

Aus der Kinderklinik München Schwabing  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Wissenschaftliche Evaluation eines Antibiotic  
Stewardship Programms an der Kinderklinik München  
Schwabing**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Oehler, Philipp Andreas**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Rieber

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Neunhoeffler

Tag der Disputation: 09.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	5
2	Einleitung .....	6
2.1	Biologischer Hintergrund .....	6
2.2	Kausaler Zusammenhang von antibiotischer Therapie und Resistenz .....	6
2.3	Prävalenz antibiotischer Resistenzen .....	8
2.4	Klinisches Outcome für Infektionen mit resistenten Erregern .....	9
2.5	Antibiotikaentwicklung .....	11
2.6	Öffentliche Wahrnehmung und politische Dimension .....	12
2.7	Antibiotic Stewardship Programm.....	13
2.8	Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie .....	14
2.9	Fragestellung.....	16
3	Material und Methoden .....	17
3.1	Studiendesign.....	17
3.2	Patientenpopulation .....	18
3.3	Datenerhebung & Operationalisierung .....	19
3.4	Intervention.....	20
3.5	Klinische Endpunkte.....	21
3.5.1	Leitlinienadhärenz (Hauptzielgröße).....	21
3.5.2	Antibiotikaeinsatz (Nebenzielgröße).....	23
3.5.3	Patientenkollektiv (Nebenzielgröße).....	24
3.5.4	Diagnosen (Nebenzielgröße).....	24
3.5.5	Trimethoprimresistenz (Nebenzielgröße).....	24
3.6	Statistische Analyse .....	25
4	Ergebnisse .....	26
4.1	Patientenkollektiv .....	26
4.2	Klinische Diagnosen .....	27
4.3	Leitlinienadhärenz .....	28
4.3.1	Leitlinienadhärenz gesamt.....	28
4.3.2	Leitlinienadhärenz bei Pneumonie .....	29
4.3.3	Leitlinienadhärenz bei Pyelonephritis .....	31
4.3.4	Leitlinienadhärenz bei Neugeboreneninfektion.....	32
4.4	Antibiotikaeinsatz .....	34

4.4.1	Length of Therapy .....	34
4.4.2	Days of Therapy .....	35
4.4.3	Anzahl Antibiotikaverordnungen .....	39
4.5	Trimethoprimresistenzen bei Harnwegsinfektionen .....	40
4.6	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	42
5	Diskussion .....	44
5.1	Diskussion der Methoden .....	44
5.1.1	Studiendesign .....	44
5.1.2	Intervention .....	45
5.1.3	Klinische Endpunkte .....	46
5.1.4	Statistische Analyse .....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	48
5.2.1	Patientenkollektiv .....	48
5.2.2	Leitlinienadhärenz .....	48
5.2.3	Antibiotikaeinsatz .....	50
5.2.4	Trimethoprimresistenzen .....	52
5.2.5	Gegenüberstellung mit dem ABS-Programm in der Kinderklinik München Harlaching .....	53
5.3	Ausblick .....	56
6	Zusammenfassung .....	57
7	Anhang .....	59
8	Literaturverzeichnis .....	60
9	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	69

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
DoT	Days of Therapy
LoT	Length of Therapy
DDD	Defined Daily Dose
PD	Patient Days
SOP	Standard Operating Procedures
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Station I	Infektiologische Station
Station E	Neurologisch-endokrinologische Station
Station N	Neonatologische Station
INTKI	Pädiatrie
NEON	Neonatologie
VUR	Vesikoureteraler Reflux
ITS	Interrupted Time Series
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
G3CREC	3rd Generation Cephalosporin Resistant E. coli
G3CSEC	3rd Generation Cephalosporin Susceptible E. coli

## 2 Einleitung

### 2.1 Biologischer Hintergrund

Bakterien und Pilze produzieren auf natürliche Art und Weise Antibiotika, um sich gegen andere Mikroorganismen zu wehren und diese in ihrem Wachstum zu hemmen oder gänzlich abzutöten. Einige dieser Organismen sind jedoch wiederum gegen solch eine antibiotische Wirkung resistent. Eine sog. Antibiotikaresistenz ermöglicht ihnen die Fähigkeit antibiotisch aktive Substanzen abzuschwächen oder gar zu neutralisieren. Schon in seiner Erstveröffentlichung zur Entdeckung des Penicillins beschrieb Fleming die mangelnde Sensibilität einiger Erreger gegenüber dem Antibiotikum Penicillin (Fleming 1929). 1940 konnte in einer Veröffentlichung von Abraham und Chain diese Beobachtung durch die Isolierung der Penicillinase, ein Penicillin zerstörendes Enzym, erklärt werden (Abraham und Chain 1940).

Ein Bakterium kann durch Punktmutation oder durch komplexere, verschiedene Gene involvierende Mutationen eine solche Resistenz gegenüber einem oder mehreren Antibiotika entwickeln (Arthur und Courvalin 1993; Lipsitch 2001). Des Weiteren kann die für die Resistenz verantwortliche genetische Information über Konjugation, Transformation oder Transduktion von einem Bakterium ans Nächste weitergegeben werden. Die Information befindet sich hierbei entweder auf Plasmiden, in Form von freier DNA oder als Vektor in Bakteriophagen. Die Mechanismen, welche letztlich zum Funktionsverlust des Antibiotikums führen teilen sich in drei Kategorien: Zerstörung oder Transformation des Antibiotikums, aktiver Efflux des Antibiotikums und Rezeptormodifikation (Alanis 2005).

### 2.2 Kausaler Zusammenhang von antibiotischer Therapie und Resistenz

Für Resistenzen kodierende DNA gegen antibiotisch wirksame Stoffe konnte bereits in 30.000 Jahre alten, in Permafrost konservierten Bakterien gefunden werden (D'Costa et al. 2011). Resistenzen existieren also zum Teil schon lange vor der erstmaligen Verwendung von Antibiotika als Arzneimittel. Da aber meist schon in engem zeitlichen Abstand zu der Einführung neuer Antibiotika Zunahme oder Neuauftreten resistenter

Bakterienstämmen gegenüber der jeweiligen Substanz beobachtet werden konnte, liegt die Vermutung nahe, dass jene resistenten Bakterienstämme zum damaligen Zeitpunkt möglicherweise schon existierten, aber vom Einsatz antibiotischer Substanzen profitiert haben oder sich alternativ mit dem Einsatz eines neuen Antibiotikums erst entwickelt und dann zunehmend verbreitet haben (Kupferschmidt 2016; Alanis 2005; James H. Jorgensen 1992; Rammelkamp und Maxon 1942). Unter antibiotischer Therapie sind die sich im Organismus befindenden Erreger also möglicherweise einem Selektionsdruck ausgesetzt, der den gegenüber dem Antibiotikum resistenten Erregern zu schnellerer Ausbreitung verhilft. Die Geschwindigkeit, mit der sich resistente Erregerstämme seit der Einführung der ersten Antibiotika ausgebreitet haben, macht diese Selektionstheorie sehr wahrscheinlich (Andersson und Hughes 2017). Im Zeitraum von 1997 bis 2005 konnte in 20 finnischen Krankenhausbezirken eine signifikante Verbindung zwischen Antibiotikaeinsatz und Zunahme von Resistenzen für mehrere antibiotische Substanzen bei *Escherichia coli* nachgewiesen werden (Bergman et al. 2009). Muller et al. beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen Antibiotikaeinsatz und der Inzidenz von MRSA-Infektionen in einem französischen Universitätskrankenhaus (Muller et al. 2003). Andererseits scheint die jahrzehntelange Behandlung von Gruppe A Streptokokken mit Penicillin weltweit ohne nennenswertes Aufkommen resistenter Stämme zu funktionieren (Horn et al. 1998). Die Korrelation zwischen antibiotischer Behandlung und Vermehrung von Resistenzen existiert zweifelsohne, lässt sich aber nicht auf jede Antibiotika-Bakterienstamm-Kombination beziehen.

Zudem werden Antibiotika in der klinischen Praxis oftmals ungerichtet und zum Teil trotz mangelnder Indikation verschrieben. So konnten in einem amerikanischen Lehrkrankenhaus retrospektiv 30% der antibiotischen Days of Therapy retrospektiv als überflüssig bewertet werden (Hecker MT et al. 2003). Eine Langzeitstudie über hausärztliche Antibiotikaverschreibungen im Vereinigten Königreich beobachtete eine Verschreibungsrate von über 60% bei der oftmals viral bedingten Diagnose Halsschmerzen sowie über 80% bei der ebenso zumeist viral bedingten Diagnose Otitis Media (Hawker et al. 2014).

Zusammenfassend führt der Einsatz von Antibiotika zur Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser Resistenzen lässt sich

vermutlich auf eine fehlerhafte Verschreibung von antibiotischen Substanzen zurückführen.

Da sich Bakterienstämme nicht nur von Mensch zu Mensch, sondern auch zwischen Tieren und Umwelt ausbreiten, ist das Problem jedoch nicht allein humanmedizinisch zu begreifen. Auch der Einsatz von Antibiotika in Landwirtschaft und Tierzucht sowie Entsorgung von Substanzen in z.B. Abwässern sind mit der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Verbindung zu bringen.

### 2.3 Prävalenz antibiotischer Resistenzen

Das Aufkommen und Verbreiten resistenter Bakterienstämme ist also mit der Einführung antibiotisch wirksamer Medikamente in Verbindung zu bringen und stellt sich als zunehmendes Problem dar. Die Entwicklung resistenter Subpopulationen und ihrer Prävalenz im europäischen Raum wird vom European Antimicrobial Resistance Surveillance Network jährlich festgehalten und ausgewertet. Während die immer noch hohe Prävalenz von MRSA und resistenten *Klebsiella pneumoniae* Populationen (ausgenommen Carbapenemresistenzen) im europaweiten Trend von 2013 bis 2016 rückläufig ist bzw. stagniert, sind die signifikant zunehmenden Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation und Aminoglykoside von *Escherichia coli* sowie die in einigen Ländern stark ansteigende Population von resistenten Enterokokkenstämmen als äußerst besorgniserregend einzustufen (European Centre for Disease Prevention and Control 2017). 2014 wurde die globale Resistenzlage im „Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance“ der World Health Organisation mittels der nur aus einem Teil der WHO-Länder verfügbaren Daten erstmals versucht zusammenzufassen. In fünf von sechs WHO-Regionen waren beispielsweise 50% oder mehr der *Escherichia coli* Stämme gegen Cephalosporine der dritten Generation sowie gegen Fluorchinolone resistent. In allen sechs Regionen waren 50% oder mehr der *Klebsiella pneumoniae* Stämme gegen Cephalosporine der 3. Generation resistent. Des Weiteren waren ebenfalls in allen WHO-Regionen 25% oder mehr der *Streptococcus pneumoniae* Populationen resistent oder zumindest nicht vollsensibel gegen Penicilline (World Health Organization 2014). Mit *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Streptococcus pneumoniae* sind hier für gängige pädiatrische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Harnwegsinfektionen,

Pneumonien und Meningitiden relevante Keime betroffen. Die Statistik der WHO und der ECDC vermitteln einen Eindruck der globalen Dimension des Problems und erinnern an den konkreten Handlungsbedarf.

## 2.4 Klinisches Outcome für Infektionen mit resistenten Erregern

Aus der oben beschriebenen Datenlage ergibt sich die Frage, welche Konsequenz die hohe Prävalenz an resistenten Keimen für den individuellen Patienten hat.

In einer Studie der BURDEN Study Group in 13 europäischen tertiären Versorgungseinrichtungen aus ebenso vielen Ländern war die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen an einer Blutbahninfektion mit MRSA zu versterben mit 31% gegenüber 22% bei Infektion mit dem sensiblen Phänotyp MSSA signifikant erhöht (Kraker et al. 2011c). Eine weitere Studie der Forschungsgruppe untersuchte die Auswirkung von Blutbahninfektionen mit G3CREC (*3rd Generation Cephalosporin Resistent E. coli*) im Vergleich zum sensiblen Phänotyp G3CSEC (*3rd Generation Susceptible E. coli*) (Kraker et al. 2011a). Patienten mit einer Blutbahninfektion durch G3CREC starben in 36% der Fälle während ihres Krankenhausaufenthalts gegenüber 17% der Patienten, die mit einem sensiblen *E. coli* Stamm infiziert waren, signifikant häufiger. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen an einer Blutbahninfektion mit G3CREC zu versterben war mit 32% gegenüber 17% bei Infektion mit dem sensiblen Phänotyp G3CSEC ebenso signifikant erhöht. Zudem hielten sich Infizierte mit resistentem *E. coli* Stamm im Durchschnitt 5 Tage länger im Krankenhaus auf als Infizierte mit sensiblen *E. coli* Stamm. Auf Grundlage dieser Ergebnisse schätzte die Forschungsgruppe für das Jahr 2007 in 31 europäischen Ländern eine Übersterblichkeit von 8000 Menschen und 62 Millionen Euro zusätzliche Kosten allein durch Blutbahninfektionen mit MRSA und G3CREC (Kraker et al. 2011b). *Staphylococcus aureus* und *E. coli* gelten als die weltweit am häufigsten verantwortlichen Erreger für Blutbahninfektionen.

Verschiedene weitere Untersuchungen haben sich mit dem Vergleich klinischer Ergebnisse bei Infektionen mit resistenten und nicht-resistenten Erregern beschäftigt, die hier Erwähnung finden sollen.

Ben-David et al. verglichen das klinische Outcome bei Patienten mit Blutbahninfektionen durch Carbapenem-resistente, ESBL-bildende und sensible *Klebsiella pneumoniae* Erreger (Ben-David et al. 2012). Es konnte eine signifikant erhöhte Mortalität in der Carbapenem-resistenten Gruppe von 48% gegenüber 21% bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae* und 17% bei sensiblen *K. pneumoniae* Stämmen nachgewiesen werden. Lautenbach et al. konnten bei ESBL produzierenden *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* im Vergleich zu ihren sensiblen Korrelaten für die zu behandelnden Patienten zwar keine signifikant erhöhte Mortalität nachweisen, jedoch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 4 Tagen sowie erhöhte Krankenhauskosten (Lautenbach et al. 2001).

Hingegen stellten Fiore et al. im Zeitraum von 1994-1996 in 101 durch *Streptococcus pneumoniae* verursachten Meningitisfällen keinen Unterschied in Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer oder neurologischen Folgeerscheinungen zwischen den resistenten und sensiblen Stämmen fest (Fiore et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse konnten in Studien über Piperacillin-resistente *Escherichia coli* Stämme beobachtet werden (Andersen et al. 2005; Meybeck et al. 2008).

Die erläuterten Studien, die retrospektiv keinen Unterschied im Outcome zwischen Infektionen mit resistenten und nicht resistenten Erregern feststellen konnten, diskutieren die Berücksichtigung etwaiger Resistenzen durch empirische Therapien sowie Anpassen der antibiotischen Therapie gemäß Antibiogramm auf die jeweilige Sensibilität der Erreger als mögliche Limitation ihrer Ergebnisse. In diesen Studien haben vermutlich die empirischen Therapien und Reaktionen auf mikrobiologische Diagnostik ausgereicht, um ein schlechteres Outcome für Patienten mit Infektionen mit resistenten Erregern zu verhindern.

Infektionen mit resistenten Bakterienstämmen bedeuteten also nicht zwangsläufig immer, aber sicherlich häufig ein schlechteres Behandlungsergebnis für Patienten sowie höhere Krankenhauskosten. Fraglich bleibt zudem, wie lange noch suffizient auf Reservestrategien ausgewichen werden kann.

## 2.5 Antibiotikaentwicklung

Ein weiteres Problem, welches es im Rahmen der beschriebenen Entwicklung zu adressieren gilt, ist die Entwicklung neuer Antibiotika. So waren laut Cooper und Shlaes im Jahr 2010 weltweit nur noch vier Konzerne mit der Entwicklung neuer Antibiotika beschäftigt, 1990 waren es wohl noch 18 (Cooper und Shlaes 2011). Nach einer Untersuchung von Spellberg et. al sank die Neuzulassung antimikrobieller Substanzen bereits im Zeitabschnitt von 1998-2002 im Vergleich zu den Jahren 1983-1987 um 56% ab (Spellberg et al. 2004). Auch innerhalb der damaligen Entwicklung neuer Antiinfektiva nahmen in der genannten Untersuchung Antibiotika im Vergleich zu antiviralen HIV-Medikamenten einen geringen Stellenwert ein. Keine der zum Zeitpunkt der Untersuchung in Entwicklung befindlichen Antibiotika konnte einen neuen Wirkmechanismus aufweisen. Jedoch ist in den letzten Jahren laut dem Verband forschender Arzneimittelsteller (vfa) eine Zunahme an Neuzulassungen in Deutschland zu vermerken. So wurden in den Jahren 2001 bis 2010 lediglich acht neue Substanzen auf den Markt gebracht, im Zeitraum 2011 bis 2020 sollen es nach einer Veröffentlichung der vfa schon bis zu 18 neue Substanzen werden (vfa 2018). Möglicherweise konnten Bemühungen auf nationaler und europäischer Ebene einen Aufwind in der Antibiotikabranche bewirken. Beispielsweise wurden Programme wie „NewDrugs4BadBugs“, eine übergreifende Kooperation zwischen dem öffentlichen und privaten Gesundheitssektor, auf Initiative der europäischen Kommission etabliert (Kostyanev et al. 2016). Des Weiteren schlossen sich über 100 Pharmaunternehmen zur AMR Industry Alliance zusammen, eine, nach eigenen Angaben, Koalition aus verschiedenen Betrieben der Branche die gemeinsam an nachhaltigen Lösungen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen arbeiten möchten (AMR Industry Alliance 2016).

Trotz der beginnenden Fortschritte scheint die Lage weiterhin ernüchternd. Vor allem bei Substanzen mit Wirkspektrum im gramnegativen Bereich ist der Entwicklungsstand äußerst dürftig. Nach einer Untersuchung des European Centre for Disease Prevention and Control und der European Medicines konnten nur 2 der im Entwicklungsprozess befindlichen Substanzen eine neue Zielstruktur, keine jedoch einen neuen Wirkmechanismus aufweisen (European Centre for Disease Prevention and Control und

European Medicines Agency 2009). Überhaupt sind in den letzten 40 Jahren keine neuen Antibiotikaklassen gegen gramnegative Erreger zugelassen worden (Bartlett et al. 2013). Der Pharmagroßkonzern Novartis stieg im Juli 2018 aus der Antibiotikaentwicklung aus und schließt sich damit einer ganzen Reihe großer Unternehmen der Branche an (Baars und Lambrecht 2018). Woher rührt also der Rückzug großer Pharmaunternehmen aus Entwicklung und Produktion? Die Investition scheint schlichtweg unattraktiv zu sein. Laut dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller können sich die Kosten für die Entwicklung eines neuen Antibiotikums heute auf bis zu 1,5 Milliarden Euro belaufen (irb/Reuters 2017). Antibiotika werden nicht, wie zum Beispiel HIV- oder Krebsmedikamente, über lange, sondern nur für kurze Zeiträume verabreicht. Neu entwickelte Substanzen werden wahrscheinlich eher als Reserve gegen multiresistente Keime eingesetzt, mit hohen Verschreibungszahlen ist somit nicht zu rechnen. Pharmafirmen fehlt es also im Vergleich zu beispielsweise Medikamenten für chronisch Erkrankte an finanzieller Rentabilität. Umso mehr muss sich also um einen verantwortungsbewussten Umgang mit den noch zur Verfügung stehenden Substanzen bemüht werden.

## 2.6 Öffentliche Wahrnehmung und politische Dimension

Das Problem der globalen Resistenzentwicklung rückt immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit und die einhergehende Gefahrenlage beschäftigt Bevölkerung und Politik. Im Jahr 2011 warnte die damalige WHO-Generaldirektorin Margaret Chan erstmals in der Öffentlichkeit vor einem Zusteuern der Welt auf ein post-antibiotisches Zeitalter, in dem gewöhnliche Infektionen wieder töten könnten (eis/dpa 2011). Laut einer repräsentativen Umfrage der Asklepios Kliniken Hamburg im Jahr 2015 hatten 65% der Befragten „Ansteckungsgefahr mit multiresistenten Keimen“ als ihre größte Sorge bei einem Klinikaufenthalt angegeben (Asklepios Kliniken Hamburg 2015).

Der Europäische Rat veröffentlichte bereits 2001 eine Empfehlung „zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin“ (Rat der Europäischen Union 2001). Zehn Jahre Später erarbeitete die Europäische Kommission erstmals eine Strategie zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen (European Commission und Directorate-General for Health and Food Safety 2011). Mit Hilfe empirisch erhobener Daten sollte

unter anderem das Bewusstsein für das Ausmaß der Problematik geschärft, Forschung intensiviert und der Umgang mit Antibiotika rationalisiert werden. 2015 veröffentlichte die WHO ebenfalls einen solchen Aktionsplan (World Health Organization 2015). In Deutschland hat sich die Arbeitsgruppe GERMAP schon im Jahr 2008 der Thematik angenommen und einen seitdem vier Mal erschienen Bericht veröffentlicht, der einen Einblick in den deutschen Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Human- und Veterinärmedizin ermöglicht (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2016). Das Bundesministerium für Gesundheit hat 2015 gemeinsam mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung eine 10-Punkte-Strategie, die sogenannte „DART 2020“, erarbeitet. Hier sollen Maßnahmen zur Reduzierung von Antibiotikaresistenzen gebündelt werden (Bundesministerium für Gesundheit et al. 2015). Eine der in der „DART 2020“ geforderten Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen ist die Etablierung von sogenannten Antibiotic Stewardship Programmen (ABS-Programme).

## 2.7 Antibiotic Stewardship Programm

Auf Grund oben erläuteter öffentlicher Bemühungen erarbeitete die deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) 2013 eine Leitlinie zur Entwicklung und Durchführung von Antibiotic Stewardship Programmen (With et al. 2013). Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) veröffentlichte bereits 2007 eine Leitlinie für ein solches Programm (Dellit et al. 2007). ABS-Programme sollen über Optimierung der klinischen Verschreibungspraxis, also Auswahl der Substanzen, Dosierung und Bestimmung der Behandlungsdauer, einen Beitrag zur Resistenzbekämpfung leisten. Darüber hinaus sollen Therapieoutcomes verbessert, Kosten reduziert sowie eine höhere Patientensicherheit erreicht werden. Die beiden Leitlinien empfehlen eine Kombination verschiedener Strategien, bzw. Interventionen, mit denen die genannten Ziele erreicht werden sollen. Dazu gehören proaktive Antiinfektiva-Visiten oder Restriktion von Antibiotikaverschreibungen, Schulungen und Informationsveranstaltungen sowie Erstellung und Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien. Unter anderem sollen empirische Therapieregimes mit Breitspektrumantibiotika zu Gunsten gezielter

Therapien deeskaliert werden. Hierbei soll der Reduktion des Einsatzes von Cephalosporinen besondere Aufmerksamkeit gelten, deren häufiger Verschreibung sehr wahrscheinlich eine große Rolle in der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zukommt (Dancer 2001).

Verschiedene Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Erfolg von ABS-Programmen. Ein Review der Cochrane-Collaboration konnte bei 221 Studien einen Rückgang des Antibiotikaeinsatzes, der Dauer der Antibiotikabehandlung sowie Verkürzung des Krankenhausaufenthalts feststellen (Davey et al. 2017). Restriktive wie nicht-restriktive Interventionen konnten einen leitliniengerechteres Verschreibungsverhalten der Ärzte erreichen. Ein Review von Kaki et al. zum Einfluss von ABS-Programmen auf Intensivstationen konnte darüber hinaus den Rückgang an Antibiotikaverschreibungen, geringere Kosten und ab einem Zeitraum über sechs Monaten einen Rückgang an Resistenzraten verzeichnen (Kaki et al. 2011).

ABS-Programme können also nachweislich einen Rückgang des Antibiotikaeinsatzes hinzu einem rationaleren Umgang bewirken und dadurch zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen beitragen.

## 2.8 Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie

Infektiöse Erkrankungen machen einen erheblichen Teil der Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen aus (Hardy 1991). Nach einer Studie der Bertelsmann Stiftung bekamen im Jahr 2009 im ambulanten Bereich 38,3% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland mindestens ein Antibiotikum verordnet, in der Altersgruppe der 3 bis 6-jährigen sogar 51,1 % (Glaeske et al. 2012). Antibiotikaverordnungen nehmen somit im Kinder- und Jugendbereich gegenüber Erwachsenen (34,2%) einen höheren Stellenwert ein. Levy et al. untersuchten über 3 Jahre den Antibiotikaeinsatz sowie Indikation von Antibiotikaverordnungen an einem pädiatrischen Lehrkrankenhaus (Levy et al. 2012). Jeder zweite Patient bekam hier ein Antibiotikum verschrieben, der Verbrauch von insgesamt 10 Substanzen nahm im Verlauf zu und bis zu 11,4 % der Verordnungen wurden retrospektiv als fehlerhaft beurteilt. Bolon et al. stellten ähnliche Mängel bezüglich Indikation von Vancomycin-Verordnungen bei einem pädiatrischen Maximalversorger fest (Bolon et al. 2005). Gerber et al. konnten die signifikanten

Unterschiede im Antibiotikaverbrauch 40 amerikanischer Lehrkrankenhäuser nicht mehr durch patienten- oder krankenhausspezifische Faktoren erklären (Gerber et al. 2010). Angesichts der hohen Verordnungsraten von Antibiotika und der scheinbaren Mängel bezüglich der Verordnungsqualität in tertiären Versorgungsstrukturen sollte der Pädiatrie im Zuge der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zudem unterscheidet sich die Prävalenz von multiresistenten Keimen bei pädiatrischen Krankenhauspatienten signifikant gegenüber erwachsenen Patienten in vergleichbaren Einrichtungen (Carbonne 2002; Raymond et al. 2007). Pädiatrische Versorgungseinrichtungen benötigen also ein eigenes, pädiatrisches Antibiotikamanagement, welches sich in einem ABS-Programm äußern soll. Die Mehrheit der führenden Experten für pädiatrische Infektiologie in Deutschland unterstützt nach einer Umfrage der Paed IC Studiengruppe diese Bestrebung und ist darüber hinaus sogar für die Implementierung einer gesetzlichen Grundlage für ABS-Programme (Weiss und Simon 2016). Um die zuvor erläuterte Leitlinie der DGI zu Aspekten stationären Kinder- und Jugendmedizin zu ergänzen, wurde 2018 eine S2k Leitlinie zur Konzeption und Umsetzung von Antibiotic Stewardship in der stationären Kinder- und Jugendmedizin veröffentlicht (Hübner et al. 2018). Zudem ist seit 2016 eine auf die stationäre Kinder- und Jugendmedizin ausgerichtete Zertifizierung zum „ABS-beauftragten Arzt“ unter Schirmherrschaft der DGPI möglich, die auf dem Curriculum der Bundesärztekammer basiert (Bundesärztekammer 2016; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) 2016). Die weitergebildeten Ärzte sollen als Ansprechpartner und Verantwortliche zum Thema Antibiotic Stewardship agieren.

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit ABS-Programmen in der Pädiatrie und konnten Abnahme des Antibiotikaeinsatzes, Kostenreduzierung, Verbesserung der Leitlinienadhärenz sowie Rückgang von Resistenzen nachweisen (Smith et al. 2015; Hersh et al. 2009; Patel et al. 2007; Calil et al. 2001). Dennoch sind ABS-Programme in der Pädiatrie im Vergleich zu Erwachsenen bisher unzureichend untersucht. Zudem unterscheiden sich die Konzepte der untersuchten Programme zum Teil recht deutlich und erschweren somit Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der im Einzelnen durchgeführten Interventionen. Folglich bedarf es weiterer Untersuchung von ABS-Programmen in der Pädiatrie.

## 2.9 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Implementierung eines Antibiotic Stewardship Programms an der Kinderklinik München Schwabing, einer Klinik der Maximalversorgung, in einer prospektiven, nicht kontrollierten Interventionsstudie evaluiert werden.

ABS-Programme sollen über die Verbesserung der Verordnungsqualität von Antibiotika im Krankenhaus zu besseren Behandlungsergebnissen, höherer Patientensicherheit, Minimierung von Kosten und Resistenzentwicklung führen (With et al. 2013). Durch gezieltere Antibiotikaverordnungen können ABS-Programme einen Rückgang von Resistenzen bewirken und Neuinfektionen mit resistenten Erregern verringern (Davey et al. 2017).

Insbesondere im pädiatrischen Bereich ist der Effekt der oft unterschiedlichen Programme mit divergierenden Einzelmaßnahmen bisher nicht genügend untersucht und bedarf weiterer Analyse (Smith et al. 2015). Die Studie soll einen Beitrag zur Erweiterung des Kenntnisstandes zu ABS-Programmen leisten und den Erfolg des Programms in einem Vorher-Nachher-Vergleich mittels folgender Fragestellungen überprüfen:

- Verbessert sich die Leitlinienadhärenz bei der Verschreibung antibiotischer Substanzen?
- Wird der Verbrauch von Antibiotika insgesamt reduziert?
- Wird der Verbrauch von Cephalosporinen reduziert?
- Verkürzt sich die Therapielänge?
- Verringert sich die Anzahl verordneter Antibiotika?
- Wie häufig sind im Urin nachgewiesene Erreger bei Patientin mit Harnwegsinfektionen resistent gegenüber dem zur Chemoprophylaxe eingesetzten Antibiotikum Trimethoprim?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, nicht-kontrollierte Interventionsstudie.

Untersuchungsgegenstand war das im Juli 2017 an der Kinderklinik München Schwabing etablierte ABS-Programm mit drei verschiedenen Interventionen. Zur Messung des Effekts des ABS-Programms wurden Daten aus zwei Studienpopulationen, eine vor den Interventionen im Zeitraum vom 01.08.2016 bis zum 30.11.2016 (Präinterventionsphase) und eine nach den Interventionen im Zeitraum vom 01.08.2017 bis zum 30.11.2017 (Postinterventionsphase), untersucht.

Es wurden alle den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Fälle auf insgesamt fünf Stationen an der Klinik erfasst. Es wurden diejenigen Fälle dokumentiert, deren Antibiotikatherapie frühestens am 01.08. begann und spätestens am 30.11. endete. Die Datendokumentation erfolgte dabei während der Prä- und Postinterventionsphase. Es wurde keine Kontrollgruppe untersucht.

Darüber hinaus wurden aus den vorliegenden Daten Resistenzen gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim zur Ermittlung der Effektivität von Chemoprophylaxen mit Trimethoprim bei für Harnwegsinfektionen prädisponierenden Erkrankungen des Urogenitalsystems untersucht.

Die Kinderklinik München Schwabing ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung, gehört zur Städtisches Klinikum München gGmbH und ist gleichzeitig universitäre Einrichtung der Technischen Universität München. Die Kinderklinik betreut auf 121 Betten insgesamt ca. 10.000 Patienten im Jahr.

Mit der Datenerhebung der Präinterventionsphase war die Studentin Manuela Burggraf in einer separaten Promotion unter Betreuung von Prof. Dr. med. Uta Behrends an der Technischen Universität München betraut.

### 3.2 Patientenpopulation

Rekrutiert wurden alle pädiatrischen (INTKI) und neonatologischen (NEON) Patientenfälle mit systemischen antibiotischen Behandlungen im oben erwähnten Zeitraum, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (*Tabelle 1*).

Dokumentiert wurden Fälle einer infektiologischen Station (Station I), einer neurologisch-endokrinologischen Station (Station E), einer neonatologischen Station (Station N) sowie durch Ärzte der genannten Stationen behandelten, pädiatrischen Patienten auf zwei chirurgischen Stationen.

Prophylaktische und topische Antibiotikabehandlungen wurden nicht aufgenommen. Onkologische und kinderchirurgische Patienten wurden nicht aufgenommen. Patienten mit der Diagnose cystischer Fibrose und Tuberkulose wurden ausgeschlossen. Langzeitpatienten mit einer Aufenthaltsdauer über 50 Tage wurden ausgeschlossen (dieses Kriterium galt nur für pädiatrische, nicht für neonatologische Patienten). Patienten über 18 Jahre wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Unzulänglichkeiten in der Dokumentation die die Haupt- oder Nebenzielgrößen betrafen, führten ebenfalls zum Studienausschluss.

*Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien*

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Fachgebiet	Pädiatrie (INTKI) Neonatologie (NEON)	Onkologie Chirurgie
Antibiotische Therapie	Systemische Therapie	Topische Therapie Prophylaxe
Diagnosen		Cystische Fibrose Tuberkulose
Alter		>18 Jahre
Aufenthaltsdauer		>50 Tage (nur für INTKI)
Datenvollständigkeit		Fehlende Daten in Haupt- und Nebenzielgrößen

Für den Vergleich der Leitlinienadhärenzen wurden Patienten mit zu Grunde liegenden Erkrankungen, wie z.B. kongenitale Syndrome oder Malformationen, kongenitale

metabolische Erkrankungen sowie anatomische Fehlbildungen, die infektiöse Erkrankungen begünstigen könnten, ausgeschlossen, da für diese seltenen Patientengruppen oftmals Leitlinien nicht ohne Einschränkungen anwendbar sind. Diese Fälle trugen dennoch zur Erhebung aller Nebenzielgrößen bei.

### 3.3 Datenerhebung & Operationalisierung

Mittels der Entlassungslisten der verschiedenen Stationen im Klinikinformationssystem (KIS, SAP-System) konnte jeder Arztbrief auf antibiotische Therapie überprüft werden. Waren die Kriterien für eine Aufnahme in das Patientenkollektiv erfüllt, konnte die jeweilige Akte zur näheren Einsicht auf der Station selbst oder im zuständigen Sekretariat ausgeliehen werden. Zudem waren im SAP-System mikrobiologische und serologische Diagnostik sowie Blutbild und Laborparameter einsehbar. Statistiken über Fallzahlen, behandelte Patienten sowie Belegungstage konnten in der Controllingabteilung des Klinikum Schwabings angefordert werden.

Für jeden Patientenfall wurde ein Datensatz mit allgemeinen Informationen wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Aufenthaltsdauer, sowie alle Details zur antibiotischen Behandlung (Diagnose, Zeitraum, Dosierung und Applikationsform) erstellt. Des Weiteren wurden erhobene infektiologisch relevante Laborparameter (CRP, IL-6, Leukozyten, Kreatinin, ALAT und ASAT), mikrobiologische und serologische Diagnostik dokumentiert.

Gemäß der Datenschutzbestimmung wurden die Fälle mittels Fallnummern anonymisiert und der namentliche Teil der Dokumentation im Computersystem des Städtischen Klinikum München hinterlegt. Dieser konnte nur mit persönlichem Zugang eingesehen werden.

Sämtliche erhobene Daten wurden im Programm Microsoft® Excel® dokumentiert. Zur Durchführung von statistischen Tests, deskriptiver Statistik und deren Visualisierung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 20® hinzugezogen. Einzelne Kreis- und Balkendiagramme wurden direkt in Microsoft® Excel® erstellt.

### 3.4 Intervention

Das Konzept des Antibiotic Stewardship Programms an der Kinderklinik München Schwabing wurde von Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber und Prof. Dr. med. Uta Behrends auf Grundlage der Vorschläge der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der DGPI konzipiert (With et al. 2013).

Zentrale Ziele des Programms sind die Verbesserung der Leitlinienadhärenz der verordneten Therapien, rationaler Antibiotikaeinsatz, Reduktion der Cephalosporinverordnungen, Sicherstellen von Dosiergenauigkeit und richtiger Therapielänge sowie rechtzeitige Deeskalation von Breitspektrumregimen nach mikrobiologischem Keimnachweis.

Das ABS-Programm gliederte sich in drei zentrale Interventionen, die im Folgenden näher erläutert werden sollen.

Zunächst wurde im Rahmen einer Informationsveranstaltung (1) das Konzept und die Ziele des ABS-Programms, zusammen mit den erstellten Leitlinien sowie einer ersten zusammenfassenden Analyse zum Antibiotikaverbrauch des ersten Datenerhebungszeitraums in einer Präsentation vor den ärztlichen Mitarbeitern der Stationen I, E und N am 28.07.2017 im Hörsaal der Kinderklinik München Schwabing vorgestellt. Die Präsentation wurde durch Prof. Dr. med. Rieber in Zusammenarbeit mit den Doktoranden Jakob Metz und Manuela Burggraf erstellt und vorgetragen.

Des Weiteren wurde eine wöchentliche infektiologische Visite (2) auf den Stationen I, E und N sowie für pädiatrische Patienten auf den beiden chirurgischen Stationen etabliert. Ein Team aus jeweils einem pädiatrischen Infektiologen, einem Facharzt für Mikrobiologie, einem Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin und einem Pharmazeuten visitierte ab Juli 2017 jeden Freitag alle antibiotisch behandelten Patienten auf den Stationen E und N. Da auf der infektiologischen Station I regulär ein pädiatrischer Infektiologe die verordneten antibiotischen Therapien in der oberärztlichen Visite kontrolliert, beschäftigte sich die Visite hier ausschließlich mit denen vom pädiatrischen Infektiologen vorgeschlagenen komplexeren Fällen. Aufgabe der Visite war die Überprüfung der Leitlinienübereinstimmung der antibiotischen Therapie, der festgelegten Therapiedauer sowie Deeskalation zu Gunsten von Schmalspektrum-

Antibiotika. Anschließend wurden die Ergebnisse in einem Feedbackgespräch an den verantwortlichen Arzt für den jeweiligen Patienten rückgemeldet.

Zudem wurden durch Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber, Prof. Dr. med. Uta Behrends und Jakob Metz unter Freigabe der Chefärzte Prof. Dr. med. Stefan Burdach und Prof. Dr. med. Marcus Krüger in Anlehnung an die Empfehlungen der DGPI hausinterne Leitlinien (3) zu den gängigen infektiologischen Krankheitsbildern bei Kindern erstellt. Diese wurden in Form von PDF-Dateien im Kliniknetzwerk hinterlegt und waren so für Mitarbeiter der Klinik jederzeit zugänglich. Diese sog. Standard Operating Procedures (SOPs) wurden gekürzt in Form von laminierten Pocket Cards an jeden ärztlichen Mitarbeiter nach der oben erwähnten Informationsveranstaltung verteilt (Anhang). Folgende Diagnosen sind auf der Pocket Card mit jeweiliger Therapieempfehlung zusammengefasst:

- Akute Otitis Media
- Tonsillitis
- Weichteil-/Knocheninfektionen
- Peritonitis
- Sepsis (außer Early Onset Sepsis)
- V.a. Early Onset Sepsis bei Reifgeborenen
- Pneumonie
- Harnwegsinfektionen
- ZNS-Infektionen

### 3.5 Klinische Endpunkte

#### 3.5.1 Leitlinienadhärenz (Hauptzielgröße)

Die Leitlinienadhärenz bei der Anordnung antibiotischer Therapien war Hauptzielgröße der vorliegenden Studie.

Die Bewertung der Leitlinienadhärenz der einzelnen Antibiotikatherapien wurde in Bezug auf die gestellte Diagnose anhand der Substanzauswahl unter Miteinbeziehen mikrobiologischer und serologischer Diagnostik unternommen. Dazu wurden die

mikrobiologischen Untersuchungen von Blut, Urin, Stuhl, Liquor oder etwaigen Abstrichen sowie die serologischen Blutuntersuchungen eingesehen.

Es wurde in jedem Fall individuell entschieden, ob die Initialtherapie mit der Leitlinienvorgabe übereinstimmte. Korrigierte Therapieanordnungen, die initial jedoch nicht mit der jeweiligen Leitlinienvorgabe übereinstimmten, wurden folglich nicht für leitlinienadhärent befunden. Die gestellten Diagnosen wurden in der Bewertung nicht auf ihre Richtigkeit überprüft. Die Antibiotikatherapien beider Erhebungszeiträume wurden nach Zusammenschau der verfügbaren Daten und Befunde entweder mit „leitlinienadhärent“ oder „nicht leitlinienadhärent“ bewertet und fanden so Einzug in die statistische Analyse.

Bewertet wurden Fälle von Patienten mit den Diagnosen Pneumonie, Pyelonephritis und Neugeboreneninfektion. Im Vorjahreszeitraum bewertete Manuela Burggraf die Leitlinienadhärenz der dokumentierten Fälle in Übereinstimmung mit den Leitlinien des Handbuchs der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, die zum damaligen Zeitpunkt als Vorgabe für ärztliche Mitarbeiter der Schwabinger Kinderklinik galt (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapien nun in ihrer Übereinstimmung mit den im Rahmen des ABS-Programms erstellten SOPs überprüft (Tabellen 2, 3 und 4).

*Tabelle 2: Pneumonie – Gegenüberstellung der DGPI Leitlinien und SOPs*

DGPI 2013		SOP	
Alter / Diagnose	Empfehlung	Alter / Diagnose	Empfehlung
Neugeborene (1-28 Tage)	Aminopenicillin + Aminoglykosid i.v.	Neugeborene (1-28 Tage)	Wie Neugeboreneninfektion
3 Wochen – 3 Monate	Cefuroxim +/- Makrolid i.v.	> 28 Tage - 3 Monate	Cefuroxim i.v.
4 Monate – 5 Jahre	Aminopenicillin +/- Makrolid i.v./p.o.	Nicht schwere pCAP	Amoxicillin p.o.
> 5 Jahre	Aminopenicillin +/- Makrolid i.v./p.o.	Schwere pCAP	Ampicillin/Sulbactam i.v. bzw. Amoxicillin/Clavulansäure p.o. + Clarithromycin p.o. bei V.a. atypischen Erreger oder fehlender Besserung

Tabelle 3: *Pyelonephritis* – Gegenüberstellung der DGPI Leitlinien und SOPs

DGPI 2013		SOP	
Alter / Diagnose	Empfehlung	Alter / Diagnose	Empfehlung
0-6 Monate	Ampicillin + Aminoglykosid i.v. bzw. Ceftazidim + Ampicillin i.v.	< 12 Monate bzw. komplizierte Pyelonephritis	Ampicillin + Ceftazidim i.v./p.o.
> 6 Monate	Cephalosporin der 3. Generation i.v./p.o.	> 12 Monate bzw. unkomplizierte Pyelonephritis	Cefpodoxim p.o., ggf. initial Cefotaxim i.v.

Tabelle 4: *Neugeboreneninfektion* - Gegenüberstellung der DGPI Leitlinien und SOPs

DGPI 2013		SOP	
Alter / Diagnose	Empfehlung	Alter	Empfehlung
Early-Onset Neugeboreneninfektion (bis 3 Tage postpartum)	1. Wahl: Ampicillin + Cefotaxim i.v. 2. Wahl: Ampicillin + Tobramycin/Gentamicin i.v.	Early-Onset Neugeboreneninfektion (bis 3 Tage postpartum)	Ampicillin + Gentamicin i.v.
Late-Onset Neugeboreneninfektion (ab 4 Tage postpartum)	1. Wahl: Ceftazidim + Aminoglykosid i.v. 2. Wahl: Ceftazidim + Vancomycin i.v. 3. Wahl: Meropenem + Vancomycin i.v.	Late-Onset Neugeboreneninfektion (ab 4 Tage postpartum)	Ampicillin + Cefotaxim i.v.

### 3.5.2 Antibiotikaeinsatz (Nebenzielgröße)

Aus der Dokumentation der antibiotischen Substanzen wurden die Days of Therapy (DoT), Length of Therapy (LoT) und die Anzahl verschriebener Antibiotika ermittelt. Die DoT geben die Länge der antibiotischen Therapie pro Substanz in Tagen an. Jeder Tag, an dem ein bestimmtes Antibiotikum verabreicht wurde, wird mit einem DoT dokumentiert. Bekommt ein Patient beispielsweise 3 verschiedene Antibiotika parallel für jeweils 4 Tage, ergeben sich daraus 12 DoT für diesen Fall. Die DoT wurden für bestimmten Substanzen pro Fall sowie in der Summe pro Fall dokumentiert. Zudem wurden die DoT ins Verhältnis zu 1000 PD, also pro Belegungstage aller stationären pädiatrischen und neonatologischen Patienten im dokumentierten Zeitraum, gesetzt.

Die Gesamtlänge der antibiotischen Therapie wurde in der Datenerfassung als LoT dokumentiert. Die Methode gibt den Zeitraum der gesamten Therapie in Tagen wieder, begrenzt durch den ersten und letzten Tag, an dem der Patient Antibiotika im Zuge einer stationären Therapie eingenommen hat. Im oben aufgeführten Patientenbeispiel zu DoT würde sich eine LoT von 4 Tagen ergeben.

In die Auswertung der Parameter zur antibiotischen Therapie sind ausschließlich stationäre Therapietage eingeflossen.

### 3.5.3 Patientenkollektiv (Nebenzielgröße)

Zur Ermittlung der Homogenität der beiden Studienpopulationen wurde zu jedem Fall das Alter in Jahren, das Geschlecht (männlich oder weiblich), die Aufenthaltsdauer im Klinikum in Tagen sowie die Fachgebietszugehörigkeit (INTKI oder NEON) erhoben.

### 3.5.4 Diagnosen (Nebenzielgröße)

Für jeden Patientenfall wurde eine einzige Diagnose erhoben. Hierbei handelte es sich um die initial gestellte, infektiologisch relevante Diagnose, die die Indikation für die antibiotische Therapie rechtfertigen sollte.

### 3.5.5 Trimethoprimresistenz (Nebenzielgröße)

Zur Ermittlung der Resistenzen bakterieller Erreger gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim bei Infektionen des Urogenitalsystems wurde bei allen Fällen der Population der Postinterventionsphase mit den Diagnosen Pyelonephritis und Zystitis etwaige Resistenzen ermittelt. Hierzu wurde zu jedem Fall das Antibiogramm der mikrobiologischen Untersuchung des Urins im SAP-System abgefragt und mit „Sensibel gegenüber Trimethoprim“ oder „Resistent gegenüber Trimethoprim“ dokumentiert, falls ein Keimnachweis möglich war. Zudem wurden die jeweils nachgewiesene Bakterienart namentlich festgehalten.

### 3.6 Statistische Analyse

Alle getesteten Variablen wurden auf ihre Beeinflussung durch die unabhängige Variable des Zeitraums (Prä- und Postinterventionsphase) untersucht.

Folgende Zielgrößen wurden dem Nominalskalenniveau zugeordnet, mittels Kreuztabelle in absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben sowie jeweils mittels eines Chi-Quadrat-Tests auf signifikante Unterschiede getestet:

- Fachgebiet
- Leitlinienadhärenz
- Patientengeschlecht

Keine der kontinuierlichen Variablen unterlief einer Normalverteilung, es wurden demnach ein nicht-parametrisches Testverfahren verwendet. Folgende Zielgrößen wurden dem Intervallskalenniveau zugeordnet, mit Median und Quartilen ( $p=0,25$  und  $p=0,75$ ) dargestellt sowie jeweils mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikanten Unterschied getestet:

- LoT
- DoT
- Krankenhaustage
- Patientenalter
- Anzahl verordneter Antibiotika

Die Zielgrößen Diagnosen und Trimethoprimresistenz wurde dem Nominalskalenniveau zugeordnet und in absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Beide Zielgrößen wurden nicht mittels eines statistischen Verfahrens auf signifikante Unterschiede getestet. Ergebnisse der statistischen Tests galten als signifikant, wenn der p-Wert  $< 0,05$  betrug.

## 4 Ergebnisse

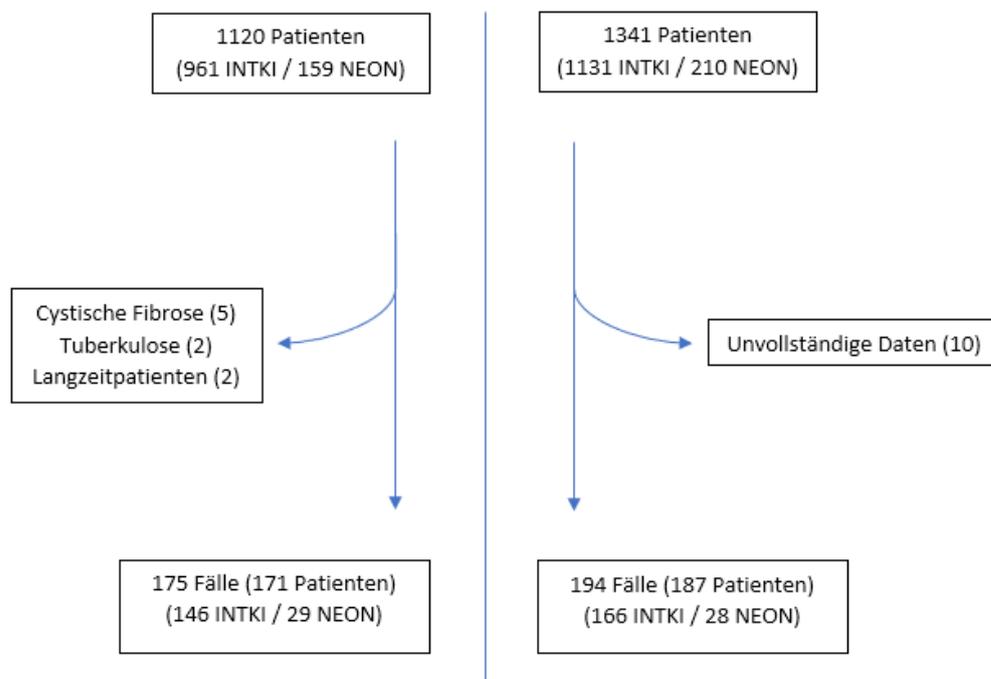
### 4.1 Patientenkollektiv

Während der Präinterventionsphase wurden 1059 pädiatrische und neonatologische Patienten auf den ausgewählten Stationen aufgenommen. 175 dieser Fälle konnten nach Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie rekrutiert werden.

Während der Postinterventionsphase wurden 1247 pädiatrische und neonatologische Patienten auf den untersuchten Stationen aufgenommen, aus denen 194 Studienfälle hervorgingen.

Die 175 Fälle der Präinterventionsphase konnten 171 Patienten zugeordnet werden, 4 pädiatrische Patienten befanden sich doppelt in Behandlung. Die 194 Fällen der Postinterventionsphase konnten 187 Patienten zugeordnet werden, 6 pädiatrische Patienten und 1 neonatologischer Patient befand sich ebenso doppelt in Behandlung.

Insgesamt wurden 7 Patienten auf Grund der vorliegenden Diagnose Tuberkulose oder cystische Fibrose ausgeschlossen. 2 Fälle wurden wegen Überschreitung der 50 Tage ausgeschlossen und 10 Fälle wegen unvollständig vorliegender Daten (*Grafik 1*).



*Grafik 1: Patientenkollektiv – Stationäre Patienten, rekrutierte Studienfälle und Ausschlüsse*

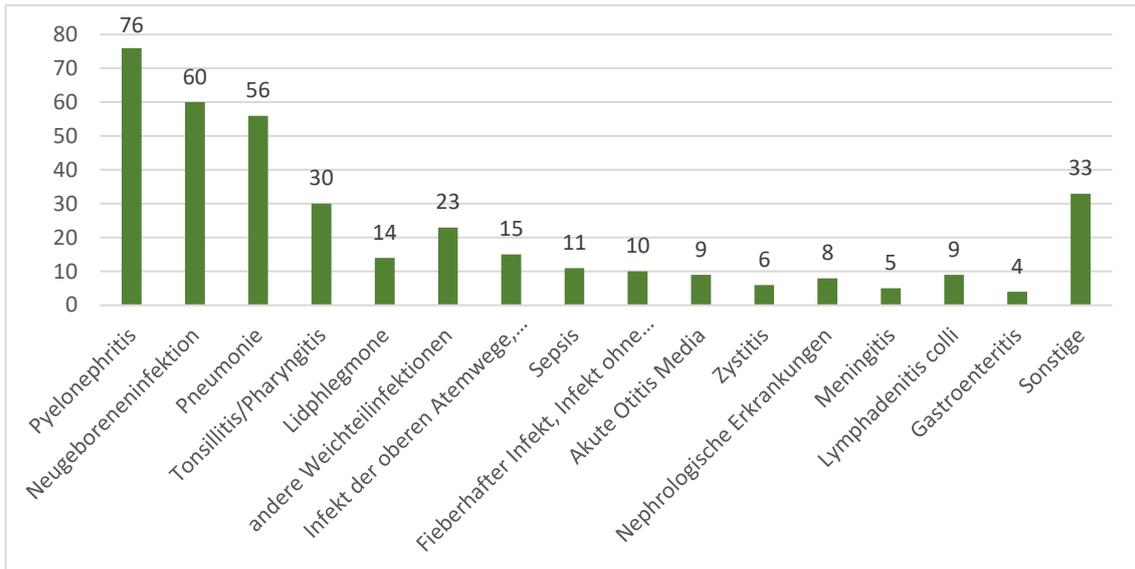
In Prä- und Postinterventionsphase betrug der Altersmedian 1 Jahr. Zwischen den beiden Fallkollektiven konnten bezüglich Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer und fachlicher Kategorie keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (*Tabelle 5*).

*Tabelle 5: Patientenkollektiv – Kreuztabelle / deskriptive Statistik mit Signifikanztest*

	<b>Präinterventionsphase</b> (n= 175)	<b>Postinterventionsphase</b> (n=194)	<b>Signifikanztest</b> (p-Wert)
Alter in Jahren, Median (IQR)	1 (0-6)	1 (0-5,25)	0,415
Weiblich/Männlich (Prozentual)	77 (44%) / 98 (56%)	97 (50%) / 97 (50%)	0,249
Aufenthaltsdauer in Tagen, Median (IQR)	6 (4-9)	6 (4-8)	0,083
NEON/INTKI (Prozentual)	29 (17%) / 146 (83%)	28 (14%) / 166 (86%)	0,57

## 4.2 Klinische Diagnosen

In *Grafik 2* sind die Diagnosen aller Fälle der Prä- und Postinterventionsphase addiert in absoluten Häufigkeiten dargestellt. Die Diagnosen Pyelonephritis, Neugeboreneninfektion und Pneumonie waren mit jeweils 76, 60 und 56 Fällen in absteigender Reihenfolge am häufigsten vertreten. Gemeinsam machten sie 52% der insgesamt 369 Fälle aus.



Grafik 2: **Klinische Diagnosen** - Absolutzahlen der gesamten Studienfälle

## 4.3 Leitlinienadhärenz

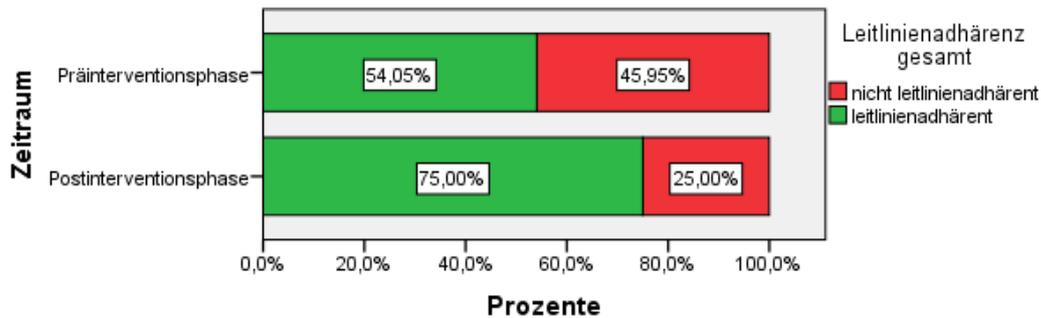
### 4.3.1 Leitlinienadhärenz gesamt

174 Fälle der Studienpopulation wurden für die Bewertung der Hauptzielgröße Leitlinienadhärenz eingeschlossen. Bewertet wurden Fälle mit den Diagnosen Pneumonie, Pyelonephritis und Neugeboreneninfektion. Insgesamt wurden 16 Fälle auf Grund vorliegender Grunderkrankung ausgeschlossen.

In der Präinterventionsphase erfüllten 40 der 74 Fälle die Leitlinienvorgaben, in der Postinterventionsphase 75 der 100 Fälle (*Tabelle 6*). Die Leitlinienadhärenz stieg somit signifikant von 54% auf 75% (*Grafik 3*).

*Tabelle 6: Leitlinienadhärenz gesamt – Kreuztabelle*

	<b>Präinterventionsphase</b> (n=74)	<b>Postinterventionsphase</b> (n=100)	<b>Signifikanztest</b> (p-Wert)
Leitlinienadhärent	40	75	0,003
Nicht leitlinienadhärent	34	25	



Grafik 3: **Leitlinienadhärenz gesamt** – relative Häufigkeiten

#### 4.3.2 Leitlinienadhärenz bei Pneumonie

18 Fälle der Präinterventionsphase und 29 Fälle der Postinterventionsphase mit der Diagnose Pneumonie konnten für die Bewertung der Leitlinienadhärenz rekrutiert werden.

In der Präinterventionsphase wurden 6 Fälle wegen folgender Grunderkrankung ausgeschlossen: Trisomie 21 (1x), metachromatische Dystrophie (1x), Angelman-Syndrom (1x), Molybdän-Cofaktor-Defizienz (1x), ARX-Gen-Mutation (1x) und Frühgeburtlichkeit mit Kurzdarmsyndrom und Zustand nach perkutaner endoskopischer Gastrostomie (1x). In der Postinterventionsphase wurden 3 Fälle wegen folgender Grunderkrankung ausgeschlossen: Spinale Muskelatrophie (1x), IgG2 Sublassendefekt mit Zustand nach Ösophagusatresie IIIb nach Vogt (1x) sowie Trisomie 21 (1x).

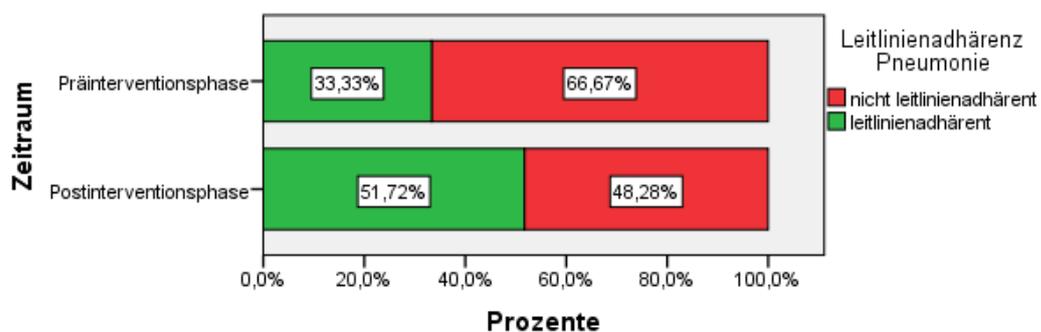
Tabelle 7: Verordnete Therapien

	Präinterventionsphase		Postinterventionsphase	
	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent
Therapien	Ampicillin (4x)	Clarithromycin (5x)	Ampicillin/Sulbactam (10x)	Clarithromycin (12x)
	Ampicillin + Clarithromycin (1x)	Clarithromycin + Cefuroxim (3x)	Ampicillin (2x)	Cefuroxim + Clarithromycin (1x)
	Cefuroxim (1x)	Azithromycin + Ampicillin/Sulbactam (1x)	Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin (2x)	Clarithromycin + Azithromycin (1x)
		Clarithromycin + Azithromycin (1x)	Clarithromycin (1x)	
		Ampicillin/Sulbactam (1x)		
		Doxycyclin (1x)		

In der Präinterventionsphase wurden 6 Therapien mit leitlinienadhärent bewertet und in der Postinterventionsphase 15 (Tabelle 7 und 8). Die Leitlinienadhärenz stieg von 33% auf 52%, zeigte sich aber im statistischen Test als nicht signifikant (Grafik 4).

Tabelle 8: Leitlinienadhärenz Pneumonie - Kreuztabelle

	Präinterventionsphase (n=18)	Postinterventionsphase (n=29)	Signifikanztest (p-Wert)
Leitlinienadhärent	6	15	0,176
Nicht leitlinienadhärent	12	14	



Grafik 4: Leitlinienadhärenz Pneumonie – relative Häufigkeiten

### 4.3.3 Leitlinienadhärenz bei Pyelonephritis

32 Fälle der Präinterventionsphase und 37 Fälle der Postinterventionsphase mit der Diagnose Pyelonephritis konnten für die Bewertung der Leitlinienadhärenz rekrutiert werden.

In der Präinterventionsphase wurden 5 Fälle auf Grund folgender Grunderkrankung ausgeschlossen: Spina bifida mit Meningomyelozele, Paraplegie, neurogener Blasenentleerungsstörung und Mastdarmstörung (1x), Spina bifida mit neurogener Blasenentleerungsstörung (1x), Spina bifida mit neurogener Blasenentleerungsstörung und Pyelektasie der linken Niere (1x), zystische Nierenerkrankung unklarer Genese (1x) sowie Alagille-Syndrom (1x).

In der Postinterventionsphase mussten diesbezüglich 2 Fälle mit folgender Grunderkrankung ausgeschlossen werden: VACTERL-Assoziation, Stomatitis und Zustand nach Nierentransplantation (1x) sowie komplette Niereninsuffizienz bei Pyelokaliektasie II. Grades (1x).

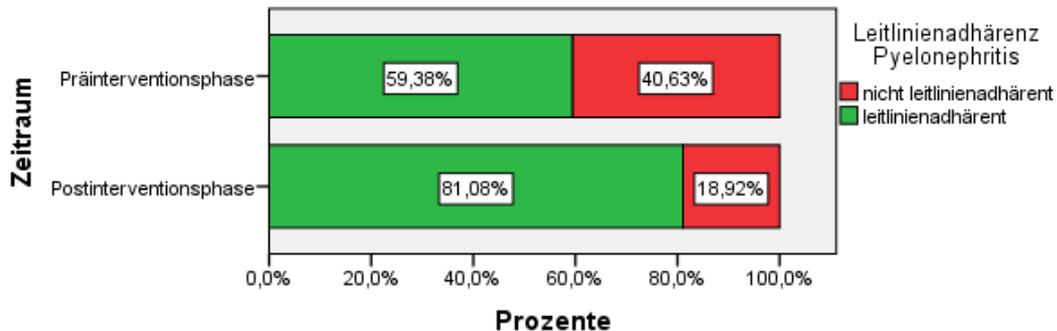
*Tabelle 9: Verordnete Therapien*

	Präinterventionsphase		Postinterventionsphase	
	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent
Therapien	Ampicillin + Ceftazidim (15x)	Ampicillin + Ceftazidim (5x)	Ampicillin + Ceftazidim (21x)	Cefuroxim (2x)
	Cefotaxim (2x)	Cefuroxim (2x)	Cefotaxim (5x)	Ampicillin + Ceftazidim (2x)
	Cefpodoxim (1x)	Piperacillin/Tazobactam (2x)	Cefpodoxim (1x)	Ampicillin + Cefotaxim (1x)
	Ceftazidim (1x)	Trimethoprim (1x)	Meropenem (1x)	Piperacillin/Tazobactam (1x)
		Meropenem (1x)	Ampicillin (1x)	Ceftazidim (1x)
		Ampicillin + Cefotaxim (1x)	Ceftazidim (1x)	
		Ampicillin + Cefuroxim (1x)		

In der Präinterventionsphase wurden 19 Therapien mit leitlinienadhärent bewertet und in der Postinterventionsphase 30 (Tabelle 9 und 10). Die Leitlinienadhärenz stieg signifikant von 59% auf 81% (Grafik 5).

Tabelle 10: Leitlinienadhärenz Pyelonephritis - Kreuztabelle

	Präinterventionsphase (n=32)	Postinterventionsphase (n=37)	Signifikanztest (p-Wert)
Leitlinienadhärent	19	30	0,043
Nicht leitlinienadhärent	13	7	



Grafik 5: Leitlinienadhärenz Pyelonephritis – relative Häufigkeiten

#### 4.3.4 Leitlinienadhärenz bei Neugeboreneninfektion

24 Fälle der Präinterventionsphase und 34 Fälle der Postinterventionsphase mit der Diagnose Neugeboreneninfektion konnten für die Bewertung der Leitlinienadhärenz rekrutiert werden.

Es musste kein Fall auf Grund vorliegender Grunderkrankung ausgeschlossen werden.

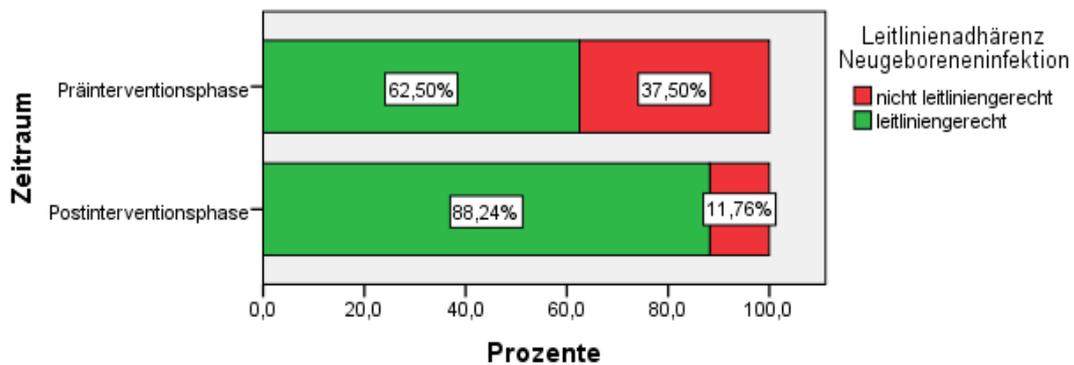
Tabelle 11: Verordnete Therapien

	Präinterventionsphase		Postinterventionsphase	
	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent	Leitlinienadhärent	Nicht leitlinienadhärent
Therapien	Ampicillin + Cefotaxim (14x)	Ampicillin + Cefotaxim (5x)	Ampicillin + Gentamicin (23x)	Ceftazidim + Vancomycin (2x)
	Ceftazidim + Tobramycin (1x)	Vancomycin (2x)	Ampicillin + Cefotaxim (7x)	Ampicillin + Ceftazidim (1x)
		Ampicillin + Cefotaxim + Tobramycin (1x)		Cefotaxim (1x)
		Meropenem + Ampicillin (1x)		

In der Präinterventionsphase wurden 19 Therapien mit leitlinienadhärent bewertet und in der Postinterventionsphase 30 (Tabelle 11 und 12). Die Leitlinienadhärenz stieg somit signifikant von 63% auf 88% (Grafik 6).

Tabelle 10: Leitlinienadhärenz Neugeboreneninfektion - Kreuztabelle

	Präinterventionsphase (n=24)	Postinterventionsphase (n=34)	Signifikanztest (p-Wert)
Leitlinienadhärent	15	30	0,023
Nicht leitlinienadhärent	9	4	



Grafik 6: Leitlinienadhärenz Neugeboreneninfektion – relative Häufigkeiten

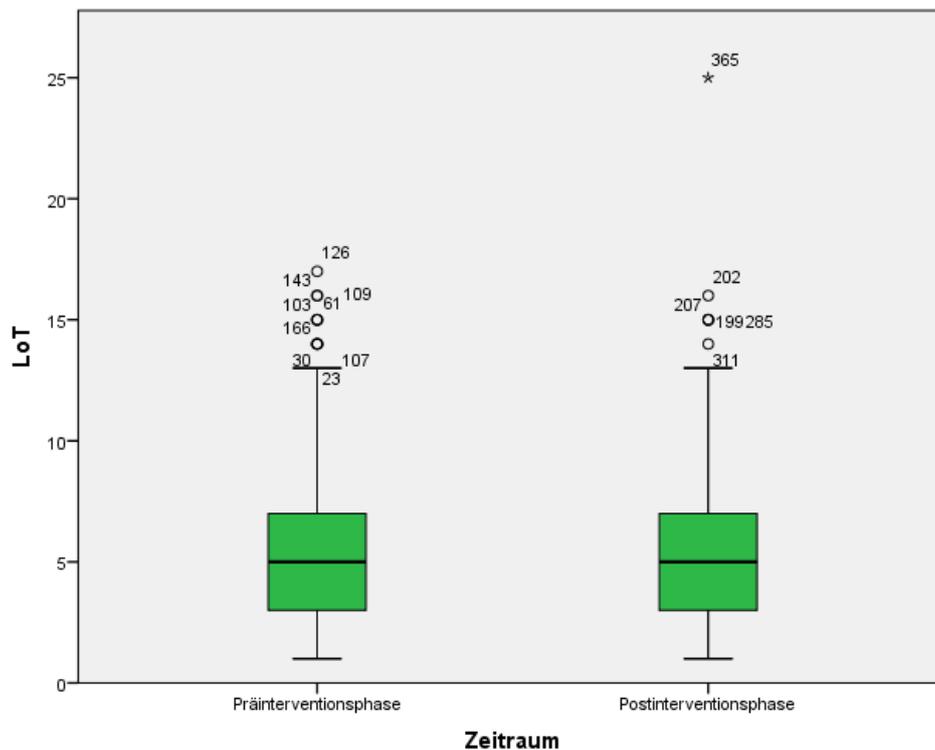
## 4.4 Antibiotikaeinsatz

### 4.4.1 Length of Therapy

Der Median der LoT betrug in Prä- wie Postinterventionsphase 5 Tage, es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (*Tabelle 11*). Auch in separater Gegenüberstellung von pädiatrischen und neonatologischen Fällen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Verteilung der Variable kann im Box-Plot Diagramm nachvollzogen werden (*Grafik 7*).

*Tabelle 11: Length of Therapy – deskriptive Statistik und Signifikanztest*

	<b>Präinterventionsphase</b> (n=175)	<b>Postinterventionsphase</b> (n=194)	<b>Signifikanztest</b> (p-Wert)
LoT für NEON, Median (IQR)	5 (3-6,5)	5,5 (4-6,75)	0,565
LoT für INTKI, Median (IQR)	5 (3-7)	4 (3-7)	0,327
LoT gesamt, Median (IQR)	5 (3-7)	5 (3-7)	0,44



*Grafik 8: Length of Therapy gesamt – Box-Plot-Diagramm*

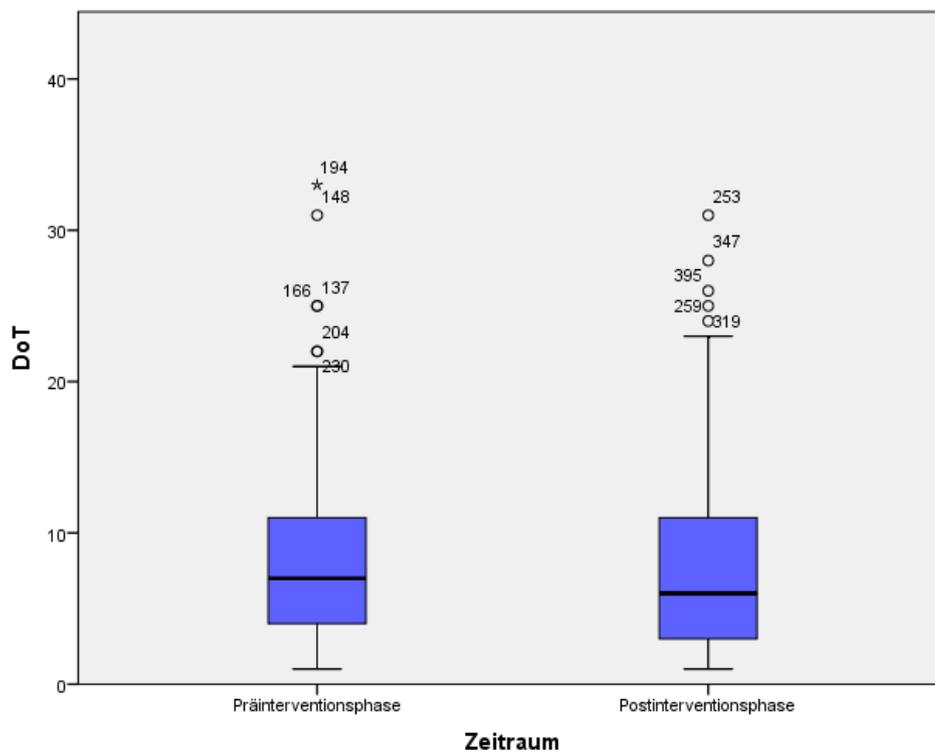
## 4.4.2 Days of Therapy

### 4.4.2.1 DoT Gesamt

Der Median der DoT sank von 7 Tagen in der Präinterventionsphase auf 6 Tage in der Postinterventionsphase (*Tabelle 12*). Diese Veränderung erwies sich als nicht signifikant. Die Verteilung der Variable kann im Box-Plot-Diagramm nachvollzogen werden (*Grafik 9*).

*Tabelle 12: Days of Therapy gesamt - deskriptive Statistik und Signifikanztest*

	<b>Präinterventionsphase</b> (n=175)	<b>Postinterventionsphase</b> (n=194)	<b>Signifikanztest</b> (p-Wert)
DoT gesamt, Median (IQR)	7 (4-11)	6 (3-11)	0,512

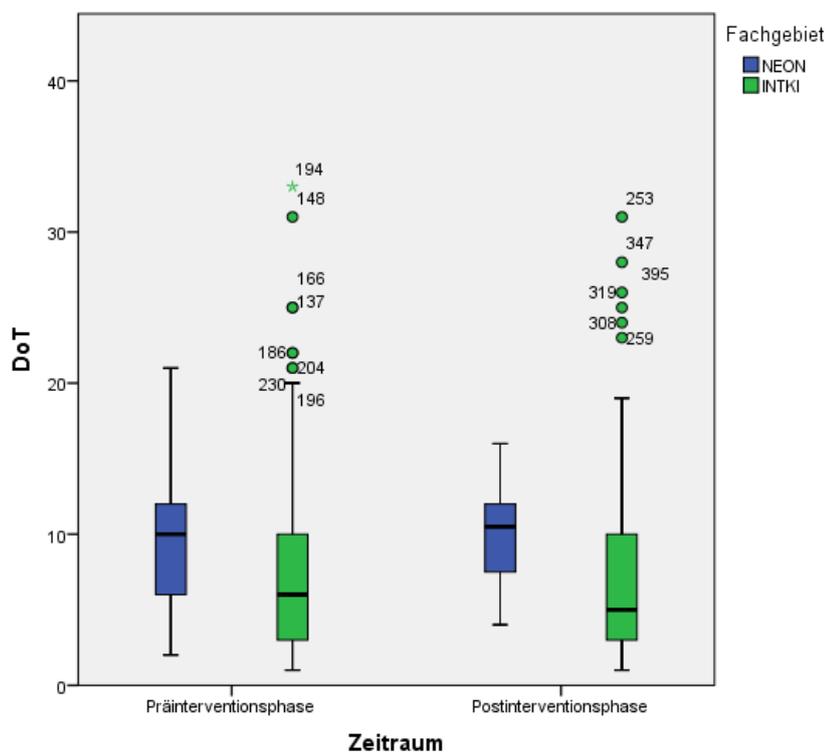


*Grafik 9: Days of Therapy gesamt – Box-Plot-Diagramm*

Der Median der DoT der pädiatrischen Fälle sank von 6 auf 5, der Median der DoT der neonatologischen Fälle stieg von 10 auf 10,5 (Tabelle 13). Es konnte weder bei pädiatrischen noch bei neonatologischen Fällen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Verteilung der Variablen unterteilt nach Fachgebieten kann im Box-Plot-Diagramm nachvollzogen werden (Grafik 10).

Tabelle 13: Days of Therapy für NEON und INTKI - deskriptive Statistik und Signifikanztest

	Präinterventionsphase (n=175)	Postinterventionsphase (n=194)	Signifikanztest (p-Wert)
DoT für NEON, Median (IQR)	10 (5,5-12)	10,5 (7,25-12)	0,602
DoT für INTKI, Median (IQR)	6 (3-10,25)	5 (3-10,25)	0,389



Grafik 10: Days of Therapy für NEON und INTKI – Box-Plot-Diagramm

#### 4.4.2.2 DoT der einzelnen Substanzen

##### Penicilline

Zusammengefasst zeigte sich in der Substanzklasse „J01C Penicilline“ keine signifikante Veränderung zwischen Prä- und Postinterventionsphase. Jedoch konnte bei der Subgruppe „J01CE01-02 Benzylpenicillin & Phenoxymethylpenicillin“ mit einem p-Wert von 0,018 eine signifikante Zunahme der DoT festgestellt werden. Ebenso zeigte sich in der Subgruppe „J01CR01-02 Ampicillin & Amoxicillin + Enzyminhibitor“ mit einem p-Wert von 0,043 eine signifikante Erhöhung der DoT. In den restlichen zwei der insgesamt vier Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (*Tabelle 14 und Grafik 11*).

##### Cephalosporine

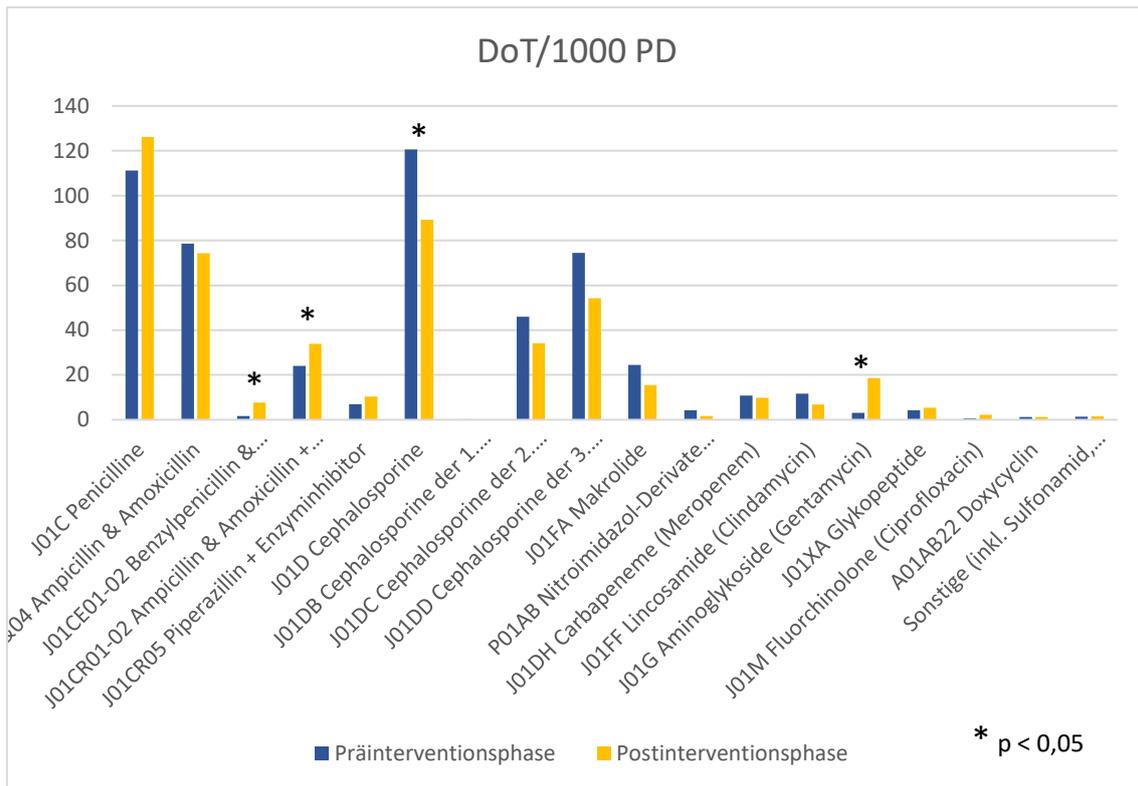
Die DoT der Substanzklasse „J01D Cephalosporine“ zeigten mit einem p-Wert von 0,006 eine signifikante Abnahme von Prä- auf Postinterventionsphase. Jedoch konnte in keiner der Subgruppen (1., 2. und 3. Generation) eine signifikante Veränderung der DoT nachgewiesen werden. Die Subgruppe „J01DC Cephalosporine der 2. Generation“ lies mit einem p-Wert von 0,095 eine Tendenz vermuten.

##### Restliche Antibiotika

Unter den restlichen Antibiotika zeigte sich nur in der Gruppe „J01G Aminoglykoside“ mit einem p-Wert von 0,001 eine signifikante Zunahme der DoT von Prä- auf Postinterventionsphase. In den übrigen Substanzklassen bzw. Einzelsubstanzen ließen sich weder eine signifikante Veränderung noch eine tendenzielle Veränderung der jeweiligen DoT feststellen.

Tabelle 14: DoT der einzelnen Substanzen – Absolut und im Verhältnis zu 1000 PD, Unterschied

	Präinterventionsphase		Postinterventionsphase		Unterschied	
	4900 PD		5436 PD			
	DoT	DoT/1000 PD	DoT	DoT/1000 PD	p-Wert	DoT/1000 PD
<b>J01C Penicilline</b>	<b>545</b>	<b>111,2</b>	<b>686</b>	<b>126,2</b>	<b>0,172</b>	<b>15</b>
J01CA01&04 Ampicillin & Amoxicillin	385	78,6	404	74,3	0,478	-4,3
J01CE01-02 Benzylpenicillin & Phenoxymethylpenicillin	8	1,6	42	7,7	0,018	6,1
J01CR01-02 Ampicillin & Amoxicillin + Enzyminhibitor	118	24,1	184	33,8	0,043	9,8
J01CR05 Piperacillin + Enzyminhibitor	34	6,9	56	10,3	0,659	3,4
<b>J01D Cephalosporine</b>	<b>591</b>	<b>120,6</b>	<b>485</b>	<b>89,2</b>	<b>0,006</b>	<b>-31,4</b>
J01DB Cephalosporine der 1. Generation	1	0,2	0	0	0,292	-0,2
J01DC Cephalosporine der 2. Generation	225	45,9	186	34,2	0,095	-11,7
J01DD Cephalosporine der 3. Generation	365	74,5	295	54,3	0,154	-20,2
J01FA Makrolide	120	24,5	84	15,5	0,397	-9
P01AB Nitroimidazol-Derivate (Metronidazol)	21	4,3	9	1,7	0,145	-2,6
J01DH Carbapeneme (Meropenem)	53	10,8	53	9,7	0,319	-1,1
J01FF Lincosamide (Clindamycin)	57	11,6	37	6,8	0,3	-4,8
J01G Aminoglykoside (Gentamycin)	15	3,1	101	18,6	0,001	15,5
J01XA Glykopeptide	21	4,3	29	5,3	0,861	1
J01M Fluorchinolone (Ciprofloxacin)	3	0,6	12	2,2	0,217	1,6
A01AB22 Doxycyclin	6	1,2	7	1,3	0,507	0,1
Sonstige (inkl. Sulfonamid, Trimethoprim, Trimethoprim, Rifampicin und Nitrofurantoin)	7	1,4	8	1,5	0,611	0
Summe?	<b>2575</b>	<b>525,5</b>	<b>2678</b>	<b>492,6</b>	<b>0,512</b>	<b>-32,9</b>



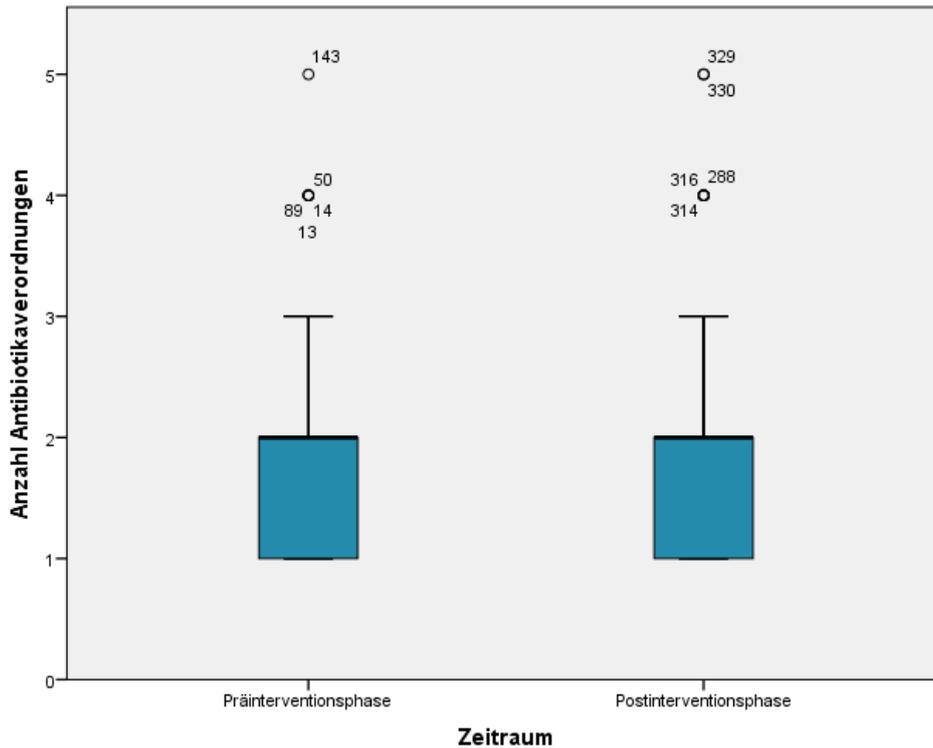
Grafik 11: DoT der einzelnen Substanzen – Im Verhältnis zu 1000 PD

#### 4.4.3 Anzahl Antibiotikaverordnungen

Die mediane Anzahl der Antibiotikaverordnungen pro Fall lag in Prä- und Postinterventionsphase bei 2 (Tabelle 15). Im statistischen Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Prä- und Postinterventionsphase. Die Verteilung der Variable kann im Box-Plot Diagramm nachvollzogen werden (Grafik 12).

Tabelle 15: Anzahl Antibiotikaverordnungen - deskriptive Statistik und Signifikanztest

	Präinterventionsphase (n=175)	Postinterventionsphase (n=194)	Signifikanztest (p-Wert)
Anzahl Antibiotikaverordnungen, Median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,124

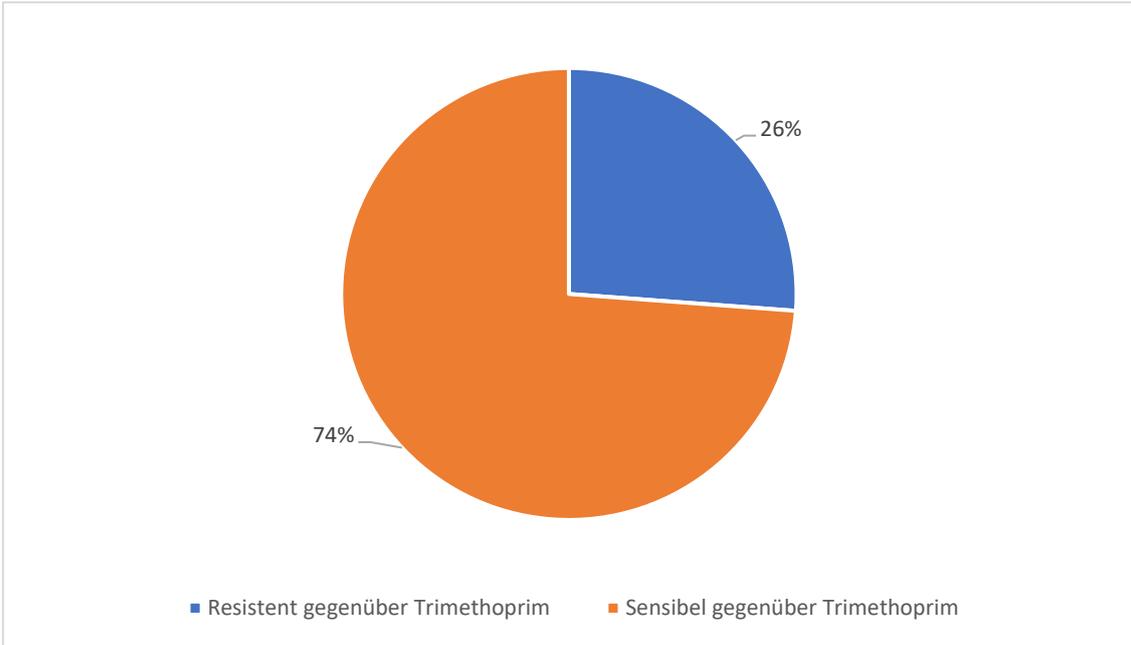


Grafik 12: Anzahl Antibiotikaverordnungen – Box-Plot-Diagramm

#### 4.5 Trimethoprimresistenzen bei Harnwegsinfektionen

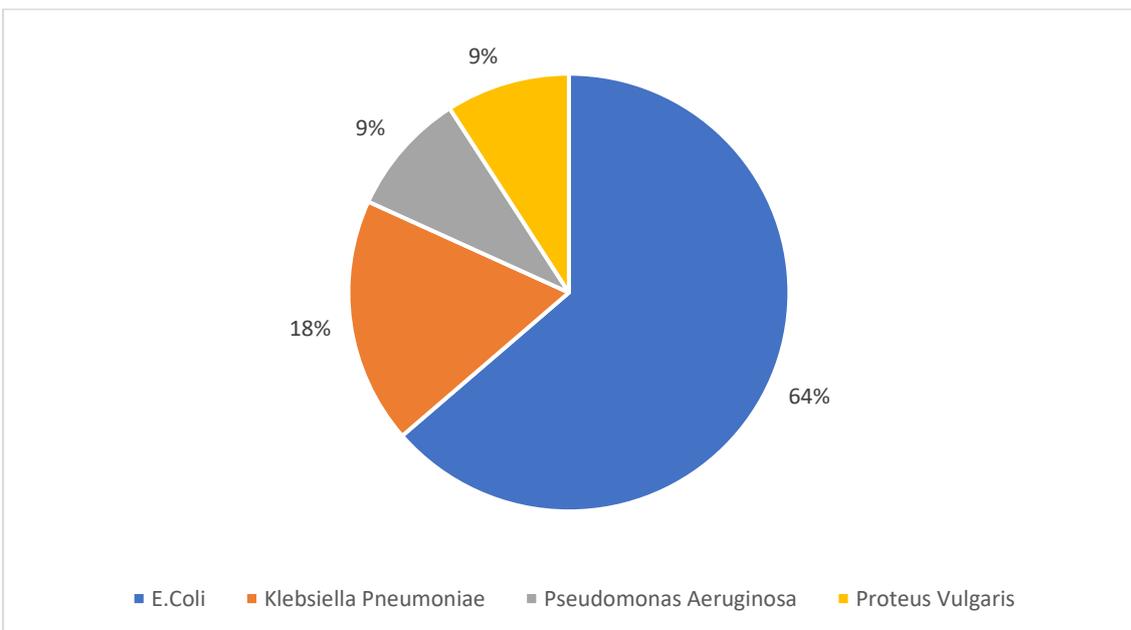
Im Patientenkollektiv der Postinterventionsphase fanden sich 46 Fälle, die sich für die Untersuchung der Trimethoprimresistenz qualifizierten. Einer dieser Fälle wurde auf Grund von Datenunvollständigkeit bezüglich des Antibiogramms ausgeschlossen. Bei 39 Fällen lag die infektiologische Diagnose Pyelonephritis vor, bei 6 Fällen Zystitis.

Bei 42 der insgesamt 45 Fälle konnte ein für die Erkrankung in Frage kommender Erreger im Urin festgestellt werden. In 11 der 42 Fälle war der nachgewiesene Erreger im Antibiogramm gegen das Antibiotikum Trimethoprim resistent (Grafik 13).



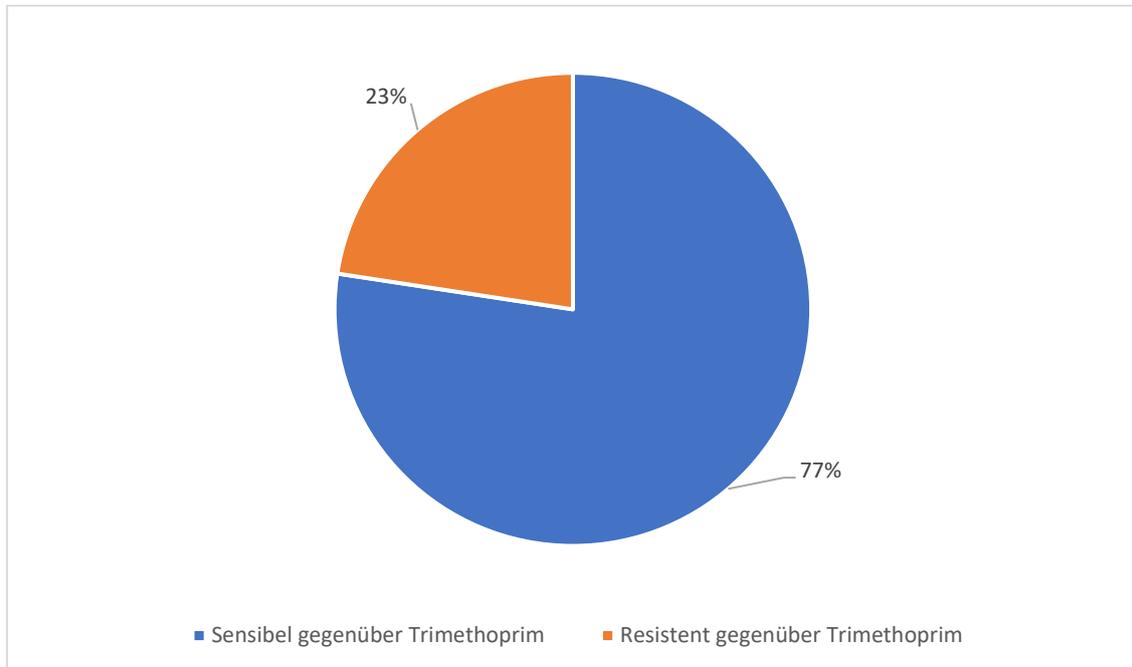
Grafik 13: **Trimethoprimresistenz** – Resistenz nachgewiesener Erreger gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim in relativer Häufigkeit

Unter den 11 resistenten Erregern befand sich 7 Mal der Keim *Escherichia coli*, 2 Mal *Klebsiella pneumoniae* und jeweils einmal *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus vulgaris* (Grafik 14).



Grafik 14: **Keimspektrum Trimethoprimresistenz** – Erreger mit nachgewiesener Resistenz gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim in relativer Häufigkeit

Der Erreger *Escherichia coli* war unter den 42 Fällen mit Erregernachweis insgesamt 31 Mal (74%) vertreten. 7 (23%) der in 31 Fällen nachgewiesenen *E. coli* Erreger waren resistent gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim (*Grafik 15*).



*Grafik 15: Trimethoprimresistenz bei E. coli – Resistente und sensible E. coli Stämme in relativer Häufigkeit*

#### 4.6 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt eines Antibiotic Stewardship Programms an der Kinderklinik München Schwabing in einer prospektiven, nicht-kontrollierten Interventionsstudie untersucht. Zwei Fallkollektive der Prä- und Postinterventionsphase von 175 und 194 Fällen wurden in dieser Arbeit gegenübergestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer und Fachgebiet festgestellt werden. Das Altersmedian betrug in beiden Populationen 1 Jahr. Die häufigsten Diagnosen der gesamten Studienpopulation waren Pyelonephritis, Neugeboreneninfektion und Pneumonie in absteigender Reihenfolge. Hinsichtlich der Hauptzielgröße Leitlinienadhärenz konnte eine signifikante Steigerung aller geprüften Fälle von 54% auf 75% ( $p=0,003$ ) erreicht werden. Unter den untersuchten Therapien stieg die Leitlinienadhärenz signifikant bei den Diagnosen Neugeboreneninfektion

( $p=0,023$ ) und Pyelonephritis ( $p=0,043$ ). Bei der Diagnose Pneumonie konnte hingegen kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Die Nebenzielgröße LoT zeigte mit einem Median von 5 in Prä- und Postinterventionsphase keine signifikante Veränderung, ebenso blieb die Anzahl verordneter Antibiotika mit einem Median von 2 unverändert. Der Median der gesamten DoT sank von 7 auf 6, diese Veränderung erwies sich als nicht signifikant.

Unter den DoT der einzelnen antibiotischen Substanzen bzw. Substanzgruppen, zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Gruppe der Cephalosporine von 120,6 auf 89,2 DoT/1000PD ( $p=0,006$ ). Des Weiteren erhöhten sich die DoT der Substanzen Benzylpenicillin & Phenoxymethylpenicillin signifikant von 1,6 auf 7,7 DoT/1000 PD ( $p=0,0018$ ), ebenso zeigten Ampicillin & Amoxicillin +  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor eine signifikante Zunahme von 24,1 auf 33,8 DoT/1000 PD ( $p=0,043$ ). Die DoT der Gruppe der Penicilline zeigte keinen signifikanten Anstieg.

24 % der nachgewiesenen Erreger bei der Diagnose Harnwegsinfektion waren gegen das Antibiotikum Trimethoprim resistent.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Studiendesign

Die Evaluation des ABS-Programms wurde als prospektive, nicht-kontrollierte Interventionsstudie konzipiert, die Zielgrößen wurden also vor und nach der Intervention erhoben, jedoch nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen. Studien mit vergleichbaren Zielgrößen zu ABS-Programmen bedienten sich ähnlicher Konzepte (Metz et al. 2019; Kreitmeyr et al. 2017). Randomisiert kontrollierte Studien führen jedoch grundsätzlich zu zuverlässigeren Ergebnissen. Durch den Vergleich aller Therapien auf den ausgewählten Stationen konnte zwar ein etwaiger Selektionsbias minimiert werden, jedoch wurden durch die fehlende Kontrollgruppe mögliche Störfaktoren nicht sicher ausgeschlossen. Da die Kausalität nicht eindeutig der Intervention zugeordnet werden könne, rät die EPOC-Gruppe der Cochrane Collaboration sogar ausdrücklich von der Aufnahme nicht-kontrollierter Interventionsstudien in ihre Reviews ab (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) 2017). Alternativ zu randomisiert kontrollierten Studien können in sogenannten Interrupted Time Series Analysis (ITS-Studien) durch die Datenerhebung zu mehreren Zeitpunkten mögliche Einflussfaktoren ohne zusätzliche Kontrollgruppe berücksichtigt werden, wie beispielsweise Borde JP et al. oder Newman et al. in ihren Arbeiten zeigen konnten (Borde JP et al. 2015; Newman et al. 2012).

Die Studie wurde an einer einzelnen Einrichtung über zwei Beobachtungszeiträume für jeweils vier Monate durchgeführt. Nachteil der Beschränkung auf ein einzelnes Zentrum sowie die kurze Datenerhebungsdauer ist die daraus resultierende geringe Fallzahl der Studienpopulation. Newland et al. untersuchten den Effekt eines ABS-Programms an einem wesentlich größeren Zentrum über einen Zeitraum von insgesamt sechs Jahren und konnten somit deutlich höhere Fallzahlen erreichen, die folglich eine größere statistische Power für das Studienergebnis bedeuten (Newland et al. 2012).

In der vorliegenden Studie wurden pädiatrische, die den größten Anteil der Patienten in der Klinik repräsentieren, sowie neonatologische Patienten untersucht. Andere Studien zum Thema Antibiotic Stewardship und Antibiotikarestriktionen in der Pädiatrie

beschäftigten sich mit dem ambulanten Bereich und intensivmedizinischen Patienten (Ralph Gonzales et al. 2014; Bonner et al. 2003; Toltzis et al. 1998). Darüber hinaus wäre die Untersuchung von hämato-onkologischen Patienten von Interesse.

### 5.1.2 Intervention

Die Intervention des ABS-Programms am Klinikum Schwabing gliederte sich in eine Informationsveranstaltung (1), eine wöchentliche infektiologische Visite des ABS-Teams (2) sowie die Etablierung hausinterner Leitlinien, zusammengefasst auf einer Pocket Card (3). Die Struktur des ABS-Programms am Klinikum Schwabing orientierte sich damit an den Empfehlungen der DGI, die eine Zusammenstellung verschiedener Interventionen unter anderem in dieser Form vorsieht (With et al. 2013). Ähnliche Vorschläge sind der 2007 veröffentlichten Leitlinie der IDSA zu entnehmen (Dellit et al. 2007).

Alternativ kann die Verschreibung bestimmter Antibiotika effektiv durch Restriktion, also aktiver Beschränkung begrenzt werden (Sáez-Llorens et al. 2000; Calil et al. 2001). Nicht-restriktive Interventionen in Form von Feedbackmechanismen oder Leitlinien scheinen diesen jedoch überlegen (Davey et al. 2017). Vom sogenannten „Antibiotic Cycling“ (periodisch wiederkehrender Wechsel bestimmter Antibiotika zur Resistenzbekämpfung) rät die DGI in ihrer Leitlinie ab.

Ein grundsätzliches Problem bei der Auswahl evidenzbasierter Interventionen zu Antibiotic Stewardship stellt jedoch die Diversität der untersuchten ABS-Programme dar. Patel et al. hatten auf Grund der großen Heterogenität untersuchter Studien im pädiatrischen Setting in ihrem Review Schwierigkeiten Aussagen über die Effektivität der jeweiligen Interventionen zu machen (Patel et al. 2007).

Verschiedene Arbeiten konnten den Effekt von ABS-Maßnahmen jedoch auf einzelne Interventionen zurückführen. So erreichten South et al. eine deutliche Verbesserung der Leitlinienadhärenz und Dosiergenauigkeit bei den Diagnosen Pneumonie und Tonsillitis mit der Implementierung einer Leitlinien-Pocket Card (South et al. 2003). Newland et al. konnten den Erfolg ihres ABS-Programms ausschließlich dem Feedback ihres ABS-Teams zuschreiben (Newland et al. 2012). Weitere Untersuchungen konnten Erfolge von Pocket Cards in Verbindung mit ABS-Teams, ähnlich dem Konzept der vorliegenden Studie, zeigen (Di Pentima und Chan 2010; Smith et al. 2012; Newman et al. 2012).

Trotzdem müssten vermehrt einzelne, bestenfalls standardisierte, Interventionsmaßnahmen untersucht werden, um die Evidenz der einzelnen Maßnahmen zu stärken.

### 5.1.3 Klinische Endpunkte

Für die Untersuchung des ABS-Programms wurde die Leitlinienadhärenz für die Diagnosen Pneumonie, Pyelonephritis und Neugeboreneninfektion als Hauptzielgröße ausgewählt.

Durch die Bewertung der Leitlinienadhärenz für ausgewählte Diagnosen konnte unaufwändig festgestellt werden, inwieweit sich das ABS-Programm auf die Übereinstimmung der verschriebenen Therapien mit jeweiliger Leitlinienvorgabe auswirkte. Allerdings lässt diese für jeden Fall individuelle Bewertung eine mögliche Beeinflussung durch den jeweiligen Untersucher als Störgröße vermuten. So attestierten Davey et al. der Zielgröße „compliance with desired practice“ in ABS-Programmen ein hohes Risiko für Bias (Davey et al. 2017). Alternativ kann die Leitlinienadhärenz über die Evaluation des ABS-Teams selbst, also z.B. wie häufig bei bereits angesetzten Therapien interveniert wurde, gemessen werden (Di Pentima und Chan 2010; Mullett et al. 2001). Damit hätte der Einfluss der infektiologischen Visite auf die verschriebenen Therapien genauer bestimmt werden können, ein hohes Risiko für Bias lässt sich jedoch hierfür ebenso vermuten.

Zur Untersuchung des Antibiotikaeinsatzes wurden DoT, LoT und die Anzahl verschriebener Antibiotika als Nebenzielgröße gemessen. Die WHO empfiehlt für Untersuchungen zum Arzneimittelverbrauch bei Erwachsenen die Erhebung der Defined Daily Dose (DDD) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2018). Jeder Substanz ist über einen sogenannten ATC-Code eine tägliche Dosis zugeordnet mit der unaufwändig über die eingekauften Mengen an Antibiotika rückwirkend Therapietage errechnet werden können. Die DDD kann die abweichenden Dosierungen auf Grund von Alter und Gewicht bei Kindern nicht berücksichtigen und ist folglich für Erhebungen zum Antibiotikaeinsatz in der Pädiatrie unbrauchbar. Eine mögliche Alternative im pädiatrischen Setting ist die direkte Ermittlung der DoT (Valcourt et al. 2009). Da bei Therapie mit mehr als einer antibiotischen Substanz die Länge der Therapie nicht mehr

aus den DoT hervorgeht, sollte zudem die LoT bestimmt werden (Ibrahim und Polk 2012). Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Krankenhäusern wurden die DoT ins Verhältnis zu 1000 Patient Days (PD) gesetzt, also pro 1000 Belegungstage aller stationären Patienten der dokumentierten Fachgebiete auf den jeweiligen Stationen (Newland et al. 2012; Kreitmeyr et al. 2017; Metz et al. 2019). Um etwaige gegenläufige Entwicklungen dieser Zielgrößen zwischen pädiatrischen und neonatologischen Patienten zu erkennen, wurden DoT und LoT für beide Fachgebiete zusätzlich getrennt ermittelt. Weder Reduktion in Kosten, Akzeptanz der Interventionen durch das Personal, potentielle Schäden für Patienten, noch Resistenzentwicklung bakterieller Erreger waren Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit, wurden jedoch in anderen Studien zu ABS-Programmen in der Pädiatrie analysiert (Zachariah et al. 2016; Stach et al. 2012; Calil et al. 2001; Metjian et al. 2008). Insbesondere der Einfluss auf die Entwicklung von bakteriellen Resistenzen ist bisher unzureichend belegt und sollte, als wichtiges langfristiges Ziel von ABS-Programmen, in Zukunft vermehrt als klinischer Endpunkt untersucht werden (Davey et al. 2017; Smith et al. 2015). Hierfür sind aber deutlich größere Studien notwendig.

#### 5.1.4 Statistische Analyse

In dieser Studie wurden insgesamt 29 Variablen mittels Chi-Quadrat Test oder Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Bei 29 Tests liegt die Wahrscheinlichkeit einen Fehler 1. Art (Alphafehler) zu begehen nach der Formel zur dessen Berechnung  $1-(1-\alpha)^n$  pro Test nicht mehr bei 0,05 %, sondern bei 0,74 %. Dennoch wurde keine Bonferroni-Korrektur zur Neutralisierung der Alpha-Fehler-Kumulierung des Multiplen Testens angewendet. Es scheint keinen formalen Konsens zu geben, ob und wenn ja, wie eine nachträgliche Korrektur des Signifikanzniveaus im Sinne einer Bonferroni-Korrektur anzuwenden ist (Nakagawa 2004; Cabin und Mitchell 2000). Zudem würde sich durch eine solche Korrektur zwangsläufig die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art erhöhen, die der Studie fälschlicherweise zu wenig statistische Power verleihen könnte (Perneger 1998). Dennoch soll an dieser Stelle auf diese statistische Problematik hingewiesen werden.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 369 Fälle in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Fallkollektiven bezüglich Alter, Geschlecht oder Fachgebietszugehörigkeit.

Mit der Untersuchung der Fallkollektive sollte eine etwaige Heterogenität der beiden Fallkollektive ausgeschlossen werden, die womöglich Auswirkungen auf andere Zielgrößen hätte zeigen können. Bewusst wurden die beiden Erhebungszeiträume in denselben Monaten zweier aufeinander folgender Jahre gewählt, um diesem Störfaktor entgegenzuwirken. Kreitmeyr et al. gingen vergleichbar vor (Kreitmeyr et al. 2017).

Des Weiteren veränderte sich die Aufenthaltsdauer mit einem Median von 6 Tagen in Prä- und Postinterventionsphase nicht. Obwohl bei den von Davey et al. untersuchten Studien eine Verkürzung von durchschnittlich 1,12 Tagen festgestellt wurde (Davey et al. 2017), konnten andere Untersuchungen zu ABS-Programmen ebenso keine Verkürzung der Aufenthaltsdauer beobachten (Sáez-Llorens et al. 2000; Smith et al. 2012; Kreitmeyr et al. 2017).

In der Präinterventionsphase wurden die den Ausschlusskriterien entsprechenden Diagnosen zunächst dokumentiert und nachträglich ausgeschlossen. In der Postinterventionsphase wurden diese gar nicht erst in die Dokumentation mit aufgenommen und mussten somit nicht nachträglich ausgeschlossen werden. Somit konnte kein Vergleich der nachträglich ausgeschlossenen Patienten zwischen den beiden Erhebungszeiträumen angestellt werden.

### 5.2.2 Leitlinienadhärenz

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Hauptzielgröße Leitlinienadhärenz von 54% auf 75% bei 174 bewerteten Fällen nach Einführung des ABS-Programms. Die dafür bewerteten Diagnosen Pyelonephritis, Neugeboreneninfektion und Pneumonie waren die am häufigsten gestellten Diagnosen in absteigender Reihenfolge. Unter den untersuchten Fällen zeigten sich bei den Diagnosen Pyelonephritis und Neugeboreneninfektion analog

zur Gesamtleitlinienadhärenz eine signifikante Verbesserung während dies nicht auf Fälle mit der Diagnose Pneumonie zutraf.

Metz et al. bestimmten in einer anderen Münchner Kinderklinik der Sekundärversorgung in der Evaluation ihres ABS-Programms ebenfalls die Leitlinienadhärenz als Hauptzielgröße und konnten eine signifikante Verbesserung nach der Einführung ihres ABS-Programms feststellen (Metz et al. 2019). Dort konnte insbesondere bei der Diagnose Pneumonie ein signifikanter Anstieg der Leitlinienadhärenz von 22,8% auf 64,9% beobachtet werden, während sich in der vorliegenden Arbeit zwar eine Verbesserung von 33% auf 52% zeigte, diese sich aber als nicht signifikant erwies ( $p=0,18$ ). Unter den verordneten Therapien in der Postinterventionsphase befand sich 12 Mal eine Monotherapie mit dem Antibiotikum Clarithromycin. Dies ist entsprechend den hausinternen Leitlinien für die Verdachtsdiagnose atypische Pneumonie vorgesehen, aber ohne vorliegenden Mykoplasmenachweis nicht als Monotherapie, sondern als Kombination mit Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure. Eine diesbezüglich wiederholte Abweichung von der Leitlinie wäre eine mögliche Erklärung für die ausbleibende signifikante Veränderung. Die angestrebte Reduktion von Cephalosporinen wäre als erklärtes Ziel des ABS-Programms für die Indikation Pneumonie jedoch trotzdem erreicht.

South et al. untersuchten in einem Melbournen Kinderkrankenhaus die Veränderung der Leitlinienadhärenz bei drei Diagnosen nach Implementierung von SOPs zu gängigen infektiologischen Krankheitsbildern in Form einer laminierten Karte, die an das medizinische Personal verteilt wurde (South et al. 2003). Es konnte eine signifikante Verbesserung bei allen drei untersuchten Diagnosen festgestellt werden. Ähnlich konnten Ambroggio et al. mittels einer Pocket Card und einer Informationsveranstaltung ohne Evaluierung der Therapien durch ein ABS-Team eine Verbesserung der Leitlinienadhärenz auf bis zu 100% für Kinder mit der Diagnose Pneumonie in einem amerikanischen Krankenhaus erreichen (Ambroggio et al. 2013). Eine Steigerung der Leitlinienadhärenz scheint also auch allein durch SOPs in Form einer Pocket Card oder in Verbindung mit Informationsveranstaltungen möglich. Letztlich kann nicht sicher festgestellt werden, welcher der durchgeführten Interventionen im ABS-Programm am Klinikum Schwabing welcher Anteil der Verbesserung der Leitlinienadhärenz

zuzuschreiben ist, jedoch lässt sich zumindest spekulieren, dass ein nicht unerheblicher Teil durch die SOPs in Form von Pocket Cards bedingt ist.

Davey et al. stellten unter den von ihnen im Cochrane-Review untersuchten Studien, die sich mit der Veränderung der Leitlinienadhärenz als Zielgröße beschäftigten, eine durchschnittliche Steigerung von 15% fest (Davey et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit beträgt die Steigerung aller bewerteter Fälle 21% auf insgesamt 75% Leitlinienadhärenz in der Postinterventionsphase und liegt damit über der durchschnittlich erzielten Steigerung im Cochrane-Review. Jedoch sollte man sich mit der gewonnenen Erkenntnis, dass in der Studie jede vierte und bei der Diagnose Pneumonie sogar fast jede zweite Therapie mit Antibiotika nicht den vorgegebenen Leitlinien entsprach nicht abschließend zufriedengeben.

### 5.2.3 Antibiotikaeinsatz

Von Prä- auf Postinterventionsphase zeigte sich ein Rückgang der gesamten DoT von 7 auf 6, bzw. von 525,5 auf 492,6 DoT/1000 PD, jedoch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Die LoT blieb mit einem Median von 5 in Prä- und Postinterventionsphase unverändert. Auch bei getrennter Untersuchung von pädiatrischen und neonatologischen Patienten konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Andere Arbeiten, die ihr ABS-Programm anhand denselben Zielgrößen untersuchten, konnten einen signifikanten Rückgang der DoT und LoT beobachten (Newland et al. 2012; Kreitmeyr et al. 2017). So reduzierten sich bei Newland et al. die DoT signifikant von 883/1000 PD auf 787/1000 PD, ebenso bei Kreitmeyr et al. von 483,6/1000 PD auf 432,9/1000 PD. Dabei analysierten Newland et al. neben Patienten der Pädiatrie und Neonatologie auch Patienten der Intensivstation und Hämato-Onkologie, was die deutlich unterschiedlichen Absolutwerte erklären würde. Kreitmeyr et al. untersuchten ausschließlich pädiatrische Patienten und sind in den gemessenen DoT/1000 PD eher mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Analog dazu konnte in beiden Studien eine signifikante Abnahme der LoT beobachtet werden. Auch im Cochrane-Review von Davey et al. wurde ein durchschnittlicher Rückgang von 1,95 Tagen in der absoluten Therapielänge beobachtet, die der hier

verwendeten Zielgröße LoT entspricht (Davey et al. 2017). Die festgelegten Therapielängen der verordneten Antibiotika wurden in der vorliegenden Studie nicht auf ihre Richtigkeit überprüft, es lassen sich diesbezüglich also nur spekulative Aussagen treffen. Möglicherweise veränderten sich die insgesamten DoT und die LoT nicht signifikant, weil die verordneten Therapien schon vor den Interventionen ausreichend in gewählter Therapielänge begrenzt waren oder das implementierte ABS-Programm eben diesen Effekt nicht bewirken konnte. Zu ähnlichen Schlüssen kamen Metz et al. in ihrer Studie, in der die insgesamten DoT nach der Intervention ebenso keine Veränderung zeigten (Metz et al. 2019).

Darüber hinaus soll angemerkt werden, dass es über die Festlegung der Therapielängen von Antibiotika oftmals keinen wissenschaftlichen Konsens zu geben scheint. Zum Beispiel sind bei der häufig gestellten Diagnose Pneumonie im Alter von 2 bis 59 Monaten Kurzzeittherapien zu wenig oder nur durch unzureichende Studiendesigns untersucht (Haider et al. 2008; Lassi et al. 2017). Die Empfehlungen zu Therapielängen bei Neugeboreneninfektion scheinen hauptsächlich auf Expertenmeinungen zu basieren (Zemlin et al. 2019). Durch bessere wissenschaftliche Untersuchungen dieser Fragen wäre eventuell enormes Potential zur Antibiotikaeinsparung möglich.

Bei den DoT einzelner Substanzen konnten einige signifikante Veränderungen festgestellt werden. So reduzierten sich der Einsatz aller Cephalosporine signifikant von 120,6 auf 89,2 DoT/1000 PD. Im Gegenzug wurde wie vermutet ein signifikanter Anstieg bei Penicillin G & V von 1,6 auf 7,7 DoT/1000 PD sowie bei Aminopenicillinen +  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren von 24,1 auf 33,8 DoT/1000 PD beobachtet. Somit konnte eine Reduktion von Cephalosporinen gemäß der Zielsetzung des ABS-Programms erreicht werden. Für die beobachteten Veränderungen kommen verschiedene Erklärungen in Frage. Zum einen wurden in den erstellten Leitlinien Cephalosporine zum Teil durch andere Antibiotika ersetzt, wie z.B. für die in der Studienpopulation am häufigsten gestellten Diagnose Early-Onset Sepsis bei Neugeborenen, bei der nach Leitlinienvorgabe der Präinterventionsphase noch Cefotaxim vorgesehen war. Hierdurch wäre auch der signifikante Anstieg der Aminoglykoside von 3,1 auf 18,6 DoT/1000 PD zu erklären. Zum anderen könnte die durch das ABS-Programm verbesserte Leitlinienadhärenz sowieso nicht vorgesehene Therapien mit Cephalosporinen reduziert haben. So stieg möglicherweise auf Grund dieser Tatsache die für Tonsillitis vorgesehene

Verschreibung der Antibiotika Penicillin G & V. Therapien der Fälle mit dieser Diagnose wurden jedoch auf Grund der niedrigen Absolutzahlen nicht näher in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Andere Studien untersuchten die Implementierung einer Leitlinie zu Pneumonie bei Kindern und konnten ebenfalls eine Reduzierung von Breitspektrumantibiotika zu Gunsten von Penicillinen erreichen (Newman et al. 2012; Smith et al. 2012). Kreitmeyr et al. untersuchten ähnlich wie in der vorliegenden Studie die Veränderung aller Antibiotika nach Implementierung eines ABS-Programms und konnten eine noch deutlichere Reduktion der Cephalosporine von 161 DoT/1000 PD auf 103,9 DoT/1000 PD zu Gunsten eines Anstiegs der Penicilline beobachten (Kreitmeyr et al. 2017). Metz et al. beobachteten in ihrer Studie vergleichbare Resultate bezüglich Reduktion von Cephalosporine und Anstieg von Penicillinen (Metz et al. 2019).

Die Anzahl verordneter Antibiotika blieb mit einem Median von 2 von Prä- auf Postinterventionsphase unverändert. Metz et al. konnten ebenfalls keine Veränderung dieser Zielgröße in ihrem ABS-Programm beobachten (Metz et al. 2019). Die Leitlinienvorgaben der DGPI weichen in Anzahl der empfohlenen Antibiotika für die untersuchten Diagnosen nicht wesentlich von den SOPs des ABS-Programms ab. Somit wäre auch hier wahrscheinlich, dass schon die Verordnungen der Präinterventionsphase bezüglich der Anzahl gegebener Antibiotika die Empfehlungen der DGPI nicht wesentlich überschritten haben.

#### 5.2.4 Trimethoprimresistenzen

Das Antibiotikum Trimethoprim dient als gängige Therapieoption zur Langzeitprophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen oder vesikoureteralem Reflux (VUR) bei Kindern. Im Sinne einer Vermeidung von Resistenzentwicklung ist Trimethoprim bei gleichem Effekt Cephalosporinen der 2. Generation als Prophylaxe vorzuziehen (Antachopoulos et al. 2016). In der Kinderklinik München Schwabing wird Trimethoprim zu oben beschriebenem Zweck eingesetzt. Im Sinne eines rationalen Umgangs mit Antibiotika stellt sich die Frage wie oft Erreger bei Harnwegsinfektionen überhaupt sensibel bzw. resistent gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim sind, also

inwiefern eine effektive Prophylaxe von Harnwegsinfektionen bei Kindern mit Trimethoprim überhaupt wirksam sein kann.

In unserem Kollektiv waren 11 (26%) der nachgewiesenen Erreger resistent gegenüber dem Antibiotikum Trimethoprim. 7 (23%) der in 31 Fällen nachgewiesenen *E. coli* Bakterien waren resistent gegenüber dem Antibiotikum.

Hummers-Pradier et al. beobachteten in einer 2005 veröffentlichten Studie eine Resistenzrate von 29,3% bei *E. coli* Bakterien gegenüber Trimethoprim bei erwachsenen Frauen mit Zystitis (Hummers-Pradier et al. 2005). Die ARESC-Studie stellte in Deutschland für *E. coli* eine Resistenzrate von 25,9% gegenüber Trimethoprim sowie eine Resistenzrate von 26% für das gesamte Keimspektrum gegenüber dem Antibiotikum fest (Naber et al. 2008). Somit liegen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resistenzraten für *E. coli* als auch für das gesamte Keimspektrum bei Kindern mit Zystitis und Pyelonephritis im vergleichbaren Bereich zu den Ergebnissen der zuvor erläuterten Studien bei Erwachsenen. Eine Prophylaxe mit Trimethoprim wäre demnach bei jedem vierten Patienten ineffektiv. Es wurde nicht erhoben, ob die für die Ermittlung der Trimethoprimresistenzen dokumentierten Patienten bereits vor stationärem Aufenthalt eine antibiotische Prophylaxe mit Trimethoprim erhielten oder nicht. Im Falle einer bereits durchgeführten antibiotischen Prophylaxe würde es sich bei erneuter Pyelonephritis oder Zystitis um eine Durchbruchinfektion handeln, der verantwortliche Erreger wäre also sehr wahrscheinlich resistent gegenüber dem Antibiotikum. Dieser Umstand könnte in unserer Untersuchung ein falsch hohes Aufkommen an Resistenzen gegenüber Trimethoprim bewirken und somit das Ergebnis verfälschen. Um die lokale Resistenzlage abzuschätzen und die Rationale einer antibiotischen Prophylaxe mit Trimethoprim zu prüfen sind weitere Studien erforderlich. Sollte sich der prozentuale Anteil der Trimethoprimresistenzen bestätigen, wäre die Erwägung einer alternativen Antibiotikaprophylaxe, wie z.B. Nitrofurantoin, sinnvoll.

#### 5.2.5 Gegenüberstellung mit dem ABS-Programm in der Kinderklinik München Harlaching

Im Juli 2017 wurde in der Kinderklinik München Harlaching, eine Kinderklinik der Sekundärversorgung, die administrativ zur Kinderklinik München Schwabing gehört und

ebenfalls Teil der Städtisches Klinikum München GmbH ist, ein weitgehend identisches ABS-Programm unter derselben Leitung (Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber und Prof. Dr. med. Uta Behrends) implementiert und durch Jakob Metz in einer separaten Promotion evaluiert. Wie in der vorliegenden Arbeit wurden eine Infektiologische Visite sowie SOPs, die in Form einer Pocket Card zusammengefasst wurden, als Interventionen durchgeführt. Dabei wurden dieselben SOPs und Pocket Cards für beide ABS-Programme verwendet, es handelte sich somit um identische Dokumente. Alle gemeinsam verwendeten Zielgrößen sind in *Tabelle 16* gegenübergestellt. Einzelne Ergebnisse von Metz et al. sind bereits in vorhergehenden Kapiteln diskutiert worden und sollen im Folgenden nochmals zusammengefasst werden (Metz et al. 2019).

In Zusammenschau der Ergebnisse lassen sich bis auf Ausnahmen ähnliche Veränderungen der Zielgrößen in beiden Arbeiten beobachten. So verbesserte sich bei Metz et al. die Leitlinienadhärenz signifikant von 33% auf 63% gegenüber 54% auf 75% in der vorliegenden Arbeit am Klinikum Schwabing. Ebenso verringerten sich in beiden Arbeiten die insgesamten DoT der Cephalosporine. Darüber hinaus konnten Metz et al. eine signifikante Reduzierung der Cephalosporine der 2. Generation zeigen, welche in der vorliegenden Studie nicht beobachtet wurde. Die DoT der Aminopenicilline +  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor waren in beiden Arbeiten signifikant gesteigert. In keiner der beiden Arbeiten zeigte sich eine signifikante Veränderung von LoT, Anzahl verschriebener Antibiotika oder Krankenhaustagen.

Auffällig waren die stark divergierenden DoT/1000 PD der jeweiligen Antibiotika. So kamen beispielsweise auf 306,7 DoT/1000 PD für alle Cephalosporine im Klinikum Harlaching in der Präinterventionsphase nur 120,6 DoT/1000 PD im Klinikum Schwabing. Diese Beobachtung ist neben einem vielleicht tatsächlich höheren Cephalosporingebrauch in Harlaching vermutlich auch durch Miteinbeziehen ambulanter DoT in der Studie von Metz et al. mitbedingt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein einheitlich konzipiertes ABS-Programm an zwei Münchner Kinderkliniken unterschiedlicher Versorgungsstufe zu einem vergleichbaren Ergebnis geführt hat. Der gemessene Effekt des ABS-Programms an der Kinderklinik München Schwabing ist somit reproduzierbar und wird dadurch in seiner Aussagekraft bestärkt.

Tabelle 16: *Gegenüberstellung ABS-Programme – Vergleich der Programme in den Kinderkliniken München Schwabing und München Harlaching anhand übereinstimmender Zielgrößen*

	ABS-Programm München Schwabing		ABS-Programm München Harlaching (Metz et al. 2019)	
	Präinterventions -phase	Postinterventions -phase	Präinterventions -phase	Postinterventions -phase
Leitlinienadhärenz	<b>54%*</b>	<b>75%*</b>	<b>33%*</b>	<b>63%*</b>
DoT/1000 PD				
<i>Cephalosporine total</i>	<b>120,6*</b>	<b>89,2*</b>	<b>306,7*</b>	<b>181,1*</b>
<i>Cephalosporine der 1. Generation</i>	0,2	0	4,3	0,0
<i>Cephalosporine der 2. Generation</i>	45,9	34,2	<b>248,6*</b>	<b>95,8*</b>
<i>Cephalosporine der 3. Generation</i>	74,5	54,3	53,8	85,4
<i>Aminopenicilline</i>	78,6	74,3	53	54,4
<i>Aminopenicilline + Enzyminhibitor</i>	<b>24,1*</b>	<b>33,8*</b>	<b>40,5*</b>	<b>142,8*</b>
<i>Penicilline</i>	<b>1,6*</b>	<b>7,7*</b>	17,1	25,0
<i>Piperacillin + Enzyminhibitor</i>	6,9	10,3	61,6	65,6
<i>Makrolide</i>	24,5	15,5	45,6	33,5
<i>Lincosamide</i>	11,6	6,8	34,7	32,8
<i>Aminoglykoside</i>	<b>3,1*</b>	<b>18,6*</b>	5,8	20,1
<i>Glykopeptide</i>	4,3	5,3	0,8	4,1
<i>Fluorchinolone</i>	0,6	2,2	4,7	0,0
<i>Carbapeneme</i>	10,8	9,7	1,9	4,8
<i>Nitroimidazol Derivate</i>	4,3	1,7	11,3	3,0
<i>Tetracycline</i>	1,2	1,3	10,9	6,3
LoT, Mittelwert)	5,65	5,38	7,3	8,0
Krankenhaustage, Mittelwert	8,35	6,87	4,6	5,5
Anzahl verschriebener Antibiotika, Mittelwert	1,76	1,89	1,7	1,9

\*Signifikante Veränderung

### 5.3 Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte belegt werden, dass mit einem ABS-Programm in einer tertiären Versorgungseinrichtung in der Pädiatrie die Leitlinienadhärenz verbessert und die Verschreibung von Breitspektrumantibiotika reduziert und auf penicillinbasierte Antibiotika umgelenkt werden kann.

Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche der eingesetzten Interventionen wieviel zum Erfolg des Programms beigetragen haben. Mehr Studien mit einzelnen Interventionen oder verschiedenen Kombinationen an Interventionen müssen durchgeführt und untersucht werden, um Rückschlüsse über diese Frage treffen zu können. Des Weiteren sollten zukünftige Studien zu ABS-Programmen wenn möglich auf robustere Studiendesigns, wie z.B. ITS-Studien oder randomisiert kontrollierte Studien, die dem hier verwendeten Studiendesign der nicht kontrollierten Interventionsstudie überlegen sind, zurückgreifen. Für mehr statistische Power könnten ABS-Programme zentrenübergreifend implementiert werden und somit größere Studienpopulationen für Untersuchungen rekrutiert werden. Über die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Zielgrößen hinaus sollten noch Ärztezufriedenheit, Kosten, potenzielle Risiken und vor allem Resistenzentwicklung im Rahmen von ABS-Programmen untersucht werden. Für letzteren Punkt wären längere Untersuchungszeiträume und größere Studienpopulationen notwendig, die womöglich durch direkte elektronische Erfassung von Antibiotikaverordnungen und mikrobiologischen Befunden vereinfacht bewerkstelligt werden könnten.

Zur besseren Abschätzung der lokalen Resistenzrate gegenüber dem als Chemoprophylaxe bei VUR eingesetztem Antibiotikum Trimethoprim sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

## 6 Zusammenfassung

Der ungerichtete Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin ist eine treibende Kraft hinter der Entstehung und weltweit zunehmenden Verbreitung von Antibiotikaresistenzen. Infektionen mit resistenten Erregern bedeuten ein schlechteres klinisches Outcome für betroffene Patienten und verursachen immense zusätzliche Kosten. Parallel dazu stagniert die Entwicklung neuer Antibiotika, viele Pharmaunternehmen steigen aus dem mittlerweile unrentablen Geschäft aus. Als Reaktion auf öffentliche Bemühungen der WHO und der Europäischen Union veröffentlichte die DGI eine Leitlinie zur Erstellung von ABS-Programmen. Diese Programme sollen über Optimierung der klinischen Verschreibungspraxis einen Beitrag zur Resistenzbekämpfung leisten und darüber hinaus Therapieoutcomes verbessern, Kosten reduzieren sowie eine höhere Patientensicherheit gewährleisten. ABS-Programme sind in der Pädiatrie bisher ungenügend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sollte das ABS-Programm der Kinderklinik München Schwabing in einer nicht-kontrollierten Interventionsstudie evaluiert werden.

Dazu wurden Daten von Patienten mit Antibiotikatherapien aus zwei jeweils 4-monatigen Zeiträumen der Jahre 2016 und 2017 erhoben. Zwischen den beiden Erhebungen wurde das ABS-Programm mit einer Informationsveranstaltung, einer wöchentlichen infektiologischen Visite und der Erstellung von SOPs, zusammengefasst auf Pocket Cards, als Interventionen etabliert. Die Hauptzielgröße der Studie war die Veränderung der Leitlinienadhärenz der verordneten Antibiotikatherapien bei den Diagnosen Pneumonie, Pyelonephritis und Neugeboreneninfektion. Nebenzielgrößen waren Antibiotikaeinsatz anhand von DoT und LoT, Homogenität der Studienpopulation, gestellte Diagnosen und Trimethoprimresistenzen nachgewiesener Erreger bei den Diagnosen Zystitis und Pyelonephritis. Die nominalskalierten Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede getestet, die kontinuierlichen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test.

Zwei Fallkollektive der Prä- und Postinterventionsphase von 175 und 194 Fällen wurden in dieser Arbeit gegenübergestellt. Es konnte eine signifikante Steigerung der Hauptzielgröße Leitlinienadhärenz aller geprüften Fälle von 54% auf 75% ( $p=0,003$ ) erreicht werden. Unter den untersuchten Therapien stieg die Leitlinienadhärenz

signifikant bei den Diagnosen Neugeboreneninfektion ( $p=0,023$ ) und Pyelonephritis ( $p=0,043$ ). Bei der Diagnose Pneumonie konnte hingegen kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte ein signifikanter Rückgang der Gruppe der Cephalosporine von 120,6 auf 89,2 DoT/1000PD ( $p=0,006$ ) beobachtet werden. Die DoT der Substanzen Benzylpenicillin & Phenoxymethylpenicillin erhöhten sich signifikant von 1,6 auf 7,7 DoT/1000 PD ( $p=0,0018$ ), ebenso zeigten Ampicillin & Amoxicillin +  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor eine signifikante Zunahme von 24,1 auf 33,8 DoT/1000 PD ( $p=0,043$ ). Die Nebenzielgröße LoT, DoT gesamt und Anzahl verordneter Antibiotika blieben ohne signifikante Veränderung. 24 % der nachgewiesenen Erreger bei der Diagnose Harnwegsinfektion waren gegen das Antibiotikum Trimethoprim resistent. In der vorliegenden Studie konnte belegt werden, dass mit einem ABS-Programm in einer tertiären Versorgungseinrichtung in der Pädiatrie die Leitlinienadhärenz verbessert und die Verschreibung von Breitspektrumantibiotika reduziert und auf penicillinbasierte Antibiotika umgelenkt werden kann. Zukünftige Arbeiten zu ABS-Programmen sollten sich in längeren Untersuchungszeiträumen mit größeren Studienpopulationen unter anderem der Analyse von Ärztezufriedenheit, Kosten, potenziellen Risiken und vor allem Resistenzentwicklung im Rahmen von ABS-Programmen widmen.

<h2 style="text-align: center;">Antibiotika in Pädiatrie und Neonatologie</h2>	
<b>Beachte vor jeder Antibiotikaverordnung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Karte kann nur Angaben für den Regelfall machen, immer ist der Einzelfall zu beachten!</li> <li>• Optimale Erregerdiagnostik vor Erstgabe</li> <li>• Therapiedauer festlegen und dokumentieren</li> <li>• Tägliche Evaluation von Indikation/Spezififizierung/Deeskalation</li> </ul>	
<b>Akute Otitis media</b> <p>Spontanheilung in 80%! AB bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;6 Mo.</li> <li>• &lt;24 Mo. + Akuter Beginn + Erguss</li> <li>• Starke Otalgie + Fieber &gt;39° &gt;24h</li> <li>• Risikofaktoren(Cochleaimplantat, Immunsuppression, usw.)</li> </ul>	
<b>Tonsillitis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AB bei 4/5 (Mclsaac): exsudative T.; Fieber; Lymphadenopathie; kein Husten, 3-14 Jahre</li> <li>• ≥ 3/5 Kultur und ggf. AB</li> </ul>	
<b>Weichteil-/ Knocheninfektion</b> Phlegmone/ Lymphangitis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin/Clavulansäure* p.o. 80mg/kg/d in 2ED, ggf. Ampicillin/Sulbactam* i.v. 100-150mg/kg/d in 3ED</li> <li>• Ampicillin/Sulbactam* i.v. 150mg/kg/d in 3ED, ggf. + Clindamycin i.v. 40mg/kg/d in 3ED</li> </ul>	
<b>Osteomyelitis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg/kg/d in 3ED</li> </ul>	
<b>Peritonitis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg/kg/d in 3ED</li> <li>• Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg/kg/d in 3ED</li> </ul>	
<b>Sepsis (außer early onset Sepsis)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicillin i.v. 150mg/kg/d in 3ED + Gentamycin** i.v. 5mg/kg/d in 1ED</li> </ul>	
<b>V.a. early onset Sepsis bei Reifgeborenen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicillin i.v. 150mg/kg/d in 3ED</li> </ul>	



Stand: 08/2017 - Erstellt Metz/Rieber/Behrends, Freigegeben: Burdach/Krüger

<h2 style="text-align: center;">Antibiotika in Pädiatrie und Neonatologie</h2>	
<b>Pneumonie</b>	
<b>Neugeborene:</b> pCAP >28Tage – 3 Monate	s. LL-Neugeboreneninfektion Cefuroxim i.v.100mg/kg/d in 3ED für 7 Tage
Nicht schwere pCAP	Amoxicillin p.o. 80mg/kg/d in 3 ED in 3ED für 5 Tage
Schwere pCAP oder	Ampicillin/Sulbactam* i.v. 150mg/kg/d in 3ED für min. 7 Tage
V.a. atypische Erreger	+ Clarithromycin p.o. 15mg/kg/d in 2ED für 10-14 Tage
Nosokomiale Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam* i.v. 300mg*/kg/d in 3 ED für 7 Tage
<b>Harnwegsinfektionen</b>	
Pyelonephritis <12 Monate oder komplizierte Pyelonephritis	Ampicillin i.v. 150mg/kg/d in 3ED + Cefazolidim i.v.100mg/kg/d in 3ED
Einfache Pyelonephritis >12 Monate	Cefpodoxim p.o. 10mg/kg/d in 2ED (max. 400mg/d in 2ED), ggf. initial Cefotaxim i.v. 100mg/kg/d in 3ED
Chemoprophylaxe	Trimethoprim p.o. 1,5mg/kg/d in 1ED (Resistenzen beachten!)
Zystitis	Trimethoprim 6mg/kg/d in 2 ED
<b>ZNS</b>	
Eitrige Meningitis (> 3 Monate)	Cefotaxim i.v. 200mg/kg/d in 3ED
Meningoenzephalitis	Bereits bei Verdacht: Aciclovir i.v. 45mg/kg/d (Neonatologie: 60mg/kg/d) in 3ED + ggf. Cefotaxim i.v. 200mg/kg/d in 3ED; bzgl. atypische Erreger siehe LL Meningitis / Enzephalitis
*Dosierung bezieht sich stets auf den erstgenannten Wirkstoff **8-12h Spiegel nach 2. Gabe (Ziel <2mg/l) Alle Leitlinien auf Laufwerk R: R/KS/Kinkli/Stationen/Kinderinfektiologie	



Stand: 08/2017 - Erstellt Metz/Rieber/Behrends, Freigegeben: Burdach/Krüger

## 8 Literaturverzeichnis

Abraham, E. P.; Chain, E. (1940): An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. In: *Nature* 146 (3713), 837. DOI: 10.1038/146837a0.

Alanis, Alfonso J. (2005): Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? In: *Archives of medical research* 36 (6), S. 697–705. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.06.009.

Ambroggio, Lilliam; Thomson, Joanna; Murtagh Kurowski, Eileen; Courter, Joshua; Statile, Angela; Graham, Camille et al. (2013): Quality improvement methods increase appropriate antibiotic prescribing for childhood pneumonia. In: *Pediatrics* 131 (5), e1623-31. DOI: 10.1542/peds.2012-2635.

AMR Industry Alliance (2016): AMR Industry Declaration. Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance. Online verfügbar unter <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2017/12/AMR-Industry-Declaration.pdf>, zuletzt geprüft am 02.09.2020.

Andersen, Niels Frost; Møller, Jens; Peterslund, Niels Anker (2005): Piperacillin-resistant *Escherichia coli* bacteraemia: relation to empiric therapy and clinical outcome. In: *Scandinavian journal of infectious diseases* 37 (2), S. 90–95. DOI: 10.1080/00365540510027219.

Andersson, Dan I.; Hughes, Diarmaid (2017): Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria. In: *Microbiology spectrum* 5 (4), S. 1–17. DOI: 10.1128/microbiolspec.MTBP-0013-2016.

Antachopoulos, Charalampos; Ioannidou, Maria; Tratselas, Athanasios; Iosifidis, Elias; Katragkou, Aspasia; Kadiltzoglou, Paschalis et al. (2016): Comparison of cotrimoxazole vs. second-generation cephalosporins for prevention of urinary tract infections in children. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (12), S. 2271–2276. DOI: 10.1007/s00467-016-3476-4.

Arthur, M.; Courvalin, P. (1993): Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37 (8), S. 1563–1571. DOI: 10.1128/AAC.37.8.1563.

Asklepios Kliniken Hamburg (2015): Studie: "Patientensicherheit - worauf es Patienten ankommt". Online verfügbar unter <https://www.asklepios.com/presse/presse-mitteilungen/konzernmeldungen/studie-patientensicherheit-worauf-es-patienten-ankommt~ref=eb4b30af-4bd6-4365-9b67-31baebfb4962~>, zuletzt aktualisiert am 15.09.2015, zuletzt geprüft am 08.09.2020.

Baars, C.; Lambrecht, O. (2018): Novartis stoppt Antibiotika-Entwicklung. Kampf gegen resistente Keime. Tagesschau. Online verfügbar unter <https://www.tagesschau.de/wirtschaft/novartis-antibiotika-forschung-101.html>, zuletzt aktualisiert am 13.07.2018, zuletzt geprüft am 05.09.2018.

Bartlett, John G.; Gilbert, David N.; Spellberg, Brad (2013): Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (10), S. 1445–1450. DOI: 10.1093/cid/cit070.

- Ben-David, D.; Kordevani, R.; Keller, N.; Tal, I.; Marzel, A.; Gal-Mor, O. et al. (2012): Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 (1), S. 54–60. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x.
- Bergman, Miika; Nyberg, Solja T.; Huovinen, Pentti; Paakkari, Pirkko; Hakanen, Antti J. (2009): Association between antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli*. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (3), S. 912–917. DOI: 10.1128/AAC.00856-08.
- Bolon, Maureen K.; Arnold, Alana D.; Feldman, Henry A.; Rehkopf, David H.; Strong, Emily F.; Goldmann, Donald A.; Wright, Sharon B. (2005): Evaluating vancomycin use at a pediatric hospital: new approaches and insights. In: *Infection control and hospital epidemiology* 26 (1), S. 47–55. DOI: 10.1086/502486.
- Bonner, Aleta B.; Monroe, Kathy W.; Talley, Lynya I.; Klasner, Ann E.; Kimberlin, David W. (2003): Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. In: *Pediatrics* 112 (2), S. 363–367. DOI: 10.1542/peds.112.2.363.
- Borde JP; Kern WV; Hug M; et al (2015): Implementation of an intensified antibiotic stewardship programme targeting third-generation cephalosporin and fluoroquinolone use in an emergency medicine department. In: *Emergency Medicine Journal* 32, S. 509–515. DOI: 10.1136/emered-2014-204067.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2016): Gernap 2015. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 1. Aufl. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.
- Bundesärztekammer (Hg.) (2016): Curriculum „Antibiotic Stewardship (ABS)“. Rationale Antiinfektivastrategien im Krankenhaus. Online verfügbar unter [https://dgpi.de/wp-content/uploads/2016/02/ABS-Curriculum\\_BAEK\\_16Feb2016.pdf](https://dgpi.de/wp-content/uploads/2016/02/ABS-Curriculum_BAEK_16Feb2016.pdf), zuletzt geprüft am 08.09.2020.
- Bundesministerium für Gesundheit; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015): DART 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Online verfügbar unter [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/D/DART\\_2020/BMG\\_DART\\_2020\\_Bericht\\_dt.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf), zuletzt geprüft am 02.09.2020.
- Cabin, Robert J.; Mitchell, Randall J. (2000): To Bonferroni or Not to Bonferroni: When and How Are the Questions. In: *Bulletin of the Ecological Society of America* 81 (3), S. 246–248. DOI: 10.2307/20168454.
- Calil, Roseli; Marba, Sérgio Tadeu Martins, MD; von Nowakowski, Angela, MD; Tresoldi, Antonia Teresinha, MD (2001): Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. In: *American Journal of Infection Control* 29 (3), S. 133–138. DOI: 10.1067/mic.2001.114223.
- Carbonne, Anne (2002): Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBLE) in Northern

France: a five-year multicentre incidence study. In: *Journal of Hospital Infection* 52 (2), S. 107–113. DOI: 10.1053/jhin.2002.1286.

Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) (2017): What study designs can be considered for inclusion in an EPOC review and what should they be called? EPOC Resources for review authors. Online verfügbar unter [epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors](http://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors), zuletzt geprüft am 14.07.2020.

Cooper, Matthew A.; Shlaes, David (2011): Fix the antibiotics pipeline. In: *Nature* 472 (7341), S. 32. DOI: 10.1038/472032a.

Dancer, S. J. (2001): The problem with cephalosporins. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 48 (8), S. 463–467. DOI: 10.1093/jac/48.4.463.

Davey, Peter; Marwick, Charis A.; Scott, Claire L.; Charani, Esmita; McNeil, Kirsty; Brown, Erwin et al. (2017): Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2, CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

D'Costa, Vanessa M.; King, Christine E.; Kalan, Lindsay; Morar, Mariya; Sung, Wilson W. L.; Schwarz, Carsten et al. (2011): Antibiotic resistance is ancient. In: *Nature* 477 (7365), S. 457–461. DOI: 10.1038/nature10388.

Dellit, T. H.; Owens, R. C.; McGowan, J. E., JR (2007): Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. In: *Clinical Infectious Diseases* 44 (2), S. 159–177. DOI: 10.1086/510393.

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (Hg.) (2013): DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Unter Mitarbeit von Johannes Forster, Ralf Bialek und Michael Borte. 6. Aufl.: Georg Thieme Verlag.

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2016): Pädiatrie-spezifisches Fortbildungsangebot im Bereich Antibiotic Stewardship (ABS). Online verfügbar unter [https://dgpi.de/paediatric-spezifisches-fortbildungsangebot-im-bereich-abs/#\\_ftn1](https://dgpi.de/paediatric-spezifisches-fortbildungsangebot-im-bereich-abs/#_ftn1), zuletzt geprüft am 08.09.2020.

Di Pentima, M. Cecilia; Chan, Shannon (2010): Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. In: *The Pediatric infectious disease journal* 29 (8), S. 707–711. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181d683f8.

eis/dpa (2011): WHO mahnt sorgfältigen Umgang mit Antibiotika an. *ÄrzteZeitung*. Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/648678/who-mahnt-sorgfaeltigen-umgang-antibiotika-an.html>, zuletzt aktualisiert am 08.04.2011, zuletzt geprüft am 05.09.2018.

European Centre for Disease Prevention and Control (2017): Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. EARS-Net surveillance data November 2017. Stockholm. Online verfügbar unter <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EAAD%20EARS-Net%20summary.pdf>, zuletzt geprüft am 11.09.2018.

European Centre for Disease Prevention and Control; European Medicines Agency (2009): The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm. Online verfügbar unter

[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf), zuletzt geprüft am 11.09.2018.

European Commission; Directorate-General for Health and Food Safety (2011): Communication from the Commission to the European parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brüssel. Online verfügbar unter

[http://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/communication_amr_2011_748_en.pdf), zuletzt geprüft am 11.09.2018.

Fiore, A. E.; Moroney, J. F.; Farley, M. M.; Harrison, L. H.; Patterson, J. E.; Jorgensen, J. H. et al. (2000): Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 30 (1), S. 71–77. DOI: 10.1086/313606.

Fleming, Alexander (1929): On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. In: *British journal of experimental pathology* 10 (3), S. 226–236.

Gerber, Jeffrey S.; Newland, Jason G.; Coffin, Susan E.; Hall, Matt; Thurm, Cary; Prasad, Priya A. et al. (2010): Variability in antibiotic use at children's hospitals. In: *Pediatrics* 126 (6), S. 1067–1073. DOI: 10.1542/peds.2010-1275.

Glaeske, Gerd; Hoffmann, Falk; Koller, Daniela; Tholen, Kathrin; Windt, Roland (2012): Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Bertelsmann Stiftung. Online verfügbar unter <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/publikationen/publikation/did/faktencheck-gesundheit-antibiotika/>, zuletzt geprüft am 31.08.2020.

Haider, Batool A.; Saeed, Muhammad Ammad; Bhutta, Zulfiqar A. (2008): Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.

Hardy, Ann M. (1991): Incidence and Impact of Selected Infectious Diseases in Childhood. 10. Aufl. Center for Health Statistics (Vital and Health Statistics, 180). Online verfügbar unter <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6144>, zuletzt geprüft am 31.08.2020.

Hawker, Jeremy I.; Smith, Sue; Smith, Gillian E.; Morbey, Roger; Johnson, Alan P.; Fleming, Douglas M. et al. (2014): Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (12), S. 3423–3430. DOI: 10.1093/jac/dku291.

Hecker MT; Aron DC, Patel N. P.; Lehmann MK; Donskey CJ (2003): Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. In: *Arch Intern Med* 163 (8), S. 972–978. DOI: 10.1001/archinte.163.8.972.

- Hersh, Adam L.; Beekmann, Susan E.; Polgreen, Philip M.; Zaoutis, Theoklis E.; Newland, Jason G. (2009): Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. In: *Infection control and hospital epidemiology* 30 (12), S. 1211–1217. DOI: 10.1086/648088.
- Horn, D. L.; Zabriskie, J. B.; Austrian, R.; Cleary, P. P.; Ferretti, J. J.; Fischetti, V. A. et al. (1998): Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 26 (6), S. 1341–1345. DOI: 10.1086/516375.
- Hübner, Johannes; Adam, Rüdiger; Bielicki Julia; Brinkmann, Folke; Dedy, Jutta; Gille, Christian et al. (2018): S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin". Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). AWMF online. Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-015l\\_S2k\\_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-015l_S2k_Antibiotic-Stewardship-ABS-Konzeption-Umsetzung-stationaere-Kinder-Jugendmedizin_2019-06.pdf), zuletzt aktualisiert am 01.12.2018, zuletzt geprüft am 08.09.2020.
- Hummers-Pradier, E.; Koch, M.; Am Ohse; Heizmann, W. R.; Kochen, M. M. (2005): Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. In: *Scandinavian journal of infectious diseases* 37 (4), S. 256–261.
- Ibrahim, Omar M.; Polk, Ron E. (2012): Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. In: *Expert review of anti-infective therapy* 10 (4), S. 445–457. DOI: 10.1586/eri.12.18.
- irb/Reuters (2017): Pharmaindustrie vernachlässigt Antibiotika-Entwicklung. Spiegel Online. Online verfügbar unter <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/neue-antibiotika-pharmaindustrie-vernachlaessigt-forschung-a-1131480.html>, zuletzt aktualisiert am 24.01.2017, zuletzt geprüft am 05.09.2018.
- James H. Jorgensen (1992): update on mechanisms and prevalence of antimicrobial resistance in haemophilus influenzae. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 14 (5), S. 1119–1123. DOI: 10.1093/clinids/14.5.1119.
- Kaki, Reham; Elligsen, Marion; Walker, Sandra; Simor, Andrew; Palmay, Lesley; Daneman, Nick (2011): Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 (6), S. 1223–1230. DOI: 10.1093/jac/dkr137.
- Kostyanev, T.; Bonten, M. J. M.; O'Brien, S.; Steel, H.; Ross, S.; François, B. et al. (2016): The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 71 (2), S. 290–295. DOI: 10.1093/jac/dkv339.
- Kraker, M. E. A. de; Wolkewitz, M.; Davey, P. G.; Koller, W.; Berger, J.; Nagler, J. et al. (2011a): Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66 (2), S. 398–407. DOI: 10.1093/jac/dkq412.
- Kraker, Marlieke E. A. de; Davey, Peter G.; Grundmann, Hajo (2011b): Mortality and hospital stay associated with resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. In: *PLoS medicine* 8 (10), 1–8. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001104.

- Kraker, Marlieke E. A. de; Wolkewitz, Martin; Davey, Peter G.; Koller, Walter; Berger, Jutta; Nagler, Jan et al. (2011c): Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 (4), S. 1598–1605. DOI: 10.1128/AAC.01157-10.
- Kreitmeyr, Katharina; Both, Ulrich von; Pecar, Alenka; Borde, Johannes P.; Mikolajczyk, Rafael; Huebner, Johannes (2017): Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. In: *Infection* 45 (4), S. 493–504. DOI: 10.1007/s15010-017-1009-0.
- Kupferschmidt, Kai (2016): Resistance fighters. In: *Science (New York, N.Y.)* 352 (6287), S. 758–761. DOI: 10.1126/science.352.6287.758.
- Lassi, Zohra S.; Imdad, Aamer; Bhutta, Zulfiqar A. (2017): Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 10, CD008032. DOI: 10.1002/14651858.CD008032.pub3.
- Lautenbach, E.; Patel, J. B.; Bilker, W. B.; Edelstein, P. H.; Fishman, N. O. (2001): Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. In: *Clinical Infectious Diseases* 32 (8), S. 1162–1171. DOI: 10.1086/319757.
- Levy, E. R.; Swami, S.; Dubois, S. G.; Wendt, R.; Banerjee, R. (2012): Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. In: *Infection control and hospital epidemiology* 33 (4), S. 346–353. DOI: 10.1086/664761.
- Lipsitch, Marc (2001): The rise and fall of antimicrobial resistance. In: *Trends in Microbiology* 9 (9), S. 438–444. DOI: 10.1016/S0966-842X(01)02130-8.
- Metjian, Talene A.; Prasad, Priya A.; Kogon, Amy; Coffin, Susan E.; Zaoutis, Theoklis E. (2008): Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. In: *The Pediatric infectious disease journal* 27 (2), S. 106–111. DOI: 10.1097/INF.0b013e318158603a.
- Metz, Jakob; Oehler, Philipp; Burggraf, Manuela; Burdach, Stefan; Behrends, Uta; Rieber, Nikolaus (2019): Improvement of Guideline Adherence After the Implementation of an Antibiotic Stewardship Program in a Secondary Care Pediatric Hospital. In: *Frontiers in pediatrics* 7, S. 1–6. DOI: 10.3389/fped.2019.00478.
- Meybeck, Agnès; Ricard, Jean-Damien; Barnaud, Guilène; Eveillard, Mathieu; Chevrel, Guillaume; Mounier, Roman; Dreyfuss, Didier (2008): Incidence and impact on clinical outcome of infections with piperacillin/tazobactam resistant *Escherichia coli* in ICU: a retrospective study. In: *BMC infectious diseases* 8 (67), S. 1–7. DOI: 10.1186/1471-2334-8-67.
- Muller, Arno A.; Mauny, Frédéric; Maud, Bertin; Cornette, Christian; Lopez-Lozane José-Maria; Viel, Jean Francois et al. (2003): Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. In: *Clinical Infectious Diseases* 36 (8), S. 971–978. DOI: 10.1086/374221.

Mullett, C. J.; Evans, R. S.; Christenson, J. C.; Dean, J. M. (2001): Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. In: *Pediatrics* 108 (4), 1-7. DOI: 10.1542/peds.108.4.e75.

Naber, Kurt G.; Schito, Giancarlo; Botto, Henry; Palou, Juan; Mazzei, Teresita (2008): Surveillance study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. In: *European urology* 54 (5), S. 1164–1175. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.

Nakagawa, Shinichi (2004): A farewell to Bonferroni: the problems of low statistical power and publication bias. In: *Behavioral Ecology* 15 (6), S. 1044–1045. DOI: 10.1093/beheco/arh107.

Newland, Jason G.; Stach, Leslie M.; Lurgio, Stephen A. de; Hedican, Erin; Yu, Diana; Herigon, Joshua C. et al. (2012): Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. In: *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 1 (3), S. 179–186. DOI: 10.1093/jpids/pis054.

Newman, Ross E.; Hedican, Erin B.; Herigon, Joshua C.; Williams, David D.; Williams, Arthur R.; Newland, Jason G. (2012): Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. In: *Pediatrics* 129 (3), e597-604. DOI: 10.1542/peds.2011-1533.

Patel, Sameer J.; Larson, Elaine L.; Kubin, Christine J.; Saiman, Lisa (2007): A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. In: *The Pediatric infectious disease journal* 26 (6), S. 531–537. DOI: 10.1097/INF.0b013e3180593170.

Perneger, T. V. (1998): What's wrong with Bonferroni adjustments. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 316 (7139), S. 1236–1238. DOI: 10.1136/bmj.316.7139.1236.

Ralph Gonzales; Kitty K Corbett; Bonnie A Leeman-Castillo; Judith Glazner; Kathleen Erbacher; Carol A Darr et al. (2014): The “Minimizing Antibiotic Resistance in Colorado” Project: Impact of Patient Education in Improving Antibiotic Use in Private Office Practices. In: *HSR: Health Services Research* 40 (1), S. 101–115. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2005.00344.x.

Rammelkamp, C. H.; Maxon, T. (1942): Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin. In: *Experimental Biology and Medicine* 51 (3), S. 386–389. DOI: 10.3181/00379727-51-13986.

Rat der Europäischen Union (2001): Empfehlung des Rates vom 15. November 2001 zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin. Online verfügbar unter <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/17192e95-5dd1-4542-9bea-85a51f31b3af>, zuletzt geprüft am 01.09.2020.

Raymond, Josette; Nordmann, Patrice; Doit, Catherine; Vu Thien, Hoang; Guibert, Michèle; Ferroni, Agnès; Aujard, Yannick (2007): Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: a 5-year multicenter study. In: *Pediatrics* 119 (4), 798-803. DOI: 10.1542/peds.2006-1384.

Sáez-Llorens, X.; Castrejón de Wong, M M; Castaño, E.; Suman, O. de; Morös, D. de; Atencio, I. de (2000): Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. In: *The Pediatric infectious disease journal* 19 (3), S. 200–206. DOI: 10.1097/00006454-200003000-00005.

- Smith, Michael J.; Gerber, Jeffrey S.; Hersh, Adam L. (2015): Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. In: *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 4 (4), e127-135. DOI: 10.1093/jpids/piu141.
- Smith, Michael J.; Kong, Maiying; Cambon, Alex; Woods, Charles R. (2012): Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. In: *Pediatrics* 129 (5), e1326-33. DOI: 10.1542/peds.2011-2412.
- South, Michael; Royle, Jenny; Starr, Michael (2003): A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. In: *The Medical Journal of Australia* 178 (5), S. 207–209. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05163.x.
- Spellberg, B.; Powers, J. H.; Brass, E. P.; Miller, L. G.; Edwards, J. E. (2004): Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. In: *Clinical Infectious Diseases* 38 (9), S. 1279–1286. DOI: 10.1086/420937.
- Stach, Leslie M.; Hedican, Erin B.; Herigon, Joshua C.; Jackson, Mary Anne; Newland, Jason G. (2012): Clinicians' Attitudes Towards an Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. In: *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 1 (3), S. 190–197. DOI: 10.1093/jpids/pis045.
- Toltzis, P.; Yamashita, T.; Vilt, L.; Green, M.; Morrissey, A.; Spinner-Block, S.; Blumer, J. (1998): Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. In: *Critical care medicine* 26 (11), S. 1893–1899. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00035.
- Valcourt, Karl; Norozian, Faraz; Lee, Helen; Raszynski, Andre; Torbati, Dan; Totapally, Balagangadhar R. (2009): Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. In: *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 10 (4), S. 495–499. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181a3101e.
- vfa (2018): Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren. vfa. Online verfügbar unter <https://www.vfa.de/de/medizin-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html#comment10>, zuletzt aktualisiert am 17.08.2018, zuletzt geprüft am 05.09.2018.
- Weiss, K.; Simon, A. (2016): Antibiotic Stewardship und Infektionsprävention in deutschen Kinderkliniken: eine qualitative Untersuchung der Paed IC Studiengruppe. In: *Klinische Padiatrie* 228 (5), S. 257–262. DOI: 10.1055/s-0042-109710.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018): DDD. Definition and general considerations. Online verfügbar unter [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/), zuletzt aktualisiert am 07.02.2018, zuletzt geprüft am 22.07.2020.
- With, Katja de; Allenberger, Franz; Dr. Steffen Amann, Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Prof. Dr. Hans-Reinhard Brodt, Dr. Tim Eckmanns, Dr. Matthias Fellhauer, Prof. Dr. med. Heinrich K. Geiss, Dr. Oskar Janata, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prof. Dr. Sebastian Lemmen, Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Meyer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer (†), Mag. pharm. Dr. Ulrike Porsche, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Prof. Dr. Stefan Reuter, Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha, Priv.-Doz. Dr. Richard Strauß, Dr. Agnes Wechsler-Fördös, Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch,

Univ.-Prof. Dr. Winfried V. Kern (2013): S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. Hg. v. Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend). AWMF online. Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001l\\_S3\\_Antibiotika\\_Anwendung\\_im\\_Krankenhaus\\_2013-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf), zuletzt aktualisiert am 01.12.2013, zuletzt geprüft am 11.09.2018.

World Health Organization (2014): Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. Geneva. Online verfügbar unter [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1), zuletzt geprüft am 11.09.2018.

World Health Organization (2015): Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva. Online verfügbar unter <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>, zuletzt geprüft am 11.09.2018.

Zachariah, Philip; Newland, Jason G.; Gerber, Jeffrey S.; Saiman, Lisa; Goldman, Jennifer L.; Hersh, Adam L. (2016): Costs of Antimicrobial Stewardship Programs at US Children's Hospitals. In: *Infection control and hospital epidemiology* 37 (7), S. 852–854. DOI: 10.1017/ice.2016.62.

Zemlin, Michael; Berger, Angelika; Franz, Axel; Gille, Christian; Härterl, Christoph; Küster, Helmut et al. (2019): AWMF-Leitlinie: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Hg. v. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-008l\\_S2k\\_Bakterielle\\_Infektionen\\_Neugeborene\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2019-02.pdf), zuletzt aktualisiert am 04.09.2020.

## 9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Kinderklinik München Schwabing, Städtisches Klinikum München gGmbH und Technische Universität München, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber und PD Dr. med. Christian Gille durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber, Prof. Dr. med. Uta Behrends, Jakob Metz und Manuela Burggraf.

Die Datenerhebung der Präinterventionsphase und Bewertung der Zielgröße Leitlinienadhärenz der Präinterventionsphase erfolgte durch Manuela Burggraf in einer separaten Promotion unter Betreuung von Prof. Dr. med. Uta Behrends. Die Erstellung der SOPs und Pocket Cards erfolgten durch Prof. Dr. med. Nikolaus Rieber, Prof. Dr. med. Uta Behrends und Jakob Metz unter Freigabe der Chefärzte Prof. Dr. med. Stefan Burdach und Prof. Dr. med. Marcus Krüger. Die Datenerhebung der Postinterventionsphase, Bewertung der Leitlinienadhärenz der Postinterventionsphase und Vergleich mit der Präinterventionsphase wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Wissenschaftliche Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München durch mich.

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

München, den 26.01.2021

Philipp Oehler