

# 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)**

## Koordination

Prof. Dr. med. Johannes Hübner,  
 Dr. von Hauner'sches Kinder-  
 spital, Klinikum der Universität  
 München, Lindwurmstr. 4, 80337  
 München  
 Tel: +49 89 4400 57 970  
 Fax: +49 89 4400 57 614  
 Email: johannes.huebner@med.  
 uni-muenchen.de

Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

## ■ Inhalt

1. Zielsetzung und Methoden, Interessenskonflikte	3
1.1. Ziele dieser Leitlinie	3
1.2. Zielgruppen	3
1.3. Methoden	3
Zusammensetzung der Leitliniengruppe, redaktionelle Unabhängigkeit	3
Struktur des Leitlinienprozesses	3
Kernsätze, Empfehlungs- und Konsensstärke	3
1.4. Interessenskonflikte	4
2. Strukturelle Voraussetzungen für ein ABS Projekt in der stationären Kinderheilkunde	4
2.1 Notwendigkeit und Zusammensetzung eines Teams zur Etablierung und Durchführung der ABS Maßnahmen	4
3. Antimikrobielle Therapie	5
3.1. Was ist eine adäquate Antibiotikatherapie?	5
3.2. Antiinfektivverbrauchsanalysen	6
Rückmeldungen der Apotheke zum Antibiotikaverbrauch	6
3.3. Punktprävalenz-Analysen	7
3.4. Freigaberegulungen und Anwendungsbeschränkungen, infektiologische Konsile sowie prospektive Audits, Standardarbeitsanweisungen / Antiinfektivalisten	7
Einsatz von sogenannten ABS Kernstrategien	7
Infektiologische Visiten	8
Standardarbeitsanweisungen / Antiinfektivalisten	8
3.5. Therapiedauer	8
3.6. Deeskalation der antiinfektiven Therapie	9
3.7. Qualität der Dokumentation bei der Verordnung von Antiinfektiva	10
3.8. Vermeidung von Medikationsfehlern, Patientensicherheit	10
3.9. Primär orale Antibiotikatherapie oder frühe orale Sequenztherapie	11
3.10. Parenterale Therapie im ambulanten Setting („Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy“, OPAT)	12
4. Diagnostische Aspekte, Mikrobiologie und Resistenztestung	12
4.1. Bedeutung mikrobiologischer Befunde	12
4.2. Optimierung der Präanalytik von mikrobiologischen Proben	13
4.3. Optimierung der mikrobiologischen Diagnostik inkl. Resistenztestung	14
4.4. Optimierung / Sicherstellung der zeitnahen Befundübermittlung	15

### Liste der Arbeitsgruppenmitglieder in alphabetischer Reihenfolge:

Rüdiger Adam (Mannheim, Mandatsträger GPGE), Julia Bielicki (Basel, Mandatsträgerin PIGS), Folke Brinkmann (Bochum, Mandatsträgerin GPP), Jutta Dedy (Essen, Mandatsträgerin AdkA), Christian Gille (Tübingen, Mandatsträger GNPI), Andreas Groll (Münster, Mandatsträger PEG), Jochen Hubertus (München, Mandatsträger DGKCH), Johannes Hübner (München, Mandatsträger DGPI), Markus Hufnagel (Freiburg, DGPI), Hans-Iko Huppertz (Bremen, Mandatsträger DAKJ), Johannes Liese (Würzburg, DGPI), Ulrich von Both (München, Mandatsträger DGI), Lutz von Müller (Coesfeld, Mandatsträger DGHM), Alenka Pecar (München, DGPI), Arne Simon (Homburg/Saar, Mandatsträger GPOH und DGKH), Volker Strenger (Graz, Mandatsträger ÖGKJ), Tobias Tenenbaum (Mannheim, Mandatsträger DGKJ), Stefan Trapp (Bremen, Mandatsträger BVKJ), Stefan Weichert (Mannheim, DGPI)

4.5. Bedeutung von zusätzlichen diagnostischen Tests und Biomarkern	15
Neonatale Sepsis (siehe auch Abschnitt 11.1)	15
Fieber ohne Fokus bei Säuglingen und Kleinkindern	16
Meningitis	16
Pneumonie	16
Akute Pyelonephritis	16
5. Fortbildung, Schulung und Information	16
6. Qualitätsindikatoren und klinisch-infektiologische Audits	18
7. Rolle der Informationstechnologie	20
8. Nosokomiale Infektionen und ABS	21
9. Bedeutung von <i>Clostridium difficile</i> -Infektionen (CDI) bei pädiatrischen Patienten	21
10. Management von multiresistenten Erregern (MRE)	22
11. ABS in Spezialbereichen der Pädiatrie	22
11.1 Neonatologie	22
11.2 Kinderonkologie	23

chen). Die Leitlinienentwicklung wurde von der DGPI durch Übernahme von Reisekosten, durch die Bereitstellung eines Internet-basierten Abstimmungsinstruments und durch die Finanzierung der graphischen Edition der Endfassung finanziell unterstützt. Die Vorstände von in diesem Bereich tätigen Fachgesellschaften (Liste im Anhang A) wurden vom Koordinator der Leitlinie um Mandatierung von Mitarbeitern zur finalen Abstimmung über die Kernsätze (Empfehlungen) gebeten. Es gab keine direkte oder indirekte Beteiligung von Firmen, die Antiinfektiva oder Diagnostika im Bereich Infektionserkrankungen herstellen oder vertreiben.

## ■ 1. Zielsetzung und Methoden, Interessenskonflikte

### 1.1. Ziele dieser Leitlinie

Die S2k-AWMF Leitlinie Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin (AWMF-Registernummer 048/15) ergänzt die von den internistischen und infektiologischen Fachgesellschaften erstellte S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (AWMF-Registernummer 092/001) um Aspekte der stationären Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Sie wurde von einer Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), unterstützt durch Spezialisten anderer infektiologischer Fachgesellschaften entwickelt und soll Kinder- und Jugendmediziner, die stationär Kinder und Jugendliche mit Infektionen behandeln, bei der Konzeption und Implementierung von ABS-Initiativen oder ABS-Teams unterstützen. Die Leitlinie dient somit der Sicherung eines rationalen und restriktiven, leitlinienkonformen Antibiotika-Einsatzes in der stationären Kinder- und Jugendmedizin, sowie der Unterstützung des rationalen und gezielten Einsatzes mikrobiologischer Diagnostik. Langfristig soll diese Leitlinie dazu beitragen, die Qualität der Antibiotikaverordnung im Rahmen der stationären Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu verbessern, die Patienten vor unerwünschten Effekten einer nicht indizierten oder nicht angemessenen Antibiotika-

therapie zu schützen und das Risiko der Selektion von bakteriellen Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen zu reduzieren.

### 1.2. Zielgruppen

Kinder- und Jugendmediziner sowie ABS erfahrene bzw. interessierte klinische Mikrobiologen, Krankenhaushygieniker und klinische Pharmakologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die Kinder und Jugendliche mit Infektionen stationär behandeln oder mitbetreuen. Explizit eingeschlossen sind Kinder und Jugendliche mit akuten schweren Infektionen und mit chronischen Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen, unabhängig davon, ob die Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde. Des Weiteren wendet sich diese Leitlinie an ärztliche und administrative Leiter von Kliniken oder selbständigen Abteilungen für Kinder- und Jugendmedizin, weil diese über die strukturell-organisatorischen und personellen Voraussetzungen zur Implementierung von ABS Initiativen oder ABS Teams entscheiden.

### 1.3. Methoden

#### Zusammensetzung der Leitliniengruppe, redaktionelle Unabhängigkeit

Diese Leitlinie wurde ehrenamtlich von der Arbeitsgruppe Antibiotic Stewardship im Auftrag der DGPI initiiert und entwickelt. Die Koordination erfolgt durch Prof. Dr. med. Johannes Hübner (von Hainersches Kinderspital, Mün-

## Struktur des Leitlinienprozesses

Ein Redaktionskomitee bestehend aus J. Hübner, A. Simon, T. Tenenbaum, J. Liese, M. Hufnagel, S. Weichert, U. von Both, und V. Strenger hat im Rahmen eines Leitlinientreffens die Gliederung ausgearbeitet und anschließend den Text verfasst. Gliederung und Text der Leitlinie sowie der Kernsätze wurden anschließend erstellt und im Rahmen eines weiteren Leitlinientreffens am 16.12.2016 in Mannheim verabschiedet. Über die Kernsätze/Empfehlungen, denen die entsprechende Literatur direkt zugeordnet wurde, haben die Arbeitsgruppenmitglieder und die mandatierten Vertreter weiterer Fachgesellschaften in einem Internet-basierten Delphi-Verfahren auf dem Leitlinienportal der CGS User Group ([www.guideline-service.de](http://www.guideline-service.de)) abgestimmt. Dabei wird von einem Konsens ausgegangen, wenn mehr als 75% der Teilnehmenden die entsprechende Empfehlung befürwortet. Ein starker Konsens wird erreicht, wenn mind. 95% der Teilnehmenden einem Kernsatz zustimmen. Alle Empfehlungen führten zu einem Konsens oder starken Konsens in der ersten Delphi-Runde. Anhand der Kommentare der Teilnehmenden wurde der Leitlinientext nochmals überarbeitet und erneut zur Abstimmung gestellt.

## Kernsätze, Empfehlungs- und Konsensstärke

Der Empfehlungsgrad der resultierenden Kernsätze wird semantisch wie folgt gewichtet:

- „soll“ oder „soll nicht“ – Starke Empfehlung: Erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.

- „sollte“ oder „sollte nicht“ – Moderate Empfehlung; Erwünschte Effekte überwiegen wahrscheinlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- „kann erwogen werden“ – Schwache Empfehlung; kein ausreichender Anhalt für einen überwiegenden Nutzen/Risiko der Intervention. Die Empfehlung entspricht lediglich einer Expertenmeinung.

Zur Leitlinie wurde ein Leitlinienreport nach den Vorgaben der AWMF erstellt, der als ergänzendes Dokument zu dieser Leitlinie im Internet abrufbar ist.

#### 1.4. Interessenskonflikte

Alle Mitarbeiter der Arbeitsgruppe und auch die mandatierten Experten von weiteren kooperierenden Fachgesellschaften haben Interessenskonflikte nach den Regularien der AWMF gegenüber dem Koordinator dieser Leitlinie (Prof. Dr. med. Johannes Hübner) in dem dafür vorgesehenen Formular offengelegt. Eine Übersicht über alle abgegebenen Erklärungen wurde erstellt (siehe Anlage B) und von Prof. Hübner und Prof. Simon als neutrale Bewertende durchgesehen und bewertet. Dabei wurden keine Interessenskonflikte identifiziert, die einer fachlichen Mitarbeit an dieser Leitlinie entgegenstehen. Eine Übersicht über die dokumentierten Interessenskonflikte findet sich auf der entsprechenden Internetseite der AWMF.

## 2. Strukturelle Voraussetzungen für ein ABS Projekt in der stationären Kinderheilkunde

### 2.1 Notwendigkeit und Zusammensetzung eines Teams zur Etablierung und Durchführung der ABS Maßnahmen

- Wenn verfügbar sollte ein pädiatrisches ABS Programm von einem Pädiater\* mit infektiologischer Zusatzweiterbildung (z.B. klinische Infektionsmedizin, Zusatzqualifikation Pädiatrische Infektiologie der DGPI oder Zertifikat Infektiologie der DGI) geleitet werden (starker Konsens)
- Mindestens ein Pädiater mit der Qualifikation „Antibiotika-beauftragter Arzt“ sollte dem ABS Team angehören (Konsens).

- Wenn verfügbar, sollte ein Fachapotheker für klinische Pharmazie mit Bereichsweiterbildung Infektiologie oder mit erfolgreich abgeschlossener Weiterbildung zum ABS Experten ebenfalls ein zentrales Mitglied des ABS Teams sein (Konsens).
- Da die enge Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie und Krankenhaushygiene von zentraler Bedeutung für die erfolgreiche Umsetzung eines ABS Programms ist, sollen beide Fachgebiete im pädiatrischen ABS Team vertreten sein (starker Konsens).
- Die Klinikleitung und/oder die Geschäftsführung der Klinik sollen das ABS Programm mittels eines expliziten Mandats unterstützen (starker Konsens).
- Zur Durchführung gezielter Abfragen oder zur Einrichtung von Benachrichtigungen aus dem elektronischen Patientenmanagementsystem (z.B. positive Blutkulturen etc.) soll das ABS Team angemessenen Zugang zu fachkundiger IT-Unterstützung erhalten (Konsens).

Ein ABS Programm erfordert die Implementierung und kontinuierliche Weiterentwicklung eines personell und strukturell-organisatorisch angemessen ausgestatteten Teams [1–8].

Dieses ABS Team für die Pädiatrie besteht im Kern aus einem pädiatrischen Infektiologen<sup>+</sup> (normalerweise Leiter des Teams), einem klinischen Pharmazeuten (Apotheker) mit ABS Kenntnissen und einem Klinischen Mikrobiologen bzw. klinisch erfahrenen Krankenhaushygieniker. Das ABS Team soll die bestmögliche Nutzung von Antibiotika in Bezug auf Indikationsstellung, Dosierung und Dauer der Behandlung gewährleisten [1, 2, 6]. Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ fordert ein interdisziplinäres Team, das klinikweit tätig ist. Dabei werden die Besonderheiten der Pädiatrie nicht ausreichend berücksichtigt, da die pädiatrische Infektiologie nicht flächendeckend in Deutschland etabliert ist. Es besteht aber Übereinkunft, dass die Verfügbarkeit eines Pädiaters mit infektiologischer Zusatzausbildung (z.B. klinische Infektionsmedi-

zin) für den Erfolg eines pädiatrischen ABS Programms erstrebenswert ist [9], wobei in jeden Fall mindestens ein Antibiotika-beauftragter Pädiater Teil des Teams sein soll.

Für Kinderärzte gibt es die Möglichkeit der Zusatzweiterbildung Infektiologie (Ärztetkammern) und ein 2-jähriges Ausbildungscurriculum der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, das sich an dem europäischen Curriculum orientiert und das an mehreren von der DGPI zertifizierten Ausbildungszentren in Deutschland angeboten wird (<https://dgp.de/zusatzqualifikation-padiatrische-infektiologie/>). Zudem werden von verschiedenen Stellen ABS-spezifische Weiterbildungen angeboten, die sich an einem von der Bundesärztekammer festgelegten Curriculum orientieren. Bisher sind die meisten dieser Angebote jedoch ohne spezifische pädiatrische Inhalte mit Ausnahme eines Kurses, der von der Arbeitsgruppe ABS der DGPI angeboten wird (<https://dgp.de/ueber-uns/ausschuesse/arbeitsgruppe-abs/>).

Ein Fachapotheker für klinische Pharmazie mit Bereichsweiterbildung Infektiologie oder mit erfolgreich abgeschlossener Weiterbildung zum ABS Experten ist ebenfalls ein zentrales Mitglied des ABS Teams und ist primär verantwortlich für die Bereitstellung und Interpretation der Antibiotikaverbrauchszahlen [1, 2, 10–12]. Geplante Restriktionen bei der Antibiotikaverordnung müssen über die Apotheke und die Arzneimittelkommission erfolgen und benötigen ebenfalls die enge Zusammenarbeit mit der Klinikapotheke. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Zusammenarbeit mit klinischen Pharmazeuten im Rahmen von ABS Programmen ist die individuelle Dosierung von Antibiotika (z.B. bei Neonaten und bei eingeschränkter Nierenfunktion), die Etablierung von einem therapeutischen Drug-Monitoring sowie die Überprüfung von Arzneimittelinteraktionen (siehe Abschnitt 3.8). Ergänzend ist eine enge Zusammenarbeit mit dem klinischen Mikrobiologen und Virologen erforderlich (siehe Abschnitt 4), die für die Bereitstellung von Erreger-

\* Fachärztinnen oder-ärzte für Kinder- und Jugendmedizin.

+ Bei allen Berufsbezeichnungen sind grundsätzlich immer beide Geschlechter gemeint.

und Resistenzstatistiken verantwortlich sind und darüber hinaus ihre besondere Expertise in der Diagnostik und Therapie beratend in die Krankenversorgung einbringen. Von zentraler Bedeutung ist auch die enge Zusammenarbeit mit der Krankenhaushygiene durch den Krankenhaushygieniker und den Hygiene-beauftragten Arzt der Klinik/Abteilung. Erforderlich ist weiterhin die Einbindung von IT-Spezialisten mit einem definierten Stundenkontingent (siehe Abschnitt 7). Ein solches ABS Programm setzt ein explizites Mandat sowie die kontinuierliche Unterstützung der Klinikleitung, eindeutig vorab formulierte erreichbare Ziele sowie entsprechende finanzielle und personelle Ressourcen voraus [1, 2, 5, 13, 14]. Ein wichtiges langfristiges Ziel des ABS ist die Reduktion des Selektionsdrucks für Infektionserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Für klinikweite ABS Programme werden mindestens 0,5 Vollzeitstellen pro 250 Betten gefordert [2].

### ■ 3. Antimikrobielle Therapie

#### 3.1. Was ist eine adäquate Antibiotikatherapie?

- eine Antibiotikatherapie soll nur bei begründeter Indikation begonnen werden (starker Konsens).
- vorliegende mikrobiologische und andere Labor-Befunde sollen hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie mit einbezogen werden (starker Konsens).
- Die Antibiotikatherapie soll sich hinsichtlich Substanzwahl, Dosierung, Dosierungsintervall, Applikationsform und Verabreichungsdauer an **internen** Leitlinien orientieren (starker Konsens).

Wenn eine Antibiotikatherapie (ABT) ärztlich verordnet wird, stellen sich grundsätzlich Fragen, ob dies „angemessen“ geschieht (siehe Tabelle 1). Obwohl in der Literatur viel über den „unangemessenen Gebrauch von Antibiotika“ berichtet wird, sind die Kriterien zur Beantwortung dieser Frage bisher nicht einheitlich und nicht für jede Indikation festgelegt. Die Beurteilung geht deutlich über die Frage hinaus, ob für die ABT überhaupt eine fundierte Indikation besteht. In bestimmten Fällen kann – obwohl wahrscheinlich eine bakterielle Infektion vorliegt – auf eine

**Tabelle 1: Checkliste zur Beurteilung einer adäquaten Antibiotikatherapie im Rahmen von fallbezogenen klinischen Audits**

- Beruht die kalkulierte initiale ABT auf anamnestischen, klinischen, laborchemischen und ggf. auch bildgebenden Befunden, die für das Vorhandensein einer **bakteriellen** Infektion sprechen?
- Besteht bei dieser bakteriellen Infektion die Indikation zu einer ABT?
- Ist vor Beginn der ABT eine gezielte Erregerdiagnostik angestrebt worden?
- Orientiert sich die Auswahl des Antibiotikums an der (Verdachts-) Diagnose, dem zu erwartenden Erregerspektrum und der lokalen Resistenzlage?
- Wurden bei der Auswahl des Antibiotikums in diesem Zusammenhang relevante anamnestische Hinweise berücksichtigt (z.B. antibiotische Vorbehandlung, Kolonisation mit antibiotikaresistenten Erregern, Antibiotikaunverträglichkeiten / -allergien, vorbestehende Einschränkung von Organfunktionen)?
- Sind die Dosierung in mg/kg/Tag bzw. mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag und das Verabreichungsschema leitlinienkonform?
- Ist die Dokumentation zum Zeitpunkt der Verordnung vollständig in Hinblick auf die Indikation (ggf. auch die Verdachtsdiagnose), die Einzeldosis in mg, die Anzahl der Einzelgaben pro Tag, den Verabreichungsweg (i.v. ggf. auch die Infusionsdauer, p.o. usw.) und die angestrebte Therapiedauer in Tagen?
- Wurden **ohne begründete Indikation** Reserveantibiotika mit einem zu breiten antibakteriellen Wirkspektrum oder eine Kombinationstherapie eingesetzt?
- Wenn keine hausinterne Leitlinie vorhanden ist: erfolgte die ABT leitlinienkonform, wenn zu dem entsprechenden infektiologischen Krankheitsbild aktuelle Empfehlungen und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, dezidierte Hinweise im DGPI Handbuch oder von der DGPI unterstützte Leitlinien anderer wissenschaftlicher Fachgesellschaften vorliegen?
- Wurden, wenn aus individualmedizinischen Gründen keine leitlinienkonforme Therapie durchgeführt wird, die medizinischen Gründe hierfür in der Patientenakte dokumentiert?
- Gab es eine gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antibiotika mit gleichem oder sehr ähnlichem Wirkspektrum, wie z.B. die Kombination mehrerer Antibiotika, die gegen Anaerobier wirksam sind (unnötige Doppeltherapie)?
- Wurde die ABT in Bezug auf ihre klinische Wirksamkeit spätestens nach 48 - 72 Stunden überprüft?
- Wurde die ABT an Befunde der mikrobiologischen Erregerdiagnostik und dem klinischen Verlauf angepasst, sobald Informationen hierzu vorlagen (gezielte Therapie, Vermeidung einer Behandlung, die gegen den nachgewiesenen Infektionserreger nicht wirksam ist, ggf. auch zeitnahe Umstellung/Eskalation bei klinischer Verschlechterung)?
- Wurde in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Erreger auf eine gezielte Antibiotikatherapie mit schmalereem Wirkspektrum umgestellt (deeskaliert), wenn die klinische Situation des Patienten dies zuließ?
- Wurden zusätzlich erforderliche nicht medikamentöse Maßnahmen durchgeführt, wie z.B. die Drainage von Abszessen, ggf. die Entfernung von Fremdkörpern, deren Besiedlung mit der Infektion in ursächlichem Zusammenhang steht?
- Wurde die ABT sobald wie möglich auf eine orale Sequenztherapie umgestellt, wenn die Infektion auch mit oralen Antibiotika (weiter-)behandelt werden kann, ein geeignetes orales Antibiotikum mit guter oraler Bioverfügbarkeit zur Verfügung steht und das Kind die orale Einnahme toleriert?
- Erfolgte die ABT mit der kürzest möglichen Therapiedauer (gemäß interner oder externer Leitlinien) unter Berücksichtigung des individuellen klinischen Verlaufs?

ABT vorerst oder überhaupt verzichtet und der Spontanverlauf unter symptomatischer Behandlung beobachtet werden. Dabei handelt es sich in der Regel um Erkrankungen mit geringem Schweregrad, hoher Spontanheilungsrate und geringer Komplikationsrate bei ansonsten gesunden Patienten. Des Weiteren werden mit sehr wenigen Ausnahmen nur Infektionen und nicht Kolonisationen antibiotisch behandelt; die Interpretation mikrobiologischer „Erregernachweise“ sollte mit Blick auf diese Unterscheidung mit kritischem Sachverstand erfolgen und sich immer an der Klinik der Patienten orientieren. Die in Tabelle 1 aufgelisteten Fragen sollen dazu beitragen, die Unterscheidung „behandlungsbedürftig/nicht behandlungsbedürftig“ strukturiert zu erfassen. Sie sollen die ABS-beauftragten Ärzte dabei unterstützen, die ABT kritisch und systematisch zu überprüfen.

### 3.2. Antiinfektivaverbrauchsanalysen

- Die zuständige Apotheke sollte dem ABS Team der Kinderklinik Verbrauchsdaten von Antibiotika pro Quartal zur Verfügung stellen und zwar in g/100 stationäre Patiententage (getrennt nach oral und i.v. verabreichten Antiinfektiva) (Konsens).
- In Kliniken mit größeren eigenständigen Abteilungen soll eine Aufschlüsselung der Antibiotikaverbrauchsdaten nach Schwerpunktabteilungen erfolgen (z.B. Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie, Kinderkardiologie, Kinderonkologie, Kinderchirurgie usw.). Die Details der Berichterstattung ergeben sich u.a. aus den Zielen des lokalen ABS Teams. (starker Konsens).
- Zur Überprüfung der Verordnungsqualität – sollte eine patienten- oder fallbezogene Erfassung des Antiinfektivaverbrauchs, z.B. in Form von LoT („length of therapy“) oder DoT („days of therapy“) erfolgen, wobei die zu überprüfenden Indikationen vom ABS Team festgelegt werden (starker Konsens). – sollten Punkt-Prävalenz-Analysen (PPA) erfolgen (Analyse aller an einem bestimmten Tag stationär behandelten Fälle mit einer

Antiinfektivaverordnung nach einem vorab vereinbarten Erfassungskonzept) (starker Konsens).

- Die Ergebnisse der Überprüfung der Verordnungsqualität sollten dem Behandlungsteam zeitnah mitgeteilt werden, um bei Bedarf rasch Konsequenzen als gezielte ABS Maßnahme ziehen zu können (starker Konsens).

#### Rückmeldungen der Apotheke zum Antiinfektivaverbrauch

Regelmäßig erhobene und zur Verfügung gestellte Verbrauchsdaten zu Antiinfektiva sind ein wichtiger Bestandteil eines jeden ABS Programms [14–20]. Es ist Aufgabe der jeweiligen Klinikapotheke Verbrauchsdaten als **Anwendungsdichte** (Anzahl der Tagesdosen pro 100 stationäre Behandlungstage, ermittelt durch die sogenannte „Defined Daily Dose“ [DDD] oder „Recommended Daily Dose“ [RDD]) mindestens **jährlich**, besser **quartalsweise** zur Verfügung zu stellen.

Die Darstellung des Antiinfektivaverbrauchs in DDD oder RDD pro 100 stationäre Behandlungstage ist in der Pädiatrie jedoch von untergeordneter Bedeutung [21], da DDD und RDD für normalgewichtige Erwachsene (Referenz 70 kg) gelten und für pädiatrische Patienten bisher nicht konsentiert wurden [22, 23, 24]. Mit der Darstellung des Verbrauchs als Anwendungsdichte (z.B. in g/100 stationäre Patiententage) können longitudinale Vergleiche zum Gesamtverbrauch bestimmter Antiinfektivaklassen oder auch von Einzelsubstanzen mit speziellem Interesse gezogen werden [23, 25]. So können Verbrauchsanstiege frühzeitig erkannt und gezielte ABS Maßnahmen ergriffen werden.

Für die Pädiatrie sinnvollere Kennzahlen sind die „Length of Therapy“ (LoT) und die „Days of Therapy“ (DoT) [6, 26, 27]. LoT zählt dabei alle Therapie-Tage mit Antibiotika zusammen (wobei ein Tag einfach gezählt wird, auch wenn pro Tag 2 oder mehr Antibiotika gegeben werden); Der Parameter DoT zählt hingegen die Tage zusammen, an denen die einzelnen Antibiotika gegeben werden (eine Kombinationsbehandlung mit 3 Antibiotika pro Tag entspricht 3 DOT).

Für die ABS Teams sind auf Nachfrage Daten zum Verbrauch einzelner

Substanzen – nach der „Anatomical Therapeutic Chemical“ [ATC]-Klassifikation – zur Verfügung zu stellen. Die Verbrauchsdaten sollten in einem Antiinfektiva-Report den klinischen Abteilungen und Stationen zur Verfügung gestellt und durch das ABS Team kommuniziert werden [28]. Dazu ist u.a. ein Abgleich der Verbrauchsdaten mit den hausinternen Therapieleitlinien durchzuführen. Die Verbrauchsdaten sollten für die gesamte Klinik, sowie für einzelne Bereiche und Stationen (wie neonatologische und/oder pädiatrische Intensivstationen, Hämato-Onkologie, Kinderkardiologie, Kinderchirurgie und Normalstationen) getrennt erhoben werden, um abteilungs- oder stationsspezifische Konsequenzen aus den Verbrauchsdaten ziehen zu können.

Nach dem §23 (4) des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) müssen die Verbrauchsdaten mit den klinikspezifischen Antibiotika-Resistenzdaten abgeglichen werden und Konsequenzen für die empirische wie auch gezielte Antibiotikatherapie gezogen werden [28, 29]. Entsprechende Daten und sachgerechte Schlussfolgerungen sind dem Personal der betroffenen Abteilungen oder Stationen zeitnah mitzuteilen. Die Umsetzung der hieraus abgeleiteten Maßnahmen ist zu überprüfen.

Über die **Verordnungsqualität** einer einzelnen Antiinfektivatherapie kann mittels der Darstellung des Verbrauchs als Anwendungsdichte keine Aussage getroffen werden [30, 31]. Für eine solche Überprüfung ist eine **patienten- oder fallbezogene Erfassung** des Antiinfektivaverbrauchs erforderlich. Leider ist eine solche Erfassung über die Routinedaten der Klinikapotheken zur Abgabe von Antiinfektiva normalerweise nicht möglich. Entsprechende Informationen können die Patientenverwaltungs- oder Abrechnungsdaten (z.B. in Form von ICD-Codes) liefern. Hierzu ist eine Verknüpfung der Patientenverwaltungs- oder Abrechnungsdaten und der Antiinfektivaverbrauchsdaten erforderlich. Das ist leider an den meisten deutschen Kinderkliniken bisher nicht ohne weiteres möglich.

Bis solche Verknüpfungen technisch umsetzbar sind, kann der **Surrogat-Parameter Auslieferung in g/100 vollstationäre Patiententage** Hinweis auf den Verbrauch von bestimmten Antiinfektiva in bestimmten Bereichen

liefern. Ein Vergleich mit anderen Kinderkliniken ist jedoch kritisch zu sehen, da für einen solchen Vergleich die Patientencharakteristika ähnlich sein müssen (z.B. orientiert am mittleren „Case-Mix“-Index) [30, 31].

### 3.3. Punktprävalenz-Analysen

Zur Überprüfung der Verordnungsqualität und damit der Sinnhaftigkeit einer Antiinfektiva-Therapie sollen als weitere Erfassungsmethode **Punktprävalenz-Analysen (PPA)** zum Einsatz kommen [3, 30–34]. In der Regel werden dazu Ein-Tages-Punktprävalenzen erhoben, aber auch längere Prävalenzzeiträume sind möglich. Im Rahmen einer Ein-Tages-PPA werden alle am Erhebungstag verordneten Antiinfektiva nach den folgenden Kriterien erhoben (die als Minimal Kriterien zu verstehen sind): **Antiinfektivum nach der ATC-Klassifikation, Dosis, Dosierungsintervall, Applikationsform.** Zusätzlich sollen folgende fall- und personenbezogene Daten zur individuellen Antiinfektiva-Verordnung erfasst werden (sie sind wiederum als Minimal Kriterien anzusehen): **Alter, Gewicht und Geschlecht** der Patienten, **Indikation** zur antiinfektiven Therapie (d.h. Infektionsdiagnose; therapeutische vs. prophylaktische Gabe) und **Art der Infektion** (ambulant vs. nosokomial erworben). Bei spezifischen Fragestellungen, die sich im Vorfeld der Analysen ergeben, können und sollen die zu erhebenden Daten ergänzt werden (z.B. Vorhandensein von Fremdkörpern, Art der Immunsuppression). Um die Antiinfektiva-Behandlungsrate (Anteil der Patienten mit mindestens einem Antiinfektivum) bestimmen zu können, sollte zusätzlich die Anzahl aller stationären Patienten pro Untersuchungseinheit ermittelt werden. Die Erhebungen sollen regelmäßig (mindestens **jährlich**, besser **quartalsweise**) durchgeführt werden, dabei soll das ABS Team beim Zugang zu den patientenbezogenen Daten von der Klinikleitung, der IT-Abteilung und den Fachabteilungen bzw. Stationen unterstützt werden. Idealerweise werden alle Abteilungen bzw. Stationen einer Kinderklinik regelmäßig analysiert, bei limitierten Ressourcen kann eine **Fokussierung auf Risikobereiche** wie Neonatologie, Intensivmedizin, Spezialbereiche wie Hämato-Onkologie oder Kinderchirurgie sinnvoll sein [35]. Die Ergebnisse sollen durch

das ABS Team **zeitnah analysiert** und dem jeweiligen Behandlungsteam **zeitnah mitgeteilt** werden. Die Kriterien für die Bewertung sind transparent offenzulegen [36, 37]. In Diskussion mit dem ABS Team sollen bei Bedarf diagnostische oder therapeutische Konsequenzen aus den PPA gezogen werden. Entsprechenden Änderungen sind zu dokumentieren und hausinterne Leitlinien anzupassen. Dabei müssen die **Antiinfektivverbrauchsdaten** auch mit den lokalen **Resistenzdaten abgeglichen** werden.

### 3.4. Freigaberegulungen und Anwendungsbeschränkungen, infektiologische Konsile sowie prospektive Audits, Standardarbeitsanweisungen / Antiinfektivalisten

- Ein ABS Team soll den rationalen, leitlinienkonformen und restriktiven Einsatz von Antiinfektiva in Bezug auf Indikationsstellung, Dosierung und Dauer der Behandlung unterstützen (starker Konsens).
- Hierzu sollen beratende Maßnahmen (nach der Verordnung) und ggf. auch restriktive Maßnahmen (vor einer Verordnung) eingesetzt werden. Beratende Maßnahmen sind v.a. Konsile, die auf anamnestische, klinische, laborchemische, bildgebende und mikrobiologische Befunde zurückgreifen. Restriktive Maßnahmen bedeuten die primäre Einschränkung der Verfügbarkeit von speziellen Reserveantibiotika mit der Notwendigkeit der Freigabe (die genauen Abläufe richten sich nach den Gegebenheiten vor Ort) (Konsens).
- Auf der Basis von Leitlinien sollen **lokale Therapieempfehlungen** und Antiinfektivalisten erarbeitet und in der Klinik konsentiert werden (starker Konsens).
- Der Einführung neuer lokaler Empfehlungen in die klinische Praxis sollen Schulungen der am Arbeitsablauf beteiligten Mitarbeiter vorangehen (starker Konsens).
- Die Umsetzung der internen Empfehlungen im klinischen Alltag soll kontinuierlich überprüft werden, entweder im Rahmen der Visite oder auch im Rahmen gezielter Audits (starker Konsens).

- Die Inhalte der internen Empfehlungen sollen alle zwei Jahre überprüft und entweder in ihrer Geltungsdauer verlängert oder weiterentwickelt werden (Konsens).

### Einsatz von sogenannten ABS Kernstrategien

**Kernstrategien**, um eine rationale Antibiotika-Therapie zu erreichen, sind u.a. die **Restriktion** bestimmter „Reserve-Antibiotika“ (z.B. Breitspektrum-Penicillinie, wie Piperacillin-Tazobactam, Glykopeptide wie Vancomycin und Teicoplanin, Breitspektrum-Cephalosporine wie Ceftazidim und Cefepim, sowie Carbapeneme wie Imipenem/Cilastatin oder Meropenem, Oxazolidinone wie Linezolid u.a.m.) Ggf. erfolgt die Freigabe dieser Substanzen erst nach Rücksprache mit einem Mitarbeiter des ABS Teams. Dies betrifft natürlich nicht akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder (z.B. Sepsis), bei denen die genannten Reserveantibiotika im hausinternen Standard vorgesehen sind. Diese Methode ist im Hinblick auf den Verbrauch der gelisteten Substanzen sehr effektiv; sie erfordert jedoch einen rund um die Uhr und an allen Tagen erreichbaren infektiologischen Rufdienst [38, 39]. Es ist im Sinne der Interventionsziele (Schutz einer wertvollen Behandlungsressource) sinnvoll, statt von „restringierten“ eher von „geschützten“ Antiinfektiva zu sprechen [40].

Auch 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, stellt eine wichtige ABS Kernstrategie dar. Ein solches Audit wird initiiert, wenn z.B. ein positiver mikrobiologischer Befund vorliegt (z.B. eine positive Blutkultur) oder wenn ein Reserveantibiotikum verordnet wurde. Diese Maßnahme ist eine der effektivsten eines ABS Teams, da in diesem Falle auch ein starkes und nachhaltiges edukatives Element zum Tragen kommt [41]. Ein guter Zeitpunkt für ein geplantes Audit liegt bei 48 – 72 Stunden nach Beginn der Infektion (des Infektionsverdachts). Als Teil des Behandlungsteams diskutiert ein Mitarbeiter des ABS Teams die bestmögliche Behandlungsstrategie mit den am Patienten tä-

tigen Kollegen unter Berücksichtigung der klinischen Situation und aller vorliegenden Befunde. Es ist jedoch entscheidend, dass das Feedback in einer Atmosphäre kommuniziert wird, die als unterstützender, unmittelbar-nützlicher und kollegialer Ansatz (Handshake Stewardship, actionable feedback) [44] und nicht als persönliche Kritik am verordnenden Arzt verstanden wird. Andernfalls lässt sich diese wichtige ABS Maßnahme nicht nachhaltig umsetzen [5, 6, 12, 13, 43, 44].

### Infektiologische Visiten

**Infektiologische Visiten** am Krankenbett (regelmäßig geplant oder auf Anfrage) können weitere gezielte Interventionen fördern, wie z.B. die Optimierung der Erregerdiagnostik („diagnostic stewardship“), eine Deeskalation initial breit wirksamer, kalkulierter Therapieregime, die Optimierung der Dosis und des Verabreichungsschemas, eine geeignete Monotherapie statt unnötiger Kombinationstherapien, die Vermeidung einer Doppeltherapie mit Antibiotika des gleichen Wirkspektrums („double coverage“), eine frühe orale Sequenztherapie, die Reduktion der Gesamttherapiedauer, die Fraktionierung extrem teurer Medikamente unter Reinraumbedingungen in der Klinikapotheke u.a.m. [45]. All dies trägt zu einer Verbesserung der Qualität der antibiotischen Behandlung bei [6, 46].

### Standardarbeitsanweisungen / abteilungspezifische Antiinfektivalisten

Die Erstellung von lokal adaptierten, Evidenz-basierten **Standardarbeitsanweisungen/Antiinfektivalisten** zur Diagnostik und Therapie der häufigsten Infektionen stellt eine weitere wichtige, durch das ABS-Team initiierte und begleitete Maßnahme dar. Sie sind ein effektives Instrument, um für Diagnostik und Therapie einzelner wichtiger Infektionskrankheiten (z.B. Vorgehen bei Tuberkulose) bzw. klinischer Symptom-Komplexe (z.B. Vorgehen bei Fieber in Neutropenie) ein evidenzbasiertes Vorgehen festzulegen. Hierzu müssen die Empfehlungen der aktuellen nationalen (AWMF) oder internationalen (z.B. ESPID, IDSA, AAP etc.) Leitlinien als Grundlage verwendet werden. Wichtig ist dabei, dass diese Empfehlungen an die lokale Situation (z.B. Resistenzlage, Antibiotika-Hauslisten, Präferenzen und Erfahrungen)

angepasst werden und mit möglichst vielen, an der Behandlung maßgeblich beteiligten Ärzten konsentiert werden. Eine weitere Maßnahme ist die **Standardisierung der empirischen antibiotischen Therapie** für die Akutversorgung der Patienten im Dienst. Eine solche interne Festlegung, idealerweise in Kitteltaschenformat, erlaubt es, die Verschreibungspraxis der behandelnden (Assistenz-) Ärzte gezielt zu leiten. Auch Dosierungsempfehlungen (möglichst eindeutig, z.B. 100 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben, nicht 50 – 120 mg/kg/Tag in 2 – 4 Einzelgaben) sind mittels dieser einfachen Maßnahme effektiv zu kommunizieren [6].

### 3.5 Therapiedauer

- Um Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung gering zu halten, soll die Dauer einer antibiotischen Therapie so kurz wie unbedingt nötig sein (starker Konsens)
- Schon zu Beginn einer antibiotischen Therapie sollte deren voraussichtliche Dauer durch den verordnenden Arzt schriftlich dokumentiert werden (Konsens)
- Eine antibiotische Therapie soll sofort beendet werden, sobald sich herausstellt, dass die Indikation dafür nicht (mehr) gegeben ist (starker Konsens)

Die Dauer antibiotischer Therapien hat einen eindeutigen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Selektion resistenter Bakterien [47, 48]. Während die Reduktion der Dauer antibiotischer Therapien auf Intensiv-Stationen zu einer Reduktion resistenter Erreger führt [47], konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum für mehr als 5 Tage zu einem erhöhten Risiko für die Besiedelung mit Penicillin-resistenten Pneumokokken führt als bei kürzerer Therapie [48, 49], insbesondere bei niedriger Dosierung [49].

Daraus ergibt sich das Bestreben, die Dauer antibiotischer Therapien auf das notwendige Maß zu reduzieren und den prolongierten Einsatz möglichst zu vermeiden. Dies setzt jedoch voraus, dass für einzelne Krankheitsbilder die Mindest-Therapiedauer – vorzugsweise auf der Basis aussagekräftiger klinischer Studien und Meta-Analysen – klar definiert ist, welche jedoch nicht für alle Krankheitsbilder vorliegen oder

inkonklusiv sind [50]. Außerdem sind zusätzlich vorhandene Faktoren auf Seiten der Patienten zu beachten, da Leitlinien nicht dazu geeignet sind (und auch nicht anstreben), jede denkbare individuelle Behandlungssituation abzubilden [51].

Für manche Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass eine kürzere Therapiedauer bei unkompliziertem Verlauf sinnvoll ist. So ist laut Meta-Analysen bei der **Cystitis** eine Therapie für 2-4 Tage nicht schlechter als eine längere Therapie (für 7–14 Tage) [52, 53], während die optimale Therapiedauer bei kindlicher **Pyelonephritis** nicht eindeutig belegt ist und derzeit mit 7 bis 14 Tagen empfohlen wird [54–56].

Für die ambulante Therapie der **nicht schweren, ambulant erworbenen Pneumonie** im Kindesalter wurde gezeigt, dass eine Therapie über 5 Tage ausreicht [57, 58]. Die Daten zur Therapieverkürzung auf 3 Tage sind jedoch sowohl für die nicht schwere wie auch für die **schwere Pneumonie** [59] widersprüchlich.

Während der Vorteil einer antibiotischen Therapie bei der **akuten Otitis media (AOM)** im Kindesalter gemäß klinischer Studien und Meta-Analysen als sehr gering einzustufen ist, ist die Frage der optimalen Therapiedauer nicht endgültig geklärt [60], wobei in den meisten Studien zur Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie der AOM eine 7-tägige Therapie untersucht wurde. Eine Meta-Analyse zur Therapiedauer hat einen sehr geringen Vorteil (in Bezug auf ein Therapieversagen nach 30 Tagen) einer längeren Therapiedauer (>7 Tage) gegenüber einer kürzeren Therapie (<7 Tage) gezeigt, jedoch um den Preis einer signifikanten Zunahme gastro-intestinaler Nebenwirkungen [61], während eine randomisierte Studie bei Kindern unter 2 Jahren einen klaren Vorteil einer 10-tägigen Therapie zeigen konnte [62].

Bei der **Angina tonsillar** durch Streptokokken der Gruppe A (GAS) empfehlen die aktuellen deutschen Leitlinien eine Therapie mit Penicillin G für 7 Tage [63].

Zur optimalen Therapiedauer einer Osteomyelitis im Kindesalter fehlen große randomisierte Studien. In meist retrospektiven Kohorten-Studien wurde gezeigt, dass bei unkompliziertem Verlauf eine intravenöse Therapie für 4 Tage gefolgt von einer oralen Therapie

(für weitere 21–28 Tage) ausreicht [64–69]. So unterstützen inzwischen auch zwei prospektive Studien eine kürzere, CRP-gesteuerte Therapiedauer [67, 70]. Patienten mit Fieber  $>38,4^{\circ}\text{C}$  oder CRP  $>100\text{ mg/l}$  für mehrere Tage scheinen jedoch von einer längeren intravenösen Therapie zu profitieren [71].

Bei Bakteriämie durch gramnegative Erreger konnte gezeigt werden, dass eine Therapiedauer von 7–10 Tagen einer längeren Therapie nicht unterlegen ist, sondern vielmehr das Risiko einer Candidämie verringert [72]. Bei einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (ohne Vorhandensein von Fremdmaterial wie künstliche Herzklappen oder Gelenkprothesen) wird wegen der Gefahr eines Rezidivs oder einer Komplikation (z.B. Osteomyelitis, Endokarditis) allgemein eine minimale Therapiedauer von 14 Tagen empfohlen, jedoch fehlen dazu klinische Daten aus der Pädiatrie [73].

Verschiedene ABS-Interventionsstudien konnten auch für Haut- und Weichteilinfektionen bei Kindern (*S. aureus* inkl. MRSA, A-Streptokokken) zeigen, dass in der Regel eine Therapie über 5–7 Tage ausreicht; dies gilt auch dann, wenn die Therapie initial IV erfolgen musste und/oder eine chirurgische Intervention erforderlich war (z.B. Abszesseröffnung) [74–76].

In der klinischen Praxis ist es sinnvoll, die Therapiedauer auch nach klinischem und/oder laborchemischem Ansprechen zu definieren, auch wenn die Beurteilung des klinischen Ansprechens subjektiven Kriterien unterliegt und klinische Erfahrung voraussetzt. Für die Steuerung der Therapiedauer mittels Labor-Parameter fehlen in der Regel klar definierte Grenzwerte [77]. Viele tradierte und nicht durch kontrollierte Studien unterstützte Konzepte einer definierten Mindestbehandlungsdauer werden heute zunehmend infrage gestellt [78–84].

Bedenkt man den Einfluss der Therapiedauer auf die Selektion von Resistenzen, muss auch auf die Halbwertszeit der verwendeten Antibiotika geachtet werden. Aufgrund der vergleichsweise langen Halbwertszeit führt die Einmalgabe von Azithromycin zu lang dauernden (teils subinhibitorischen) Plasma-Spiegeln, welche die Selektion Makrolid-resistenter Stämme begünstigen [82].

Stellt sich nach Beginn einer antibiotischen Therapie heraus, dass diese

nicht indiziert war, sollte sie sofort beendet werden. Die Annahme, dass eine zu kurze Therapie zur Selektion resistenter Erreger führt, wurde widerlegt [83]. Vielmehr wurde das Gegenteil gezeigt [48].

### 3.6 Deeskalation der antiinfektiven Therapie

- Während die Indikation tgl. zu überprüfen ist, sollte nach 48 – 72 h eine gezielte, routinemäßige Überprüfung der antibiotischen Therapie stattfinden („Time out“) (Konsens).
- Wenn möglich, soll zu diesem Zeitpunkt in Anbetracht vorliegender mikrobiologischer Befunde und des klinischen Verlaufes eine Deeskalation der antibiotischen Therapie erfolgen. Dies kann zum Beispiel geschehen durch
  - (1) die Umstellung von einer Kombinationstherapie auf eine gezielte Monotherapie.
  - (2) den Einsatz einer Therapie mit schmalereem Wirkspektrum (starker Konsens).

Ein Schwerpunkt dieser ergänzenden ABS Maßnahmen stellt die Vereinfachung bzw. eine bessere Fokussierung der antibiotischen Therapie nach initialer, empirischer Breitspektrum-Therapie dar. Hierbei wird die Therapie auf eine gezielte, weniger breit wirksame Therapie umgestellt. Grundlage dieser Entscheidung stellen der klinische Zustand des Patienten, die mikrobiologischen sowie weitere relevante Befunde (z.B. Labor oder Bildgebung) dar [14, 84]. Zahlreiche Studien konnten zudem zeigen, dass eine Vielzahl von Antibiotikatherapien schon allein auf Grundlage der Befunde aus der Mikrobiologie deeskaliert werden konnten [85, 86]. Diese sogenannte Deeskalation der Therapie sollte idealerweise im Rahmen von infektiologischen Konsilen bzw. ABS Visiten besprochen und individuell, also für jeden Patienten separat, entschieden werden. Als Konsequenz einer Deeskalation wurde ein direkter Effekt auf die Reduktion des Antibiotikaverbrauchs sowie auf die lokale Resistenzentwicklung beschrieben [87–89]. Zudem ließ sich eine Reduktion der Anzahl von Superinfektio-

nen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigen [90]. Bei schweren systemischen Infektionen geht es vor allem darum, einen bakteriellen Infektionserreger zu identifizieren, der 48–72 h nach Beginn der Symptomatik gezielt behandelt werden kann („back-end“ Re-Evaluation, Deeskalation und „streamlining“ der initial breiten kalkulierten Therapie) [91–93]. Auch der gezielte Einsatz der Bestimmung von Procalcitonin wurde in diesem Zusammenhang bei einigen pädiatrischen Indikationen als hilfreich für die Deeskalation der antibiotischen Therapie beschrieben [94] (siehe Abschnitt 4.5). Es wird also generell empfohlen, in Abhängigkeit von der Infektionsdiagnose und nach Erhalt mikrobiologischer Kulturergebnisse auf eine gezielte Monotherapie umzustellen; Kombinationstherapien werden nur für ausgewählte Indikationen, wie z.B. die schwere Sepsis, Endokarditis oder bestimmte Fremdkörperinfektionen, empfohlen [95]. Es konnte gezeigt werden, dass eine solche Therapieanpassung in aller Regel nach 48 – 72 Stunden möglich ist [93]. Hingegen stellt die nicht praktizierte Deeskalation auf der Grundlage von Kultur-Ergebnissen eine der häufigsten Ursachen des inadäquaten Antibiotika-Einsatzes dar (wie zum Beispiel in der Neonatologie) [96, 97]. Antibiotika haben immer auch einen direkten Effekt auf die Diversität der mikrobiologischen Flora des menschlichen Darms sowie auf das Mikrobiom der Haut und Schleimhäute. Die Auswirkungen einer inadäquaten Antibiotika-Therapie infolge fehlender Deeskalation auf diese Diversität des Darm-Mikrobioms sowie der Einfluss auf die Resistenzentwicklung mikrobiologischer Erreger wurde eingehend beschrieben [98, 99]. Auch der ökonomische Aspekt dieser Maßnahme ist beachtlich. Extensive Kosten entstehen einer Klinik vor allem durch die protrahierte, sehr breite (ungezielte, polypragmatische, häufig wechselnde) empirische Therapie. Der in England und den USA bewährte Ansatz „**start smart then focus**“, also rasche Deeskalation im Verlauf, hat sich hier als sehr effektives Instrument erwiesen, insofern der zweite Teil dieses eingängigen Konzepts als ebenso wichtig wie der erste angesehen wird [87, 100]. Behandlungsalgorithmen, die auf regelmäßig aktualisierten, internen Therapieleitlinien beruhen, sind oft auf eine

frühe orale Sequenztherapie und eine definierte (möglichst kurze) Therapiedauer ausgerichtet [101, 102]. Das hat zur Folge, dass die Patienten bei unkompliziertem Verlauf früher ambulant weiterbehandelt werden können. Dies ist in einem auf Fallpauschalen beruhenden Refinanzierungssystem für die Patienten und für die Klinik auch von erheblichem finanziellen Vorteil [103].

### 3.7 Qualität der Dokumentation bei der Verordnung von Antiinfektiva

- Bei der ärztlichen Verordnung von Antiinfektiva soll darauf geachtet werden, dass bestimmte Informationen schriftlich zu Beginn der Therapie (und im Verlauf) dokumentiert werden (Indikation, Einzeldosis, Zahl der Einzelgaben pro Tag, Verabreichungsweg, Dauer der Infusion bei i.v. Gabe, geplante Behandlungsdauer, ggf. auch Hinweise auf ein Drug Monitoring, eine orale Sequenztherapie oder auf mögliche Interaktionen) (starker Konsens).
- Bei der ärztlichen Verordnung von Antiinfektiva sollte dokumentiert werden, warum in diesem individuellen Fall von den Vorgaben einer vorhandenen internen Leitlinie abgewichen wird (starker Konsens).

Eine gute Qualität der Dokumentation bei der Verordnung von Antiinfektiva erhöht die Patientensicherheit (Vermeidung von Medikationsfehlern), reduziert Informationsverluste und Missverständnisse bei der Delegation der Verabreichung an das Pflegepersonal und erleichtert dem ABS Team die Überprüfung der Antibiotikatherapie anhand der Patientenakte [104, 105]. Sie ist ein wichtiger Bestandteil von ABS Behandlungsbündeln [106–110]. Die Verordnung eines Antibiotikums durch die behandelnden Ärzte muss schriftlich in den Patientenunterlagen erfolgen. Zu einer vollständigen Verordnung von Antibiotika (Verordnungsbündel) gehören

- Die Indikation für das Antibiotikum (z.B. ambulant erworbene Pneumonie). Das Antibiotikum soll möglichst mit dem Namen des Wirkstoffs (z.B. Ampicillin) genannt sein

- Die Einzeldosis und die Zahl der Einzelgaben pro Tag (z.B. 250 mg dreimal täglich)
- Der Verabreichungsweg (z.B. i.v., oral, inhalativ usw.)
- Die Verabreichungsart bei intravenöser Verabreichung (z.B. i.v. Bolus, Kurzinfusion über 30 min, als prolongierte Infusion über 3 h, als Dauerinfusion)
- Die voraussichtliche Dauer der Behandlung (z.B. über insgesamt 5 Tage)

Wenn Patienten konsekutiv über mehrere Tage ein Antibiotikum erhalten, kann es sinnvoll sein, auf dem tagesaktuellen Plan den Behandlungstag und die geplante Dauer zu dokumentieren (z.B. Ampicillin, Tag 3 von 5).

Wenn eine orale Sequenztherapie angestrebt wird, sollte schon bei der Erstverordnung darauf hingewiesen werden (z.B. „Falls an Tag 4 orale Verabreichung möglich, Wechsel auf Amoxicillin“). Des Weiteren sollte ggf. in einer ärztlichen Notiz aus der Patientenakte ersichtlich sein, warum von den Vorgaben einer vorhandenen internen Leitlinie abgewichen wurde (z.B. Hinweis auf Penicillin-Allergie, klinischer und radiologischer Verdacht auf eine atypische Pneumonie). Unter Umständen ist die Verordnung um weitere Anweisungen zu ergänzen, falls ein Drug Monitoring angestrebt wird (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin) oder ein Interaktionspotential besteht, das im Verlauf eine Dosisanpassung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel erforderlich macht (z.B. Makrolide und Ciclosporin, Fluconazol und Carbamazepin usw.).

### 3.8 Vermeidung von Medikationsfehlern, Patientensicherheit

- 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, sollen ABS Programme und Initiativen zur Vermeidung von Medikationsfehlern in der Pädiatrie beitragen (Vieraugenprinzip) (starker Konsens).

- Die Dokumentation und zeitnahe Rückmeldung von Medikationsfehlern an das Behandlungsteam im Sinne einer prospektiven Surveillance (Fehlermanagement, „critical incidence reporting system“ CIRS) sollte in pädiatrische ABS-Programme/Initiativen integriert werden (starker Konsens).
- Im Behandlungsteam sollte eine Fehlerkultur gefördert werden, die das rasche Eingestehen / Erkennen von Fehlern zulässt und zur Problemlösung bzw. Vermeidung in der Zukunft beiträgt (starker Konsens).

Antibiotika/Antiinfektiva werden in den meisten systematischen Untersuchungen zu Medikationsfehlern in der Pädiatrie als Hochrisikoarzneimittel aufgeführt [111–113]. Dies liegt an ihrem sehr häufigen Einsatz vor allen Dingen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen [34, 114], der Notwendigkeit einer patientenindividuellen Umrechnung der Dosis in mg/kg (oder in mg/m<sup>2</sup> KOF) und an der potentiellen Toxizität (z.B. Oto- und Nephrotoxizität) ausgewählter Antiinfektiva mit schmaler therapeutischer Breite [115–118]. Das primäre Ziel von ABS ist die Sicherstellung der bestmöglichen Diagnostik und Therapie von Infektionen [119]. Die leitlinienkonforme und restriktive Indikationsstellung für Antibiotika und insbesondere auch die Begrenzung der Behandlungsdauer schützt die Patienten vor den unerwünschten Effekten einer zu breiten, nicht indizierten und zu lange durchgeführten antibiotischen Behandlung [14, 3, 20, 27, 50]. Zu diesen unerwünschten Effekten gehören u.a. auch *C. difficile*-assoziierte Erkrankungen (z.B. pseudomembranöse Kolitis oder toxisches Megakolon, siehe hierzu auch Abschnitt 9) [120]. Auch wenn hierzu bislang nur wenige Studien und keine Metaanalysen aus der Pädiatrie vorliegen [121], kann in Analogie zu den ABS Effekten bei Erwachsenen [122] angenommen werden, dass auch in der Pädiatrie ein ABS langfristig das Risiko *C. difficile*-assoziiierter Erkrankungen reduzieren kann [123, 124].

Studien, die sich mit **Medikationsfehlern** beschäftigen, welche mit der **oralen Verabreichung von Antibio-**

tika (bzw. anderen Arzneimitteln) bei Kindern einhergehen können, zeigen übereinstimmend, dass die Eltern/Sorgeberechtigten von Kindern häufig mit der korrekten Rekonstitution und der korrekten Verabreichungen von Saft- oder Granulat-Präparationen überfordert sind [125–128]. Dies liegt zum Teil an inhaltlichen Unzulänglichkeiten der Patienteninformation, die dem Arzneimittel beiliegt. Mitunter wird das Verabreichungswerkzeug (Löffel mit verschiedenen, schlecht sichtbaren Markierungen, Spritze mit Graduierung) nicht korrekt angewandt, es wird zu wenig Wasser zugesetzt (Schaumbildung) oder der Saft wird vor der nächsten Entnahme nicht ausreichend geschüttelt (resuspendiert). In bis zur Hälfte aller Fälle hat dies eine inkorrekte Dosierung der verordneten Antibiotika zur Folge [126]. Eine Möglichkeit, solche Fehler zu begrenzen, ist (neben der Verbesserung der Patientenbroschüre und der entsprechenden Hilfsmittel zur Abmessung in ml, statt in halben oder ganzen Messlöffeln) [129, 130], die Rekonstitution des Saftes/Granulates und die sorgfältige Instruktion der Eltern/Sorgeberechtigten durch den Apotheker, bei dem das Rezept eingelöst wird (ggf. ergänzt um einen Aufkleber auf der Flasche).

### 3.9 Primär orale Antibiotikatherapie oder frühe orale Sequenztherapie

- Wenn die Behandlungssituation dies zulässt, sollten Antibiotika mit guter Bioverfügbarkeit **vorzugsweise** oral verabreicht werden (hiervon bleibt die Regel einer initial hoch dosierten intravenösen Antibiotikatherapie bei schweren systemischen Infektionen unberührt) (Konsens).
- Im Rahmen von ABS Programmen sollten Strategien und Maßnahmen entwickelt und implementiert werden, um eine orale Sequenztherapie frühzeitig einzusetzen und unnötige intravenöse Zugänge und parenterale Therapien zu vermeiden (starker Konsens).

Bei Kindern sollte unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten bevorzugt eine orale Therapie angestrebt werden oder bei initial notwendiger parenteraler Applikation

nach klinischem und/oder laborchemischem Ansprechen möglichst rasch auf eine orale Antibiotikatherapie umgestellt werden (sog. sequentielle Antibiotikatherapie). Durch den bevorzugten Gebrauch der oralen Antibiotikatherapie können der Krankenhausaufenthalt verkürzt, infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse reduziert und Gesamtkosten eingespart werden. Im Rahmen von ABS Programmen sollen Strategien und Maßnahmen entwickelt und implementiert werden, um die Sicherheit der oralen Sequenztherapie zu gewährleisten und intravenöse Zugänge und parenterale Therapie zu vermeiden.

Grundsätzlich können Antibiotika mit guter Bioverfügbarkeit auch oral verabreicht werden, sofern keine sonstigen Kontraindikationen (wie gastrointestinale Resorptionsstörungen oder Schluckstörungen u.a.) bestehen. Bei der Umstellung von parenteral auf oral, bei der sogenannten oralen Sequenztherapie, ist der Erregernachweis bzw. die empirische Kenntnis der möglichen ursächlichen Erreger von entscheidender Bedeutung. Hier kann häufig von einem Breitspektrum-Antibiotikum auf eine gezielte Antibiotikatherapie mit einem Schmalspektrum-Antibiotikum angepasst werden, wobei die Therapiekosten dadurch auch meist reduziert werden. Teilweise ist die Verfügbarkeit oral applizierbarer Antibiotika limitiert (z.B. durch das Fehlen von Saftzubereitungen, schlechter Geschmack, allgemeine Nahrungsverweigerung), so dass auf eine parenterale Therapie zurückgegriffen werden muss. Bei Neonaten und jungen Säuglingen (< 6 Monaten) stehen nur begrenzte Daten für eine sichere orale Antibiotikatherapie zur Verfügung, weshalb in diesen Fällen oftmals eine parenterale Therapie bis zur klinischen und/oder laborchemischen Besserung indiziert sein kann.

In der Pädiatrie kann bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Meningitis, Sepsis und Endokarditis) eine möglichst zeitnahe **orale Sequenztherapie** durchgeführt werden. Aussagekräftige Studien hierzu liegen zum Beispiel für die Therapie der Pyelonephritis, die Osteomyelitis und die ambulant erworbene Pneumonie (pCAP) vor [68, 131–136].

Für die Behandlung der kindlichen Pyelonephritis ist in guten, überwiegend in Europa durchgeführten klini-

schen Studien gezeigt worden, dass bereits nach drei Tagen parenteraler Antibiotikatherapie eine Oralisierung für weitere ~7 Tage ohne vermehrtes Auftreten von Nierenschäden und anderen Komplikationen möglich ist [56, 137–139]. Auch eine primäre orale Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Kindern über (1–)6 Monaten ist mit einem vergleichbarem Outcome assoziiert [137, 140].

In einer Studie bei Kindern mit pCAP konnte eine Reduktion der Hospitalisierungsdauer sowie der Gesundheitskosten um 52% durch die frühe Oralisierung der initial parenteralen Therapie erzielt werden [141]. Andere Studien zum Thema CAP haben ebenso erhebliche Einsparungen durch frühe Oralisierung und infolgedessen frühere Entlassung aus dem stationären Aufenthalt dokumentiert [135]. In einem systematischen Review zur Antibiotika-Sequenztherapie in der Behandlung der Osteomyelitis, welche 12 Studien mit teils sehr niedrigen Fallzahlen einschloss, konnte kein signifikanter Unterschied des Behandlungserfolges bei einer parenteralen Therapie >7 Tagen (98,8%) vs. < 7 Tagen (95,2%) nach 6 Monaten festgestellt werden [65]. In einer großen retrospektiven Studie mit 1969 eingeschlossenen Kindern von Zautis et al. war die Rate der Therapieversager vergleichbar [142].

Auch bei onkologischen Kindern mit Fieber und Neutropenie (FN) kann bei definierten Patientengruppen mit niedrigem Risiko für schwerwiegende Komplikationen eine frühzeitige Oralisierung der parenteralen Therapie (z.B. nach 48 h) erfolgen. In der aktuellen AWMF Leitlinie „Onkologische Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation, Diagnostik und Therapie bei Kindern“ wurde daher empfohlen, dass onkologische Zentren eine Abteilungs-interne Strategie zur Risikostratifizierung von Patienten mit febriler Neutropenie etablieren sollten [143]. Allerdings gibt es bislang noch kein (in multizentrischen prospektiven Studien) ausreichend validiertes Konzept für die sichere Erkennung von kinderonkologischen Patienten mit FN und niedrigem Risiko bei stationärer Aufnahme. Eine Checkliste mit Risikofaktoren, wonach bestimmte Patienten evaluiert werden sollten (z.B. nach 48 h intravenöser stationärer Behandlung)

[144], sollte an dem jeweiligen Zentrum genutzt werden, bevor eine ambulante orale Fortsetzung der Therapie erwogen wird [145].

Insgesamt haben sich als nachhaltige Unterstützung für eine frühe orale Sequenztherapie vor allem Checklisten, Behandlungspfade unter Festlegung klinischer Kriterien zum Zeitpunkt des Umsetzens, sowie die unterstützende Implementierung von Dosisoptimierungen und Laborwertkontrollen im Verlauf (z.B. Leberenzym erhöhungen unter Flucloxacillin) durch das ABS Team in prospektiven Beobachtungsstudien darstellen lassen [146, 152]. Daher sollten diese Maßnahmen an den einzelnen Kliniken etabliert werden.

### 3.10 Parenterale Therapie im ambulanten Setting („Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy“, OPAT)

- Eine Fortsetzung der parenteralen Antibiotikatherapie im ambulanten Setting (OPAT) sollte im Falle der Notwendigkeit längerer parenteraler Antibiotikatherapie erwogen werden, wenn die personellen und strukturell-organisatorischen Voraussetzungen hierfür gegeben sind (Konsens).
- OPAT kann potentiell mit mehr Nebenwirkungen und Komplikationen einhergehen und sollte daher entsprechend überwacht werden (Konsens).
- Infektiologen und/oder ABS-geschulte Ärzte sollten bei der Indikationsstellung von OPAT hinzugezogen werden (Konsens).

Eine parenterale Therapie mit Antibiotika im ambulanten Setting („Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy“, OPAT) kann zur Vermeidung von Hospitalisationen oder zur Verkürzung des stationären Aufenthaltes erwogen werden. Sowohl bei Patienten mit bereits vorhandenen zentralen Zugängen (wie z.B. Broviac-Katheter oder Port), aber auch bei Kindern mit peripheren Zugängen kann die parenterale Antibiotikatherapie prinzipiell ambulant durchgeführt werden [153, 154]. Die Entscheidung zur ambulanten Therapie ist abhängig von der Grunderkrankung, der akuten infektiologischen Verdachtsdiagnose, dem klinischen Zustand des Patienten und potentieller Nebenwirkungen durch die Therapie [154–156].

In der Literatur wurden bereits einige Empfehlungen zur OPAT Therapie veröffentlicht, an die an dieser Stelle verwiesen wird [157, 158]. Bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie Mukoviszidose ist OPAT gut etabliert [159]. Grundsätzlich kann OPAT bei den meisten Infektionserkrankungen, auch schweren wie z.B. Endokarditis, Sepsis und Meningitis Anwendung finden [155, 157]. Die Heilungsraten sind insgesamt gut, Nebenwirkungen treten aber nicht selten auf [156]. In der bislang größten und relativ aktuellen Kohortenstudie mit 2060 Kindern mit Osteomyelitis war die verlängerte parenterale Therapie im ambulanten Setting nach initialer Hospitalisierung mit deutlich mehr Komplikationen (15% Blutstrominfektionen, Thrombosen, Notwendigkeit der Katheterneuanlage), aber vergleichbarem Outcome assoziiert, so dass die orale Sequenztherapie nach Entlassung trotz allem favorisiert wurde [160]. In einer weiteren Studien zu OPAT bei Osteomyelitis konnte ebenso eine hohe Nebenwirkungsrate durch die verlängerte parenterale Antibiotikatherapie (z.B. durch Ceftriaxon, Vancomycin) gezeigt werden, so dass bei OPAT vermehrte Laborkontrollen erforderlich werden [161]. Andererseits werden durch mehr Laborkontrollen Nebenwirkungen auch erst sichtbar. Interessanterweise konnte bei Kindern mit einem Pleuraempyem gezeigt werden, dass die Oralisierung mit einer ähnlichen Komplikationshäufigkeit wie die bei OPAT einherging (~9%) [162]. Insgesamt sollte daher eine parenterale Antibiotikatherapie schnellstmöglich auf eine orale Therapie umgesetzt werden (siehe Abschnitt 3.9). Teams mit Infektiologen und ABS-geschulten Ärzten sowie klinischen Pharmazeuten (Apothekern) können hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten [146]. Nach aktuellen US-amerikanischen Studien ist die OPAT in bis zu 40% nicht indiziert oder kann stattdessen als orale Behandlung durchgeführt werden. Dies gilt häufig auch für die Osteomyelitis [147] oder die komplizierte Pneumonie (mit Pleuraempyem) [148]. Insgesamt ist dies ein spezieller Aspekt des ABS bei Entlassung (discharge ABS) [149–151].

## 4. Diagnostische Aspekte, Mikrobiologie und Resistenztestung

### 4.1 Bedeutung mikrobiologischer Befunde

- Für die Sicherstellung der Qualität der mikrobiologischen Diagnostik als Voraussetzung einer optimalen antimikrobiellen Therapie sollen folgende Voraussetzungen gewährleistet sein:
  - (A) **leitliniengerechte Präanalytik**
  - (B) **mikrobiologische Diagnostik** inkl. **Antibiotika-Empfindlichkeitstestung** nach aktuellen nationalen und internationalen Qualitätsstandards und
  - (C) **zeitnahe Befundübermittlung und -bewertung** (starker Konsens).
- Die Auswahl der **Antibiogramme** bezüglich der angegebenen antimikrobiellen Substanzen sowie Befundung und Kommentierung sollen sich an nationalen Leitlinien und lokalen Resistenzdaten orientieren (starker Konsens).
- Wichtige mikrobiologische Befunde sollen dem Kliniker **umgehend persönlich kommuniziert** werden (starker Konsens).
- Im Falle des Nachweises eines Erregers in sterilen Materialien (Blut, Liquor, Pleurapunktat, usw.) sollen positive Befunde **vorab als Teilbefunde** mitgeteilt werden (starker Konsens).
- **Neu aufgetretene Resistenzmechanismen** oder **Multiresistenzen** sollen dem Kliniker und der Klinikhygiene unmittelbar übermittelt werden, um rasche Therapiemodifikationen zu ermöglichen bzw. spezielle Hygienemaßnahmen zu ergreifen, um eine gezielte Anpassung der Therapie und die Umsetzung zusätzlich erforderlicher Hygienemaßnahmen zeitnah zu ermöglichen. (starker Konsens).
- Alle Befundkommentare müssen im Patientenkontext interpretiert und gewertet werden. Dies gilt beispielsweise für den Interpretationsvorschlag „Kontamination“ eines mikrobiologischen Befundes. Die Interpretation von Befunden als Kontamination durch das

mikrobiologische Labor soll in der Pädiatrie, v.a. in der Neonatologie, mit größerer Vorsicht als in der Erwachsenenmedizin erfolgen, da die Materialgewinnung erschwert ist (z.B. nur eine periphervenöse Blutkultur) und der Nachweis von potentiellen Kontaminanten (wie CoNS) auch Ausdruck von relevanten Infektionen sein kann (Konsens).

- Das mikrobiologische Labor soll den behandelnden Ärzten **abteilungsbezogene Erreger- und Resistenzstatistiken** in übersichtlicher, strukturierter Form für definierte Zeiträume (z.B. für die letzten 6 oder 12 Monate) zur Verfügung stellen (starker Konsens).
- Positive (semiquantitativ analysierte) Untersuchungsergebnisse von Katheterspitzen, die bei Verdacht auf eine Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (CABS) eingeschickt wurden, sollen in der Erreger- und Resistenzstatistik mit ausgewiesen werden (starker Konsens).
- Die Ergebnisse der Erreger- und Resistenzstatistik sollen in regelmäßigen Abständen (z.B. einmal jährlich) vom ABS-Beauftragten mit dem Behandlungsteam (und ggf. auch mit einem Mikrobiologen und dem Hygienefachpersonal) diskutiert werden (starker Konsens).

Mikrobiologische Befunde nehmen eine zentrale Rolle bei der Implementierung einer rationalen Antibiotikatherapie ein [1, 19, 163]. Bei potentiell letalen Infektionen, die initial mit einer breit wirksamen antimikrobiellen Therapie (meist als Kombinationstherapie) **empirisch** behandelt werden müssen, kann nach Erregernachweis und Resistenztestung auf eine enger wirksame, speziell auf den verantwortlichen Erreger angepasste **gezielte** antimikrobielle Therapie deeskaliert (siehe Abschnitt 3.6) werden [1, 19, 163]. Umgekehrt muss eine initiale antimikrobielle Therapie ggfls. eskaliert werden, wenn Erreger in der mikrobiologischen Diagnostik nachgewiesen werden, die als Ursache der vorliegenden Infektion plausibel in Frage kommen und mit der initialen empirischen Therapie nicht er-

reicht werden. Dazu gehören z.B. multi-resistente Erreger, aber auch seltene Erreger, die bei der empirischen bzw. kalkulierten Therapie nicht routinemäßig bedacht wurden.

Für die Auswahl der empirischen Therapie muss neben anamnestischen und klinischen Informationen auch die Erreger- und Resistenzstatistik einer Abteilung herangezogen werden („Listen to your hospital“). Die zeitnahe Verfügbarkeit von patientenbezogenen Ergebnissen der mikrobiologischen Erregerdiagnostik (abgenommen vor Beginn der antiinfektiven Behandlung), ist eine der Grundvoraussetzungen für eine Interventionsstrategie, bei der die initial empirisch gewählte Therapie nach 48–72 Stunden an die Ergebnisse des klinischen Verlaufs und der Diagnostik angepasst wird (prospektives Audit mit Feedback, klinisch verwertbare Rückmeldung, Antibiotika „time out“, **Tag 3 Bündel**) [14, 109, 110, 164–167]. Zu diesem Zeitpunkt werden aus der Perspektive des ABS folgende Kernfragen diskutiert:

- Liegt eine bakterielle Infektion vor oder kann die antibiotische Therapie beendet werden?
- Wurde ein zur Infektion passender Erreger isoliert?
- Gibt es ein Missverhältnis zwischen der *in vitro* Empfindlichkeit des Erregers und dem empirisch gewählten Antibiotikum („bug-drug-mismatch“ – d.h. inadäquate Therapie, ggf. gezielte Anpassung)?
- Lässt die *in vitro* Empfindlichkeit des Erregers den Wechsel auf ein Antibiotikum mit schmalere Wirkungsspektrum und/oder ggf. die Umstellung einer initialen Kombinationstherapie in Richtung einer gezielten Monotherapie zu („streamlining“)? Die gleichen Fragen sollten auch gestellt werden, wenn die mikrobiologische Diagnostik negativ bleibt. Auch dann muss überprüft werden, ob breit wirksame empirische Antiinfektiva oder Kombinationstherapien angepasst (verschmälert) werden können.
- Kann die intravenös begonnene Therapie auf ein geeignetes orales Antibiotikum umgestellt werden (orale Sequenztherapie, siehe Abschnitt 3.9).
- Ist ggf. eine erneute gezielte oder erweiterte Diagnostik zur Identifizierung eines Erregers oder eines Infektionsfokus erforderlich?

- Liegen Ergebnisse zum Drug Monitoring vor oder ist ein solches Drug Monitoring erforderlich?
- Wann soll ggf. eine interdisziplinäre Reevaluation des Verlaufs erfolgen?
- Wie lange soll der Patient insgesamt behandelt werden (Therapiedauer, siehe Abschnitt 3.5)?

Bleibt ein solches Konsil an Tag 3 der Behandlung aus, besteht das Risiko, dass die initial leitlinienkonform gewählte Therapie mit breiter Wirksamkeit (und damit höherem Potential für unerwünschte Wirkungen) unnötigerweise bis zum Ende des stationären Aufenthaltes (und manchmal sogar darüber hinaus) fortgesetzt wird [100].

Für eine entsprechende Umstellung – ob De- oder Eskalation – ist eine **optimale Erregerdiagnostik** notwendig. Die optimale Erregerdiagnostik basiert auf mehreren Säulen. Dazu gehört (A) eine **leitliniengerechte Präanalytik**, (B) eine **optimale mikrobiologische Diagnostik** inkl. **Resistenztestung** nach aktuellen nationalen (z.B. mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards [MIQ] für Deutschland) und internationalen Qualitätsstandards (z.B. Resistenztestung nach den EUCAST-Kriterien [[www.eucast.org](http://www.eucast.org)] für Europa) und (C) die **zeitnahe Befundübermittlung und -bewertung**. Die zeitnahe Befundübermittlung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Modifikation der initial empirischen antimikrobiellen Therapie [168–170]. So kann z.B. bei V.a. Neugeborenen-Infektion und negativen Blutkulturen nach 48 Stunden die antimikrobielle Therapie meist vorzeitig beendet werden (oder zumindest zeitlich begrenzt werden), wenn entweder der anfängliche klinische Eindruck einer Infektion und/oder die Laborkonstellation und negative Kulturen den initialen Verdacht auf eine Infektion nicht bestätigt haben [110].

#### 4.2 Präanalytik von mikrobiologischen Proben

Eine **leitliniengerechte Präanalytik** setzt sich zusammen aus:

- (1) Gewinnung des optimalen Materials vom Ort der Infektion (z.B. Abnahme von Blutkultursets bei V.a. Sepsis – Ausnahme Neonatologie (siehe Abschnitt 11.1); tiefer Wundabstrich bei Wundinfektion)

- (2) Optimale Blutvolumina für Blutkultursets
- (3) Optimale Lagerung der mikrobiologischen Proben vor Transport in das mikrobiologische Labor (z.B. Urinkulturen bei 2–8°C lagern, falls eine Weiterbearbeitung im mikrobiologischen Labor nicht innerhalb von 2 Stunden möglich ist)
- (4) ggf. Verwendung eines optimalen Transportmediums
- (5) Möglichst zeitnahe Verarbeitung, d.h. kurze Transportzeiten

Schriftliche Verfahrensanleitungen für den Kliniker (mit möglichst präzisen Beschreibungen des tatsächlichen Vorgehens) verbessern die Qualität der Präanalytik mikrobiologischer Befunde. Bei Abweichungen von Abnahmestandards soll das mikrobiologische Labor entsprechende Verstöße auf dem endgültigen Befundbericht kommentieren (z.B. Abnahme von Beutelurin zur Erregerdiagnostik bei V.a. Harnwegsinfektion) und ggfls. Proben als ungenügend an den Kliniker zurückweisen. Entsprechende Rückweiskriterien sollen für die wichtigsten Probenarten (d.h. Rachenabstrich, Sputum, Liquor, Urin, Stuhl und Blut) als Verfahrensanleitung schriftlich festgelegt werden.

### 4.3 mikrobiologischen Diagnostik inkl. Resistenztestung

Eine **optimale mikrobiologische Diagnostik** inkl. **Resistenztestung** soll nach aktuellen nationalen (z.B. Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards [MIQ] für Deutschland) und internationalen Qualitätsstandards (z.B. Resistenztestung nach den EUCAST-Kriterien [[www.eucast.org](http://www.eucast.org)] für Europa) erfolgen. Dabei sollen nach Möglichkeit technische Neuerungen, wie automatisierte Nachweismethoden (inkl. der Resistenztestungen) und molekularbiologische Methoden (z.B. PCR, Hybridisierungen) sowie MALDI-TOF zum schnelleren Erregernachweis zum Einsatz kommen [171]. Diese Methoden haben nachweislich einen positiven Effekt auf eine Verbesserung der medizinischen Versorgung (z.B. schnellere adäquate antimikrobielle Therapie) und führen zu einer verbesserten Beurteilung der lokalen Infektionsepidemiologie. Wenn verfügbar, soll der Einsatz etablierter und klinisch evaluierter **Schnellteste** (siehe Abschnitt 4.5) in der mikrobiologischen Diagnostik er-

wogen werden [172–175]. Einige dieser Tests bestehen aus Erregerpanels, die bei bestimmten Infektionen (z.B. ZNS-Infektionen oder respiratorischen Infektionen) eine größere Anzahl (z.T. 20–30) klinisch relevanter Erreger mittels Multiplex-PCR gleichzeitig testen. Dabei sind diese Test-Panels meist relativ teuer und in manchen Situationen ist die klinische Konsequenz der Ergebnisse fraglich, weshalb die Einführung dieser Tests auch mit dem ABS Team diskutiert werden sollte [175].

Die Auswahl der **Antibiogramme** bezüglich verwendeter antimikrobieller Substanzen und Befundung soll sich an nationalen Leitlinien und den lokalen Resistenzdaten – und damit idealerweise an lokalen Leitlinien – orientieren und in enger Absprache zwischen dem mikrobiologischen Labor und dem ABS Team bzw. den ABS-verantwortlichen Ärzten einer jeweiligen Fachabteilung erfolgen. Dabei ist eine selektive Auswahl an zu testenden Substanzen zu bevorzugen. Eine zu große „Auswahl“ von *in vitro* wirksamen antimikrobiellen Substanzen im Antibiogramm verhindert möglicherweise den primären Einsatz von Antibiotika der ersten Wahl und unterläuft damit ein wichtiges Anliegen eines ABS [16, 19, 176–178]. In diesem Kontext ist es auch Aufgabe des ABS Teams, die zum 01.01.2019 neu festgelegte Bedeutung der Kategorie „intermediär empfindlich“ nach den EUCAST Kriterien (und den Empfehlungen des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees, NAK)<sup>§</sup> zu kommunizieren.

Bei der Befundung von Antibiogrammen sollen **spezielle Resistenzmechanismen** kommentiert werden, um den Einsatz von *in vitro* sensibel getesteten Substanzen, die mit einem Risiko einer Resistenzinduktion bei klinischem Einsatz verbunden sind, zu reduzieren. Dazu gehören z.B. reprimiert AmpC-bildende Enterobacterales, bei denen z.B. der Einsatz von Gruppe 3 Cephalosporine mit Inhibitoren der Proteinbiosynthese (z.B. Aminoglykoside) oder die Monotherapie mit Cefepim oder mit einem Carbapenem empfohlen werden sollte [179, 180]. Bei induzierbaren MLS<sub>B</sub>-Resistenzen von Streptokokken sollte Clindamycin als resistent angegeben und nicht eingesetzt werden.

**Neu aufgetretene Resistenzmechanismen** oder **Multiresistenzen** sollen dem Kliniker unmittelbar übermit-

telt werden, um rasche Therapiemodifikationen zu ermöglichen. Parallel dazu muss die Klinikhygiene informiert werden, um ggfls. spezielle Hygienemaßnahmen und Umgebungsuntersuchungen einzuleiten.

Angaben zur **Erregermenge** in mikrobiologischen Proben können die Wertigkeit von mikrobiologischen Befunden unterstützen und sind in diesen Fällen als eine gezielte ABS Maßnahme anzusehen. Kommentierungen zum **Zeitpunkt des Positivwerdens** von Blutkulturen nach Abnahme der Blutkultur (sog. „time-to-positivity“) sind erwünscht, da sie dem Kliniker helfen können, eine Kontamination von einer Infektion zu unterscheiden.

**Bei Abweichungen von Abnahmestandards**, die die Aussagekraft von Befunden beeinflussen, wie z.B. zu lange Transportzeit, ungenügende Füllmengen oder abgelaufene Haltbarkeit von Blutkulturflaschen u.a., soll das mikrobiologische Labor entsprechende Verstöße auf dem endgültigen Befundbericht kommentieren.

Die Interpretation von Befunden als **Kontamination** durch das mikrobiologische Labor soll in der Pädiatrie mit größerer Vorsicht als in der Erwachsenenmedizin erfolgen. Die Forderung nach mehreren positiven Blutkulturen zur Unterscheidung zwischen Kontamination und echter Infektion ist in der Pädiatrie (vor allem in der Neonatologie) nicht immer umsetzbar, da die verfügbaren Blutvolumina meist sehr begrenzt sind. Eine Kommentierung eines positiven Befundes als potentielle Kontamination kann trotzdem sinnvoll sein, um nicht unnötige antimikrobielle Therapien zu induzieren [181, 182]. Bei fraglichen Kontaminanten sollte das mikrobiologische Labor in Rücksprache mit dem Infektiologen bzw. mit dem ABS Team im Konsens entscheiden, ob mikrobiologische Befunde mit vollständiger Speziesidentifizierung und Antibiogramm veröffentlicht werden oder nicht. Durch die Veröffentlichung von entsprechenden Befunden steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine antimikrobielle Therapie begonnen wird [181, 182].

§ <http://www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html>

#### 4.4 Sicherstellung der zeitnahen Befundübermittlung

Wichtige mikrobiologische Befunde sollen dem Kliniker **umgehend kommuniziert** werden, da sie nachweislich einen Einfluss auf das Verschreiben von antimikrobiellen Therapien hat [168, 169, 186]. Zu den wichtigen mikrobiologischen Befunden zählen:

- (1) Positive Blutkultur- und Liquorbefunde
- (2) (vorläufige) mikroskopische Befunde (z.B. Gram-Färbungen, Färbung auf säurefeste Stäbchen)
- (3) Ergebnisse von Schnelltesten (wenn diese nicht als POC-Teste in der Klinik durchgeführt werden)
- (4) Ergebnisse von klinisch relevanten Schnellresistenzen (z.B. genotypische *M. tuberculosis* Resistenz)
- (5) Neuauftretene Resistenzen mit klinischer Relevanz und Multiresistenzen, wie z.B. MRSA, induzierbare  $MLS_B$ -Resistenzen, 2-, 3-, oder 4MRGN, AmpC-bildende *Enterobacteriaceae*, VRE (bei onkologischen Patienten)

Entsprechende Befunde sollen dem behandelnden Arzt vom verantwortlichen Laborarzt **zeitnah** und **persönlich telefonisch** übermittelt werden. Durch den direkten Kontakt kann unmittelbar eine Diskussion der Befunde und eine Beratung erfolgen und so in einer optimierten antimikrobiellen Therapie münden. Ein solches Gespräch soll im mikrobiologischen Labor dokumentiert werden (mit Namen der Gesprächspartner, Zeitpunkt und Inhalt des Gesprächs). Andere Formen der Befundübermittlung wie Fax, Email, elektronische Patientenakte können das persönliche Gespräch nicht ersetzen und sind nur als komplementär anzusehen. Die endgültige Befundung hingegen kann postalisch, per Fax oder über das EDV-System erfolgen. Eine Delegation der telefonischen Übermittlung an nicht-ärztliches Personal ist nur in Ausnahmefällen zu akzeptieren. Dabei soll eine Rückversicherung (sog. „read-back“-Verfahren) erfolgen, dass die Befunde korrekt verstanden wurden.

#### 4.5 Bedeutung von zusätzlichen diagnostischen Tests und Biomarkern

- Zusätzlich zur Anwendung spezieller klinischer Kriterien können diagnostische Biomarker zur

Detektion schwerer bakterieller Infektionen hilfreich sein. Diagnostische Biomarker im Blut zur Identifizierung von Infektionserkrankungen sollten beispielsweise eingesetzt werden bei Verdacht auf neonatale Sepsis, schwere bakterielle Infektionen (SBI), Fieber ohne Fokus, Meningitis, Pneumonie, und Pyelonephritis. Hierzu sollte es eine mit dem ABS Team abgestimmte hausinterne Festlegung geben (starker Konsens).

- Der Einsatz von Multiplex-PCR-Verfahren und Point-of-Care Tests (POCT) zur Diagnostik bei v.a. respiratorische Atemwegserreger (z.B. RSV, Influenza, atypische bakterielle Pneumonie-Erreger) kann erwogen werden, um eine nicht indizierte Antibiotikatherapie zu vermeiden oder um die Entscheidung für oder gegen die Verabreichung von Antibiotika, die gegen atypische Pneumonie-Erreger wirksam sind, zu steuern (starker Konsens).
- Der Einsatz von POCT Biomarkern (z.B. CrP) zum Ausschluss einer schweren bakteriellen Infektion (SBI) kann erwogen werden (Konsens).

Fieber ist ein unspezifisches Symptom, welches sowohl bei einer infektionsbedingten als auch nicht-infektionsbedingten Erkrankung auftreten kann. Bei einer klinisch vermuteten Infektion kann das Fehlen von Fieber auf eine nicht-bakterielle Infektion hindeuten. Dies ist jedoch kein zuverlässiges Kriterium, da lokalisierte Infektionsprozesse oftmals weder mit Fieber, noch mit systemischer Entzündungsreaktion einhergehen können [184–186].

Die Anwendung spezieller klinischer Kriterien kann zur Detektion einer schweren bakteriellen Infektion grundsätzlich hilfreich sein. Risiko-Scores wie der „Pediatric Assessment Triangle“ (PAT) und das NICE „traffic light“ System konnten aber ganz ohne eine gezielte Labordiagnostik (z.B. Urinstatus, ggfls. auch Blutbild, Differentialblutbild, CrP oder PCT) in bisherigen Studien keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zeigen [187, 188].

Biomarker werden daher seit vielen Jahren als zusätzliche/ergänzende Pa-

rameter zur Diagnostik von Infektionen herangezogen. Sie können klinische biometrische Daten (wie z.B. anatomische, patho-/physiologische Zeichen und Symptome), biochemische (sprich anorganische oder organische Moleküle oder Marker zellulärer Aktivität) oder genetische Marker (wie DNA oder RNA) darstellen [189–191]. Zum einen sollen sie dabei helfen festzustellen, ob eine Infektionserkrankung vorliegt, und zum anderen eine Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Infektion ermöglichen. Beides lässt sich bislang nicht sicher durch den Einsatz von den bisher verfügbaren Biomarkern erreichen. Dennoch eröffnen sie die Möglichkeit bei zahlreichen Infektionserkrankungen zur Diagnosestellung und zu einer Therapieinitiierung bzw. Therapiesteuerung beizutragen. Nicht zuletzt können bestimmte Biomarker auch bei der Verlaufsbeobachtung von ausgewählten Infektionen (wie lange behandeln?) von Nutzen sein.

In einem kürzlich veröffentlichten Review zu dem Thema Biomarker wurden 59 Studien beurteilt, in denen 112 verschiedene Biomarker verwendet wurden. Die am häufigsten verwendeten Biomarker waren das C-reaktive Protein (CrP) (61%), die Leukozytenzahl (44%) und das Procalcitonin (PCT) (34%). Die Kombination von Biomarkern hat dabei die Sensitivität und Spezifität deutlich erhöht [192]. In einer kürzlich publizierten Studie zeigte die modifizierte Lab-Score, bestehend aus CrP, Procalcitonin, Urinstix und Alter eine verbesserte Vorhersagefähigkeit einer schweren bakteriellen Infektion im Vergleich zum bisherigen Lab-Score [193, 194].

Im Folgenden wird bei ausgewählten Erkrankungen der Nutzen von Biomarkern bei bestimmten Krankheitsbildern erläutert, welche zu einer Reduktion zum Antibiotikagebrauch führen kann.

#### Neonatale Sepsis (siehe auch Abschnitt 11.1)

Zahlreiche Biomarker zur Früherkennung einer neonatalen Sepsis, zur Steuerung der antibiotischen Therapie und zur Abschätzung der Schwere einer Infektion, sind bereits evaluiert worden [195]. Bei einer Early-onset Sepsis zeigt das CrP eine niedrige Sensitivität von 43–90% und Spezifität von 70–78% [196]. Die Spezifität des CrP bei einer La-

te-onset Infektion bewegt sich um 93% [197]. Im Gegensatz zum CrP steigt das PCT postpartal physiologischerweise schon nach 4 Stunden an, erreicht seinen Höhepunkt nach 6 Stunden und hat eine Halbwertszeit von 24–30 Stunden. Damit ist es mit einer Sensitivität und Spezifität von 87% bzw. 100% dem CrP bei einer Late-onset Sepsis überlegen [198, 199]. Für eine Early-onset Infektion hat IL-6 in der Nabelschnur eine hohe Sensitivität von 87–100% und fällt im klinischen Verlauf rasch ab [200, 201, 202]. Das IL-8 zeigt eine ähnliche Kinetik und ist dem IL-6 in der Aussage vergleichbar. Franz et al. konnten zeigen, dass der Antibiotikagebrauch durch den Einsatz von CrP und IL-8 im Vergleich zu CrP und I/T Quotient um 73% gesenkt werden konnte [203]. Im direkten Vergleich von IL-8 in Kombination mit CrP und CrP allein konnte die Kombination der Tests den Antibiotikaverbrauch bei der Behandlung der Early-onset Sepsis um weitere 16% reduzieren [204]. Hier wird ausdrücklich auf die **AWMF Leitlinie Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen** AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008 Entwicklungsstufe: S2k verwiesen.

### Fieber ohne Fokus bei Säuglingen und Kleinkindern

In zahlreichen Studien sowie einem systematischen Review, in dem 14 Studien mit hoher methodischer Qualität eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Testung des CrP und PCT den höchsten diagnostischen Wert zur Erkennung einer schweren bakteriellen Infektion (SBI) haben. Für eine SBI sprechen ein CrP > 80 mg/l und ein PCT > 2 ng/ml. Cut-off Werte von CrP < 20 mg/l und ein PCT < 0,5 ng/ml machen eine SBI sehr unwahrscheinlich [205]. In zahlreichen Studien zeigte das PCT gegenüber dem CrP eine signifikant bessere Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen einer bakteriellen und viralen Infektion [49, 206–208]. In einer randomisiert kontrollierten Studie, die in einer Notfallambulanz mit einem semiquantitativen PCT-Assay durchgeführt wurde, fand sich jedoch kein Einfluss auf das Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Kindern mit Fieber unklarer Ursache (Alter 1–36 Monate) [209].

### Meningitis

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass das Serum PCT (cut-off

0,5 ng/ml) einer der höchst sensitivsten und spezifischen Marker zur Unterscheidung einer akut bakteriellen von einer aseptischen Meningitis darstellt [210–214]. Leitlinien und Entscheidungshilfen helfen Klinikern eine akut bakterielle Meningitis so früh wie möglich zu behandeln, andererseits aber auch den unnötigen Antibiotikaverbrauch und die Hospitalisierung zu limitieren. Unter den Entscheidungshilfen bzw. Tests zeigte der Bacterial Meningitis Score (BMS) eine hohe Sensitivität, gute Spezifität und eine einfache Handhabung am Patientenbett. Der BMS ist jedoch erst ab dem 4. Lebensmonat zuverlässig anwendbar [215]. Kürzlich wurde der BMS um das PCT erweitert und findet sich in der Literatur unter der Bezeichnung „Meningitest“. Eine große europäische multizentrische Studie konnte zeigen, dass beide Tests eine Sensitivität von 100% zeigten, der Meningitest jedoch eine niedrigere Spezifität als der BMS aufwies (36% vs. 52%;  $p < 0,01$ ) [216]. Als geeigneter Liquormarker zur Diagnostik einer akut bakteriellen Meningitis hat sich auch das Laktat (> 35 mg/dl; > 3,9 mmol/l) etabliert [217].

### Pneumonie

Insbesondere bei Atemwegsinfektionen wären Biomarker oder Erregerschnellteste wünschenswert, die rasch zwischen bakterieller und viraler Ätiologie differenzieren, um Antibiotika rational einzusetzen. Das Serum PCT scheint bei der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) im Gegensatz zur absoluten Leukozytenzahl und dem CrP von Nutzen zu sein. Dies wurde vorwiegend bei Erwachsenen demonstriert und ein entsprechender diagnostischer Algorithmus vorgeschlagen, um den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren [218, 219]. Insgesamt scheint nach aktueller Studienlage der Einsatz von PCT als Biomarker bei Kindern mit CAP weniger geeignet zu sein als bei Erwachsenen [215–220].

Studien mit einer genaueren Differenzierung der Pathogene zusammen mit der Verwendung sensitiver immunfluoreszenzbasierter oder PCR-Assays (z.B. mittels Multiplex-PCR) sowie der Einsatz von „Point of Care“-Tests (POCT) zur Diagnostik bakterieller und viraler Atemwegserreger können hier möglicherweise die Diagnostik verbessern und den Einsatz von Antibiotika

limitieren [190, 191, 221]. In einigen pädiatrischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der Einsatz von POCT für Atemwegserreger den Einsatz von Antibiotika verhindern bzw. verkürzen kann und so zur Reduktion der Therapie- bzw. Krankenhauskosten beiträgt [222–224]. Jedoch sind auch hier die Studienergebnisse nicht einheitlich. Kürzlich konnten Baer et al. in einer „Intention-to-treat“-Analyse bei 337 Kindern im Alter von 0,1 – 18 Jahren (Median 3,8 Jahre) zeigen, dass durch die Anwendung eines PCT-gesteuerten Algorithmus die Antibiotikadauer, nicht aber die Verschreibungsrate beeinflusst werden konnte [225].

### Akute Pyelonephritis

In einem aktuellen Cochrane-Review wurde die Wertigkeit von Biomarkern zur Diagnostik der akuten Pyelonephritis untersucht [226]. Ein CrP Wert < 20 mg/L machte eine Pyelonephritis eher unwahrscheinlich, ein PCT über dem cut-off Wert von 0,5 ng/ml eher wahrscheinlich. Die Studienlage wurde von den Autoren der Cochrane-Analyse jedoch als noch nicht ausreichend bewertet, so dass keine Empfehlung zur Routinetestung der Biomarker erfolgte.

Zusammenfassend können Biomarker, die Etablierung spezifischer klinischer Diagnose-Kriterien und die gezielte Erregerdiagnostik dazu beitragen, den Antibiotikaverbrauch bei pädiatrischen Infektionskrankheiten zu reduzieren.

## 5. Fortbildung, Schulung und Information

- Fortbildung, Schulung und Information zu Themen von Antibiotic Stewardship sollten fester Bestandteil eines pädiatrischen ABS Programmes sein (starker Konsens).
- Schulungsmaßnahmen sollten wiederholt und regelmäßig stattfinden und in ein Gesamtkonzept von lokalen ABS Aktivitäten integriert werden (starker Konsens).
- Schulungs- und Edukationsmaßnahmen sollten neben medizinischen Berufsgruppen (Arzt- und Pflegeberufe) auch Patienten und Angehörige mit einbeziehen (Konsens).

- Fortbildung, Schulung und Informationen sollen unabhängig von kommerziellen Interessen durchgeführt werden (starker Konsens).
- Die vor Ort am besten geeigneten Schulungsformate sollten in enger Absprache mit denen ausgewählt werden, für die solche Schulungen durchgeführt werden (starker Konsens)
- Die Verantwortlichen für ABS Programme in der Kinder- und Jugendmedizin sollten eng mit niedergelassenen Kinder- und Jugendmedizinern aus ihrer Region zusammenarbeiten und – wenn möglich – regionale pädiatrisch-infektiologische Netzwerke (unter Einbeziehungen weiterer Kinderkliniken der Region) etablieren (starker Konsens)

Aktuelle Übersichtsarbeiten zu Schulungs- und Fortbildungsmaßnahmen und Empfehlungen der amerikanischen (pädiatrisch-) infektiologischen Fachgesellschaften kommen zu dem Schluss, dass Basisschulungen über die Wirkweise von Antibiotika und deren rationalem Einsatz, über eine rationale mikrobiologische Diagnostik und über die Interpretation von Antibiotogrammen mit dem Ziel einer erhöhten Leitlinienadhärenz fester Bestandteil von ABS Programmen sein sollen. Darüber hinaus sollen solche Schulungen sowohl in der präklinischen als auch in der kontinuierlichen klinischen Aus- und Weiterbildung integriert werden [13, 18, 227, 228]. Fehlende Schulungs- und Fortbildungsmaßnahmen werden in einer aktuellen Studie, welche alle pädiatrischen Kliniken in Australien und Neuseeland in Bezug auf das Vorhandensein von ABS Aktivitäten untersuchte, als eines der Hauptprobleme benannt [229].

In einer Studie aus den USA [230], welche die Auswirkungen eines interaktiven Fall-basierten Schulungsprogrammes für Pädiater und Internisten zum rationalen Gebrauch von Antibiotika im ambulanten Setting bei Patienten mit akuten, oberen Atemwegsinfektionen (über  $\frac{3}{4}$  pädiatrische Patienten) untersuchte, zeigte sich, dass Pädiater im Vergleich zu Erwachsenenmedizinerinnen insgesamt bereits vorab weniger Antibiotika verschrieben (ca. 37% versus 62%). Durch die Studieninterventionen (Schulungsvorträge zu Antibiotika, Re-

sistenzen, Leitlinien, Patienteninformationen, Fachliteratur) kam es in beiden Gruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen zu einer deutlichen Reduktion der verschriebenen Antibiotika (Pädiater -25,9% bzw. Internisten -27,9%).

In einer retrospektiven Studie, welche Antibiotikaverschreibungen und -verbrauch auf Kinder-Intensivstationen (60 Betten neonatale, 20 Betten pädiatrische und 10 Betten kinder-kardiologische Intensivstation) vor und nach Schulungsmaßnahmen (Leitlinien-Implementierung und -adhärenz) untersuchte, kam es zu einer Reduktion der Antibiotika-Therapientage/1000 Patiententage (-33%) und zu einem insgesamt deutlich reduziertem Verbrauch von Breitspektrum-Antibiotika (je nach Station 61–99% Reduktion). Die Autoren berichten über kurzfristig gute Erfolge durch die alleinigen Schulungsmaßnahmen; nach einem initial erfolgreichen Start wurden zur nachhaltigen Festigung regelmäßige Schulungsmaßnahmen und ergänzende Audits implementiert [231].

Neben Anwenderschulungen sollten Verbraucherschulungen und -informationen (Eltern/Patienten) im Gesamtkonzept von ABS Programmen berücksichtigt werden. Beides trägt entscheidend zu einer erhöhten Akzeptanz und Umsetzbarkeit von ABS Programmen bei [14].

Nach alleinigen Schulungsmaßnahmen für Eltern konnte eine Studie eine deutliche Reduktion der verschriebenen Antibiotika um 20% für Kinder mit einer akuten Otitis media (AOM) zeigen [232]. Eine weitere Studie über den Einfluss von Schulungsmaßnahmen (med. Personal: Ärzte/Pflege und Eltern/Patienten) auf das Verschreiben von Antibiotika bei Kindern mit AOM zeigte ähnliche Ergebnisse (Reduktion um 16%) [233].

Eindrucksvoll konnten Little und Kollegen aus Großbritannien in einer randomisiert-kontrollierten Studie zeigen, dass durch Schulungsmaßnahmen ein „watchful waiting“-Ansatz bei Kindern (>6. LM bis 10. LJ.) mit AOM umgesetzt werden konnte, was zu 74,5% weniger Antibiotika-Verschreibungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe führte [234].

In einer Studie aus den USA untersuchten Belongia und Kollegen die Auswirkungen von kommunal-begrenzten Schulungsmaßnahmen (Är-

zte/Ärztinnen und Öffentlichkeit/Patienteninformation) auf das Verschreiben/Konsumieren von Antibiotika. Die Schulungsmaßnahmen führten zu einer Reduktion der Antibiotika-Verschreibungen um 19% (versus 8% in der Kontrollgruppe) und des Verbrauchs von Antibiotika (beispielsweise -32% Cephalosporin-Säfte). Den Erfolg der Kampagne führen die Autoren auch auf eine verbesserte elterliche Wahrnehmung und Information über Antibiotika zurück, was beispielsweise ein Zurückhalten einer antibiotischen Therapie deutlich vereinfachte [235]. Ähnliche Effekte konnten bereits auch in einer vorangegangenen Studie gezeigt werden [236].

Zu ähnlichen Erfolgen führte eine bezirksweite Kampagne in den USA, in der durch Schulungsmaßnahmen (Ärzte, Eltern junger Kinder, Öffentlichkeit) Verschreibungen von Antibiotika um 11% reduziert werden konnten. Der größte Effekt zeigte sich hierbei in der Gruppe der 1–5-jährigen Kinder (bis zu 18% Reduktion) [237].

Allerdings weisen nicht alle Studien einen deutlichen Effekt durch Schulungsmaßnahmen auf. Im Rahmen einer Bundesstaats-weiten Kampagne (Schulungsmaterial für ärztliche Berufe; Schulung/Information der Öffentlichkeit durch u.a. Werbekampagnen im Radio und Fernsehen) in den USA zum rationalen Antibiotikaeinsatz bei Erwachsenen und Kindern wurden unter anderem Auswirkungen der Studienintervention auf die elterliche Nachfrage nach Antibiotika untersucht. Hier zeigten sich diesbezüglich lediglich moderate Effekte (Nachfrage-Reduktion von 25% auf 20%), ohne Auswirkungen auf das eigentliche Verschreiben von Antibiotika in der Pädiatrie (hingegen deutliche Effekte und Reduktion in der Erwachsenenpopulation). Interessanterweise schienen Schulungsmaßnahmen bei bereits länger praktizierenden Ärzten und Ärztinnen (> 10 Jahre) deutlich bessere Effekte zu erzielen [238].

In einer großangelegten randomisiert-kontrollierten Studie in 16 Gemeinden in den USA wurden die Auswirkungen von Schulungsmaßnahmen (Leitlinienschulung, Schulungen in Kleingruppen, regelmäßige Updates der Schulungsmaterialien, Verschreibungs-Feedback, Verbraucherschulungen) auf Antibiotikaverschreibungen bei Kindern im Alter von 3–72 Monaten un-

tersucht. Hier zeigte sich lediglich ein moderater Effekt der umfangreichen Schulungsmaßnahmen (kein Effekt in der Altersgruppe von 3–24 Monaten, Reduktion der Antibiotikaverschreibungen um 4,2% (Alter: 24–48 Monate) und um 6,7% (Alter: 48–72 Monate) [239].

In einer weiteren Studie konnte die Leitlinienadhärenz und die sich daraus ableitende Reduktion inadäquater Antibiotikaverschreibungen bei Kindern mit akuter Otitis media (AOM) durch Schulungsmaßnahmen wie „Academic detailing“ (1:1 Schulungen) nicht wie erwartet verbessert werden; ein Effekt zeichnete sich lediglich für den Antibiotikaeinsatz bei wiederholter AOM ab. Die Autoren führen den Misserfolg unter anderem auf das nicht Berücksichtigten des elterlichen Einflusses auf das Verschreiben von Antibiotika in der untersuchten Studienpopulation (höherer sozio-ökonomischer Status) zurück [240].

Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass ein intensivierter Schulungsaufwand mit enormem Zeit- und Personalaufwand gegenüber herkömmlichen Schulungsmaßnahmen unter Umständen keinen entscheidenden ökonomischen Vorteil nach sich zieht [241].

Eine relativ einfach umzusetzende Intervention, wie das Verteilen von Leitlinien/Therapieempfehlungen für die 20 häufigsten und wichtigsten pädiatrischen Infektionskrankheiten in Form von laminierten Kitteltaschenkarten, zeigte hingegen in einer weiteren Studie deutliche Effekte bezüglich leitliniengerechtem Verschreiben von Antibiotika (Auswahl und Dosierung), beispielsweise für die ambulant erworbene Pneumonie (richtige Auswahl um 15% und die richtige Dosierung um 33% gesteigert) [242].

## ■ 6. Qualitätsindikatoren und klinisch-infektiologische Audits

- Qualitätsindikatoren für pädiatrische ABS Programme sollen von den Fachgesellschaften entwickelt, konsentiert und in klinischen Studien validiert werden (starker Konsens).
- Strukturelle, prozedurale und Outcome-/Ergebnis-Qualitätsindikatoren sollten in Zukunft zur Bewertung von pädiatrischen ABS Programmen herangezogen werden (Konsens).

Im Zusammenhang mit Antibiotic Stewardship werden Qualitätsindikatoren (QI) verwendet, um die Angemessenheit von Antibiotikaverordnungen sowie die Existenz von wichtigen Komponenten eines ABS Programms zu evaluieren und zu dokumentieren [33, 243–250]. Dabei wird üblicherweise zwischen strukturellen, prozeduralen und Outcome-QI unterschieden, wobei eine umfassende Beurteilung alle Komponenten erfassen sollte [251]. Meist werden hierzu Listen von möglichen QIs erarbeitet und von einem Experten-Gremium hinsichtlich ihrer Relevanz und

Praktikabilität bewertet und gewichtet [243, 248]. QIs werden zur Bewertung von ABS Programmen oder auch dem Vorgehen bei bestimmten Infektionen in sogenannten „klinischen Audits“ verwendet. Eine enge Zusammenarbeit des ABS Teams mit der zuständigen Abteilung für Qualitätsmanagement (QM) und mit IT-Beauftragten der Klinik eröffnet die Möglichkeit **gezielter Audits zur Überprüfung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei bestimmten pädiatrisch-infektiologischen Krankheitsbildern** [252]. Die Abteilung für QM kann das ABS Team

**Tabelle 2: Mögliche Qualitätsindikatoren für die Pädiatrie**

### ABS Strukturindikatoren

- **Multidisziplinäres ABS Team/Arbeitsgruppe** von der Krankenhausleitung berufen und beauftragt, geleitet von einem pädiatrischen Infektiologen/Pädiater mit Zusatzbezeichnung „Infektiologie“/„ABS-beauftragten“ Pädiater und Apotheker; vertreten in der Arzneimittelkommission; mindestens 2 (protokollierte) ABS Teamtreffen pro Jahr; Verfassen von ABS Strategieberichten über quantitative Ziele mit Angaben der Indikatoren
- **Antiinfektive-Surveillance-/Daten:** Bereitstellen von Antiinfektiva-Verbrauchszahlen (in DDD/RDD pro 100 Patiententage bzw. in g/100 vollstationäre Patiententage bzw. in g/100 stationäre Aufnahmen bzw. DoT und LoT [siehe Abschnitt 3.2]) abteilungsbezogen (v.a. für kritische Bereiche wie pädiatrische oder neonatologische Intensivstationen, pädiatrische Hämato-Onkologie, Kinderchirurgie) durch die Klinikapothek für alle Antibiotika und für die wichtigsten Antibiotikaklassen; Rate an oraler vs. parenteraler Verordnung (in %DDD/RDD)
- **Infektions- und Resistenz-Surveillance-Daten:** Bereitstellen von Inzidenzzahlen klinischer Isolate und ihrer Resistenzen durch das mikrobiologische Labor (mindestens jährlich für Gesamtklinik bzw. einzelne kritische Bereiche (s.o.); Inzidenzzahlen für *C. difficile*-assoziierte Diarrhoe; Inzidenzdichte für nosokomiale Sepsis/Bakteriämie, Ventilator-assoziierte Pneumonie)
- Verfügbarkeit **hausinterner, lokal konsentierter Leitlinien** zu den häufigsten infektiologischen Krankheitsbildern (inkl. **perioperative Antibiotika-Prophylaxe**), die einer stationären Behandlung bedürfen bzw. für den kinder- und jugendärztlichen Notdienst)
- Verfügbarkeit einer **Antiinfektiva-Hausliste** für die wichtigsten infektiologischen Krankheitsbilder; alle 2 Jahre zu aktualisieren; Freigabe der Verordnung von Reserve-Antibiotika aus einer definierten Liste nur patientenbezogen möglich
- Vorhandensein von Hinweisen zur **Deeskalation** und zur **frühen oralen Sequenztherapie** (beides: wenn klinisch möglich) in den internen Leitlinien
- Verfügbarkeit eines internen Standards zur Blutkulturdiagnostik u.a. mit konkreter Beschreibung der Mindestblutmenge pro Lebensalter / Körpergewichtsklasse [274]
- **Informations- und Fortbildungsveranstaltungen** durch das ABS Team für ärztliche und nicht-ärztliche Mitarbeiter über lokal konsentiertere Leitlinien; zur antiinfektiven Therapie und Infektionsprophylaxe
- Regelmäßige **infektiologische/Antiinfektiva-Visiten** durch das ABS Team
- Verwendung von **selektiven Antibigrammen** (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung durch das mikrobiologische Labor)
- **Elektronisch verfügbare Leitlinien/Entscheidungshilfen** bei der Verordnung von Antiinfektiva

## Fortsetzung Tabelle 2: Mögliche Qualitätsindikatoren für die Pädiatrie

### ABS Prozessindikatoren

- **Angemessene leitliniengerechte Diagnostik;** zum Beispiel Blutkulturdiagnostik [274] (Bezugsdokument: interner Standard)
- **Angemessene leitliniengerechte empirische Initialtherapie:** Anteil der Episoden mit Leitlinien-konformer Initialtherapie bzw. mit einer dokumentierten ärztlichen Begründung für ein Abweichen von den Vorgaben der Leitlinie
- „Time to first antibiotic dose“ (TTFAD; Latenz zwischen stationärer Aufnahme und der ersten Antibiotikagabe bei Sepsis oder FIN, angestrebt wird ein Zeitraum von maximal 60 Minuten) bei der ambulant erworbenen Sepsis und Meningitis sowie bei Fieber ohne Fokus bei kideronkologischen Patienten mit Granulozytopenie
- Qualität der Dokumentation bei der Verordnung und Verabreichung von Antiinfektiva (siehe Abschnitt 3.7)
- Anteil der Episoden mit initialer Kombinationstherapie (geeignetes Betalaktam-Antibiotikum plus Aminoglykosid oder plus Glykopeptid)
- Dauer der empirischen Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden oder mit einem Glykopeptid in Abhängigkeit von den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik
- Rechtzeitige und gezielte Deeskalation bzw. Eskalation nach Review mikrobiologischer Befunde („Umstellung“) nach 48-72 Stunden antiinfektiver Therapie (siehe Abschnitt 3.6)
- Drug Monitoring und ggfls. Dosisanpassungen (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin)
- Neonatologie: Mediane Behandlungsdauer bei EOS und bei LOS ohne Erregernachweis (siehe Abschnitt 11.1)
- Mediane Behandlungsdauer bei Fieber ohne Fokus und negativen Blutkulturen (auch in der pädiatrischen Onkologie)
- Pädiatrische Onkologie: Antimykotische Prophylaxe, empirische antimykotische Therapie in Abhängigkeit vom Risikoprofil und der klinischen Symptomatik der Patienten
- **Entfernung von Fremdkörpern** bei V.a. Fremdkörperinfektionen
- Adäquate **chirurgische Therapie** (z.B. bei Abszess)
- Dokumentation von Anzahl/Prozent Patienten mit **MRE**; Leitliniengerechtes MRE-Management

### ABS Outcome-/Ergebnisindikatoren

- Dokumentation **Antibiogrammverbrauch** in **Anwendungsdichten** bzw. **Anwendungstagen** (siehe Strukturindikatoren und siehe Abschnitt 3.2)
- Dokumentation **Antibiogrammverbrauch** in **Punktprävalenzstudien** (siehe Strukturindikatoren und siehe Abschnitt 3.3)
- **Dauer des stationären Aufenthaltes** bei bestimmten infektiologischen Krankheitsbildern
- **Letalität** bestimmter infektiologischer Krankheitsbilder
- **Nosokomiale C. difficile assoziierte Infektionen pro 1000 Patiententage insbesondere in Patientengruppen mit erhöhtem Risiko (z.B. Kinderonkologie und Stammzelltransplantation)**

(abgeleitet aus Versporten et al. [32], S3-AWMF-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [2] und Schuts EC et al. [12])

oder die ABS-beauftragten Ärzte bei der Planung/Konzeption und der Auswertung von gezielten Audits unterstützen. Die IT-Beauftragten können im Patientendokumentationssystem stationäre Behandlungsfälle mit bestimmten

ICD10 Diagnosen (Infektionen) identifizieren und Abfragen zu den korrespondierenden Laborwerten und mikrobiologischen Befunden programmieren [253, 254] (siehe Abschnitt 7). Audits eignen sich am besten für die Über-

prüfung häufiger Krankheitsbilder/Behandlungssituationen (z.B. ambulant erworbene Pneumonie, virale Bronchiolitis beim Säugling, ambulant erworbene Harnwegsinfektion, perioperative Antibiotikaphylaxe) oder für besonders gravierende (z.B. akute, potentiell lebensbedrohliche) Erkrankungen. Damit das Audit zu einem repräsentativen Ergebnis führt, ist eine Mindestmenge an überprüften Behandlungsfällen vorab vom Planungsteam festzulegen. Für die entsprechende Erkrankung sollte es eine interne Leitlinie zur Diagnostik und Therapie geben, mit der das tatsächliche Vorgehen abgeglichen werden kann. Bei der inhaltlichen Konzeption des Audits sind die Fragen im Abschnitt „Was ist eine adäquate Antibiotikatherapie“ (siehe Abschnitt 3.1) zielführend [31, 255]. Anhand dieser Fragen kann eine erkrankungsbezogene **Checkliste** mit Indikatoren abgestimmt werden. Dabei sollte es sich um Parameter handeln, die ohne erheblichen Zusatzaufwand aus der Routinedokumentation des klinischen Verlaufes hervorgehen. Mitunter dienen Audits auch dazu, substantielle Lücken in der Dokumentation offenzulegen und (in der Zukunft) zu beseitigen [104].

Audits dienen dazu, durch eine Überprüfung der tatsächlichen Arbeitsabläufe die Struktur und Ergebnisqualität zu verbessern. Mitunter werden dabei zuvor nicht realisierte, strukturell-organisatorische Hindernisse im Klinikalltag erkennbar, die einer leitlinienkonformen Behandlung der Patienten entgegenstehen [256]. Oft sind Behandlungsabläufe interdisziplinär aufgestellt, so dass eine Beteiligung anderer Fachdisziplinen (oder des mikrobiologischen Labors) [257] erwogen werden sollte. Diese Diskussionen können auch zu einer Schulung der Mitarbeiter in Bezug auf die Inhalte der entsprechenden infektiologischen Leitlinie genutzt werden [258–260]. Vor allem zur ambulant erworbenen Pneumonie liegen Studien vor und nach Einführung klinischer Behandlungsleitlinien vor, die methodisch klinischen Audits entsprechen [261–268]. Ähnliche Publikationen wurden auch zur leitlinienkonformen Therapie der Bronchiolitis vorgelegt [256]. Eine Studie nutzte klinische Audits zur Verbesserung des Behandlungsregimes für die ambulant erworbene Sepsis [269], weitere zur Verkürzung der Latenz bis zur ersten

Antibiotikagabe bei febriler Granulozytopenie [270, 271]. Bisher gibt es keine konsentierten Qualitätsindikatoren [245, 248] für pädiatrisch-infektiologische Audits. Vorschläge für pädiatrierelevante QIs finden sich in Tabelle 2.

Interventionen, die sich aus einem Audit und der nachfolgenden Diskussion ergeben, sollten in einen „Plan-Do-Check-Act“ Zyklus eingebunden werden, damit das Momentum der gemeinsamen Diskussion und Beschlussfassung nicht im Sande verläuft. Nachweisbare Verbesserungen der klinischen Abläufe sollten an das Behandlungsteam zurückgemeldet werden [27, 44, 272, 273].

## ■ 7. Rolle der Informationstechnologie

- Die Anbieter von elektronischen Patientenmanagement-Systemen sollen Module entwickeln und anbieten, in denen der Einsatz von Antiinfektiva in der Neonatologie und Pädiatrie patienten- und fallbezogen dokumentiert werden kann. Diese Systeme sollen in der Lage sein, eine gezielte Auswertung des Einsatzes von Antiinfektiva vorzunehmen (starker Konsens).
- Bei der Auswertung von elektronisch verwalteten patienten- und fallbezogenen Daten zum Einsatz von Antiinfektiva soll eine Verknüpfung mit der infektiologischen Hauptdiagnose möglich sein (Konsens).
- Zur Erhöhung der Patientensicherheit und zur Vermeidung von Medikationsfehlern sollen patienten- und fallbezogene COE (Computerized Order Entry) bzw. CDS (Computerized Decision Support) Systeme Sicherheitsalgorithmen, z.B. in Bezug auf die korrekte pädiatrische Dosis (in mg/kg oder in mg/m<sup>2</sup> KOF), enthalten (Konsens).
- Gut etablierte computer-gestützte Entscheidungs-Systeme (CDS-Systeme) sollten zur Sicherstellung eines leitliniengerechten Behandlungsverlaufes genutzt werden (starker Konsens).

Die Unterstützung von ABS Programmen oder ABS Initiativen durch moderne Informationstechnologie ist eine

strukturell-organisatorische und personelle Grundvoraussetzung für deren erfolgreiche und nachhaltige Implementierung [253, 254, 275, 276]. Die Mitarbeiter des ABS sind für die patienten- und fallbezogene Intervention auf die Zusammenführung anamnestischer, klinischer, labordiagnostischer, bildgebender und mikrobiologischer Befunde angewiesen. Diese Daten liegen in unterschiedlichen Formaten und oft auch in separaten Dokumentationssystemen (z.B. elektronische Patientenakte, mikrobiologisches Informationssystem, Papiausdrucke) vor und müssen für eine sinnvolle und effiziente Nutzung im Sinne der ABS Ziele zusammengeführt werden.

Werden bestimmte Antiinfektiva durch das Konzept des ABS eingeschränkt (intern kommunizierte Liste restringierter Reserve-Antiinfektiva), sollte deren klinische Verordnung zu einer automatischen Benachrichtigung des ABS Team führen (siehe Abschnitt 3.4). Je nach ABS Konzept kann eine Freigabe bestimmter Antiinfektiva durch einen pädiatrischen Infektiologen oder einen Pharmakologen aus dem ABS Team erforderlich sein [84, 165, 277]; zumindest sollte der Einsatz geschützter Antiinfektiva in den ersten 24 Stunden nach der Verordnung vom ABS Team überprüft werden.

Darüber hinaus gehört die Überprüfung der tatsächlichen Behandlungsstrategien und deren Abgleich mit der intern vereinbarten Leitlinie im Sinne von gezielten Audits zu bestimmten infektiologischen Krankheitsbildern zu den Kernaufgaben des ABS Teams [278–280]. Diese umfangreichen Aufgaben sind nur unter Einsatz moderner Informationstechnologien lösbar, weshalb eine enge Zusammenarbeit mit hausinternen IT-Spezialisten in allen aktuellen Empfehlungen zur Zusammensetzung eines ABS Teams vorgesehen ist [13, 19, 104, 279, 281, 282].

Computer-gestützte Verordnungssysteme („Computerized Order Entry“; COE) und Systeme zur Computer-gestützten Entscheidungshilfe („Computerized Decision Support“; CDS) können unter bestimmten Bedingungen zu einer rationalen und sicheren Antibiotikatherapie beitragen [253, 257]. Die meisten Untersuchungen hierzu stammen aus U.S.-amerikanischen Kliniken, in denen schon seit den 1990er Jahren alle Medikamentenanforderungen an die Apothe-

ke patienten- und fallbezogen über das elektronische Patientenmanagement-system abgewickelt werden [275, 283], so dass die grundlegende IT-Struktur für COE/CDS Systeme gegeben ist. Dies ist in den meisten Kinderkliniken in Deutschland bisher nicht der Fall. COE/CDS Systeme können die Patientensicherheit erhöhen, indem sie dazu beitragen, durch intern hinterlegte Überprüfungsalgorithmen Medikationsfehler bei der ärztlichen Verordnung von Antiinfektiva zu vermeiden [112, 284–289]. Voraussetzungen für einen sinnvollen Einsatz von COE/CDS Systemen sind:

- Das CDS System muss in Bezug auf die hinterlegten Algorithmen (z.B. Vorschläge zur leitliniengerechten Behandlung häufiger Krankheitsbilder, Vorschläge zur Dosierung von Antiinfektiva) sorgfältig konzipiert und regelmäßig in Zusammenarbeit mit dem ABS Team aktualisiert werden können. Hieraus ergeben sich abgesehen von den Anschaffungs- und Einrichtungskosten und den Kosten für den technischen Erhalt auch notwendige Ressourcen für die kontinuierliche inhaltliche Aktualisierung.
- Probleme in der klinischen Anwendung des CDS sollen, insbesondere wenn sie für die Behandlung des Patienten zu sicherheitsrelevanten Konsequenzen führen, unmittelbar zurückgemeldet werden können („critical incidence reporting“).
- Das CDS System soll gut in den üblichen Arbeitsablauf integriert sein; die zusätzliche (parallele) Bearbeitung von Computeralgorithmen zur Diagnostik und Therapie wird im klinischen Alltag eher als Hindernis empfunden, was dann zu einer Nichtanwendung des CDS führt [290, 291].
- Das CDS System sollte Zugriff auf andere Komponenten der elektronischen Patientenakte haben, z.B. Labor (erhöhtes Kreatinin), Allergianamnese (Penicillin-Allergie) und mikrobiologische Befunde (zum Beispiel zur automatischen Identifizierung einer Behandlungssituation, in der die verabreichten Antibiotika nicht zum Resistenzprofil des Erregers passen) [283].

Für die Dokumentation und die spätere Auswertung der tatsächlich verabreichten Antiinfektiva ist ein in die elektro-

nische Patientenakte integriertes Eingabesystem von erheblichem Vorteil, bei dem entweder

- (a) die tgl. verabreichten Antiinfektiva Patienten- und Fallbezogen dokumentiert werden (Zielparameter: Therapietage, DoT, Dauer der Therapie, LoT)
- (b) die tatsächlich verabreichte Dosis, die Zahl der Einzelgaben pro Tag und der Verabreichungsmodus (IV, Kurzinfusion, prolongierte Infusion usw.) dokumentiert werden (Zielparameter: Therapietage, Dauer der Therapie, Dosierung in mg/kg, bestmöglicher Verabreichungsmodus).

Das unter (b) beschriebene System kann auch zur Erstellung monatlicher abteilungsspezifischer Verbrauchsstatistiken genutzt werden [283]. Im Unterschied zu einem Reportsystem, das sich lediglich auf in der Apotheke geordneten Antiinfektiva-Mengen (z.B. die Anzahl der Ampullen mit Inhalt in mg pro Kostenstelle) bezieht, kann ein solches Dokumentationssystem den tatsächlichen Verbrauch auch auf Stations- oder Abteilungsebene abbilden [24].

Computerbasierte Antibiotikaverschreibungs-gekoppelte Schulungsmaßnahmen (mit ergänzenden ABS Elementen, wie automatisierter Rückmeldung durch Pädiatrische Infektiologen und durch infektiologisch ausgebildete Apotheker) führten in einem US-Kinderkrankenhaus der Maximalversorgung (175 Betten) zu einer Antibiotika-Reduktion von 11,6% (und zu einer Zunahme der Zufriedenheit der Verschreibenden von zuvor 22% auf 68%) [292]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie über die Auswirkungen des Einsatzes von Computer-basierter Point-of-care Evidenz als Schulungsmaßnahme zum Antibiotikaeinsatz bei Kindern mit akuter Otitis media (AOM) führte zu einer deutlichen Reduktion der Therapiedauer in der Interventionsgruppe (< 10 Tage, -34% gegenüber Kontrollgruppe). In dieser Studie konnte jedoch kein insgesamt reduzierter Antibiotikaeinsatz für die Therapie der AOM gezeigt werden [293].

## ■ 8. Nosokomiale Infektionen und ABS

Das ABS Team bzw. die ABS-beauftragten Ärzte arbeiten eng mit den hygienebeauftragten Ärzten und dem Hygie-

nefachpersonal vor Ort zusammen. ABS und Infektionsprävention ergänzen einander, denn jede verhinderte Infektion spart Antiinfektiva [294]; dies gilt insbesondere auch in Hinblick auf die konsequente Vermeidung der nosokomialen Übertragung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRSA, VRE; MRGN) [295, 296]. Ergänzend zu Maßnahmebündeln zur Prävention von nosokomialen Infektionen (NI), die sich an den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, Berlin (KRINKO), orientieren, können vom ABS Team in enger Zusammenarbeit mit den jeweiligen pädiatrischen Fachdisziplinen (z.B. neonatologische oder pädiatrische Intensivmedizin, Kinderchirurgie usw.) interne Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der häufigsten bakteriellen NI erarbeitet werden. Hierzu gehören

- Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen (CLA-BSI) [297]
- Beatmungs-assoziierte Pneumonien (VAP) [298]
- Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen (HWI) [299]
- Postoperative Wundinfektionen (SSI) [300, 301]
- *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe (CAD) [302]

Eine wichtige Referenz zur Erstellung von internen Leitlinien ist hierbei das DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen in der jeweils aktuellsten Auflage. Ein wesentlicher Aspekt von Maßnahmebündeln zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen ist die perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP). Zahlreiche Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass hier ein erhebliches Verbesserungspotential insbesondere in Hinblick auf die Dauer der Prophylaxe besteht [34, 303–309].

## ■ 9. Bedeutung von *Clostridium difficile*-Infektionen (CDI) bei pädiatrischen Patienten

- ABS Maßnahmen (bzw. auch ein nicht angemessener Einsatz von Antibiotika) können einen Einfluss auf die Inzidenz von CDI<sup>Δ</sup> haben; daher sollte erwogen werden, nosokomiale CDI-Raten (Anzahl der nosokomialen CDI/pro

1000 Patiententage) auch in pädiatrischen ABS zu erfassen (Konsens)

- Eine Behandlung von asymptomatischen mit Toxin-bildenden *Clostridium difficile* kolonisierten Kindern und Jugendlichen ist nicht indiziert (starker Konsens)

*Clostridium difficile*-Infektionen (CDI) sind im Kindesalter seltener als bei Erwachsenen, werden aber bei bestimmten Risikopopulationen (z.B. krebserkrankte Patienten) häufig beobachtet. Gleichwohl existieren bis heute keine aussagekräftigen Studien, die einen nachhaltigen Effekt von ABS Programmen auf die Inzidenz von CDI bei diesen Patienten zeigen. Sowohl unter dem Aspekt einer erhöhten Morbidität und Mortalität für den einzelnen Patienten, als auch bezüglich Aus- und Weiterverbreitung sind diese Infektionen zunehmend relevant [310–312]. Erschwerend in der Bekämpfung von CDI kommen zum einen aggressivere, hypervirulente *Clostridium difficile*-Stämme und zum anderen mit zunehmender Häufigkeit beobachtete CDI außerhalb von Einrichtungen der Gesundheitsvorsorge hinzu [313]. Diskutiert wird zudem, ob Kinder- und Jugendliche als mögliche Überträger für CDI außerhalb des Krankenhauses fungieren [314].

Nahezu jeder CDI geht eine antibiotische Therapie/Exposition voraus, wobei für bestimmte Antibiotika, wie beispielsweise Clindamycin, Breitspektrum-Cephalosporine oder Fluorchinolone, ein deutlich erhöhtes CDI-Risiko besteht (Hoch-Risiko Antibiotika; hohes kolitogenes Potential) [315, 316]. Deshalb sind Maßnahmen zur Vermeidung von CDI und multiresistenten Erregern mittlerweile fester Bestandteil von ABS Programmen.

Insbesondere restriktive ABS Maßnahmen sind dabei erfolgreich. So konnte bereits in älteren Studien für Clindamycin gezeigt werden, dass aufgrund einer ABS-initiierten Restriktion der Verbrauch von Clindamycin verringert, die CDI-Rate reduziert und einer Resistenzentwicklung entgegengewirkt werden konnte [318]. Daten aus neueren Studien bei Erwachsenen bestä-

<sup>Δ</sup> *Clostridium difficile*-assoziierte Infektionen

tigen die positiven Effekte einer Antibiotika-Restriktion: CDI-Raten konnten um bis zu 77% reduziert werden [122, 318]. In einer systematischen Übersichtsarbeit zu Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen in der Pädiatrie konnten keine Studiendaten bezüglich ABS Maßnahmen und deren Einfluss auf CDI-Raten gefunden werden [20]. Auch wenn hierzu bislang erst wenige Untersuchungen vorliegen [121, 319, 320], ist aufgrund der Datenlage aus Erwachsenenstudien [321, 322] von einem positiven Einfluss von ABS Programmen in der Pädiatrie auf das Risiko von CDI auszugehen [312].

Um Aussagen über einen messbaren Erfolg von ABS Maßnahmen treffen zu können, sind neben der Surveillance und dem Monitoring von Infektionserregern und Resistenzdaten Erfassungen von Antibiotikaverschreibungen und Antibiotikaverbrauch wichtige Kernelemente von ABS Programmen [13, 19]. Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, nosokomiale CDI-Raten (Ereignisse pro 1000 Patiententage) als (Surrogat-) Messparameter von ABS Maßnahmen zu erfassen, auch wenn diese durch zahlreiche zusätzliche Faktoren wie beispielsweise der Adhärenz gegenüber Maßnahmen der Infektionskontrolle (krankenhaushygienische Maßnahmen) und patienteneigene Risikofaktoren beeinflusst werden [13, 323].

## ■ 10. Management von multiresistenten Erregern (MRE)

- Antibiotika mit sehr breitem Wirkspektrum, deren Einsatz mit einem erhöhten Selektionsdruck für multiresistente gramnegative Infektionserreger und *C. difficile* einhergeht (z.B. Cephalosporine der Gruppen III, IV und V, Fluorchinolone, Carbapeneme), sollten im Sinne einer gezielten und restriktiven Indikationsstellung im Fokus von ABS Maßnahmen stehen (Konsens).

Für die Pädiatrie relevant sind hauptsächlich Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und (deutlich weniger) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), sowie in den letzten Jahren zunehmend multiresistente gramnegative Erreger (MRGN), wie z.B. *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) oder Non-Fermen-

ter (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) [324]. Neben deutlichen Unterschieden zu Erwachsenen bezüglich der Resistenzraten kommt erschwerend für die Therapie von MRE in der Pädiatrie hinzu, dass viele „Reserve“-Antibiotika nicht für das Kindes- und Jugendalter zugelassen sind und somit, wenn überhaupt, nur „off-label“ verwendet werden können [325]. Des Weiteren ist der Gebrauch bestimmter Antibiotika-Substanzklassen (z.B. Fluorchinolone [326] oder auch Tetracykline) bei Kindern weitestgehend zu vermeiden, was u.a. dazu geführt hat, dass in Deutschland speziell für die Kinder- und Jugendmedizin eine erweiterte MRGN-Klassifizierung eingeführt wurden (2MRGN NeoPäd).

Der Zusammenhang zwischen übermäßigem und falsch-indiziertem Antibiotikagebrauch und der Entwicklung von (Multi-)Resistenzen konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [327–329]. Ein Haupt-Ziel von ABS Programmen ist es, durch rationalen Antibiotikaeinsatz die Selektion von multiresistenter Erreger (MRE) entgegenzuwirken. Die meisten publizierten pädiatrischen ABS Studien befassen sich vorwiegend mit Antibiotika-Verbrauchsdaten und weniger mit Daten zu Auswirkungen der jeweiligen ABS Interventionen auf Resistenzraten und -entwicklungen [20]. Davey et al. konnten in einer Cochrane-Analyse zeigen, dass durch entsprechende ABS Maßnahmen die Rate an resistenten Gram-negativen Erregern um 39–68% reduziert werden konnten (oft Kolonisierungsraten, aber auch Infektionsraten durch MRE) [163]. In den untersuchten Studien dieser Cochrane-Analyse konnten vor allem für den restriktiven Einsatz von Cephalosporinen reduzierte Raten von MRE gezeigt werden. Die insgesamt spärliche Datenlage bezüglich möglicher Langzeitauswirkungen von ABS Programmen auf Resistenzentwicklungen ist am ehesten auf Störvariablen, welche Resistenzentwicklungen abseits von ABS Interventionen beeinflussen, zurückzuführen [330]. Die Datenlage zu MRE und möglichen (Langzeit-)Effekten von ABS Programmen aus Erwachsenenstudien legen nahe, dass neben ABS Maßnahmen vor allen Dingen krankenhaushygienischen Maßnahmen entscheidende Bedeutung zukommt (in der Krankenhausroutineversorgung und vor allem in Ausbruchssituationen).

Deshalb sollte im Rahmen von gehäuftem Auftreten von MRE/Ausbruchssituationen ein umgehendes, multidisziplinär-abgestimmtes Erarbeiten und Umsetzen von Handlungsstrategien erfolgen (ABS Team, Krankenhaushygiene, Mikrobiologie, u.a.). Krankenhaushygienische Maßnahmen und ABS Maßnahmen sollten kombiniert und ergänzend zum Einsatz kommen.

## ■ 11. ABS in Spezialbereichen der Pädiatrie

### 11.1 Neonatologie

- Das ABS Team sollte gemeinsam mit den Neonatologen verbindliche interne Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Early- und der Late-onset Sepsis entwickeln und deren Umsetzung überprüfen. Diese Leitlinien sollten u.a.
  - Festlegungen zur Dosierung in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht, Gestationsalter und chronologischem Lebensalter enthalten.
  - die kritische Überprüfung der Indikation für Glykopeptide vorschlagen, wenn keine Methicillin-resistenten Staphylokokken als Erreger der Infektion isoliert wurden (Konsens).
  - einen Standard für das Drug Monitoring von Aminoglykosiden und von Vancomycin festlegen (starker Konsens).
  - Festlegungen von Indikationen für den empirischen und gezielten Einsatz von Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin) und Carbapenemen beinhalten (starker Konsens).
- Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen sollte der empirische Einsatz von Glykopeptiden 48–72 Stunden nach Therapiebeginn überprüft und eine Beendigung der Glykopeptid-Behandlung erwogen werden, wenn die vor Beginn der Antibiotikatherapie durchgeführte Diagnostik (Blutkulturen, semiquantitativ untersuchte Spitze eines Gefäßkatheters usw.) keinen Hinweis auf eine Infektion durch einen Methicillin-resistenten grampositiven Erreger ergeben hat (Konsens).

In der intensivmedizinischen Behandlung von Früh- und Neugeborenen gehören Antibiotika zu den am häufigsten verordneten Medikamenten [331–334]. Die beiden in diesem Kontext am häufigsten angeführten Indikationen sind die Early- (EOS) [335, 336] und die Late-onset Sepsis (LOS) [337, 338]. In dieser besonders vulnerablen Patientenpopulation [339, 340] werden Antibiotika insgesamt häufig [30, 32, 34, 114] und dabei in der überwiegenden Mehrzahl der Behandlungsfälle (bis zu 90%) empirisch (bei Infektionsverdacht) eingesetzt [96, 341, 342]. Dies liegt daran, dass systemische Infektionen bei Frühgeborenen oft mit unspezifischen Symptomen beginnen [343–345] und bei verzögerter Behandlung einen foudroyanten Verlauf nehmen können [346]. Des Weiteren sind sie mit einem erhöhten akuten Risiko für einen komplizierten oder sogar letalen Verlauf [346, 347] und auch langfristig mit einer schlechteren Entwicklungsprognose verbunden [348–351]. Außerdem gelingt nur in einem kleinen Anteil (oft < 5%, max. 10%) der Fälle der Nachweis eines Erregers in der Blutkultur [96], da Blutkulturen bei Neugeborenen durch die Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns in der Regel auf eine einmalige Blutentnahme limitiert sind und die kleinen Blutvolumina meist zur Abnahme einer einzigen Blutkultur zwingen. Während bei der EOS mütterliche Befunde (Amnioninfektionssyndrom, Vaginalabstriche) berücksichtigt werden, sollten bei der LOS die ggf. im Kolonisationscreening der Früh- und Neugeborenen [352] nachgewiesenen Bakterien beachtet werden. Zu letzterem ist anzumerken, dass keineswegs alle invasiven Isolate mit dem Kolonisationsbefund des Kindes übereinstimmen [353], so dass z.B. nicht jedes mit einem 2 MRGN-NeoPäd-Isolat besiedelte Frühgeborene bei jedem Infektionsverdacht sofort mit einem Carbapenem behandelt werden muss.

Das durchaus angemessene Prinzip einer zeitnahen [354] empirischen und ggf. ausreichend breit wirksamen Initialtherapie bedarf jedoch auf der anderen Seite einer kritischen Überprüfung jeder einmal begonnenen Behandlung nach 48–72 Stunden [110] (siehe Abschnitt 3.5 und 3.6), weil

- aufgrund der geringen Spezifität entsprechender Symptome [344] nur bei einem Teil der Kinder mit

klinischem Infektionsverdacht tatsächlich eine Infektion vorliegt

- der zu breite und unangemessen lange Einsatz von Antibiotika negative Konsequenzen für den Patienten selbst [355–358] und für das Erreger- und Resistenzprofil der NICU haben kann [359–361]
- bestimmte Antibiotika, die zur empirischen Therapie von Erregern mit *in vitro* Resistenzen und Multiresistenzen eingesetzt werden, bei fehlendem Nachweis eines entsprechenden Erregers nicht mehr indiziert sind [97, 362]

Aus diesem klinischen Spannungsfeld ergibt sich, dass ein nicht unerheblicher Anteil aller Behandlungsverläufe aus der Perspektive des ABS in der NICU verbessert werden kann [363]; bei Patel et al. [97] war dies in 28% der retrospektiv analysierten 323 Antibiotika-Therapien (3.344 Antibiotika-Tage) der Fall. Der unangemessene Einsatz von Antibiotika betraf v.a. den fortgesetzten Einsatz von Vancomycin ohne Erregernachweis (32% aller Anwendungstage), die definitive Therapie bei nachgewiesenem Erreger und den Einsatz von Carbapenemen (43% aller Anwendungstage).

Die besondere Vulnerabilität der Frühgeborenen und das gesteigerte Interesse öffentlicher Medien und der Staatsanwaltschaften an Infektionsausbrüchen auf NICUs und möglicherweise hiermit assoziierten Todesfällen [364–366] können den rationalen Einsatz von Reserveantibiotika gefährden (v.a. Carbapeneme und Vancomycin) [367]. Härtel et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Medienberichten zu nosokomialen Infektionsausbrüchen in NICUs und dem Einsatz von Carbapenemen auf deutschen NICUs eines Forschungsnetzwerkes darstellen [368]. Auch in diesem Kontext kann es für die Abteilung von erheblichem Vorteil sein, wenn die eigene Strategie der Diagnostik und Therapie von Infektionen in ein ABS Konzept eingebettet und die Patientensicherheit und Behandlungsqualität hierdurch abgesichert wird.

Durch die regelmäßige Überprüfung des konkreten klinischen Behandlungsablaufes (z.B. im Rahmen eines prospektiven Audit und Feedback-Systems) kann eine bessere Übereinstimmung zwischen intern vereinbarten Leitlinien und dem tatsächlichen Vor-

gehen erzielt werden [369–371]. Der unvoreingenommene, von gegenseitigem Respekt getragene und transparente Austausch zwischen dem neonatologischen Behandlungsteam und den zuständigen ABS Mitarbeitern ist dabei außerordentlich wichtig [44, 273, 372, 373]. Das Behandlungsteam soll durch die ABS Aktivitäten in sinnvoller Weise unterstützt und nicht primär nur kontrolliert werden (unmittelbar nutzbare Rückmeldung; „actionable feedback“) [272, 373, 374].

Antibiotika werden sehr häufig im Zusammenhang mit kritischen Medikationsfehlern in der NICU genannt [286, 375, 376] und sind für einen erheblichen Anteil an allen unerwünschten Arzneimittel(neben)wirkungen in der NICU verantwortlich [377]. Bestimmte strukturell-organisatorische Maßnahmen im klinischen Ablauf (Vieraugenprinzip, eindeutige Zuordnung zum richtigen Patienten, Verwendung spezieller Spritzen mit breiterem Konus für Ernährungssonden und für die orale Medikation) [378] können die Patientensicherheit erhöhen. Daneben ist jedoch die Festlegung von internen Standards für die Auswahl, die Dosierung [379], die Verabreichung (Standardkonzentration, Verabreichungsdauer, Dosierungsintervall) und ggf. auch das Drug Monitoring von Antiinfektiva (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin) essentiell [380, 381].

## 11.2 Kinderonkologie

- ABS Teams können Abteilungen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunderkrankung bei Entwicklung und Umsetzung folgender Maßnahmen unterstützen:
  - das ABS Team sollte gemeinsam mit den Kinderonkologen verbindliche interne Leitlinien zur Diagnostik und Therapie für das Vorgehen bei Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie definieren und deren Umsetzung überprüfen.
  - Diese Leitlinien sollten u.a.
    - (1) Indikationen (und Kontraindikationen) für den empirischen Einsatz von Glykopeptiden, Aminoglykosiden und Carbapenemen festlegen.
    - (2) die konkreten Vorgehensweisen beim Drug-Monitoring von

Aminoglykosiden oder von Vancomycin beschreiben.

(3) Indikationen für die Diagnostik bei V.a. invasive Pilzinfektionen und für den empirischen, präemptiven und gezielten Einsatz von Antimykotika festlegen.

(4) die konkreten Vorgehensweisen beim Drug-Monitoring von Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol beschreiben (Konsens).

Ein erheblicher Anteil (30–50%) aller kideronkologischen Patienten entwickelt im Verlauf der Chemotherapie Fieber. Fieber ist in diesem Zusammenhang ein wichtiges Infektionszeichen, das eine sofortige ärztliche Untersuchung und in den meisten Fällen auch eine antibiotische Therapie erforderlich macht [382–384]. Die onkologische Grunderkrankung kann die Immunantwort des Patienten schon vor Beginn der Therapie beeinträchtigen. Im Verlauf wird sie durch die intensive Therapie der onkologischen Grunderkrankung unterdrückt [385, 386]. Daher kommen in diesem Kontext auch Streptokokken der „Viridans-Gruppe“ und Koagulase-negative Staphylokokken oder *Aspergillus* spp. als Infektionserreger in Betracht. Mehr als 80% aller kideronkologischen Patienten haben unter einer intensiven Therapie einen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (CVAD) vom Typ Broviac oder Port. Diese Gefäßkatheter erhöhen das Risiko von Blutstrominfektionen (BSI) [270, 387, 388]. Betrachtet man alle Fieberepisoden, so handelt es sich (neben einem geringen Anteil von Fieber als Reaktion auf Medikamente [389] oder auf Transfusionen) in **50–60%** der Fälle um ein **Fieber ohne Fokus**, in **20%** um eine **klinisch-gesicherte Infektion** ohne Erregernachweis (z.B. Bronchitis, Pneumonie, Appendizitis) und in weiteren **20%** um **mikrobiologisch gesicherte Infektionen** (z.B. Bakteriämie, Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion, Haut- und Weichteilinfektion, postoperative Wundinfektion, jeweils mit Erregernachweis) [382, 383]. Wahrscheinlich ist der Anteil mikrobiologisch gesicherter Infektionen der Atemwege höher, wenn bei symptomatischen Patienten eine gezielte PCR-basierte Erregerdiag-

nostik auf respiratorische Virusinfektionen erfolgt [339, 390, 391]. Obwohl bei der Mehrzahl der Fieberepisoden kein Infektionserreger identifiziert werden kann, müssen die Patienten so zeitnah wie möglich untersucht und mit einem intravenösen Antibiotikum behandelt werden [392–396]. Das Wirkspektrum des Antibiotikums muss die häufigsten und einige seltene, jedoch besonders bedrohliche bakterielle Erreger invasiver Infektionen in dieser Patientengruppe (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) einschließen (empirische Therapie) und an die Resistenzsituation der Abteilung angepasst werden. Das Vorgehen bzgl. Diagnostik und Therapie von Fieber ohne Fokus bei Patienten mit Granulozytopenie muss in einem internen Standard festgelegt werden, wobei das wichtigste Bezugsdokument hierzu die AWMF Leitlinie Reg. No. 048/14 „Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der al-

logenen Stammzelltransplantation“ ist. Nach der selben Leitlinie sollen auch die Indikationen für den empirischen Einsatz von Glykopeptiden, Aminoglykosiden und Carbapenemen festgelegt und überprüft werden. Bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ist das Drug Monitoring von Aminoglykosiden und Vancomycin von entscheidender Bedeutung und muss durchgeführt werden. Ein wichtiges Bezugsdokument hierfür ist die AWMF Leitlinie Reg. No. 024 – 025 „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“. Weiterhin sollen nach der oben genannten Leitlinie (AWMF 048/14) und weiteren internationalen Empfehlungen Indikationen für die Diagnostik bei V.a. invasive Pilzinfektionen und für den empirischen Einsatz von Antimykotika (z.B. liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Micafungin, Voriconazol) festgelegt und deren Umsetzung überprüft werden. Auch zum Drug Monitoring von Itraconazol, Voriconazol, oder Posaconazol sollte es eine interne Vereinbarung geben.

#### Beteiligte Fachgesellschaften und von diesen mandatierte Vertreter

	Fachgesellschaft	Vertreter
1	ADKA Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker	Jutta Dedy
2	DAKJ Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin	Iko Huppertz
3	DGHM Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	Lutz von Müller
4	DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Tobias Tenenbaum
5	DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	Ulrich von Both
6	DGPI Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	Johannes Hübner
7	GNPI Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin	Christian Gille
8	GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Arne Simon
9	GPGE Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung	Rüdiger Adam
10	GPP Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie	Folke Brinkmann
11	ÖGKJ Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde	Volker Strenger
12	PIGS Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland	Julia Bielicki
13	PEG Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie	Andreas Groll
14	BVKJ Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte	Stefan Trapp
15	DGKH Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene	Arne Simon
16	DGKCH Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie	Jochen Hubertus

## Arbeitsgruppe

Diese Empfehlung wurde von einer unabhängigen interdisziplinären Expertengruppe in ehrenamtlicher Tätigkeit entwickelt und abgestimmt. Bestehende Interessenskonflikte der Autoren wurden dem Regelwerk der AWMF [<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>] entsprechend im Vorfeld der Beratungen offengelegt und liegen dem Koordinator der Arbeitsgruppe vor.

## Referenzen

- Dellit, T. H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 44, 159–177 (2007).
- de With, K. et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF 1–73 (2013).
- Newland, J. G., Hersh, A. L. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 29, 862–863 (2010).
- Patel, S. J., Larson, E. L., Kubin, C. J., Saiman, L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatric Infectious Disease Journal* 26, 531–537 (2007).
- Huebner, J. et al. Pilotprojekt einer pädiatrischen Antibiotic-Stewardship-Initiative am Dr. von Haunerschen Kinderspital – neue Wege der pädiatrischen Infektiologie. *Klin. Pädiatrie* 225, 223–9 (2013).
- Kreitmeyr, K. et al. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45, 493–504 (2017).
- Simon, A., von Both, U., Hufnagel, M., Huebner, J. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 174, 783–7 (2016).
- Araujo da Silva, A. R. et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: A systematic review. *Journal of Hospital Infection* 99, 117–123 (2017).
- Newland, J. G. et al. Antimicrobial stewardship in pediatric care: Strategies and future directions. *Pharmacotherapy* 32, 735–743 (2012).
- De Rijdt, T., Willems, L., Simoons, S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: A literature review. *Am. J. Heal. Pharm.* 65, 1161–1172 (2008).
- Tonna, A. P., Stewart, D., West, B., Gould, I., McCaig, D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme – a literature review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31, 511–517 (2008).
- Schuts, E. C. et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 16, 847–856 (2016).
- Barlam, T. F. et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* 62, 1197–1202 (2016).
- Hyun, D. Y. et al. Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward. *JAMA Pediatr.* 167, 859–866 (2013).
- Davey, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst. Rev.* 4, CD003543 (2013).
- Gerber, J. S. et al. Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 34, 1252–1258 (2013).
- Hersh, A. L., Shapiro, D. J., Pavia, A. T., Shah, S. S. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics* 128, 1053–1061 (2011).
- Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 322–327 (2012).
- de With, K. et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 44, 395–439 (2016).
- Smith, M. J., Gerber, J. S., Hersh, A. L. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: A systematic review. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 4, e127–e135 (2015).
- Gravatt LA, Pakyz AL. Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep.* 15, 559–63 (2013).
- Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, Tsolia M, Esposito S, Wong IC, Sharland M. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67, 1278–1286 (2012).
- Valcourt, K. et al. Drug use density in critically ill children and newborns: Analysis of various methodologies. *Pediatric Critical Care Medicine* 10, 495–499 (2009).
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauchs in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 02. Dezemb, (2013).
- Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69, 1447–1456 (2014).
- Polk, R. E., Hohmann, S. F., Medvedev, S., Ibrahim, O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin. Infect. Dis.* 53, 1100–1110 (2011).
- Newland, J. G. et al. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 1, 179–186 (2012).
- Schweickert, B. et al. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance: Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 903–912 (2013).
- Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 580–583 (2013).
- Amadeo, B. et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: Paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 2247–2252 (2010).
- Blinova, E. et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatr. Crit. Care Med.* 14, e280–8 (2013).
- Osowicki, J. et al. Australia-wide point prevalence survey of antimicrobial prescribing in neonatal units: How much and how good? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34, e185–e190 (2015).
- Versporten, A. et al. The worldwide antibiotic resistance and prescribing in european children (ARPEC) point prevalence survey: Developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1106–1117 (2016).

34. 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.* 32, e242–53 (2013).
35. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielikci JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbotham M, Goossens H, Sharland M. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ open* 6, e012675 (2016).
36. Dresser LD, Bell CM, Steinberg M, Ferguson ND, Lapinsky S, Lazar N, Murphy P, Singh JM, Morris AM. Use of a structured panel process to define antimicrobial prescribing appropriateness in critical care. *J Antimicrob Chemother* 73, 246–249 (2018).
37. Sikkens JJ, van Agtmael MA, Peters EJ, Vandembroucke-Grauls CM, Kramer MH, de Vet HC. Assessment of appropriate antimicrobial prescribing: do experts agree? *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2980–2987.
38. Lesprit, P., Landelle, C., Brun-Buisson, C. Unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: factors associated with counselling and physicians compliance. *Eur. J. Clin. Microbiol. & Infect. Dis.* 32, 227–235 (2013).
39. Reed, E. E., Stevenson, K. B., West, J. E., Bauer, K. A., Goff, D. A. Impact of formulary restriction with prior authorization by an antimicrobial stewardship program. *Virulence* 4, 158–162 (2013).
40. Goldstein EJ, Goff DA, Reeve W, Naumovski S, Epton E, Zenilman J, Kaye KS, File TM, Jr. Approaches to Modifying the Behavior of Clinicians Who Are Non-compliant With Antimicrobial Stewardship Program Guidelines. *Clin Infect Dis* 63, 532–538 (2016).
41. Chung, G. W., Wu, J. E., Yeo, C. L., Chan, D., Hsu, L. Y. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence* 4, 151–157 (2013).
42. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 35, 1104–1110 (2016).
43. Grill, E. et al. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 20, 739–746 (2011).
44. Patel, S. J. et al. Development of an antimicrobial stewardship intervention using a model of actionable feedback. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2012, 150366–150367 (2012).
45. Palmay, L. et al. Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: a stepped-wedge randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 59, 867–874 (2014).
46. Bai, A. D. et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 60, 1451–61 (2015).
47. Marra, A. R. et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am. J. Infect. Control* 37, 204–209 (2009).
48. Guillemot, D. et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 279, 365–370 (1998).
49. Schrag, S. J. et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 286, 49–56 (2001).
50. Rice, L. B. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 46, 491–496 (2008).
51. McMullan, B. J. et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *The Lancet Infectious Diseases* 16, e139–e152 (2016).
52. Michael, M., Hodson, E. M., Craig, J. C., Martin, S., Moyer, V. a. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003966 (2003).
53. Tran, D., Muchant, D. G., Aronoff, S. C. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: A meta-analysis of 1279 patients. *J. Pediatr.* 139, 93–99 (2001).
54. White, B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* 83, 409–415 (2011).
55. Eliakim-Raz, N., Yahav, D., Paul, M., Leibovici, L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection – 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 2183–91 (2013).
56. Hodson, E. M., Willis, N. S., Craig, J. C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003772 (2007).
57. Greenberg, D. et al. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33, 136–42 (2014).
58. Haider, B. A., Saeed, M. A., Bhutta, Z. A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for nonsevere community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2008).
59. Lassi, Z. S., Imdad, A., Bhutta, Z. A. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *The Cochrane database of systematic reviews* 6, CD008032 (2015).
60. Venekamp, R. P., Sanders, S., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B., Rovers, M. M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD000219 (2013).
61. Kozyrskyj, A., Klassen, T. P., Moffatt, M., Harvey, K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane database Syst. Rev.* CD001095 (2010).
62. Hoberman, A. et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N. Engl. J. Med.* 375, 2446–2456 (2016).
63. Berner, R., Steffen, G., Toepfner, N., Waldfahrer, F., Windfuhr, J. Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. *AWMF Registernummer* 017/024, Klasse S2k, (August 2015).
64. Jagodzinski, N. A., Kanwar, R., Graham, K., Bache, C. E. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 29, 518–525 (2009).
65. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute haematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2, 16 (2002).
66. Dartnell, J., Ramachandran, M., Katchburian, M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: A systematic review of the literature. *Bone Joint J.* 94–B, 584–595 (2012).
67. Peltola, H., Pääkkönen, M., Kallio, P., Kallio, M. J. T. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: Prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29, 1123–1128 (2010).

68. Bachur, R., Pagon, Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 46, 30–35 (2007).
69. Keren, R. et al. Comparative Effectiveness of Intravenous vs Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Acute Osteomyelitis in Children. *JAMA Pediatr*. 169, 120 (2015).
70. Jaber, F. M., Shahcheraghi, G. H., Ahadzadeh, M. Short-term intravenous antibiotic treatment of acute hematogenous bone and joint infection in children: a prospective randomized trial. *J. Pediatr. Orthop*. 22, 317–20 (2002).
71. Dartnell, J., Ramachandran, M., Katchburian, M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: A systematic review of the literature. *Bone Joint J*. 94–B, 584–595 (2012).
72. Park, S. H. et al. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated gram-negative bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 779–785 (2014).
73. Liu, C. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin. Infect. Dis.* 52, e18–55 (2011).
74. Schuler CL, Courter JD, Conneely SE, Frost MA, Sherenian MG, Shah SS, Gosdin CH. Decreasing Duration of Antibiotic Prescribing for Uncomplicated Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatrics* 137, e20151223 (2016)
75. Jaggi P, Wang L, Gleeson S, Moore-Clingenpeel M, Watson JR. Outpatient antimicrobial stewardship targets for treatment of skin and soft-tissue infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39, 936–940 (2018).
76. Yu D, Stach L, Newland JG, Selvarangan R, Goldman J. Integrating a Rapid Diagnostic Test and Antimicrobial Stewardship: Optimizing Discharge Antibiotics in Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1362–1364.
77. Riordan, A. 5, 7, 10 or 14 days: Appropriate duration of treatment for bacteraemia or an example of “antimicrobial bingo”? *Archives of Disease in Childhood* 101, 117–118 (2016).
78. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1254–1255.
79. Spellberg B. The Maturing Antibiotic Mantra: “Shorter Is Still Better”. *J Hosp Med*. 13, 361–362 (2018).
80. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med* 13, 336–342 (2018).
81. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 38, 674–687 (2018).
82. Leach, A. J. et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 24, 356–62 (1997).
83. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, Tonkin-Crine S, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S, Walker AS. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 358, j3418 (2017).
84. Metjian, T. A., Prasad, P. A., Kogon, A., Coffin, S. E., Zaoutis, T. E. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27, 106–111 (2008).
85. Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battagay M, Fluckiger U, Bassetti S. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 26; 7: 21 (2007).
86. Montravers, P. et al. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit. Care* 15, R17 (2011).
87. Garnacho-Montero, J., Escobedo-Ortega, A., Fernández-Delgado, E. Antibiotic de-escalation in the ICU. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 28, 193–198 (2015).
88. Kollef, M. H., Micek, S. T. Editorial Commentary: Antimicrobial De-escalation: What’s in a Name? *Clinical Infectious Diseases* 62, 1018–1020 (2016).
89. Tabah, A. et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.* 62, 1009–1017 (2016).
90. Bliziotis, I. A., Samonis, G., Vardakas, K. Z., Chrysanthopoulou, S., Falagas, M. E. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 41, 149–58 (2005).
91. Eachempati, S. R., Hydo, L. J., Shou, J., Barie, P. S. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J. Trauma* 66, 1343–8 (2009).
92. Giantsou, E. et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 33, 1533–40 (2007).
93. Pardo, J. et al. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *Ann. Pharmacother.* 48, 33–40 (2014).
94. Haubitz, S., Mueller, B., Schuetz, P. Streamlining antibiotic therapy with procalcitonin protocols: consensus and controversies. *Expert Rev. Respir. Med.* 7, 145–57 (2013).
95. Boyd, N., Nailor, M. D. Combination antibiotic therapy for empiric and definitive treatment of gram-negative infections: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 31, 1073–84 (2011).
96. Cantey, J. B., Patel, S. J. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 247–261 (2014).
97. Patel, S. J. et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 1047–1051 (2009).
98. Donskey, C. J. et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *enterococci* in the stool of colonized patients. *N. Engl. J. Med.* 343, 1925–32 (2000).
99. Pérez-Cobas, A. E. et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 62, 1591–1601 (2013).
100. Llewelyn, M. J., Hand, K., Hopkins, S., Walker, A. S. Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of “Start Smart-Then Focus” and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 1230–5 (2015).
101. Pääkkönen, M., Peltola, H. in *Advances in experimental medicine and biology* 719, 39–46 (2012).
102. Peltola, H. et al. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29, 1123–1128 (2010).
103. Gross, R. et al. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 33, 289–95 (2001).
104. Vercheval, C. et al. Quality of documentation on antibiotic therapy in medical records: evaluation of combined interventions in a teaching hospital by repeated point prevalence survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 35, 1495–500 (2016).
105. Zarb, P. et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009.

- J Antimicrob Chemother 66, 443–449 (2011).
106. Coll, A., Kinnear, M., Kinnear, A. Design of antimicrobial stewardship care bundles on the high dependency unit. *Int J Clin Pharm* 34, 845–854 (2012).
  107. Cooke, F. J., Holmes, A. H. The missing care bundle: antibiotics prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 30, 25–29 (2007).
  108. Cooke, J. et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 65, 2669–2673 (2010).
  109. Pulcini, C., Defres, S., Aggarwal, L., Nathwani, D., Davey, P. Design of a “day 3 bundle” to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother* 61, 1384–1388 (2008).
  110. Stocker, M. et al. Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: Easy attainable strategy at low costs and resources. *BMC Pediatr* 12, (2012).
  111. Franke, H. A., Woods, D. M., Holl, J. L. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 10, 85–90 (2009).
  112. Glanzmann, C., Frey, B., Meier, C. R., Vonbach, P. Analysis of medication prescribing errors in critically ill children. *Eur J Pediatr* 174, 1347–1355 (2015).
  113. Maaskant, J. M. et al. High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study. *Expert Opin Drug Saf* 12, 805–814 (2013).
  114. Schuster, K., Madarova, M., Rippberger, B., Henneke, P., Hufnagel, M. Antibiotikaverbrauch an 23 deutschen Kinderkliniken: Ergebnisse einer Punktprävalenzstudie. Vortrag auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) in Leipzig. *Monatsschr Kinderheilkd* 162, 231 (2014).
  115. Bitner-Glindzic, M., Rahman, S. Otorotoxicity caused by aminoglycosides. *BMJ* 335, 784–785 (2007).
  116. 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).
  117. Mingeot-Leclercq, M. P., Tulkens, P. M. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 1003–1012 (1999).
  118. 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).
  119. Simon, A., von Both, U., Hufnagel, M., Huebner, J. „ANTIBIOTIC STEWARDSHIP“ zwingend für die Pädiatrie. *Dtsch. Arztebl. Supplement*, 23–24 (2016).
  120. Weichert, S., Simon, A., von Müller, L., Adam, R., Schrotten, H. *Clostridium-difficile*-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 163, 427–436 (2015).
  121. Simon A, Schmid S, von Müller L. Antibiotic Stewardship in Paediatric Inpatients and *C. difficile* Associated Disease? *Klin Pädiatr.* 229, 102 (2016).
  122. Feazel, L. M. et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69, 1748–1754 (2014).
  123. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 35, 1104–1110 (2016).
  124. Reuter CH, Palac HL, Kociolek LK, Zheng XT, Chao YY, Patel RM, Patel SJ. Ideal and Actual Impact of Rapid Diagnostic Testing and Antibiotic Stewardship on Antibiotic Prescribing and Clinical Outcomes in Children With Positive Blood Cultures. *Pediatr Infect Dis J* 38, 131–137 (2019).
  125. Beckett, V. L., Tyson, L. D., Carroll, D., Gooding, N. M., Kelsall, A. W. Accurately administering oral medication to children isn't child's play. *Arch Dis Child* 97, 838–841 (2012).
  126. Berthe-Aucejo, A. et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child* 101, 359–364 (2016).
  127. Shah, R., Blustein, L., Kuffner, E., Davis, L. Communicating doses of pediatric liquid medicines to parents/caregivers: a comparison of written dosing directions on prescriptions with labels applied by dispensed pharmacy. *J Pediatr* 164, 596–601 e1 (2014).
  128. Yin, H. S. et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164, 181–186 (2010).
  129. Yin, H. S. et al. Liquid medication dosing errors in children: role of provider counseling strategies. *Acad Pediatr* 14, 262–270 (2014).
  130. Yin, H. S. et al. Unit of measurement used and parent medication dosing errors. *Pediatrics* 134, e354-61 (2014).
  131. Bocquet, N. et al. Randomized Trial of Oral Versus Sequential IV/Oral Antibiotic for Acute Pyelonephritis in Children. *Pediatrics* 129, e269–e275 (2012).
  132. Klustersky, J., Paesmans, M. Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. *Support. Care Cancer* 15, 477–82 (2007).
  133. Kern, W. V. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 42, 533–540 (2006).
  134. Stengel, D., Bauwens, K., Sehouli, J., Ekkernkamp, A., Porzolt, F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect. Dis.* 1, 175–188 (2001).
  135. Lorgelly, P. K. et al. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: A cost-minimisation analysis. *Eur. Respir. J.* 35, 858–864 (2010).
  136. Jagodzinski, N. A., Kanwar, R., Graham, K., Bache, C. E. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 29, 518–525 (2009).
  137. Neuhaus, T. J. et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur. J. Pediatr.* 167, 1037–1047 (2008).
  138. Vouloumanou, E. K., Rafailidis, P. I., Kazantzi, M. S., Athanasiou, S., Falagas, M. E. Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 3423–3434 (2008).
  139. Jeffrey, H. Are oral antibiotics equivalent to intravenous antibiotics for the initial management of pyelonephritis in children? *Paediatrics and Child Health* 15, 150–152 (2010).
  140. Montini, G. et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 335, 386 (2007).
  141. Al-Eidan, F. A. et al. Sequential antimicrobial therapy: Treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J. Antimicrob. Chemother.* 44, 709–715 (1999).
  142. Zaoutis, T. et al. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 123, 636–42 (2009).
  143. Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit

- febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. AWMF S2K Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/14, finale Version 23.01.2016)
144. Bate, J. et al. Infection-related mortality in children with malignancy in England and Wales, 2003 – 2005. *Pediatr. Blood Cancer* 53, 371–374 (2009).
  145. Dommett, R. et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur. J. Cancer* 45, 2843–2849 (2009).
  146. Dryden, M. et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: Impact of a structured approach to antimicrobial management. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 2289–2296 (2012).
  147. Keren R, Shah SS, Srivastava R, Rangel S, Bendel-Stenzel M, Harik N, Hartley J, Lopez M, Seguias L, Tieder J, Bryan M, Gong W, Hall M, Localio R, Luan X, deBerardinis R, Parker A. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. *JAMA Pediatr*, 169, 120–128 (2015).
  148. Shah SS, Srivastava R, Wu S, Colvin JD, Williams DJ, Rangel SJ, Samady W, Rao S, Miller C, Cross C, Clohessy C, Hall M, Localio R, Bryan M, Wu G, Keren R. Intravenous Versus Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Complicated Pneumonia. *Pediatrics*, 138, e20161692 (2016).
  149. Hersh AL, Newland JG, Gerber JS. Pediatric Antimicrobial Discharge Stewardship: An Unmet Need. *JAMA Pediatr* 170, 191–192 (2016).
  150. Hersh AL, Olson J, Stockmann C, Thorell EA, Knackstedt ED, Esquibel L, Sanderson S, Pavia AT. Impact of Antimicrobial Stewardship for Pediatric Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7, e34–e36 (2018).
  151. Knackstedt ED, Stockmann C, Davis CR, Thorell EA, Pavia AT, Hersh AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in pediatrics: an opportunity to expand antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36, 222–224 (2015).
  152. Waagsbø, B., Sundøy, A., Quist Paulsen, E. Reduction of unnecessary IV antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. *Scand. J. Infect. Dis.* 40, 468–473 (2008).
  153. Rathore, M. H. The unique issues of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children and adolescents. *Clin. Infect. Dis.* 51 Suppl 2, S209–15 (2010).
  154. Akar, A., Singh, N., Hyun, D. Y. Appropriateness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children: Opportunities for pediatric antimicrobial stewardship. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 53, 1000–1003 (2014).
  155. Rinke, M. L. et al. Bringing central line-associated bloodstream infection prevention home: CLABSI definitions and prevention policies in home health care agencies. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 39, 361–370 (2013).
  156. Gardiol, C., Voumard, R., Cochet, C., de Vallière, S. Setting up an outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) unit in Switzerland: review of the first 18 months of activity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 35, 839–845 (2016).
  157. Patel, S. et al. Good practice recommendations for paediatric outpatient parenteral antibiotic therapy (p-OPAT) in the UK: A consensus statement. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 360–373 (2015).
  158. Tice, A. D. et al. Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin. Infect. Dis.* 38, 1651–1671 (2004).
  159. Pedersen, M. G., Jensen-Fangel, S., Olesen, H. V., Tambe, S. deep P., Petersen, E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in patients with cystic fibrosis. *BMC Infect. Dis.* 15, 290, (2015).
  160. Keren, R. et al. Comparative Effectiveness of Intravenous vs Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Acute Osteomyelitis in Children. *JAMA Pediatr.* 169, 120 (2015).
  161. Faden, D., Faden, H. S. The high rate of adverse drug events in children receiving prolonged outpatient parenteral antibiotic therapy for osteomyelitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 539–41 (2009).
  162. Stockmann, C. et al. Comparative Effectiveness of Oral Versus Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy for Empyema. *Hosp. Pediatr.* 5, 605–612 (2015).
  163. Davey, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst. Rev.* 4, CD003543 (2013).
  164. Lesprit, P., Merabet, L., Fernandez, J., Legrand, P., Brun-Buisson, C. Improving antibiotic use in the hospital: Focusing on positive blood cultures is an effective option. *Press. Med* 40, e297–303 (2011).
  165. Mehta, J. M. et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35, 1092–1099 (2014).
  166. Tabah, A. et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 62, 1009–1017 (2016).
  167. Toth, N. R., Chambers, R. M., Davis, S. L. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Heal. Syst Pharm* 67, 746–749 (2010).
  168. Arbo MD, Snyderman DR. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Arch Intern Med.* 154, 2641–5 (1994).
  169. Bouza E, Sousa D, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. *Clin Infect Dis.* 15, 1161–9 (2004).
  170. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 29, 60–66 (1999).
  171. Lucignano, B. et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J. Clin. Microbiol.* 49, 2252–2258 (2011).
  172. Tenover, F. C. Potential impact of rapid diagnostic tests on improving antimicrobial use. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1213, 70–80 (2010).
  173. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A Gastrointestinal PCR Panel Improves Clinical Management and Lowers Health Care Costs. *J Clin Microbiol.* 26., e01457-17. (2017).
  174. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 24, 1055–1063 (2018).
  175. Schreckenberger PC, McAdam AJ. Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens. *J Clin Microbiol.* 53, 3110–5 (2015).
  176. MacDougall, C., Polk, R. E. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 638–656 (2005).
  177. McNulty, C. A. M. et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 1396–1404 (2011).
  178. Nathwani, D. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: Recommendations for good antimicro-

- bial practice in acute hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 57, 1189–1196 (2006).
179. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, Cosgrove SE, Carroll KC. The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*, 57, 781–788 (2013).
  180. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 60, 1319–1325 (2015).
  181. Richter, S. S. et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: Implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J. Clin. Microbiol.* 40, 2437–2444 (2002).
  182. Weinstein, M. P. Blood culture contamination: Persisting problems and partial progress. *Journal of Clinical Microbiology* 41, 2275–2278 (2003).
  183. Munson, E. L., Diekema, D. J., Beekmann, S. E., Chapin, K. C., Doern, G. V. Detection and treatment of bloodstream infection: Laboratory reporting and antimicrobial management. *J. Clin. Microbiol.* 41, 495–497 (2003).
  184. Wing, R., Dor, M. R., McQuilkin, P. A. Fever in the pediatric patient. *Emergency Medicine Clinics of North America* 31, 1073–1096 (2013).
  185. Arora, R., Mahajan, P. Evaluation of child with fever without source: Review of literature and update. *Pediatric Clinics of North America* 60, 1049–1062 (2013).
  186. Doan, Q., Enarson, P., Kissoon, N., Klassen, T. P., Johnson, D. W. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane database Syst. Rev.* 9, CD006452 (2014).
  187. De, S. et al. Accuracy of the “traffic light” clinical decision rule for serious bacterial infections in young children with fever: a retrospective cohort study. *BMJ* 346, f866 (2013).
  188. Gomez, B., Hernandez-Bou, S., Garcia-Garcia, J. J., Mintegi, S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 453–460 (2015).
  189. Aabenhus, R., Jensen, J. U. S., Jørgensen, K. J. uhl, Hróbjartsson, A., Bjerum, L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane database Syst. Rev.* 11, CD010130 (2014).
  190. Krause, J. C., Panning, M., Hengel, H., Henneke, P. Stellenwert der Multiplex-PCR bei Atemwegsinfektionen im Kindesalter. *Dtsch. Arztebl. Int.* 111, 639–645 (2014).
  191. Zumla, A. et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases* 14, 1123–1135 (2014).
  192. Kapasi AJ, Dittrich S, González IJ, Rodwell TC. Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from Non-Bacterial Causes of Acute Febrile Illness: A Comprehensive Review. *PLoS One.* 11, e0160278 (2016).
  193. Leroy S, Bressan S, Lacroix L, Andreola B, Zamora S, Bailey B, Da Dalt L, Manzano S, Gervaix A, Galetto-Lacour A. Refined Lab-score, a Risk Score Predicting Serious Bacterial Infection in Febrile Children Less Than 3 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 37, 387–393 (2018).
  194. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, Gervaix A, Weerkamp F, Vergouwe Y, de Rijke YB, Oostenbrink R. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 33, e273–9 (2014).
  195. Mussap, M., Noto, A., Cibecchini, F., Fanos, V. The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 18, 56–64 (2013).
  196. Fowlie, P. W., Schmidt, B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days – a systematic review. *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* 78, F92–F98 (1998).
  197. Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., Resch, B. An update on the use of C-reactive protein in early-Onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. *Neonatology* 102, 25–36 (2012).
  198. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 91, F283–6 (2006).
  199. Stocker, M., Fontana, M., El Helou, S., Wegscheider, K., Berger, T. M. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: Prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 97, 165–174 (2010).
  200. Cobo T, Kacerovsky M, Andrys C, Drahosova M, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabour rupture of membranes. *PLoS One*, 24, e69341 (2013).
  201. Fan, Y., Yu, J. L. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. *World Journal of Pediatrics* 8, 101–108 (2012).
  202. Su, H. et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis – a systemic review and meta-analysis. *J. Perinatol.* 34, 268–274 (2014).
  203. Franz, A. R., Steinbach, G., Kron, M., Pohlandt, F. Interleukin-8: A valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 90, 1025–1032 (2001).
  204. Franz, A. R. Measurement of Interleukin 8 in Combination With C-Reactive Protein Reduced Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 114, 1–8 (2004).
  205. Van den Bruel, A. et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 342, d3082–d3082 (2011).
  206. Maniaci, V. et al. Procalcitonin in Young Febrile Infants for the Detection of Serious Bacterial Infections. *Pediatrics* 122, 701–710 (2008).
  207. Andreola, B. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26, 672–7 (2007).
  208. Luaces-Cubells, C. et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31, 645–647 (2012).
  209. Manzano, S. et al. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: A randomized controlled trial. *Am. J. Emerg. Med.* 28, 647–653 (2010).
  210. Gendrel, D. et al. Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 24, 1240–1242 (1997).
  211. Prat, C. et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23, 136–138 (2004).
  212. Dubos, F. et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J. Pediatr.* 149, 72–76 (2006).
  213. Dubos, F. et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to dis-

- tinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: A European multicenter case cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 162, 1157–1163 (2008).
214. Alkholi, U. M., Abd Al-Monem, N., Abd El-Azim, A. A., Sultan, M. H. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J. Glob. Infect. Dis.* 3, 14–8 (2011).
  215. Dubos, F. et al. Sensitivity of the Bacterial Meningitis Score in 889 Children with Bacterial Meningitis. *J. Pediatr.* 152, 378–382 (2008).
  216. Dubos, F. et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch. Dis. Child.* 95, 963–967 (2010).
  217. Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J. L., Fukuhara, S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *Journal of Infection* 62, 255–262 (2011).
  218. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 13; 168 (18): 2000–7 (2008).
  219. Schuetz, P. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* 302, 1059–1066 (2009).
  220. Schützle, H., Forster, J., Superti-Furga, A., Berner, R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur. J. Pediatr.* 168, 1117–1124 (2009).
  221. Basnayake, T. L., Waterer, G. W. Rapid diagnostic tests for defining the cause of community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 28, 185–192 (2015).
  222. Nelson, R. E. et al. Economic Analysis of Rapid and Sensitive Polymerase Chain Reaction Testing in the Emergency Department for Influenza Infections in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34, 577–582 (2015).
  223. Rogers, B. B. et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 139, 636–641 (2015).
  224. Mills, J. M., Harper, J., Broomfield, D., Templeton, K. E. Rapid testing for respiratory syncytial virus in a paediatric emergency department: Benefits for infection control and bed management. *J. Hosp. Infect.* 77, 248–251 (2011).
  225. Baer, G. et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One* 8, e68419 (2013).
  226. Shaikh, N., Borrell, J. L., Evron, J., Lee-flang, M. M. G. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane database Syst. Rev.* CD009185 (2015).
  227. Roque, F. et al. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health* 14, 1276 (2014).
  228. Arnold, S. R., Straus, S. E. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003539 (2005).
  229. Bryant, P. A., Australasian Stewardship of Antimicrobials in Paediatrics group. Antimicrobial stewardship resources and activities for children in tertiary hospitals in Australasia: a comprehensive survey. *Med. J. Aust.* 202, 134–8 (2015).
  230. Juzych, N. S., Banerjee, M., Essenmacher, L., Lerner, S. A. Improvements in antimicrobial prescribing for treatment of upper respiratory tract infections through provider education. *J Gen Intern Med* 20, 901–905 (2005).
  231. Lee, K. R., Bagga, B., Arnold, S. R. Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 17, 187–193 (2016).
  232. Cates, C. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 318, 715–6 (1999).
  233. Småbrekke, L. et al. Educational intervention for parents and healthcare providers leads to reduced antibiotic use in acute otitis media. *Scand. J. Infect. Dis.* 34, 657–659 (2002).
  234. Little, P. et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 322, 336–42 (2001).
  235. Belongia, E. A. et al. A community intervention trial to promote judicious antibiotic use and reduce penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in children. *Pediatrics* 108, 575–83 (2001).
  236. Trepka, M. J., Belongia, E. A., Chyou, P. H., Davis, J. P., Schwartz, B. The effect of a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic use in children. *Pediatrics* 107, E6–e6 (2001).
  237. Perz, J. F. et al. Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *JAMA* 287, 3103–9 (2002).
  238. Kiang, K. M. et al. Clinician knowledge and beliefs after statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 904–11 (2005).
  239. Finkelstein, J. A. et al. Impact of a 16-community trial to promote judicious antibiotic use in Massachusetts. *Pediatrics* 121, e15–23 (2008).
  240. Bauchner, H. et al. Effectiveness of Centers for Disease Control and Prevention recommendations for outcomes of acute otitis media. *Pediatrics* 117, 1009–1017 (2006).
  241. Doyne, E. O. et al. A randomized controlled trial to change antibiotic prescribing patterns in a community. *Arch. Pediatr. & Adolesc. Med.* 158, 577–583 (2004).
  242. South, M., Royle, J., Starr, M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med. J. Aust.* 178, 207–9 (2003).
  243. Kallen, M. C., Prins, J. M. A systematic review of quality indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients. *Infect. Dis. Rep.* (2017).
  244. Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A., Mylonakis, E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2016).
  245. Borde, J., Först, G., Kern, W. Entwicklung Antibiotic-Stewardship-spezifischer Qualitätsindikatoren. *Krankenhaushygiene up2date* 11, 103–113 (2016).
  246. Nguyen, C. T. et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J. Antimicrob. Chemother.* (2015).
  247. van den Bosch, C. M. A., Geerlings, S. E., Natsch, S., Prins, J. M., Hulscher, M. E. J. L. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *NICE* (2014).
  248. Thern, J. et al. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection* 42, 351–62 (2014).
  249. Bumpass, J. B. et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship:

- Survey of Physicians and Pharmacists. NICE (2014).
250. DePestel, D. D. et al. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin. Infect. Dis.* 59, Suppl 3, S154-S161 (2014).
251. Donabedian, A. The Quality of Care: How Can It Be Assessed? *J. Am. Med. Assoc.* 260, 1743–1748 (1988).
252. Nguyen-Ha, P. T., Howrie, D., Crowley, K., Vetterly, C. G. A Quality Assessment of a Collaborative Model of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program. *Pediatrics* (2016).
253. Kullar, R., Goff, D. A., Schulz, L. T., Fox, B. C., Rose, W. E. The “epic” challenge of optimizing antimicrobial stewardship: the role of electronic medical records and technology. *Clin. Infect. Dis.* 57, 1005–1013 (2013).
254. Kullar, R., Goff, D. A. Transformation of antimicrobial stewardship programs through technology and informatics. 28, 291–300 (2014).
255. Levy, E. R. et al. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic childrens hospital, 2007-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 346–353 (2012).
256. Parikh, K., Hall, M., Teach, S. J. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics* 133, e1-7 (2014).
257. Avdic, E., Carroll, K. C. The Role of the Microbiology Laboratory in Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 215–235 (2014).
258. Ohl, C. A., Luther, V. P. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 177–93 (2014).
259. Pulcini, C., Gyssens, I. C. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 4, 192–202 (2013).
260. Vaughan, J. I. et al. A method for developing standardised interactive education for complex clinical guidelines. *BMC Med. Educ.* 12, 108 (2012).
261. Ambroggio, L. et al. Quality improvement methods increase appropriate antibiotic prescribing for childhood pneumonia. *Pediatrics* 131, e1623–31 (2013).
262. Fonseca Lima, E., Lima, D., Serra, G. H., Abreu e Lima, M. A., Mello, M. J. Prescription of antibiotics in community-acquired pneumonia in children: are we following the recommendations? *Ther. Clin. Risk Manag.* 12, 983 (2016).
263. Elemraid, M. A. et al. Changing clinical practice: management of paediatric community-acquired pneumonia. *J. Eval. Clin. Pract.* 20, 94–9 (2014).
264. Launay, E. et al. Compliance with the current recommendations for prescribing antibiotics for paediatric community-acquired pneumonia is improving: data from a prospective study in a French network. *BMC Pediatr.* 16, 126 (2016).
265. Milner, T. L. et al. Antibiotic Prescribing Patterns Across the Continuum of Care for Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatr. Emerg. Care* 34, e7-e10 (2018).
266. Newman, R. E. et al. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 129, e597-e604 (2012).
267. Smith, M. J., Kong, M., Cambon, A., Woods, C. R. Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 129, e1326–33 (2012).
268. Thomson, J. et al. Hospital outcomes associated with guideline-recommended antibiotic therapy for pediatric pneumonia. *J. Hosp. Med.* 10, 13–18 (2015).
269. Long, E., Babl, F. E., Angley, E., Duke, T. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch. Dis. Child.* 101, 945–50 (2016).
270. Burry, E. et al. Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: a quality improvement initiative. *Pediatr. blood & cancer* 59, 431–435 (2012).
271. Volpe, D. et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 130, e201-10 (2012).
272. Hysong, S. J., Teal, C. R., Khan, M. J., Haidet, P. Improving quality of care through improved audit and feedback. *Implement Sci* 7, 45 (2012).
273. Stach, L. M., Hedican, E. B., Herigon, J. C., Jackson, M. A., Newland, J. G. Clinicians Attitudes Towards an Antimicrobial Stewardship Program at a Childrens Hospital. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 1, 190–197 (2012).
274. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz* (2017).
275. Evans, R. S. et al. Computer surveillance of hospital-acquired infections: a 25 year update. *AMIA Annu Symp Proc* 2009, 178–182 (2009).
276. Baysari, M. T. et al. The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Medical Informatics* 92, 15–34 (2016).
277. Horikoshi, Y. et al. Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children’s hospital in Japan. *J Infect Chemother* 22, 532–535 (2016).
278. Platt, C. et al. Implementation of NICE guidance on urinary tract infections in children in primary and secondary care. *Acta Paediatr* 104, 630–637 (2015).
279. von Both, U., Simon, A., Hufnagel, M., Huebner, J. Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie . *Kinder- und Jugendarzt* 46, 1–7 (2015).
280. Whitman, G. et al. Prophylactic antibiotic use: hardwiring of physician behavior, not education, leads to compliance. *J Am Coll Surg* 207, 88–94 (2008).
281. National Institute for Clinical Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15> Published: (2015).
282. Fishman, N. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 322–327 (2012).
283. Evans, R. S. et al. Use of computer decision support in an antimicrobial stewardship program (ASP). *Appl Clin Inf.* 6, 120–135 (2015).
284. Kaushal, R., Bates, D. W., Abramson, E. L., Soukup, J. R., Goldmann, D. A. Unit-based clinical pharmacists’ prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Heal. Syst Pharm* 65, 1254–1260 (2008).
285. Kaushal, R. et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama* 285, 2114–2120 (2001).
286. Abramson, E. L., Kaushal, R. Computerized provider order entry and patient safety. *Pediatr Clin North Am* 59, 1247–1255 (2012).
287. Radley, D. C. et al. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inf. Assoc* 20, 470–476 (2013).
288. Sard, B. E. et al. Retrospective evaluation of a computerized physician order entry adaptation to prevent prescribing errors in a pediatric emergency

- department. *Pediatrics* 122, 782–787 (2008).
289. Walsh, K. E. et al. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics* 121, e421-7 (2008).
290. Holstiege, J., Mathes, T., Pieper, D. Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: a systematic review. *J Am Med Inf. Assoc* 22, 236–242 (2015).
291. Killelea, B. K., Kaushal, R., Cooper, M., Kuperman, G. J. To what extent do pediatricians accept computer-based dosing suggestions? *Pediatrics* 119, e69-75 (2007).
292. Agwu, A. L. et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin. Infect. Dis.* 47, 747–753 (2008).
293. Christakis, D. A. et al. A randomized controlled trial of point-of-care evidence to improve the antibiotic prescribing practices for otitis media in children. *Pediatrics* 107, E15--e15 (2001).
294. Mielke M. [The role of infection prevention in the control of antimicrobial resistance : Any avoided infection contributes to the reduction of antibiotic use]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61,553–561 (2018).
295. Dik JH, Poelman R, Friedrich AW, Niesters HGM, Rossen JWA, Sinha B. Integrated Stewardship Model Comprising Antimicrobial, Infection Prevention, and Diagnostic Stewardship (AID Stewardship). *J Clin Microbiol* 55, 3306–3307 (2017).
296. Manning ML, Septimus EJ, Ashley ESD, Cosgrove SE, Fakh MG, Schween SJ, Myers FE, Moody JA. Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention-Leveraging the Synergy: A Position Paper Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39, 467–472 (2018).
297. Simon, A. et al. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. (mhp-Verlag, Wiesbaden, 2013).
298. Simon, A., Tutdebi, E., Gortner, L. Beatmungsassoziierte Pneumonie bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 159, 224–232 (2011).
299. McTaggart, S. et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology* 20, 55–60 (2015).
300. Ichikawa, S. et al. Prospective study of antibiotic protocols for managing surgical site infections in children. *J. Pediatr. Surg.* 42, 1002–7; discussion 1007 (2007).
301. Izquierdo-Blasco, J. et al. Impact of the implementation of an interdisciplinary infection control program to prevent surgical wound infection in pediatric heart surgery. *Eur. J. Pediatr.* 174, 957–63 (2015).
302. Sammons, J. S. et al. Diagnosis and Management of *Clostridium difficile* Infection by Pediatric Infectious Diseases Physicians. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 3, 43–48 (2014).
303. Ciofi Degli Atti, M. et al. Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 483–488 (2015).
304. Hawkins, R. B. et al. Beyond surgical care improvement program compliance: antibiotic prophylaxis implementation gaps. *Am. J. Surg.* 206, 451–6 (2013).
305. Hing, W. C., Yeoh, T. T., Yeoh, S. F., Lin, R. T. P., Li, S. C. An evaluation of antimicrobial prophylaxis in paediatric surgery and its financial implication. *J. Clin. Pharm. Ther.* 30, 371–381 (2005).
306. Klinger, G. et al. Compliance with Surgical Antibiotic Prophylaxis Guidelines in Pediatric Surgery. *Eur J Pediatr Surg* 25, 199–202 (2015).
307. Rangel, S. J. et al. Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J. Pediatr. Surg.* 46, 366–371 (2011).
308. Weiss, K., Simon, A., Graf, N., Schöpe, J., Meier, C. M. Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation. *Klin. Padiatr.* 228, 139–44 (2016).
309. Weiss, K. et al. Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs. Nerv. Syst.* 33, 159–169 (2017).
310. Cohen, S. H. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31, 431–455 (2010).
311. Lubbert, C., John, E., von Müller, L. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 111, 723–731 (2014).
312. Weichert, S., Simon, A., von Müller, L., Adam, R., Schrotten, H. *Clostridium difficile*-associated diseases in childhood and adolescence. *Monatsschr Kinderheilkd* (2015).
313. McDonald, L. C. et al. An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 353, 2433–2441 (2005).
314. Rousseau, C. et al. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: A potential reservoir for pathogenic strains. *Clin. Infect. Dis.* 55, 1209–1215 (2012).
315. Gerding, D. N. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin. Infect. Dis.* (2004).
316. Rupnik, M., Wilcox, M. H., Gerding, D. N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* (2009).
317. Climo, M. W. et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: Effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann. Intern. Med.* 128, 989–995 (1998).
318. Dancer, S. J. et al. Approaching zero: Temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 41, 137–142 (2013).
319. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1104–1110.
320. Reuter CH, Palac HL, Kociolek LK, Zheng XT, Chao YY, Patel RM, Patel SJ. Ideal and Actual Impact of Rapid Diagnostic Testing and Antibiotic Stewardship on Antibiotic Prescribing and Clinical Outcomes in Children With Positive Blood Cultures. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 131–137.
321. Feazel, L. M. et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69, 1748–1754 (2014).
322. Baur, D. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 17, 990–1001 (2017).
323. Dubberke, E. R. et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29, S81–S92 (2008).
324. Friedman, N. D., Carmeli, Y., Walton, A. L., Schwaber, M. J. Carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*: A strategic roadmap for infection control. *Infecti-*

- on Control and Hospital Epidemiology 38, 580–594 (2017).
325. Bielicki, J. A., Lundin, R., Sharland, M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34, 734–741 (2015).
  326. Adefurin, A., Sammons, H., Jacqz-Aigrain, E., Choonara, I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood* 96, 874–880 (2011).
  327. Tacconelli, E., De Angelis, G., Cataldo, M. A., Pozzi, E., Cauda, R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 26–38 (2008).
  328. Goossens, H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 15, 12–15 (2009).
  329. Bartlett, J. G. A call to arms: The imperative for antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 53, (2011).
  330. McGowan, J. E. Antimicrobial Stewardship – the State of the Art in 2011 Focus on Outcome and Methods. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 331–337 (2012).
  331. Gerber, J. S. et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 126, 1067–1073 (2010).
  332. Schulman, J. et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 135, 826–833 (2015).
  333. Schulman, J., Saiman, L. Metrics for NICU antibiotic use: which rate is right? *J Perinatol* 31, 511–513 (2011).
  334. Gerber, J. S. et al. Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 34, 1252–1258 (2013).
  335. Polin, R. A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129, 1006–1015 (2012).
  336. Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F., Davies, H. D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 27, 21–47 (2014).
  337. Stoll, B. J. et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *Jama* 314, 1039–1051 (2015).
  338. Faust, K., Goepel, W., Herting, E., Härtel, C. Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht – Epidemiologie, Risikofaktoren und Präventionsstrategien. *Chemother. J.* 20, 1–8 (2011).
  339. Christoph, J. et al. Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 – Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie Krankenhaus. *Epidemiol Bull. des Robert Koch-Instituts, Berlin Supplement*, (2013).
  340. Härtel, C., Gille, C., Orlikowsky, T. W. Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen – Warum sind sie so gefährdet? *Monatsschr Kinderheilkd* 162, 394–402 (2014).
  341. Canteley, J. B., Wozniak, P. S., Sanchez, P. J. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. *Pediatr Infect Dis J* 34, 267–272 (2015).
  342. Wirtschafter, D. D. et al. Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. *J Perinatol* 31, 514–518 (2011).
  343. Fischer, J. E. et al. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis* 38, 1383–1390 (2004).
  344. Lutsar, I. et al. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr* 173, 997–1004 (2014).
  345. Okascharoen, C., Hui, C., Cairnie, J., Morris, A. M., Kirpalani, H. External validation of bedside prediction score for diagnosis of late-onset neonatal sepsis. *J Perinatol* 27, 496–501 (2007).
  346. Canteley, J. B., Milstone, A. M. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 42, 1–16, vii (2015).
  347. Kermorvant-Duchemin, E., Laborie, S., Rabilloud, M., Lapillonne, A., Claris, O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 9, 186–191 (2008).
  348. Alshaiikh, B., Yusuf, K., Sauve, R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 33, 558–564 (2013).
  349. Mitha, A. et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics* 132, e372–80 (2013).
  350. Novitsky, A. et al. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 32, 43–48 (2015).
  351. Schlapbach, L. J. et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 128, e348–57 (2011).
  352. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, B. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen – Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin. *Epidemiol Bull. des Robert Koch-Instituts, Berlin Nr. 42*, 421–433 (2013).
  353. Carl, M. A. et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 58, 1211–1218 (2014).
  354. Bissinger, R. L. et al. Antibiotic timing in neonates with suspected hospital-acquired infections. *Adv Neonatal Care* 13, 22–30 (2013).
  355. Alexander, V. N., Northrup, V., Bizzarro, M. J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 159, 392–397 (2011).
  356. Cotten, C. M. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123, 58–66 (2009).
  357. Kuppala, V. S., Meinen-Derr, J., Morrow, A. L., Schibler, K. R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 159, 720–725 (2011).
  358. Van Houten, M. A., Uiterwaal, C. S., Heesen, G. J., Arends, J. P., Kimpen, J. L. Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *Pediatr Infect Dis J* 20, 171–177 (2001).
  359. de Man, P., Verhoeven, B. A., Verbrugh, H. A., Vos, M. C., van den Anker, J. N. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355, 973–978 (2000).
  360. Le, J., Nguyen, T., Okamoto, M., McKamy, S., Lieberman, J. M. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 27, 314–318 (2008).
  361. Murki, S., Jonnala, S., Mohammed, F., Reddy, A. Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr* 47, 785–788 (2010).
  362. Patel, S. J., Saiman, L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care

- unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol* 37, 547–563 (2010).
363. Tripathi, N., Cotten, C. M., Smith, P. B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 39, 61–68 (2012).
364. Gastmeier, P. *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Front Microbiol* 5, 81 (2014).
365. Gortner, L. Nosocomial infections in very preterm neonates - Improvements by further scientific research or discussions in talk shows? *Klin Padiatr* 225, 55–56 (2013).
366. Robert Koch-Institut Berlin. Nosokomialer Ausbruch durch ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen-Mitte 2011–2012. Abschlussbericht (Datenstand vom 16.05.2012) Vorgelegt (2013).
367. Kunin, C. M., Tupasi, T., Craig, W. A. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 79, 555–560 (1973).
368. Hartel, C. et al. Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, 924–930 (2016).
369. Di Pentima, M. C., Chan, S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 29, 707–711 (2010).
370. Fernando, A. M., Heath, P. T., Menson, E. N. Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland. *J Antimicrob Chemother* 61, 743–745 (2008).
371. Prendergast, A. et al. Comment on: antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland. *J Antimicrob Chemother* 62, 429–430 (2008).
372. Holzmann-Pazgal, G., Khan, A. M., Northrup, T. F., Domonoske, C., Eichenwald, E. C. Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 43, 1255–1257 (2015).
373. Patel, S. et al. Clinical vignettes provide an understanding of antibiotic prescribing practices in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32, 597–602 (2011).
374. Hysong, S. J., Best, R. G., Pugh, J. A. Audit and feedback and clinical practice guideline adherence: making feedback actionable. *Implement Sci* 1, 9 (2006).
375. Gray, J. E., Goldmann, D. A. Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89, F472-3 (2004).
376. Stavroudis, T. A. et al. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 30, 459–468 (2010).
377. Belen Rivas, A. et al. Adverse drug reactions in neonates: a prospective study. *Arch Dis Child* 101, 371–376 (2016).
378. Alsulami, Z., Conroy, S., Choonara, I. Double checking the administration of medicines: what is the evidence? A systematic review. *Arch Dis Child* 97, 833–837 (2012).
379. Pineda, L. C., Watt, K. M. New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol* 42, 167–76, ix–x (2015).
380. Spyridis, N. et al. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child* 2016, 72–76 (2016).
381. Fonzo-Christe, C. et al. Impact of clinical decision support guidelines on therapeutic drug monitoring of gentamicin in newborns. *Ther Drug Monit* 36, 656–662 (2014).
382. Johnson, P. Fever and neutropenia in the pediatric oncology patient. *J Pediatr Heal. Care* 27, 66–70 (2013).
383. Laws, H. J., Ammann, R. A., Lehrnbecher, T. Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 217, 9–16 (2005).
384. Meckler, G., Lindemulder, S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 27, 525–544 (2009).
385. Lehrnbecher, T., Foster, C., Vazquez, N., Mackall, C. L., Chanock, S. J. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 19, 399–417 (1997).
386. Lehrnbecher, T. et al. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implications for immunotherapeutic strategies. *Lancet Oncol* 9, 269–278 (2008).
387. Cecinati, V., Brescia, L., Tagliaferri, L., Giordano, P., Esposito, S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31, 2869–2877 (2012).
388. Simon, A. et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control* 11, Doc11 (2016).
389. Ek, T., Pinkava, M., Abrahamsson, J. Ara-C fever and infections after high-dose ara-C treatment in pediatric lymphoid malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 27, 364–369 (2005).
390. Hicks, K. L., Chemaly, R. F., Kontoyannis, D. P. Common community respiratory viruses in patients with cancer: more than just “common colds”. *Cancer* 97, 2576–2587 (2003).
391. Simon, A., Schildgen, O., Schuster, F. Viral infections in children with cancer. *Arch Dis Child* 93, 880–889 (2008).
392. Ammann, R. A., Tissing, W. J., Phillips, B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 25, 258–265 (2012).
393. Averbuch, D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 98, 1836–1847 (2013).
394. Averbuch, D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 98, 1826–1835 (2013).
395. Caselli, D., Paolicchi, O. Empiric antibiotic therapy in a child with cancer and suspected septicemia. *Pediatr Rep* 4, e2 (2012).
396. Lehrnbecher, T. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 30, 4427–4438 (2012).