Qualitativ hochwertige klinische Studien zu neuen und alten Antibiotika sind erforderlich, um die derzeit besten verfügbaren empirischen und gezielten Therapieoptionen für MRGN-Infektionen in der pädiatrischen Population zu definieren (Bassetti et al. 2020).

Literatur

- Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, et al. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e02183-19. doi: 10.1128/AAC.02183-19. PMID: 31844014; PMCID: PMC7038253. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children
- Averbuch D, Groll H, Lehrnbecher T et al. ECIL 8 - Programme 2019 - Update on fungal and bacterial infections Group (pediatric antifungal guidelines).
- Bassetti M, Peghin M, Mesini A, Castagnola E. Optimal Management of Complicated Infections in the Pediatric Patient: The Role and Utility of Ceftazidime/Avibactam. *Infect Drug Resist*. 2020 Jun 12;13:1763-1773. doi: 10.2147/IDR.S209264. PMID: 32606826; PMCID: PMC7305847.
- Belohradsky BH, Weiss M, Huber K. Ceftazidim bei schweren Infektionskrankheiten in der Pädiatrie. <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2003/07/ceftazidim-bei-schweren-infektionskrankheiten-in-der-padiatrie.html>.
- Berner et al.: DGPI-Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) 2018, ISBN: 978-3-132-40790-9.
- Bitner-Glindzicz, M., Rahman, S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. *BMJ* 335, 784–785 (2007).
- Bosk A, Groll A, Hufnagel M et al. Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. AWMF-Register Nr. 024/025 Klasse: S2k; publiziert bei AWMF online.
- Cernada M, Aguar M, Brugada M, Gutiérrez A, López JL, Castell M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013;14(1):55–61.
- Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy]. *Pneumologie* 2012;66:707–65.
- Dalhoff K et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017* S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia – Update 2017 S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology. *Pneumologie* 2018; 72: 15–63
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. DG-PI-Handbuch, 3. Aufl. München: Futuramed Verlag, 2000.
- Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):1062-70. doi: 10.1542/peds.2010-3589. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22106075.
- Elyasi, S., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Mohammadpour, A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 68, 1243– 1255 (2012).
- Franke, H. A., Woods, D. M., Holl, J. L. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:85–90 Foglia E, Dawn Meier M, Elward. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*; 2007: 409–425
- Folgore L, Ellis SJ, Bielicki JA et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1066-e1068. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30362-5. PMID: 29025624.
- Freeman MK. Nosocomial Pneumonia. *US Pharm*. 2010;35(7):HS-2-HS-4
- GARDP-Neonatal-sepsis-study-results-2022.pdf
- Glanzmann, C., Frey, B., Meier, C. R. Vonbach, P. Analysis of medication prescribing errors in critically ill children. *Eur J Pediatr* 2015;174:1347–1355.
- Gwee A, Cranswick N. Anti-infectives use in children and pregnancy: current deficiencies and future challenges. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:216–221.
- Hammermann J, Claßen M, Schmidt S et al. AWMF-Registernummer 026 – 024; Klasse S3, Version vom 6.3.2020.

- Hauer T, Dettenkofer M. Epidemiologie und Prävention von nosokomialen Infektionen. *Pädiatrie*. 2014;820-841. Published 2014 Jul 25. doi:10.1007/978-3-642-41866-2_91.
- Helwig H, Noack R. Diagnostik und antimikrobielle Therapie der bakteriellen Meningitis. Empfehlungen der AG „ZNS-Erkrankungen“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). *Chemother J* 1996;5:157–9.
- <https://gardp.org/programme/childrens-antibiotics>
- <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/deutsches-fruhgeborenen-netzwerk-german-neonatal-network-gnn-3798.php>.
- Hübner et al. S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ – Version 1.12.2018
AWMF-Registernummer 048/15. Federführend herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).
- Interdisziplinäre Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention unkomplizierter erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Aktualisierung Version 1.1 – S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017 AWMF-Register-Nr. 043/044.
- Isner C, Achterberg S, Suttrop N. Neue Antiinfektiva zur Therapie der Pneumonie. <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2017/11/neue-antiinfektiva-zur-therapie-der-pneumonie.html>
- Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volaki E, Christou EI, Zarras C, Drossou-Agakidou V, Sdoukka M, Roilides E. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):812-815. doi: 10.1097/INF.0000000000002344. PMID: 31135647.
- Jiang L, Mu D, Wan C. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar; 2019(3): CD012239
- Juarso, E., Kiehl, M., Buchholz, M. et al. Infektionen als Notfall der Onkologie. *Onkologie* 26, 129–138 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00761-019-00691-8>
- Kappstein I. (1997) Prävention von Infektionen in der Pädiatrie. In: Daschner F. (eds) *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09401-3_26
- Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C et al. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar 1;40(3):255-259. doi: 10.1097/INF.0000000000002976. PMID: 33538544.
- Kreitmeyr, K. et al. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45, 493-504 (2017).
- Maaskant, J. M. et al. High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:805–814.
- Michel et al.: *Die Urologie*. Springer 2016, ISBN: 978-3-642-39939-8.
- Mingeot-Leclercq, M. P., Tulkens, P. M. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 1003–1012 (1999).
- Mukoviszidose-Register. *Berichtsband 2020 aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register I Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF)*
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics* 1999;103(4):e39.
- S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.
- Sader HS, Castanheira M, Streit JM et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria causing bloodstream infections in pediatric patients from United States (US) medical centers (2014-2018): therapeutic options for multidrug-resistant bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;98(2):115108. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115108. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32640386.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH: Bacterial meningitis in children. In: *The Lancet*. Band 361, Nr. 9375, Juni 2003, S. 2139–2148, doi:10.1016/S0140-6736(03)13693-8, PMID 12826449.
- Schiffmann JH. *Pädiatrische Intensiv- und Notfallmedizin*. *Pädiatrie*. 2019;135-155. doi:10.1007/978-3-662-57295-5_5.
- Schuster, K., Madarova, M., Rippberger, B. et al. Antibiotikaverbrauch an 23 deutschen Kinderkliniken: Ergebnisse einer Punktprävalenzstudie. Vortrag auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) in Leipzig. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162: 231.

Schweizerische Arbeitsgruppe für pädiatrische Nephrologie: Diagnose und Behandlung von Harnwegsinfektionen beim Kind In: *Paediatrica*. Band: 24 Nr. 4, 2013.

Simon A, Both U von; Hufnagel M, Huebner J et al. 2016; *Dtsch Arztebl* 2016; 113(21): [23]; DOI: 10.3238/PersInfek.2016.05.27.07 SUPPLEMENT: Perspektiven der Infektiologie.

Simon A, Both U von, Hufnagel M, Huebner J. „ANTIBIOTIC STEWARDSHIP“ zwingend für die Pädiatrie. *Dtsch. Arztebl.* 2016; Supplement, 23–24.

Stein et al.: *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Springer 2012, ISBN: 978-3-131-59323-8.

Suttorp et al., *Harrisons Innere Medizin* (ISBN 978-3-940615-50-3), © 2016 ABW Wissenschaftsverlag

Tesini BL. Übersicht über Infektionen des Neugeborenen. 2018; *MSD Manual*

Dresbach T, Müller A, Simon A. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* Prävention und Kontrolle. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015 · 163:437–447

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. In: *Clinical Infectious Diseases*. Band 39, Nr. 9, November 2004, S. 1267–1284, doi:10.1086/425368, PMID 15494903.

Van Driest, S., Goldman, J. L. Editorial Commentary: Pediatric Acute Kidney Injury: Is the Addition of Gentamicin Worth the Risk? *Clin Infect Dis* 61, 1125–1126 (2015).

Versporten, A. et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32: e242—53.

Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 2017; 12(02): 123-137; DOI: 10.1055/s-0043-101269.

Zemlin M, Berger A, Franz A et al. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. AWMF online 2019; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008.