

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektives Audit zum Einsatz von Meropenem in der pädiatrischen
Onkologie – Vergleich von Apothekenlieferdaten (IQVIA™) mit dem
tatsächlichen Verbrauch**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2021

vorgelegt von: Svenja Karin Ockfen

geb. am: 05.01.1996 in Saarburg

Aus der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, Kinderklinik, Universitätsklinikum
des Saarlandes, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. Norbert Graf)

Tag der Promotion: 14.12.2021

Dekan: Univ. – Prof. Dr. med Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med Arne Simon

Prof. Dr. med Veit Flockerzi

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Definitionen	6
1. Zusammenfassung/Abstract	9
1.1. Zusammenfassung	9
1.2. Abstract	11
2. Einleitung und Hintergrund	13
2.1. Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie	13
2.1.1. Antibiotische Behandlung von Fieber während der Granulozytopenie	14
2.1.2. Dauer der Antibiotikabehandlung bei Fieber ohne Fokus	15
2.1.3. Erregerspektrum bei mikrobiologisch definierten Infektionen	16
2.2. Gramnegative Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen	17
2.2.1. Einteilung von gramnegativen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen	17
2.2.2. Bedeutung von gramnegativen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen	19
2.3. Meropenem	20
2.3.1. Übersicht zu Meropenem	20
2.3.2. Grundüberlegungen zur Erfassung des Meropenem-Verbrauchs bei Kindern und Jugendlichen	21
2.4. Antibiotic Stewardship (ABS) in der Kinderonkologie	23
2.5. Grundüberlegungen zum durchgeführten Audit	25
3. Methoden	26
3.1. Patientenpopulation (Einschlusskriterien) und Beobachtungszeitraum	26
3.1.1. Erstellung der Patientenliste (alle in das Audit eingeschlossenen Patienten)	27
3.1.2. Identifikation der Fälle mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung	27
3.2. Zusammenstellung der Verbrauchsdaten für Meropenem	28
3.2.1. IQVIA™-Daten	28
3.2.2. Patienten-bezogene Verbrauchsdaten	29
3.3. Klinische Indikationen für eine Behandlung mit Meropenem	30
3.4. Case mix Index (CMI)	31
3.5. Statistische Auswertung	31
3.6. Ethische Aspekte und Datenschutz	32
4. Ergebnisse	34
4.1. Vergleich der Patientenpopulation (alle) mit den Patienten, die Meropenem erhalten haben	34

4.2. Klinische Verläufe (Indikation, Days of Therapy, Length of Therapy, Ansprechen und Ausgang) der Patienten mit mindestens einer Meropenemgabe	36
4.3. Meropenem-Verbrauch	42
4.3.1. IQVIA™-Daten (Apothekendaten)	42
4.3.2. Stationsdaten nach Patienten-bezogener Auswertung	44
4.3.3. Vergleich bzw. Korrelationen	46
4.3.4. Korrelation mit den CMI-Daten	47
4.4. Wichtigste Ergebnisse	49
5. Diskussion	51
5.1. Charakteristika der Patienten mit einer Meropenem-Therapie	51
5.1.1. Risikofaktoren für eine Behandlung mit Meropenem	51
5.1.2. Klinische Verläufe der Patientenpopulation mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung	53
5.1.3. Charakteristika der Patienten mit mikrobiologisch definierten Infektionen	55
5.2. Adäquater Einsatz von Meropenem/Alternativen zur Meropenem-Behandlung	57
5.2.1. Initialtherapie mit Meropenem	58
5.2.2. Eskalationstherapie mit Meropenem	58
5.2.3. Kombinationstherapie mit Meropenem	60
5.2.4. Alternativen zur Meropenem-Behandlung	62
5.3. Meropenem-Verbrauchsdaten	63
5.3.1. Vergleich der Meropenem-Verbrauchsdaten	64
5.3.2. Korrelation mit den CMI-Werten	66
5.4. Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme („Carbapenem einsparende Behandlungsstrategien“)	66
6. Schlussfolgerung und Ausblick	81
7. Literaturverzeichnis	82
8. Abbildungsverzeichnis	92
9. Tabellenverzeichnis	93
10. Anhang	94
11. Publikationen	100
12. Danksagung	101

Abkürzungsverzeichnis

ABS = Antibiotic Stewardship

ALL = akute lymphoblastische Leukämie

AML = akute myeloische Leukämie

CLABSI = central line associated blood stream infections, Katheter-assoziierte Bakteriämie

CVAD = dauerhaft implantierter zentraler Venenkatheter vom Typ Broviac oder Port

DDD = Defined Daily Dose

DOT = Days of Therapy

DRG = Diagnosis-related Groups

ESBL = extended spectrum β -lactamase, Betalaktamase mit erweitertem Wirkspektrum

FA = Fanconie-Anämie

FN = febrile Granulozytopenie

FUO = Fever of unknown origin, Fieber ohne Fokus

IQR = interquartile range, Interquartilsabstand

KRINKO = Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

LOT = Length of Therapy

MDS = Myelodysplastisches Syndrom

MHK/MIC = minimale Hemmkonzentration, minimal inhibitory concentration

MRGN = multiresistenter gramnegativer Erreger

NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

NICU = neonatal intensive care unit, neonatologische Intensivstation

PICU = pediatric intensive care unit, pädiatrische Intensivstation

SAA = schwere aplastische Anämie

VAP = ventilator associated pneumonia, Beatmungs-assoziierte Pneumonie

VLBW = very low birth weight

ZNS = Zentrales Nervensystem

Definitionen

Antibiotika-Cycling	Regelmäßiger Wechsel zwischen verschiedenen Antibiotikaregimen, um die Wahrscheinlichkeit der Selektion resistenter Bakterien zu reduzieren
Antibiotika-Verbrauchsrate	Anteil der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt (bei Punktprävalenzuntersuchungen am Tag der Erhebung) mit einer Antibiotikatherapie
Antibiotika-Verordnungsdichte	Verordnete Antibiotika (z.B.: in Gramm oder in Defined bzw. Recommended Daily Doses) pro 100 stationäre Patiententage
Case mix Index (CMI)	Wert zur Einschätzung des durchschnittlichen Schweregrades der, in einem bestimmten Zeitraum, behandelten Fälle; hierfür wird die Gesamtsumme der Relativgewichte (erteilt anhand der Diagnosis-related Groups) durch die Summe der behandelten Fälle dividiert https://reimbursement.institute/glossar/case-mix-index/
Days of Therapy (DOT)	jeder Tag, an dem ein Antibiotikum verabreicht wurde, wird gezählt, bei Kombinationstherapie wird die entsprechende Anzahl von Tagen addiert, z.B. 3 Tage Ampicillin plus Gentamicin = 6 DOT
Defined Daily dose (DDD)	von der WHO festgelegte mittlere Äquivalenz-Erhaltungsdosis pro Tag für einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten; die Antiinfektiva werden nach dem Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Klassifikationssystem kodiert https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/
Diagnosis-related Groups (DRG)	Klassifikationssystem zur pauschalisierenden Abrechnung, bei welchem die Patientenfälle anhand bestimmter Kriterien in vordefinierte Fallgruppen eingeordnet werden https://www.aok-bv.de/lexikon/d/index_00293.html

Definitionen

Empowering Leadership	ABS-Strategie, in der die Mitarbeiter*innen durch ihre Vorgesetzten zu einem selbstverantwortlichen und selbstbestimmten Handeln in Richtung eines vorgegebenen Ziels motiviert werden
Fieber	Temperatur anhaltend über 38°C oder einmal über 38,5°C, rektal oder oral gemessen
Granulozytopenie („Neutropenie“)	Anzahl der neutrophilen Granulozyten $<0,5 \times 10^9/L$ oder $<1 \times 10^9/L$ mit fallender Tendenz und kein Differentialblutbild verfügbar
Granulozytopenie, protrahierte	Granulozytopenie, die länger als 10 Tage andauert
Length of Therapy (LOT)	Dauer der antibiotischen Therapie in Tagen unabhängig davon, ob eine Kombinationstherapie verabreicht wurde
Minimale Hemmkonzentration (MHK)	Niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, welches die Vermehrung eines Bakteriums hemmt [meist ermittelt in Flüssigmedien, die das Antibiotikum in aufsteigender Konzentration enthalten, oder mit dem Epsilon (E-) Test]
Prospektives Audit und Feedback	ABS-Strategie, bei der ein Mitarbeiter des ABS-Teams die bestmögliche Behandlung mit dem für den Patienten zuständigen Arzt bespricht, dabei werden der klinische Verlauf, mikrobiologische Befunde sowie Ergebnisse des allgemeinen Labors und der Bildgebung mit einbezogen (VON BOTH et al., 2015)
Recommended Daily Dose (RDD)	von medizinischen Fachgesellschaften für die Therapie empfohlenen Dosis (mittlere Äquivalenz-Erhaltungsdosis pro Tag für einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten); die Antiinfektiva werden nach dem Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Klassifikationssystem kodiert https://avs.rki.de/Content/Project/Methodology.aspx
VLBW-FG	Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g

Definitionen

1. Zusammenfassung/Abstract

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: Meropenem ist ein Reserveantibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme, das bei Kindern mit intensiver Chemotherapie zur Behandlung der febrilen Granulozytopenie (FN) eingesetzt wird. Lediglich bei klinisch instabilen (Sepsis) bzw. bei mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) besiedelten Patienten sollte das Meropenem schon initial Anwendung finden. Die zurückhaltende und vor allem leitlinienkonforme Anwendung dieses Reserveantibiotikums nach einer definierten Liste von Indikationen ist ein wichtiger Bestandteil des Antibiotic Stewardship (ABS).

Methoden: In dem hier vorgestellten retrospektiven Audit wird der Meropenem-Verbrauch der pädiatrischen Onkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Days of Therapy (DOT)/100 Patiententage und der tatsächliche Verbrauch in g/100 Patiententage mit den Liefermengen (in g/100 Patiententage; IQVIA™-Daten) der Apotheke verglichen. Hierfür wurden alle mit Meropenem behandelten Kinder und Jugendliche im Zeitraum vom 01. April 2016 bis zum 30. Juni 2018 ausgewertet. Außerdem wird die Indikation für das Meropenem hinterfragt und der Verbrauch mit dem Case Mix Index (CMI) korreliert.

Ergebnis: Von insgesamt 235 eingeschlossenen Patienten erhielten 45 Patienten (19 %) in 57 Fieberepisoden Meropenem. Der Anteil an Patienten, die an AML, ALL, an einem ZNS-Tumor bzw. einem NHL erkrankt waren, war bei den mit Meropenem behandelten Patienten signifikant höher. Bezogen auf die 57 Meropenem Behandlungen waren die Patienten nur in 5 % (n=3) vorab mit 3 MRGN (*E. coli*) kolonisiert. Bei 5 von 57 Fieberepisoden (9 %) fand sich in den initial abgenommenen Blutkulturen ein Wachstum von gramnegativen Erregern. Meropenem war in 26 % der Fieberepisoden First-Line-Therapie anstelle des eigentlich als Erstlinien-Antibiotikum vorgesehenen Tazobactam. In 56 % der Meropenem-Behandlungen erfolgte diese in Kombination mit weiteren Antibiotika, meist mit Teicoplanin (69 %). Der Median der DOT für die mit Meropenem behandelten Patienten lag bei 12 Tagen, der Median der Length of Therapy (LOT) bei 6 Tagen. Im Vergleich war der durchschnittliche Meropenem-Verbrauch nach den Apothekenlieferdaten 1,94-mal höher als der tatsächliche Verbrauch dieses Medikaments nach den Stationsdaten (5,0 g/100 Tage), mit einem maximalen Verbrauchsunterschied (je nach Quartal) um den Faktor 4,69. Zwischen den mittleren CMI-Werten und dem tatsächlichen Meropenem-Verbrauch ließ sich eine positive Korrelation ($r=0,829$ nach Pearson) nachweisen.

1. Zusammenfassung/Abstract

Schlussfolgerung: Die Apothekenlieferdaten stellen demnach den tatsächlichen Meropenem-Verbrauch nicht adäquat dar. Das hier durchgeführte Audit liefert wichtige Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme in der Kinderonkologie. Meropenem-sparende Behandlungsregime sollten prospektiv evaluiert werden.

1.2. Abstract

Background: Meropenem is a reserve antibiotic out of the group of carbapenems, which is used for the treatment of febrile neutropenia (FN) at children with intense chemotherapy. Only for clinical volatile (sepsis) or for with multi-resistant gramnegative pathogens (MRGN) settled patients should the Meropenem be used initially. The restrained and especially the guideline compliant use of this reserve antibiotic, after a defined list of indicators, is an important part of the antibiotic stewardship (ASP).

Methods: In the presented retrospective audit, the meropenem-consumption of the pediatric oncology at the Universitätsklinikum des Saarlands in days of therapy (DOT)/100 patient days is compared with the real consumption (g/ 100 patient days) and with the delivery quantities of the pharmacy. Therefore, all with meropenem treated children and youths in the period from 1st of April 2016 until the 30th of June 2018 have been analyzed. Furthermore, the indication for the use of meropenem gets questioned and the consumption with the case mix index (CMI) correlated.

Result: 45 of 235 patients (19 %) got in 57 febrile episodes meropenem. The percentage of patients, who suffered from AML, ALL, a CNS-tumor or a NHL, was significantly higher for the meropenem treated patients. Referring to the 57 meropenem treatments, the patients were in 5 % (n=3) of the cases previously with 3 MRGN (*E. coli*) colonized. In 5 of 57 febrile episodes (9 %) was a growth of gramnegative pathogens in the initial taken blood sample found. Meropenem was in 26 % of the febrile episodes first-line-therapy instead of the usually first-line antibiotic Piperacillin-Tazobactam. In 56 % of the meropenem treatments, it was combined with other antibiotics, mostly Teicoplanin (69 %). The median of the DOT for the meropenem treated patient was 12 days, the median of the length of therapy (LOT) was 6 days. The average meropenem delivery was 1,94 times higher than the consumption of the agent due to ward data (5,0 g/100 days). The maximum consumption difference (quarterly) was factor 4.69. There was a positive correlation ($r=0,829$ after Pearson) between the average CMI-values and the real meropenem-consumption.

Conclusion: The delivery data of the pharmacy does not show appropriately the real meropenem consumption. The provided audit delivers important points for future ASP in the children oncology. Meropenem-saving treatment guidelines should be evaluated prospectively.

1. Zusammenfassung/Abstract

2. Einleitung und Hintergrund

Antibiotika gelten als unverzichtbare Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender bakterieller Infektionen, vor allem auch bei immunsupprimierten Patienten. Antibiotika sind eine für das Gemeinwohl extrem wichtige, in unserem Gesundheitssystem grundsätzlich für alle verfügbare Ressource, die vor unsachgemäßem Gebrauch geschützt werden muss (DYAR et al., 2017). Unsachgemäß ist ihr Einsatz z.B., wenn keine bakterielle Infektion vorliegt oder wenn die Therapie nicht leitlinienkonform erfolgt (SIMON et al., 2018b). Auch in der Pädiatrie erhöht der zu ungezielte, nicht leitlinienkonforme Einsatz von Antibiotika das Risiko der Selektion von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MEDERNACH, LOGAN, 2018; TACCONELLI, 2009). Studien zufolge erhalten mindestens 40-60 % aller hospitalisierten pädiatrischen Patienten und Patientinnen¹ mindestens ein Antibiotikum (GERBER et al., 2010; GHARBI et al., 2016). Bis zu 50 % dieser Vorordnungen sind nicht notwendig oder erfolgen inadäquat in Hinblick auf die korrekte Auswahl, Dosierung, Verabreichung und Therapiedauer (BOLON et al., 2005; LEVY et al., 2012).

Die Kinderonkologie ist neben den Intensivstationen (Neonatologie, Pädiatrie, Kinderchirurgie) eine Subspezialität der stationären Kinder- und Jugendmedizin mit sehr hoher Antibiotika-Verbrauchsrate (Anteil der Patienten mit einer Antibiotikatherapie) und Verbrauchsdichte (z.B. in g/100 Patiententage) (DALTON et al., 2015) Die gezielte Analyse der Antibiotika-Verbrauchsdichte, die Diskussion der entsprechenden Ergebnisse und die Umsetzung von Konsequenzen aus dieser Analyse in der klinischen Praxis soll langfristig den Selektionsdruck auf multiresistente Erreger reduzieren (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013).

2.1. Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie

Fieber während der Granulozytopenie (auch: Fieber bei „Neutropenie“; FN) tritt je nach Intensität der Behandlung bei 30-50 % aller mit Chemotherapie behandelten Kinder und Jugendlichen auf (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Die Ursache hierfür liegt in der zytostatischen Wirkung dieser Therapieform, die eine Myelosuppression bedingt und zu einem Absinken der Granulozytenzahl unter die kritische Grenze von $0,5 \times 10^9/L$ führt (Granulozytopenie).

¹ Im Folgenden wird zur Erhaltung des Leseflusses nur noch die männliche Bezeichnung genannt, bei entsprechenden Bezeichnungen sind alle Geschlechter mit eingeschlossen

2. Einleitung und Hintergrund

Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für (und eine erhöhte Inzidenz von) bakterielle(n) Infektionen. Klinisch zeigt sich bei der FN eine Körpertemperatur von $> 38,5$ °C bzw. eine Temperatur > 38 °C nach mehrmaligen Messungen. Fieber ist bei stark eingeschränkter Infektabwehr oft das einzige klinische Zeichen einer potentiell lebensbedrohlichen Infektion; lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Schmerzen, aber auch pulmonale Infiltrate oder eine Leukozyturie) können fehlen. Bei granulozytopenischen Kindern unter einer Chemotherapie handelt es sich 50-60 % der Fälle von FN um Fieber ohne Fokus (fever of unknown origin, FUO), in bis zu 20 % gelingt ein Erregernachweis (z.B. in der Blutkultur; s. Abschnitt 2.1.3.), bei weiteren 20-30 % lässt sich auch ohne Erregernachweis ein klinischer Fokus ausmachen (z.B. Atemwegsinfektion, intraabdominelle Infektion) (BARTON et al., 2015; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; HAKIM et al., 2009). Die FN ist eine häufige Komplikation der Chemotherapie und sollte immer als **medizinischer Notfall** angesehen werden, welcher bei Kindern und Jugendlichen einer sofortigen stationären Aufnahme zur Antibiotikatherapie bedarf. In den letzten 15 Jahren konnte die Letalität dieser Komplikation auf weniger als 3 % gesenkt werden (VEDI et al., 2015). Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und die Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie heben in der AWFM S2K Leitlinie von 2016 hervor, dass diese niedrige Letalität jedoch (*Zitat*)

„nur durch die hohe und nachhaltige Qualität der medizinischen Versorgung nach einem gemeinsam definierten Standard unter gründlicher Berücksichtigung der individualmedizinischen Aspekte des einzelnen Patienten“ (Zitat Ende) (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016)

weiterhin zu erreichen ist (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

2.1.1. Antibiotische Behandlung von Fieber während der Granulozytopenie

Die initiale antibiotische Behandlung der FN soll zeitnah nach Abnahme der Blutkulturen, bestenfalls innerhalb der ersten 60 Minuten nach Eintreffen des Patienten, erfolgen (VEDI et al., 2015). Unter Berücksichtigung des bei diesen Patienten in zahlreichen Studien beobachteten speziellen Erregerspektrums (AMMANN et al., 2015; MIEDEMA et al., 2013), ist eine initiale Behandlung mit einem Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum (sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Erreger) einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* von besonderer Bedeutung (LEHRNBECHER et al., 2018). *Pseudomonas aeruginosa* wird in 5-7 % aller positiven Blutkulturen in

2. Einleitung und Hintergrund

dieser Patientenpopulation nachgewiesen (REDDY et al., 2014). Systemische Infektionen durch *P. aeruginosa* können innerhalb weniger Stunden akut lebensbedrohlich verlaufen und gehen mit einer substantiellen Letalität einher (KIM et al., 2017; SATLIN, WALSH, 2017). Zu den Betalaktam-Antibiotika mit Pseudomonas Wirksamkeit gehören Piperacillin ± Tazobactam, alternativ Ceftazidim bzw. Cefepim und die Carbapeneme (z.B. Meropenem). Während die internationalen Leitlinien auch den Einsatz von Carbapenemen als Initialtherapie der FN empfehlen (LEHRNBECHER et al., 2017), spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie sowie die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gegen das Verwenden eines solchen Reserveantibiotikums (s. Abschnitt 2.3.) als Initialtherapie bei unkomplizierten Fällen aus (AVERBUCH et al., 2013b; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; LEHRNBECHER et al., 2018). Lediglich bei instabilen (Sepsis) oder bekanntermaßen 2 MRGN bzw. 3 MRGN besiedelten Patienten, wird eine Erstbehandlung mit Meropenem empfohlen. Die initiale Antibiotika-Gabe kann in bestimmten Behandlungssituationen in den ersten 72 Stunden als Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid durchgeführt werden, z.B. wenn der Patient perianale Läsionen (Fissuren, Ulzera) aufweist (LEHRNBECHER et al., 2002a), eine protrahierte Granulozytopenie während der Induktionstherapie einer Leukämie besteht (Komedikation: hoch dosierte Steroide) oder in den letzten 4 Wochen bereits mit einer Monotherapie aufgrund einer FN behandelt wurde.

Zeigt sich 72 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe keine Verbesserung der Klinik (weiterhin Fieber und keine Erholung der Granulozyten) wird erneut eine Erregerdiagnostik durchgeführt und über eine Eskalation der empirischen Therapie entschieden. Diese besteht z.B. in der Hinzunahme weiterer Antibiotika (Aminoglykosid, Fosfomycin, in bestimmten Situationen auch ein Glykopeptid) oder in der Umstellung auf eine Meropenem Monotherapie. Eine wichtige Grundlage für die Auswahl der empirischen Therapie ist die lokale Erreger- und Resistenzstatistik (KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2011), sodass sich die jeweilige Wirkstoffwahl aufgrund dieser Analysen zwischen den Kliniken unterscheiden kann (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; LEHRNBECHER et al., 2018). Anhang 1 zeigt den aktuellen Standard der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie der Universitätsklinik des Saarlandes zur Behandlung der FN (Version 20.06.2019).

2.1.2. Dauer der Antibiotikabehandlung bei Fieber ohne Fokus

2. Einleitung und Hintergrund

Die intravenöse antibiotische Therapie sollte bei Fieber ohne Fokus mindestens 72 Stunden durchgeführt werden. Sie kann dann, bei gutem klinischen Allgemeinzustand und negativer Blutkultur, unabhängig der Granulozytenzahl, beendet werden, wenn der Patient mindestens 24 Stunden nicht mehr gefiebert hat (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; LEHRNBECHER et al., 2012). Hier zeigt sich Uneinigkeit in der Berücksichtigung der aktuellen Granulozytenzahl zwischen der AWMF-Leitlinie und der internationalen Leitlinie, da letztere eine Erholung der Hämatopoese in Form eines dokumentierten Granulozytenanstieg bei Hochrisikopatienten als Bedingung für eine Beendigung der antibiotischen Therapie empfiehlt (LEHRNBECHER et al., 2018; LEHRNBECHER et al., 2012). Die AWMF-Leitlinie verweist zu dieser Fragestellung auf eine *(Zitat)* „individuelle fachärztliche Risikoanalyse“ *(Zitat Ende)* (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). In jedem Fall sollten Glykopeptide sowie Aminoglykoside, sofern der Patient stabil ist und sich in der Erregerdiagnostik kein positives Ergebnis zeigt, nach 72 Stunden abgesetzt werden (LEHRNBECHER et al., 2018). Auch bei Nachweis eines Erregers in der Blutkultur ist in aller Regel ein Absetzen des Aminoglykosids zugunsten einer gezielten Monotherapie nach Antibiogramm möglich (TAMMA et al., 2012a).

2.1.3. Erregerspektrum bei mikrobiologisch definierten Infektionen

Wie bereits in Abschnitt 2.1. beschrieben, kann in 20 % der Fälle mit FN ein Erreger nachgewiesen werden. Das Erregerspektrum hat sich in den letzten Jahrzehnten einem Wandel unterzogen. Während es sich bei dem häufigsten nachgewiesenen Erreger Mitte des 20. Jahrhunderts um *Staphylococcus aureus* handelte (MIEDEMA et al., 2013), konnte ab den 1960er Jahren ein Rückgang dieses Erregers und in siebzig Prozent aller mikrobiologisch definierten Infektionen gramnegative Erreger, vor allem *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* sowie *P. aeruginosa* nachgewiesen werden (BODEY et al., 1978). Ab den 1980er Jahren waren erneut grampositive Erreger die dominierenden Erreger bei onkologischen Patienten mit FN, *(Zitat)*

„...als Konsequenz der lang verweilenden intravenösen Zugänge, der häufig durchgeführten Fluorchinolon-Prophylaxe sowie der durch intensive Chemotherapie ausgelösten Mukositis“ (Zitat Ende) (ZINNER, 1999).

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zu den Erregern und deren Resistenzprofil bei pädiatrisch onkologischen Patienten mit FN veröffentlicht. Einige können eine weitere Dominanz von

2. Einleitung und Hintergrund

grampositiven Erregern, überwiegend *Koagulase-negative* Staphylokokken sowie α -hämolyisierende (vergrünende) Streptokokken, feststellen (ca. 70 %) (AMMANN et al., 2015; EL-MAHALLAWY et al., 2015; HAKIM et al., 2009; MIEDEMA et al., 2013), während andere Studien einen höheren Anteil gramnegativer Erreger, hauptsächlich von *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa*, beschreiben (REDDY et al., 2014; SIDDAIAHGARI et al., 2014).

2.2. Gramnegative Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen

2.2.1. Einteilung von gramnegativen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen

Resistenzen bei gramnegativen Erregern entstehen häufig durch die Bildung von sogenannten β -Laktamasen. Dies sind Enzyme, die den in bestimmten Antibiotika enthaltenen β -Laktam-Ring spalten und auf diese Weise inaktivieren. Die β -Laktamasen werden nach Ambler in die Klassen A bis D unterteilt (MURRAY, PEAPER, 2015). Eine wichtige Untergruppe stellen die β -Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum dar (extended spectrum β -lactamases; ESBL), die der Ambler-Klasse A (Serinproteasen, z.B. CTX-M 14/15, TEM-2) zugehörig sind. ESBL-bildende Bakterien sind resistent gegen Penicilline und Cephalosporine mit breiterem Wirkspektrum im gramnegativen Bereich (z.B. Piperacillin, Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim) (MEDERNACH, LOGAN, 2018). Lediglich das Monobactam Aztreonam ist gegen ESBL stabil. Zu der Gruppe der β -Laktamasen zählen ebenfalls die Carbapenemasen, die sowohl in den Ambler-Klassen A und D (Serinproteasen, z.B. KPC oder OXA-48) als auch in der Klasse B (Metalloproteinasen; IMP, VIM, NDM) vertreten sind.

Sogenannte AmpC-Beta-Laktamasen der Ambler-Klasse C spielen klinisch ebenfalls eine wichtige Rolle. Aufgrund der gebildeten Enzyme zeigen Erreger mit solchen Laktamasen eine Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation, unabhängig von der fixen Kombination mit β -Laktamase-Inhibitoren, wie beispielsweise Tazobactam, Sulbactam oder Clavulansäure (MEINI et al., 2019). Die AmpC Resistenz ist meist chromosomal kodiert und kann unter einer Monotherapie (z.B. mit Ceftazidim) aktiviert werden. Dies erklärt, dass bis zu 20 % der Infektionen durch AmpC-positive Erreger im Verlauf eine klinische Unwirksamkeit ausbilden (MEINI et al., 2019; TAMMA et al., 2019). Häufige Erreger sind hier ebenfalls *Enterobacteriaceae*, v.a. *Enterobacter spp.*. Cefepim ist gegen AmpC- β -Laktamasen stabil und kann daher eine Alternative zu Carbapenemen in der gezielten Therapie solcher Infektionen sein (TAMMA et al., 2013a).

2. Einleitung und Hintergrund

Carbapenemasen (Ambler-Klassen A und D; KPC, Oxa-48) und B (VIM, IMP, NDM) hydrolysieren die Reserveantibiotika mit dem breitesten Wirkspektrum im gramnegativen Bereich (Carbapeneme). Sie werden häufig bei *Klebsiella pneumoniae*, Erregern aus dem *Acinetobacter baumannii complex* und bei anderen Non-Fermenten, v.a. *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen (MEDERNACH, LOGAN, 2018). Der opportunistische Erreger *Stenotrophomonas maltophilia* weist eine intrinsische Resistenz gegen Carbapeneme auf (CHANG et al., 2015; TOKATLY LATZER et al., 2018). Für die Carbapenem-Resistenz multiresistenter gramnegativer Erreger (CRE) können neben der Expression von Carbapenemasen eine Reihe weiterer Resistenzmechanismen verantwortlich sein (z.B. Porinverlust, Effluxpumpen) (MARSTON et al., 2016; OZSUREKCI et al., 2017).

Aufgrund der kaum mehr überschaubaren Zahl an bis heute charakterisierten β -Laktamasen und vielen weiteren Resistenzmechanismen, wird für den klinischen Alltag eine praktikablere Einteilung multiresistenter Erreger benötigt, die sowohl zur Anpassung krankenhaushygienischer Maßnahmen als auch zur Steuerung der empirischen Antibiotikatherapie genutzt werden kann. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut, Berlin (KRINKO) hat 2011 eine einheitliche Definition für Multiresistenz bei gramnegativen Erregern veröffentlicht, die vor allem die (Zitat)

„...klinische Relevanz der Resistenz zu Grunde [legt], das heißt es wurde die Resistenz gegenüber den Antibiotika betrachtet, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden“ (Zitat Ende) (KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2011).

Nach dieser Definition spricht man dann von multiresistenten gramnegativen Erregern (3 MRGN oder 4 MRGN), wenn eine Resistenz gegen mindestens drei (bzw. gegen alle) der vier Antibiotikaklassen vorliegt, die zur empirischen Therapie von Infektionen durch gramnegative Erreger bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden (Piperacillin, Cephalosporine der Gruppen III oder IV, Fluorchinolone, Carbapeneme) (KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2011). Aminoglykoside und weitere Antibiotika, wie z.B. Aztreonam, Fosfomycin, Tigecyclin oder neue Kombinationen aus Cephalosporinen und Betalaktamase-Inhibitoren (wie Ceftazidim-Avibactam oder Ceftolozan-Tazobactam) wurden bei dieser Einteilung nicht berücksichtigt. In der Neonatologie und Pädiatrie ist aufgrund der nur in Ausnahmefällen zugelassenen Fluorchinolone (Zitat)

„... die Anwendbarkeit der KRINKO-Definition von MRGN für erwachsene Patientenpopulationen in der NICU und in der Pädiatrie limitiert. [...] Es erscheint daher – nicht in Widerspruch, sondern als Ergänzung der oben genannten Definitionen – sinnvoll, für gramnegative Isolate von neonatologischen oder pädiatrischen Patienten die zusätzliche Kategorie „2MRGN NeoPäd einzuführen““ (Zitat Ende)

2. Einleitung und Hintergrund

(KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFektionsPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013),

in welcher die Erreger eine Resistenz gegenüber Piperacillin sowie Cephalosporine der Gruppen III und IV aufweisen, jedoch gegen Fluorchinolone und Carbapeneme sensibel sind.

2.2.2. Bedeutung von gramnegativen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen

Gramnegative Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen sind von großer Bedeutung, da die Behandlung der durch ein solches Erregerspektrum verursachten Infektionen gerade auch bei pädiatrischen Patienten den Einsatz von Reserveantibiotika erforderlich macht. Studien zeigen, dass in den letzten Jahren der Anteil von Infektionen, die durch solche MRGN ausgelöst werden, signifikant zugenommen hat (LEE et al., 2016; LOGAN et al., 2014; MEDERNACH, LOGAN, 2018; TACCONELLI, 2009), weshalb (Zitat)

„Konzepte für eine geeignete Antibiotikatherapie auf die steigenden antibiotikaresistenten gramnegativen Erreger ausgerichtet“ (Zitat Ende) (LEE et al., 2016)

werden sollten. Die Besiedlung mit resistenten Erregern hat zum einen Auswirkungen auf den Patienten selbst. Sie kann die Voraussetzung für eine nachfolgende Infektion durch die entsprechende Erregerspezies sein und das Risiko für eine solche Infektion erhöhen. Ist die dann initial empirisch gewählte Antibiotikatherapie unwirksam, kann dies den Patienten vital gefährden (LEE et al., 2016). Zum anderen hat die Kolonisierung mit resistenten Erregern Konsequenzen für die Klinik, da die Übertragung (nosokomiale Transmission) dieser resistenten Erreger auf andere Patienten ein nicht zu unterschätzendes Risiko auch hinsichtlich der Verbreitung innerhalb des Krankenhauses darstellt (TACCONELLI, 2009). Verschiedene Studien konnten in den letzten Jahren beispielsweise einen Anstieg des Anteils von ESBL-bildenden gramnegativen Bakterien feststellen, der sich auf fast allen Kontinenten bemerkbar macht und eine immer größer werdende Bedrohung in der Pädiatrie darstellt (LOGAN et al., 2014; LUKAC et al., 2015). Bei einigen Erregern bestehen inzwischen nur noch limitierte Behandlungsoptionen. Diese Erreger weisen häufig ein auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden) lokalisiertes Repertoire multipler Resistenzgene auf (SOULI et al., 2008). Zum anderen hat die Entwicklung neuer Antibiotika (mit neuem Wirkmechanismus) in den letzten Jahrzehnten stark nachgelassen (TACCONELLI, 2009). Wie bereits im vorherigen Abschnitt (s. Abschnitt 2.2.1.) erwähnt, zeigt sich die Pädiatrie aufgrund der eingeschränkten Einsatzbarkeit von Fluorchinolonen als Sonderfall, der die Einführung der Kategorie „2 MRGN NeoPäd“ erforderte. Da Fluorchinolone nicht

2. Einleitung und Hintergrund

zur empirischen Therapie zur Verfügung stehen, wird bei Kindern bereits zu einem früheren Zeitpunkt Meropenem eingesetzt (MEINI et al., 2019). Bei ESBL-Bildnern kann Piperacillin-Tazobactam in vitro als „sensibel“ oder „intermediär“ (bei erhöhter Exposition) ausgewiesen sein; schwere Infektionen durch ESBL sollen jedoch nicht mit Piperacillin-Tazobactam behandelt werden (TAMMA et al., 2015). Die vermehrte Gabe von Meropenem erhöht den Selektionsdruck in Richtung CRE (AVERBUCH et al., 2013a).

2.3. Meropenem

2.3.1. Übersicht zu Meropenem

Meropenem ist ein bakterizid wirkendes β -Laktam-Antibiotikum, welches zur Gruppe der Carbapeneme gehört. Sein Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Meropenem ist stabil gegenüber zahlreichen β -Laktamasen einschließlich der ESBL sowie der AmpC- β -Laktamasen und wird vor allem renal eliminiert (NICOLAU, 2008). Aufgrund seines breiten Wirkspektrums sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Erreger, wird Meropenem als Breitspektrum-Antibiotikum klassifiziert und beispielsweise bei schweren nosokomialen Infektionen (Blutstrominfektionen, intraabdominellen Infektionen, aber auch bei bakterieller Meningitis bei Kindern ab 3 Monaten) eingesetzt (NICOLAU, 2008). Die genauen Indikationen für eine Behandlung mit Meropenem als Reserveantibiotikum in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie sind in Abschnitt 3.3. aufgeführt. Meropenem ist ebenfalls breit wirksam gegen Anaerobier, so dass ggfls. eine Kombinationstherapie mit Metronidazol nicht erforderlich ist. Intrinsisch resistent gegen Meropenem ist *S. maltophilia*, die bakterizide Wirkung gegen *Enterococcus faecium* ist unzureichend.

Wie andere Betalaktam-Antibiotika ist Meropenem in Hinblick auf das Zusammenwirken von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ein *zeitabhängiges* Antibiotikum (Merksatz nach Beck et al. „**Steter Tropfen höhlt den Stein.**“) (BECK et al., 2014). Der entscheidende Zielparame-ter ist die Zeit, in der die Konzentration im Plasma (bzw. am Zielort) die Minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers um das 4-5-fache überschreitet ($T > MHK$) (TAMMA et al., 2012b). Bei den Carbapenemen wird eine $T > 4-5 \times MHK$ von mind. 40 % des Dosierungsintervalls angestrebt (DRUSANO, 2004). Die Effektivität der Meropenem-Behandlung (bei Standarddosierung) kann durch eine Verlängerung der Infusionsdauer (z.B. auf 3 x tgl. 4 Stunden) gesteigert werden (AHMED et al., 2018; FEHER et al., 2014; OHATA et al., 2011). Für eine Dauerinfusion über 24 Stunden ist Meropenem nur bedingt geeignet,

2. Einleitung und Hintergrund

weil aufgrund der mangelnden physikalisch chemischen Stabilität die Infusionsspritze alle 8 Stunden neu rekonstituiert und somit gewechselt werden muss (COJUTTI et al., 2015; FAWAZ et al., 2019).

Bei Meningitis wird die doppelte Meropenem-Dosis (40mg/kg statt 20 mg/kg als Einzeldosis; max. 2g statt 1g) alle 8 Stunden verabreicht, da auch bei entzündeten Meningen maximal 30 % des im Plasma verfügbaren Meropenems in den Liquor gelangt (NAU et al., 2018).

Es gibt neben der Dosis und der Verabreichungszeit weitere Faktoren, die Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Meropenem nehmen, wie beispielsweise die Nierenfunktion, die anhand der endogenen Kreatinin-Clearance abgeschätzt werden kann, und das Lebensalter der Patienten (DU et al., 2006). Bei Kindern hängt beides sehr eng miteinander zusammen, insbesondere Kleinkinder zwischen 12 Monaten und 6 Jahren zeigen oft eine beschleunigte renale Elimination von Betalaktam-Antibiotika (eine sogenannte „augmentierte renale Clearance“ (VAN DER HEGGEN et al., 2019) Während verschiedene Erwachsenenstudien zeigen, dass die systemische Exposition bei Patienten mit schweren Infektionen trotz identischer Dosierung eine hohe interindividuelle Variabilität aufweist (MEHROTRA et al., 2004), sind entsprechende Hinweise aus pädiatrischen Studien bzw. Fallberichten bisher nur begrenzt verfügbar.

Beispielsweise zeigten Kongthavonsakul et al., dass nur bei der Hälfte aller in die Studie eingeschlossenen Kinder mit Sepsis das oben genannte Target ($T > 4-5 \times \text{MHK}$ über 40 % des Dosierungsintervalls) erreicht wurde (KONGTHAVONSAKUL et al., 2016). Bei Erregern mit einer höheren MHK (z.B. *P. aeruginosa* mit einer MHK von 4 mg/L) konnte lediglich bei einem Patienten das angestrebte Ziel erreicht werden. Eine beschleunigte Elimination kann demnach das Risiko einer geringeren Wirksamkeit der Meropenem-Behandlung nach sich ziehen (KONGTHAVONSAKUL et al., 2016). Ähnliches zeigten auch Cies et al. (CIES et al., 2017). Mithilfe einer Monte Carlo Simulation (ausgehend von realen Messwerten bei 9 kritisch kranken Kindern zwischen 1 und 9 Jahren) errechneten die Autoren, ob mit 20-40 mg/kg Meropenem, verabreicht als Einzeldosis über 30min (alle 8 h) das oben genannte Target erreicht wurde. Tatsächlich gelang dies innerhalb dieses Simulationsmodells nur bei einer Verlängerung der Infusionsdauer auf 3 bis 4 Stunden (CIES et al., 2017).

2.3.2. Grundüberlegungen zur Erfassung des Meropenem-Verbrauchs bei Kindern und Jugendlichen

2. Einleitung und Hintergrund

Dass der inadäquate Einsatz von Antibiotika zu Resistenzen führt, ist bereits zu Beginn erörtert worden. Als Bekämpfungsmaßnahme gegen die immer weiter steigende Resistenzsituation wurde am 04.08.2011 eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes erlassen, in welchem (Zitat)

„...nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG [...] die Leiter von Krankenhäusern und von Einrichtungen für ambulantes Operieren sicherzustellen [haben], dass Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs fortlaufend in zusammengefasster Form aufgezeichnet, unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotika-Einsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden“ (Zitat Ende) (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013).

Diese Daten sollen, wie in der Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts *Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG- Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs* aufgeführt, nach dem (Zitat)

„...aktuellen ATC/DDD-Index klassifiziert und erfasst werden“ (Zitat Ende) (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013).

Die DDD ist eine Größe der Verbrauchsdichte, die als durchschnittliche Tagesdosis bei einem 70 kg schweren Erwachsenen für die Hauptindikation des jeweiligen Medikamentes definiert ist². In der Ergänzung *Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“* findet sich eine Anmerkung für die Pädiatrie, die auf die Erfassungsproblematik in diesem Fachbereich Bezug nimmt: (Zitat)

„Eine besondere Herausforderung stellt die Erfassung des Antibiotika-Verbrauchs in der Pädiatrie – insbesondere in der Neonatologie – dar. Die Verwendung von DDDs als Messgröße ist hier nicht optimal geeignet. Eines der Arbeitsziele von ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children) ist daher die Anpassung der ATC/DDD-basierten Methodik an die speziellen Erfordernisse in der Pädiatrie. Alternative Methoden wären z.B. eine körpergewichtsbezogene, idealerweise auch indikationsbezogene Verbrauchserfassung oder die Erfassung von „Antibiotikatagen“ pro 100 Patiententage. Dies würde aber einen hohen personellen und zeitlichen Aufwand erfordern, der nur unter Bereitstellung zusätzlicher Ressourcen zu leisten ist“ (Zitat) (SCHWEICKERT et al., 2013).

² https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/

2. Einleitung und Hintergrund

Einige Publikationen der letzten Jahre diskutieren diese Limitationen und berichten, dass die optimale Messeinheit für Antibiotika-Verbrauchsdaten in der Pädiatrie über die verschiedenen Lebensalter und Gewichtsklassen hinweg noch nicht gefunden wurde (FORTIN et al., 2014; GRAVATT, PAKYZ, 2013).

Neben dieser Erfassungsproblematik hinsichtlich einer geeigneten Dosismesseinheit stellt ein weiterer nicht zu vernachlässigender Aspekt in der Pädiatrie die Übereinstimmung der Apothekendaten (an die Station ausgelieferte Menge) und der tatsächlich auf Station verabreichten Antiinfektivamenge dar. Als Apothekendaten werden hier die Mengen (z.B. in Gramm) der jeweiligen Antibiotika bezeichnet, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums (z.B. ein Quartal) an die Station ausgeliefert wurde. Wie in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie von 2013 erörtert, werden in der Pädiatrie sehr häufig die Reste von Standardampullen verworfen, da es sich dabei um Einzeldosisampullen handelt, die nur in der Apotheke unter Reinraumbedingungen fraktioniert werden dürfen (KRINKO-BFARM-RKI, 2016). Insofern können die Apothekendaten den realen Verbrauch der einzelnen Arzneimittel nicht adäquat widerspiegeln (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE, 2013).

In der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes ist keine elektronische Patientenakte verfügbar, in der individuelle (Patienten-bezogene) Daten zur Verabreichung von Antibiotika mit Dosis, Verabreichungsmodus und Therapietagen dokumentiert werden. Daher ist ein Audit des tatsächlichen Meropenem-Verbrauchs nur anhand einer manuellen Auswertung individueller Patientenakten möglich, was einen großen personellen und vor allem zeitlichen Aufwand bedeutet (KREITMEYR et al., 2017; SIMON et al., 2006; SIMON et al., 2007). Ein solches Audit mit Unterstützung durch die vorhandene Infrastruktur der Informationstechnologie ist demnach nicht jederzeit möglich. Das vorhandene SAP™ Patientenmanagementsystem lässt keine Identifizierung der Patienten zu, die mindestens einmal Meropenem erhalten haben.

Des Weiteren ist zu beachten, dass Meropenem in der Kinderonkologie nur als Reserveantibiotikum eingesetzt werden sollte (s. Abschnitt 3.3.), sodass die Anzahl der Fälle mit empirisch initial eingesetzten Antibiotika wie beispielsweise Piperacillin-Tazobactam, bei adäquatem Einsatz im Vergleich stets höher sein sollte als der Anzahl der Fälle mit Meropenem-Behandlung.

2.4. Antibiotic Stewardship (ABS) in der Kinderonkologie

Die Bezeichnung „Antibiotic Stewardship“ wurde Anfang der 90-er Jahre von U.S.-amerikanischen Infektiologen eingeführt (DYAR et al., 2017). Sie soll verdeutlichen, dass es sich bei Antibiotika um eine für das Gemeinwohl absolut essentielle, aber begrenzte Ressource handelt, die vor inadäquatem

2. Einleitung und Hintergrund

Zugriff geschützt werden muss. Antibiotic Stewardship in der stationären Kinder- und Jugendmedizin soll durch die Etablierung strukturell-organisatorischer und personeller Voraussetzungen sicherstellen, dass Patienten mit Infektionen die bestmögliche Diagnostik und Therapie erhalten (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), 2018). In Hinblick auf den Einsatz von Reservetherapeutika wie Meropenem, ist es essentiell, deren Indikationen in internen Leitlinien zu regeln (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; SANO et al., 2017; VON BOTH et al., 2015). Dabei ist neben patientenindividuellen klinischen und anamnestischen Risikofaktoren auch die lokale Epidemiologie (Erreger- und Resistenzstatistik) ausschlaggebend (CASTAGNOLA et al., 2015).

Meropenem ist ein Reserveantibiotikum zur empirischen Therapie bei akut lebensbedrohlichen Infektionen (z.B. intensivpflichtiger Sepsis) und zur gezielten Therapie von Infektionen, bei denen die Erreger gegen andere Antibiotika resistent sind. Ein wichtiger Risikofaktor für die Kolonisation mit resistenten bzw. multiresistenten Erregern (MRE) ist die Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika (OZSUREKCI et al., 2017). Da bis zu 50 % aller Kinder und Jugendlichen unter einer intensiven Chemotherapie Episoden mit Fieber und Granulozytopenie erleben, ist die Antibiotika-Verordnungsdichte in dieser Patientenpopulation besonders hoch (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), 2018). Hinzu kommt der Eintrag von MRE durch Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer Krebserkrankung besiedelt sind. Obwohl inzwischen bereits viele Studien zum Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie vorliegen (SMITH et al., 2015), beschäftigen sich nur vergleichsweise wenige davon mit dem Antibiotikaverbrauch in der Kinderonkologie (HORIKOSHI et al., 2018; WATTIER et al., 2017). Da die Kinderonkologie ein Fachbereich innerhalb der Pädiatrie darstellt, welcher aufgrund der Immunsuppression und Krankheitsschwere der Patienten einen hohen Antibiotikaverbrauch verzeichnet, ist es wichtig gerade in diesen Abteilungen solche Studien durchzuführen und ABS-Programme zu etablieren. Antibiotic Stewardship Programme stellen eine wichtige Maßnahme im Kampf gegen steigende Antibiotikaresistenzen dar³ (DE WITH et al., 2019; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), 2018; SIMON et al., 2018b; WEISS, SIMON, 2016). Diese Programme zielen mittels verschiedener übergeordneter und supplementärer Strategien (VON BOTH et al., 2015) darauf ab, die Antibiotikaverabreichung auf das medizinisch notwendige Ausmaß zu reduzieren (AVERBUCH et al., 2013a) und dabei die verfügbaren Antibiotika so effizient wie möglich einzusetzen. Durch eine Reduktion des unsachgemäßen Einsatzes von Antibiotika sollen den Patienten zudem ohne negative Auswirkungen auf das Outcome unerwünschte Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie erspart werden. Die Senkung von Behandlungskosten ist dabei ein untergeordnetes Ziel, sie kann sich aber durchaus als positiver

³ <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>

Begleiteffekt ergeben (HORIKOSHI et al., 2016; SIMON et al., 2018b; SMITH et al., 2015). ABS-Studien, die in der Kinderonkologie durchgeführt wurden, konnten positive Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkungen solcher Programme verzeichnen. Horikoshi et al. beispielsweise konnten durch die Implementierung von ABS-Visiten und substanzbezogenen Restriktionsmaßnahmen eine Abnahme des Antibiotikaverbrauchs in DOT und der Antibiotikakosten ohne signifikante Unterschiede im Outcome zeigen (HORIKOSHI et al., 2018).

2.5. Grundüberlegungen zum durchgeführten Audit

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt, ist die aktuelle Studienlage zum Thema Antibiotikaverbrauch sowie ABS-Programmen in der Pädiatrie, besonders im Fachbereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, sehr begrenzt. Bislang liegt keine konsistente Analyse des Meropenem Einsatzes in der pädiatrischen Onkologie aus deutschen kideronkologischen Zentren vor. In diesem Audit wird untersucht, inwieweit die pädiatrischen Verbrauchsdaten, die wie vom Robert-Koch Institut in der *Bekanntmachung zur Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern* (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013) empfohlen durch die Apotheke übermittelt werden, den tatsächlichen Verbrauch nach den Patientenakten widerspiegeln. Während die im Rahmen der Antibiotika-Surveillance durchgeführte (*Zitat*)

„Verbrauchsanalyse [...] nichts [...] über die Sinnhaftigkeit der Indikation [aussagt]“ (Zitat Ende) (SIMON et al., 2018b),

wird in diesem Audit der Einsatz eines Reserveantibiotikums (Meropenem) quantitativ und qualitativ ausgewertet. Dabei geht es ganz wesentlich auch darum, mögliche Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme in der Kinderonkologie zu identifizieren (GERBER et al., 2013).

3. Methoden

Das hier vorgestellte Audit ist ein Teilprojekt eines größeren Projekts der retrospektiven Erfassung zum Einsatz von Antiinfektiva an der Kinderklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes:

Retrospektives internes Audit des Antibiotika- und Antimykotika-Verbrauchs an einer Universitätskinderklinik anhand von Abteilungs-bezogenen Auslieferungsdaten der Klinikapotheke und anonymisierten fallbezogenen Verbrauchsanalysen (Projektleitung: Prof. Dr. med. Arne Simon stellvertretende Projektleitung: Dr. Manfred Haber; [Projektoutline vom 20.12.2018](#))

Die beiden weiteren Teile dieses größeren Qualitätssicherungsprojektes werden von zwei anderen Doktorandinnen (Frau cand. med. Katharina Sauter, Frau cand. med. Leonie Egle) bearbeitet. Der Austausch in der gemeinsamen Arbeitsgruppe war Teil des von Prof. Simon und Dr. Haber (Leiter der Apotheke am Universitätsklinikum des Saarlandes) koordinierten Gesamtkonzeptes. Insofern sind in Hinblick auf den jeweiligen Methodenteil und den Hintergrund thematische Überschneidungen des Projektes unvermeidlich; auch die Überschneidungen in der Patientenpopulation der beiden Teilprojekte, die sich mit der Anwendung von Meropenem (Svenja Ockfen) bzw. von Antimykotika (Katharina Sauter) befassen, dürfen keinesfalls als Plagiat fehlgedeutet werden.

3.1. Patientenpopulation (Einschlusskriterien) und Beobachtungszeitraum

Das interne Audit wurde im Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Homburg durchgeführt. Diese Einrichtung verfügt über eine Station mit 15 Betten sowie eine Tagesklinik mit 4 Behandlungsplätzen.

Die Untersuchung schloss alle Patienten ein, die im Zeitraum vom 01.04.2016 bis zum einschließlich 30.06.2018 stationär in dieser Abteilung mit einer onkologischen oder hämatologischen Grunderkrankung aufgenommen wurden. Da es sich bei dieser Einrichtung um eine pädiatrische Abteilung handelt, war der größte Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Studie im Alter von 0-17 Jahren, jedoch wurden auch ältere Patienten eingeschlossen, die bereits vor dem 18. Lebensjahr in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie behandelt wurden und deren Behandlung über das 18. Lebensjahr hinaus fortgesetzt wurde (s. Ergebnisteil). Das in diesem Audit untersuchte Antibiotikum wurde ausschließlich bei Patienten mit onkologischer oder chronisch hämatologischer Grunderkrankung eingesetzt. Der Anteil von Patienten ohne onkologische oder chronisch

3. Methoden

hämatologische Grunderkrankung auf der Station KK 05 wechselt, er überschreitet jedoch nur selten 10 % der Patienten. Insofern wurden bewusst alle Patiententage in die Analyse mit aufgenommen.

3.1.1. Erstellung der Patientenliste (alle in das Audit eingeschlossenen Patienten)

In den Patienten-bezogenen Teil des Audits wurden diejenigen Patienten aufgenommen, die im oben genannten Beobachtungszeitraum mindestens eine Gabe Meropenem erhalten haben. Diese erhielten zur späteren anonymisierten Datenauswertung eine Identifikationsnummer. Die zugrundeliegende Patientenliste mit Namen und Geburtsdatum stand nur Prof. Simon und den an diesem Audit beteiligten Doktorandinnen zur Verfügung. In einem zuvor angefertigten Dokumentationsbogen wurden relevante Basisdaten wie demographische Informationen (z.B. Geburtsdatum, Geschlecht) sowie Informationen zur Krankheitsgeschichte (z.B. Erstaufnahme, Grunderkrankung, Katheter) erfasst. Die primäre Erfassung der Daten erfolgte mit dem Programm MS Excel® Version 2016 (Campuslizenzen Universitätsklinikum des Saarlandes).

3.1.2. Identifikation der Fälle mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung

Alle Patienten mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung wurden über ihre Identifikationsnummer anonymisiert in einen Erfassungsbogen übernommen. War ein Patient im definierten Zeitraum mehrmals stationär und erhielt bei mehreren Aufenthalten Meropenem, so wurde jeder Aufenthalt als „neuer Fall“ gezählt. Obwohl sich diskutieren ließe, ob es sich hier um „unabhängige“ Ereignisse handelt, hätte eine Beschränkung des Audits auf die erste Meropenem-Behandlung (und der Ausschluss aller weiteren) zu einer gravierenden Unterschätzung des Meropenem-Einsatzes geführt.

Auch hier wurden im Erfassungsbogen demographische Daten des Patienten (Geschlecht, Alter beim stationären Aufenthalt) sowie detailliertere Informationen über die Krankengeschichte (wie z.B. die bisherige Therapie und bereits bekannte Besiedlungen bzw. Infektionen mit multiresistenten Erregern) dokumentiert. Um die einzelnen Fälle mit Meropenem-Behandlung qualitativ charakterisieren zu können, wurden retrospektiv Patienten-bezogene Daten ausgewertet. Dafür wurden sowohl die Patientenakten und -kurven in Papierform als auch die im Softwareprogramm der Universitätsklinik (SAP®) hinterlegten Informationen wie z.B. Laborwerte, mikrobiologische und bildgebende Befunde einbezogen. Hieraus konnten Rückschlüsse auf die genaue Krankheitssituation (z.B. Dauer des Fiebers und der Granulozytopenie) individueller Patienten zum Zeitpunkt der Meropenem-Gabe gezogen

3. Methoden

werden. Die Messgrößen für Fieber und Granulozytopenie wurden nach den Definitionen der aktuellen Leitlinie der Fachgesellschaften und dem internen Standard der Klinik festgelegt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; LEHRNBECHER et al., 2018; LEHRNBECHER et al., 2017). Außerdem wurden alle gegen die Infektion gerichteten antibiotischen Therapien erfasst, sodass man Informationen über die Initial-, Eskalations- sowie mögliche Kombinationstherapien und die Dauer der Antibiotikagaben (Length of Therapy; LOT) sowie die Therapietage (Days of Therapy; DOT) erhielt. Diese Messgrößen werden auch in pädiatrischen Studien eingesetzt (neben der Defined Daily Dose DDD; s. Abschnitt 3.2.1) (FORTIN et al., 2014; GRAVATT, PAKYZ, 2013; KREITMEYR et al., 2017; VALCOURT et al., 2009). Ferner wurden auch die Dosis in mg/kg/Tag, die Dauer der Meropenem-Therapie sowie die kumulative Gesamtmenge bezogen auf den jeweiligen Fall festgehalten. Der Behandlungserfolg der durchgeführten Therapie wurde durch den Verlauf 48 h nach Beginn der ersten Meropenem-Gabe sowie das Gesamtoutcome der Patienten erfasst (Heilung der akuten Infektion vs. palliative Behandlung vs. Tod an der Infektion oder der Grunderkrankung).

3.2. Zusammenstellung der Verbrauchsdaten für Meropenem

3.2.1. IQVIA™-Daten

Die Verbrauchsdaten der einzelnen Medikamente werden von der Apotheke der Universitätsklinik Homburg monatlich an das Dokumentationssystem IQVIA™ weitergeleitet. IQVIA™ ist ein weltweit aktiver Anbieter von Informationen, Technologielösungen und Serviceleistungen für Akteure im Gesundheitswesen. Das IQVIA™-Dokumentationssystem tauscht nach dem Prinzip „Informationen gegen Daten“ mit ungefähr 500 Krankenhäusern (darunter Stand November 2019 auch 137 Kinderkliniken⁴) in Deutschland Daten aus und liefert den teilnehmenden Kliniken z.B. Verbrauchsanalysen von Antiinfektiva (in DDD, RDD und auch in g jeweils pro 100 Patiententage). Dieses Angebot wird vor allem von Universitätskliniken und Krankenhäusern der Maximalversorgung in Anspruch genommen. Für den Datenaustausch erhält IQVIA™ monatlich Verbrauchsdaten von Arzneimitteln über eine definierte Schnittstelle und stellt diese mit Mengen und Einkaufspreisen von vergleichbaren Krankenhäusern gegenüber. Dabei wird eine datenschutzkonforme Verarbeitung der Verbrauchsdaten vorgenommen, bei der die eigenen Verbrauchsdaten in aufgearbeiteter Form (als Tabelle bzw. graphisch) zur Verfügung stehen; anonymisierte Vergleichsdaten anderer Kliniken werden

⁴ Persönliche Kommunikation mit Frau Michaela Koehler, IQVIA™, 22.11.2019

3. Methoden

aggregiert dargestellt. Das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA™ dient somit der Verbrauchsdokumentation von Antibiotika (z.B. in quartalsweisen Analysen) und ermöglicht somit eine Darstellung des Einsatzes von Antibiotika innerhalb der eigenen Fachabteilung sowie einen Vergleich mit anderen Kliniken. Die Antiinfektiva werden von IQVIA™ nach Wirkstoffen und Kostenstellen gruppiert, sodass eine Zuordnung zu einzelnen Klinikbereichen möglich ist.

Die Verbrauchsdaten wurden inklusive der Belegungstage für den oben genannten Zeitraum quartalsweise für die interne Kostenstelle Pädiatrische Onkologie und Hämatologie nach Wirkstoffen sortiert von IQVIA™ zur Verfügung gestellt. Diese Informationen wurden sowohl in Gramm als auch in Antibiotika-Verbrauchsichten (Defined Daily Dose pro 100 Patiententage; DDD/100 Tage) bereitgestellt, wie es vom Robert-Koch-Institut in der Bekanntmachung *Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG- Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs* (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013) und in der Ergänzung *Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“* (SCHWEICKERT et al., 2013) vorgegeben wird. Durch die Angabe der Belegungstage war es möglich, die Wirkstoffmenge in die Einheit Gramm pro 100 Patiententage zu überführen.

Zur internen Kontrolle wurden in diesem Audit nicht nur die Daten des Meropenem-Verbrauchs sondern auch die in der Therapie der FN häufig als Initialtherapie verwendete Wirkstoffstoffkombination Piperacillin-Tazobactam in die Zusammenstellung der Verbrauchsdaten der Apotheke aufgenommen.

3.2.2. Patienten-bezogene Verbrauchsdaten

Die Patienten-bezogenen Verbrauchsdaten wurden mithilfe des Erfassungsbogens der Fälle mit mindestens einer Meropenem-Gabe (s. Abschnitt 3.1.2.) zusammengestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den IQVIA™-Daten wurden die Fälle mit Meropenem-Gabe nach Quartalen gruppiert (Quartal 02-2016: 01.04.2016 – 30.06.2016; Quartal 03-2016: 01.07.2016 – 30.09.2016 usw.). Erstreckte sich die Dauer der Meropenem-Gabe über 2 Quartale, wurde der Fall auf die jeweiligen Quartale und die Dauer der Meropenem-Gabe in dem jeweiligen Quartal berechnet (beispielweise 7 Tage Meropenem-Gabe gesamt, 3 Tage in Quartal X, 4 Tage in Quartal Y). Auf diese Weise konnte kumulativ der gesamte tatsächliche Meropenem-Verbrauch in g/100 Patiententage pro Quartal ausgewiesen werden.

3.3. Klinische Indikationen für eine Behandlung mit Meropenem

Die Standarddosis für das Meropenem (s. Handbuch „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie) ist 3 x 20mg/kg/Tag (max. Einzeldosis 1g) als Kurzinfusion über 30min. Bei Meningitis oder akut lebensbedrohlichen Infektionen kann die Einzeldosis auf 40 mg/kg erhöht (Tagesdosis 120 mg/kg/Tag, max. Einzeldosis 2 g) und die Infusionsdauer auf 3-4 h verlängert werden.

Für die Behandlung von FN gibt es in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes seit 2012 einen internen, regelmäßig aktualisierten Standard (s. Anhang 1), der sich im weiteren Verlauf (kinderklinikweites Kitteltaschenbuch ab März 2018) an der 2016 publizierten entsprechenden Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft medizinisch wissenschaftlicher Fachgesellschaften orientiert (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Das Carbapenem Meropenem wird dabei in verschiedenen Behandlungssituationen eingesetzt:

- Eskalation der empirischen Therapie (bei unbekanntem Erreger, ohne einen klinisch oder mikrobiologisch definierten Infektionsfokus) bei anhaltendem Fieber und fortbestehender Granulozytopenie, insofern (bei einem klinisch stabilen Patienten) nicht innerhalb der nächsten Tage mit einem Anstieg der Granulozyten über $0,5 \times 10^9/L$ zu rechnen ist.
- Initialtherapie bei Patienten mit Fieber, Granulozytopenie und klinischen Zeichen einer Sepsis.
- Initialtherapie bei Patienten mit Fieber, Granulozytopenie, die bekanntermaßen mit einem gramnegativen Erreger besiedelt sind, der gegen die Primärtherapie mit Piperacillin-Tazobactam resistent ist (2 MRGN NeoPäd oder 3 MRGN)

Bei einigen kideronkologischen Patienten mit schwerer Chemotherapie induzierter Mukositis wird auch bei negativen Blutkulturen angenommen, dass die Entzündung des Darmes eine Ursache für die klinischen Infektionszeichen darstellt. In der Regel beginnt die empirische Therapie jedoch auch hier mit Piperacillin-Tazobactam (mit oder ohne Gentamicin, Fosfomycin oder Teicoplanin) und wird erst im Verlauf bei persistierendem Fieber oder einer Verschlechterung des klinischen Zustandes auf Meropenem umgestellt.

Die Entscheidung für oder gegen den Einsatz von Meropenem wird vom ärztlichen Behandlungsteam nach individualmedizinischer Beurteilung des Einzelfalls getroffen, außerhalb der normalen Visitenzeiten trifft diese Entscheidung der diensthabende Oberarzt. Weder der 2012 vereinbarte, noch der 2018 aktualisierte Klinik-interne Standard enthält konkrete Hinweise zum genauen Zeitpunkt der Eskalation bei anhaltendem Fieber (AWMF Leitlinie: bei stabilem Patienten erst nach 72 Stunden).

3. Methoden

In der klinischen Praxis wurde und wird die Antibiotikatherapie bei anhaltendem Fieber häufig bereits nach 48 h eskaliert (persönliche Kommunikation mit Prof. Simon, Oktober 2019), obwohl dies in der AMF Leitlinie (Registernummer 048/14) nicht so vorgesehen ist. Abgesetzt wird das Meropenem nach klinischer Erholung (kein Fieber über mind. 24 Stunden) bei negativen Blutkulturen und ohne einen weiter zu behandelnden mikrobiologisch oder klinisch definierten Fokus. Bei Patienten mit lang andauernder, ausgeprägter Granulozytopenie (länger als 10 Tage, z.B. AML Induktionstherapie) liegt es im Ermessen der behandelnden Onkologen, die Meropenem-Behandlung bis zu den ersten Anzeichen einer Erholung der Granulozyten fortzusetzen. Antibiotic Stewardship Initiativen zur Reduktion des Einsatzes von Meropenem durch die primäre Verwendung anderer Alternativen (ggfls. auch einer Kombination anderer Antibiotika) gab es im Beobachtungszeitraum dieses Audits nicht.

3.4. Case mix Index (CMI)

Da Meropenem ein Reserveantibiotikum ist, das besonders bei pädiatrisch onkologischen Patienten mit kompliziertem Verlauf und abrechnungsrelevanten Komorbiditäten zum Einsatz kommt, erscheint es intuitiv sinnvoll, den Verbrauch mit dem Case mix Index zu korrelieren. Der Case mix Index⁵ dient zur Einschätzung der durchschnittlichen Schwere der behandelten Patientenfälle in Hinblick auf die eingesetzten Ressourcen und wird monatlich aufgegliedert nach den verschiedenen Fachbereichen im Universitätsklinikum des Saarlandes berechnet. Die für die Pädiatrische Hämatologie und Onkologie hinterlegten, den Zeitraum betreffenden, Monatsdaten wurden von der Controllingstelle der UKS zur Verfügung gestellt. Hieraus wurde ein quartalsbezogener Mittelwert errechnet. Tatsächlich bildet der CMI im Konzept der Diagnosis-related Groups (DRG) den ökonomischen Schweregrad des jeweiligen Falls in Hinblick auf den Ressourcenverbrauch ab. Somit handelt es sich aus der Perspektive dieses Audits um einen Surrogatparameter. Ein allgemein konsentiertes, stärker an der Klinik orientiertes System zur spezifischen Einteilung des aktuellen Krankheitsschweregrades ist für die pädiatrische Onkologie nicht verfügbar.

3.5. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Patientenlisten sowie die Meropenem-Verbrauchsdaten von IQVIA™ und der Station in SPSS überführt. Zur deskriptiven Beschreibung wurden die Maßzahlen Mittelwert, Median, absolute und relative Häufigkeit, Minimum, Maximum, 1. (Q_{0,25}) Und 3. (Q_{0,75})

⁵https://de.wikipedia.org/wiki/Case_Mix_Index

3. Methoden

Quartil, Interquartilsabstand (IQR) sowie die Standardabweichung verwendet. Die Häufigkeitsverteilungen wurden graphisch durch Balkendiagramme, Boxplots und Kreisdiagramme dargestellt. Die Prüfung auf Abhängigkeit erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Wurden die Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher angewandt. Handelte es sich um eine Tabelle mit mehr als 4 Feldern, wurde die Berechnung mit dem Fisher-Freeman-Halton-Test durchgeführt. Dabei wurde die exakte Signifikanz der Monte-Carlo-Signifikanz sowie der asymptotischen Signifikanz vorgezogen. Die Effektstärke der Abhängigkeit wurde mit dem Phi-Koeffizienten sowie Cramér's V berechnet. Ersteres wurde für 2x2 Kreuztabellen verwendet, bei den restlichen Tabellen fand Cramér's V Anwendung. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie der Erstellung von Histogrammen fand die Überprüfung auf Normalverteilung statt. Um den Zusammenhang zwischen quantitativen Merkmalen statistisch zu untersuchen, wurde für den Vergleich von 2 Gruppen der Wilcoxon-Test und für den Vergleich von mehr als 2 Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 galt als statistisch signifikant. Korrelationen zwischen zwei Merkmalen wurden sowohl nach Pearson als auch nach Spearman untersucht und als Streudiagramm graphisch dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS, Version 25. Frau Wagenpfeil (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik in Homburg) hat die Doktorandin bei der Erstellung komplexerer statistischer Analysen beraten und unterstützt.

3.6. Ethische Aspekte und Datenschutz

Der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurde das [Projektoutline für dieses Audit](#) (Version vom 20.12.2018) zur Prüfung vorgelegt. Im Schreiben vom 07. Januar 2019 (s. Anhang 2) teilt die Ethikkommission mit (*Zitat*)

„Für das anliegende Audit (Qualitätsmanagementprojekt) ist bei der Anonymisierung der personenbezogenen Daten ein Votum der Ethikkommission nicht erforderlich.“ (Zitat Ende).

Auf die personenbezogenen Daten der Primärliste (alle im Beobachtungszeitraum stationär behandelten Patienten der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) hatten nur der wissenschaftliche Leiter (Prof. Dr. med. Arne Simon, Oberarzt der Klinik, behandelnder Onkologe) und die drei Doktorandinnen (Svenja Ockfen, Katharina Sauter, Leonie Egle) Zugriff. Diese Liste war auf den entsprechenden Rechnern nur nach Angabe von Nutzernamen und Passwörtern zu öffnen.

Das Audit beinhaltete keine Interventionen und alle eingeschlossenen Patienten wurden nach dem im Beobachtungszeitraum üblichen Standard of Care behandelt. Alle hier ausgewerteten Patientenbezogenen Daten sind klinische Routinedaten.

4. Ergebnisse

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Patientenpopulation (alle) mit den Patienten, die Meropenem erhalten haben

Insgesamt wurden 235 Patienten in das Audit eingeschlossen. Davon erhielten 45 Patienten (19,1 %) im Verlauf von 57 Infektionsepisoden Meropenem. In der gesamten Patientenpopulation waren 99 Patienten weiblich (42,1 %) und 136 männlich (57,9 %). In der Patientengruppe, die Meropenem erhielt, waren 32 Patienten (71 %) männlich. Zum Zeitpunkt der Erhebung lag bei 22 % der mit Meropenem behandelten Patienten ein Rezidiv der Grunderkrankung vor. Dieser Anteil betrug in der gesamten Patientengruppe 15 %. Die genaue Verteilung der erfassten Grunderkrankungen innerhalb der beiden Patientengruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Grunderkrankung			Meropenem			Chi- Quadrat- Test/ Fisher- Test*
			nein	ja	Gesamt	p-Wert
ALL	Anzahl		27	17	44	
	% der Gesamtzahl		11,5%	7,2%	18,7%	0,001
AML	Anzahl		3	7	10	
	% der Gesamtzahl		1,3%	3,0%	4,3%	<0,001*
NHL	Anzahl		2	7	9	
	% der Gesamtzahl		0,9%	3,0%	3,8%	<0,001*
Hodgkin	Anzahl		15	0	15	
	% der Gesamtzahl		6,4%	0,0%	6,4%	0,082*
Solider Tumor außerhalb ZNS	Anzahl		53	6	59	
	% der Gesamtzahl		22,6%	2,6%	25,1%	0,055
ZNS Tumor	Anzahl		57	6	63	
	% der Gesamtzahl		24,3%	2,6%	26,8%	0,025
Neuroblastom	Anzahl		17	1	18	
	% der Gesamtzahl		7,2%	0,4%	7,7%	0,209*
Immundefekt	Anzahl		1	0	1	
	% der Gesamtzahl		0,4%	0,0%	0,4%	1,000*
MDS/SAA/FA	Anzahl		5	1	6	
	% der Gesamtzahl		2,1%	0,4%	2,6%	1,000*

4. Ergebnisse

Sonstige	Anzahl	10	0	10	
	% der Gesamtzahl	4,3%	0,0%	4,3%	0,216*
Gesamt	Anzahl	190	45	235	
	% der Gesamtzahl	80,9%	19,1%	100,0%	

*Fisher-Test

Tabelle 1: Verteilung der Grunderkrankungen (stratifiziert in Abhängigkeit von mindestens einer Meropenem-Gabe)

Diese lässt erkennen, dass in der gesamten Patientenpopulation ZNS-Tumore (n=63) die am häufigsten im Beobachtungszeitraum erfasste Grunderkrankung darstellten, gefolgt von den soliden Tumoren außerhalb des ZNS (n=59) und der ALL (n=44). Im Vergleich mit der Meropenem-Gruppe lassen sich hier Unterschiede erkennen. Die führende onkologische Grunderkrankung war in dieser Patientengruppe die ALL (n=17), die zweithäufigsten Erkrankungen waren AML (n=7) und NHL (n=7). Das Alter der Patienten bei Erstaufnahme auf der onkologischen Station variierte zwischen 0 und 22 Jahren, jedoch waren über fünfzig Prozent der Kinder bei Erstaufnahme zwischen 0 und 5 Jahre alt. Wie bereits im Methodenteil (s. Abschnitt 3.1.) begründet, betrug der Anteil an in das Audit eingeschlossenen Patienten, die bei ihrem ersten stationären Aufenthalt 18 Jahre oder älter waren, 1,3 % (n=3).

In der gesamten Patientenpopulation hatten circa siebzig Prozent einen zentralen Venenkatheter implantiert, im Großteil der Fälle der Patienten mit CVAD handelte es sich bei diesem um einen getunnelten externen Broviac-Katheter (82 %), während bei den restlichen 30 Patienten ein subkutan gelegener Port implantiert wurde. Im Vergleich dazu hatte in der Meropenem-Gruppe nur ein Patient keinen zentralen Venenkatheter, 93 % der Patienten aus dieser Gruppe hatten einen Broviac-Katheter. Der Anteil an Patienten mit implantiertem CVAD war in der Gruppe, die Meropenem erhielt, signifikant höher als ohne Meropenem-Gabe (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, $p < 0,001$, Cramér's $V = 0,345$). Einen solchen signifikanten Zusammenhang konnte zwischen Geschlecht und dem Erhalt von Meropenem nicht nachgewiesen werden (*Chi-Quadrat-Test*, $\chi^2(1) = 4,001$, $p = 0,064$). Gleiches wurde auch für die Variable Status der Grunderkrankung (Ersterkrankung versus Rezidiv) aufgezeigt (*Chi-Quadrat-Test*, $\chi^2(1) = 2,358$, $p = 0,160$). Demnach unterschieden sich die Patienten, die mindestens einmal Meropenem erhalten haben, von allen anderen nicht signifikant in Hinblick auf das Geschlecht oder den Status der Grunderkrankung.

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Meropenem-Verabreichung und der Art der Grunderkrankung des Patienten konnten signifikante Unterschiede in der Kategorie ALL (*Chi-Quadrat-Test*, $\chi^2(1) = 13,279$, $p = 0,001$, $\phi = 0,238$), AML (*exakter Test nach Fisher*, $p < 0,001$, $\phi = 0,272$) sowie NHL (*exakter Test nach Fisher*, $p < 0,001$, $\phi = 0,272$) gezeigt werden. Somit war der Anteil an

4. Ergebnisse

Patienten, die an AML, ALL bzw. an einem NHL erkrankt waren, in der Meropenem-Gruppe signifikant höher. Auch für die Kategorie ZNS-Tumor konnte dies festgestellt werden, allerdings zeigte der Phi-Koeffizient hier einen wesentlich schwächeren Zusammenhang, als bei den zuvor genannten Grunderkrankungen (*Chi-Quadrat-Test*, $\chi^2(1)=5,151$, $p=0,025$, $\varphi=-0,148$).

4.2. Klinische Verläufe (Indikation, Days of Therapy, Length of Therapy, Ansprechen und Ausgang) der Patienten mit mindestens einer Meropenemgabe

Die Altersspanne der Patienten, die mindestens eine Meropenem-Verabreichung erhielten, erstreckte sich von 0 bis 18 Jahre. Der Median betrug 7 Jahre, der IQR lag bei 8 Jahren ($Q_{0,25}=3$; $Q_{0,75}=11$). Abbildung 1 zeigt die zugrundeliegende onkologische Erkrankung der Patienten anhand der festgelegten Kategorien. Die genaue Diagnose der Patienten mit ZNS-Tumor ($n=6$) lautete in jeweils 1/3 der Fälle ($n=2$) Medulloblastom, Ependymom sowie Pineoblastom.

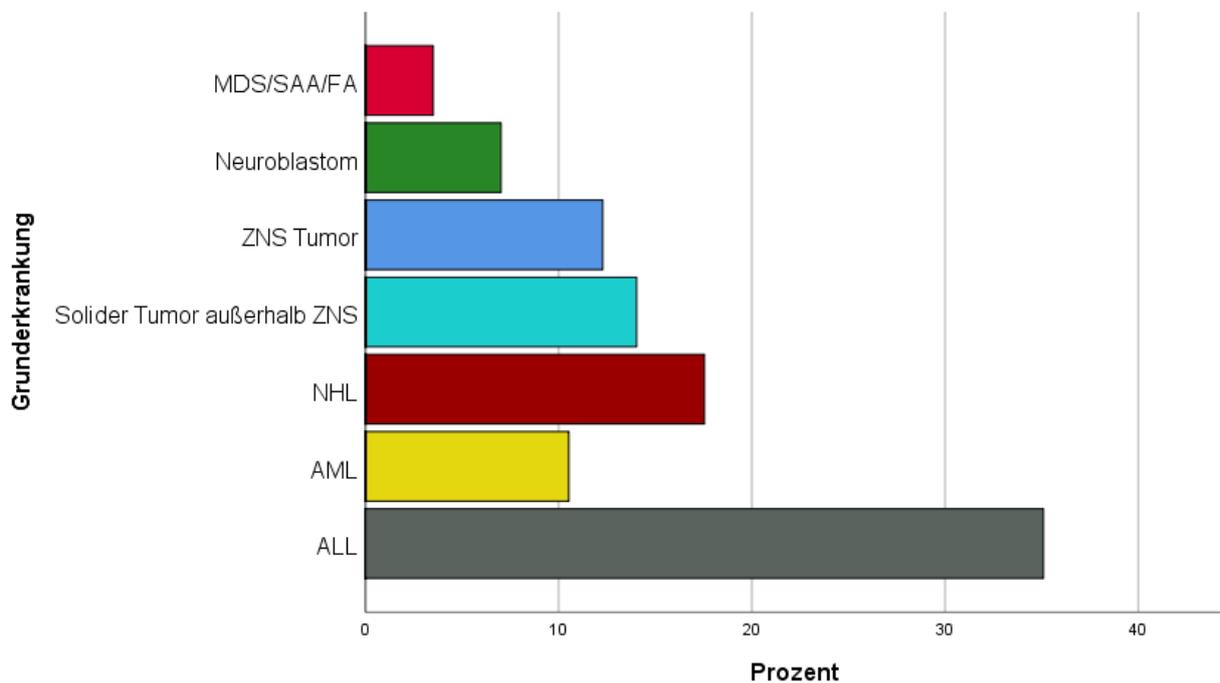


Abbildung 1: Verteilung der Grunderkrankungen der mit Meropenem behandelten Patienten

Zum Zeitpunkt der Meropenem-Verabreichung befanden sich 95 % der Fälle (Meropenem Behandlungszyklen) in einer konventionellen chemotherapeutischen Behandlung, während bei den restlichen fünf Prozent eine Hochdosischemotherapie in Verbindung mit einer autologen

4. Ergebnisse

Stammzelltransplantation (n=1) bzw. einer allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt (n=2) wurde. Allogene Stammzelltransplantationen werden nicht in Homburg, sondern in auswärtigen Transplantationszentren (v.a. am Universitätsklinikum in Frankfurt) durchgeführt, die Patienten befinden sich etwa ab dem Tag +40 wieder in Homburg. Zwei Patienten wiesen in ihrer medizinischen Vorgeschichte eine Besiedlung mit 3 MRGN *E. coli* auf. Da einer dieser Patienten im Erfassungszeitraum in zwei Fällen mit Meropenem behandelt wurde, betrug der relative Anteil an mit einem solchen Erreger besiedelten Fällen 5 % (n=3).

Wurde Meropenem verabreicht, lag in 91 % der Fälle eine Granulozytopenie vor. Der Median der Gesamtdauer der Granulozytopenie betrug 8 Tage, das 1. Quartil 5,5 Tage und das 3. Quartil 13,5 Tage (IQR=8). Eine ausgeprägte prolongierte Granulozytopenie (>10 Tage) trat in 39 % auf, während die Granulozytenzahl in 53 % der Fälle für eine Dauer von bis zu maximal 10 Tagen unter $0,5 \times 10^9/L$ lag (s. Abbildung 2).

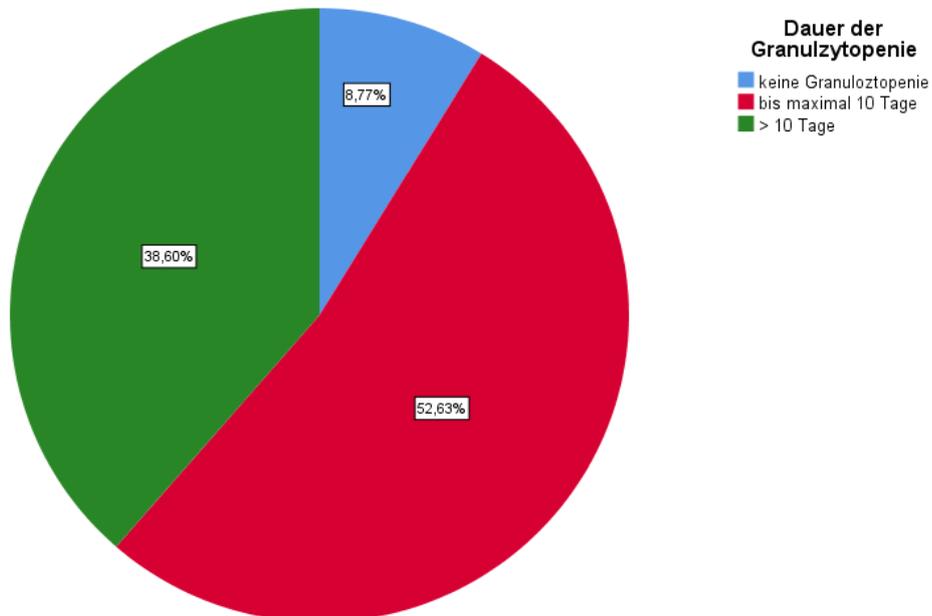


Abbildung 2: Gesamtdauer der Granulozytopenie, eingeteilt in Untergruppen (keine Granulozytopenie, Granulozytopenie über eine Dauer von maximal 10 Tagen, protrahierte Granulozytopenie)

Fieber bestand bei den mit Meropenem behandelten Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in 83 %, eine Kombination aus Fieber und Granulozytopenie in 75 % (s. Tabelle 2). Die restlichen 17 % der Fälle wiesen lediglich subfebrile Temperaturen auf. In 7 % konnte nur Fieber jedoch keine Granulozytopenie nachgewiesen werden, während die Granulozytopenie ohne Fieber in 16 % der Fälle auftrat.

4. Ergebnisse

			Granulozytopenie		
			nein	ja	Gesamt
Fieber	subfebril	Anzahl	1	9	10
		% der Gesamtzahl	1,8%	15,8%	17,5%
	ja	Anzahl	4	43	47
		% der Gesamtzahl	7,0%	75,4%	82,5%
Gesamt	Anzahl		5	52	57
	% der Gesamtzahl		8,8%	91,2%	100,0%

Tabelle 2: Auftreten von Fieber und/oder Granulozytopenie

In 86 % der Meropenem-Behandlungsfälle (n=49) zeigten die vor Beginn der Antibiotikatherapie aus dem dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter abgenommenen Blutkulturen kein Wachstum. In 12 % (n=7) waren die initial abgenommenen Blutkulturen positiv. Hierbei handelte es sich größtenteils um gramnegative Erreger (71 %). Die einzelnen nachgewiesenen Spezies sind in Tabelle 3 aufgeführt.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	<i>E. coli</i>	2	28,5
	<i>Hämophilus influenzae</i>	1	14,3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	14,3
	<i>Rothia spp.</i>	1	14,3
	<i>Serratia marcescens</i>	1	14,3
	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	14,3
	Gesamt	7	100,0

Tabelle 3: Erregerspezies der Blutkulturen

Von den 7 Fällen mit mikrobiologisch definierter Infektion wurde Meropenem in 6 Fällen (86 %) im Rahmen einer Eskalationstherapie eingesetzt, lediglich in einem Fall (14 %) wurde eine empirische Initialtherapie mit Meropenem durchgeführt. In 86 % (n=6) der Fälle mit positiver Blutkultur wäre eingedenk der nachgewiesenen Erregerspezies und deren Resistenzprofil eine Meropenem-Behandlung nicht zwingend erforderlich gewesen. Hier hätten nach Antibiogramm Wirkstoffe mit schmalere Spektrum Anwendung finden können (Deeskalation). In einem Fall (Patient in einer ALL Induktionstherapie) hätte aufgrund des Nachweises von *Haemophilus influenzae* z.B. Ampicillin-Sulbactam oder Piperacillin-Tazobactam verwendet werden können. Eine Patientin erhielt nach einer positiven Blutkultur (*Klebsiella pneumoniae*) eine Meropenem Behandlung in Kombination mit Teicoplanin und entwickelte im Verlauf eine Infektion mit einem Carbapenemase-bildenden Isolat. In

4. Ergebnisse

einem weiteren Fall, in dem *E. coli* nachgewiesen wurde, war aufgrund des Ergebnisses des Antibiotogramms die Behandlung mit Meropenem die richtige Wahl.

In 67 % (n=38) der Fälle wurde vor dem Meropenem Piperacillin-Tazobactam verwendet. In 7 % (n=4) wurde vor dem Meropenem Piperacillin-Tazobactam in Kombination mit Gentamicin verabreicht, in 26 % (n=15) begann die Therapie sofort mit Meropenem. Die Indikation für eine initiale Meropenem-Behandlung war in 73 % (n=11) der Fälle empirisch begründet, hierunter erfüllte ein Patient (9 %) das Kriterium „V.a. Sepsis“. In 3 Fällen (20 %) bestand die Indikation aufgrund der Kolonisation mit 3 MRGN-Erregern. Eine gezielte initiale Behandlung mit Meropenem fand in einem Fall (7 %), begründet durch den Nachweis von Piperacillin resistenten *E. coli* Bakterien im Urin, statt.

Wurde Meropenem verabreicht, fand dies in 56 % (n=32) in Kombination mit einem anderen Antibiotikum statt. Neben Teicoplanin in 69 % (n=22) aller Fälle mit Kombinationstherapie, erhielten die Patienten in 3 Fällen (5 %) zusätzlich Ciprofloxacin, in weiteren 4 Fällen (7 %) wurden beide Antibiotika kombiniert mit Meropenem verabreicht. Die Verwendung von Clindamycin mit Ciprofloxacin (n=1; 2 %) konnte ebenfalls festgestellt werden, in den restlichen Fällen (n=2; 3,5 %) fand die Verabreichung von Meropenem in Kombination mit Teicoplanin und Gentamicin statt. Tabelle 4 zeigt die durchgeführten Kombinationstherapien gruppiert nach der jeweiligen Grunderkrankung.

			Kombinationstherapie zum Meropenem					Gesamt	
			keine Kombinations-therapie	Teico-planin	Cipro-floxacin	Teico-planin + Genta-micin	Cipro-floxacin + Clinda-mycin		Teico-planin + Cipro-floxacin
Grund-erkrank-ung	ALL	Anzahl	7	12	1	0	0	0	20
		% innerhalb von Grunderkrankung	35,0%	60,0%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	AML	Anzahl	1	2	1	0	0	2	6
		% innerhalb von Grunderkrankung	16,7%	33,3%	16,7%	0,0%	0,0%	33,3%	100,0%
	NHL	Anzahl	2	3	1	1	1	2	10
		% innerhalb von Grunderkrankung	20,0%	30,0%	10,0%	10,0%	10,0%	20,0%	100,0%
	Solider Tumor außerhalb ZNS	Anzahl	4	4	0	0	0	0	8
		% innerhalb von Grunderkrankung	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	ZNS Tumor	Anzahl	6	1	0	0	0	0	7
		% innerhalb von Grunderkrankung	85,7%	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

4. Ergebnisse

Neuroblastom	Anzahl	4	0	0	0	0	0	4
	% innerhalb von Grunderkrankung	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
MDS/SAA/FA	Anzahl	1	0	0	1	0	0	2
	% innerhalb von Grunderkrankung	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	25	22	3	2	1	4	57
	% innerhalb von Grunderkrankung	43,9%	38,6%	5,3%	3,5%	1,8%	7,0%	100,0%

Tabelle 4: Kombinationstherapie in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Grunderkrankungen der Patienten

Die LOT bezogen auf alle verwendeten Antibiotika in der Patientengruppe, die mindestens einmal Meropenem erhielt, variierte erheblich. So betrug die kürzeste Dauer, über welche ein Patient jeden Tag mindestens ein Antibiotikum erhielt, 3 Tage, die erfasste Maximaldauer lag bei 27 Tagen. Der Median der LOT betrug 8 Tage, der IQR lag bei 6 LOT ($Q_{0,25}=6$; $Q_{0,75}=12$), der Median der LOT bei Patienten mit positiver Blutkultur betrug 12 Tage, der IQR 13 Tage ($Q_{0,25}=11$; $Q_{0,75}=24$). Auch die Days of Therapy (DOT) lassen eine große Spannweite erkennen (s. Tabelle 4), der Median belief sich hier bei der gesamten Patientenpopulation mit Meropenem-Behandlung auf 12 Tage mit einem IQR von 15 Tagen ($Q_{0,25}=8$; $Q_{0,75}=23$). Bei Patienten mit mikrobiologisch definierter Infektion betrug die DOT im Median 21 Tage, der IQR 17 Tage ($Q_{0,25}=17$; $Q_{0,75}=34$).

	Length of Therapy (LOT) Alle Antibiotika	Days of Therapy (DOT) Alle Antibiotika	Length of Therapy (LOT) Meropenem
Median	8	12	6
Minimum	3	3	2
Maximum	27	50	16
Interquartilsabstand	6	15	5
Perzentile $Q_{0,25}$	6	8	4
$Q_{0,5}$	8	12	6
$Q_{0,75}$	12	23	9

Tabelle 5: Häufigkeiten der LOT und DOT

Die entsprechenden Ergebnisse in Bezug auf den Einsatz des Meropenems ergaben folgendes Bild: Die LOT reichte von einem Minimum von 2 Tagen bis zu einem Maximalwert von 16 Tagen, wobei der Median der Meropenem-Verabreichungsdauer bei 6 Tagen lag und der IQR 5 Tage betrug ($Q_{0,25}=4$; $Q_{0,75}=9$). Patienten mit positiver Blutkultur ($n=7$) erhielten Meropenem im Median über eine Dauer

4. Ergebnisse

von 9 Tagen, der IQR lag bei 1 Tag ($Q_{0,25}=9$; $Q_{0,75}=10$). In 28 % ($n=16$) der analysierten Meropenem-Behandlungsfälle wurde am ersten Fiebertag sofort mit einer empirischen Meropenem-Therapie begonnen (in einem Fall bestanden subfebrile Temperaturen, es wurde mit Piperacillin-Tazobactam gestartet und dann rasch auf Meropenem eskaliert). Im Median der anderen Fälle geschah die Umstellung auf Meropenem 48 Stunden nach Fieberbeginn. Der IQR betrug 3 Fiebertage ($Q_{0,25}=1$; $Q_{0,75}=4$). Wie in Abbildung 3 zu erkennen, wurde in einigen Fällen erst vergleichsweise spät Meropenem eingesetzt (9.-19. Fiebertag), der späteste Einsatz von Meropenem erfolgte am 19. Tag der entsprechenden Infektionsepisode. Der Grund hierfür lag darin, dass diese Patienten in stabilem Allgemeinzustand kein Fieber mehr hatten, sondern allenfalls subfebrile Temperaturen aufwiesen. Im Verlauf trat dann erneut Fieber auf. Bei einem dieser zweizeitig fiebernden Patienten fand sich *Serratia marcescens* in der Blutkultur. Von allen FN-Fällen ohne positive Blutkultur und ohne Meropenem-Behandlung innerhalb der ersten 24 h nach Fieberbeginn fand eine Umstellung der Initialtherapie auf Meropenem in 55 % ($n=16$) der Fälle früher als 72 h statt. In den restlichen Fällen wurde frühestens nach 72 h umgestellt, auch hier zeigen sich Ausnahmefälle, die aufgrund zwischenzeitlicher Entfieberung erst nach 7 Tagen oder später auf Meropenem umgestellt wurden.

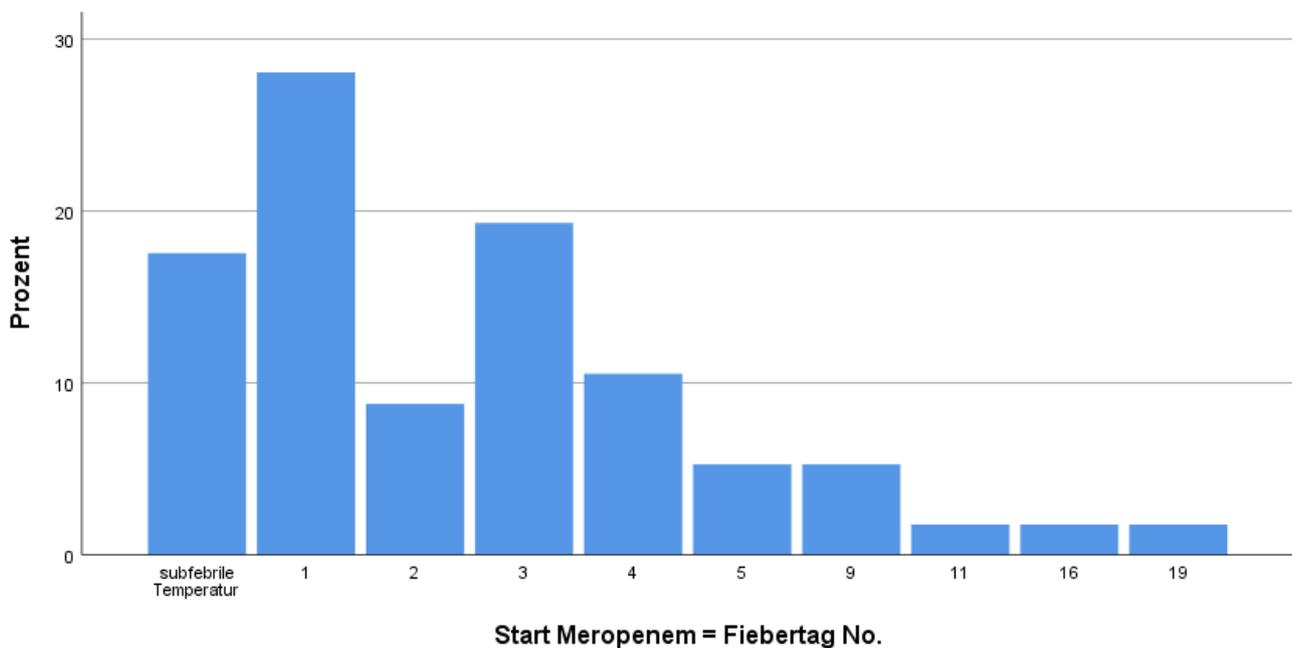


Abbildung 3: Zeitpunkt der ersten Meropenem-Gabe (bezogen auf die Dauer der Infektionsepisode in Tagen)

Die Verabreichung von Meropenem wurde in allen hier dokumentierten Fällen als Kurzinfusion durchgeführt. Achtundvierzig Stunden nach der ersten Meropenem-Gabe konnte bei 56 % ($n=27$) der febrilen Patienten ein Fiebrückgang mit einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten festgestellt

4. Ergebnisse

werden, in 17 Fällen (35 %) wurde ein Fiebrerrückgang ohne Granulozytenanstieg beobachtet, die restlichen 4 Fälle (8 %) hatten 48 h nach der ersten Meropenem-Gabe weiterhin Fieber. Die Patienten, die bei Meropenem-Gabe lediglich subfebrile Temperaturen aufwiesen, zeigten in 89 % einen Neutrophilenanstieg im Labor. In 98 % der Fälle erzielte die Behandlung mit Meropenem (zum Teil in Kombination, s. oben) eine Ausheilung der Infektion. Die Erstlinientherapie mit Meropenem war in allen Fällen erfolgreich, die Erfolgsrate einer Eskalationstherapie mit Meropenem (z.T. in Kombination) lag in diesem Audit bei 98 %.

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 8 Patienten (14 %), ohne dass ein direkter kausaler Zusammenhang mit einer Infektion nachgewiesen werden konnte. Bei einem Patienten könnte ein solcher Zusammenhang bestanden haben. Dieser Patient (1,7 % aller mit Meropenem behandelten Kinder und Jugendlichen) verstarb im Verlauf der Meropenem-Behandlung. Es handelte sich um einen 9-jährigen Patienten mit einer AML am Ende des ersten Zyklus der Induktionstherapie. Der Patient war nicht mit MRGN besiedelt. Während der Infektionsepisode bestand sich eine prolongierte Granulozytopenie (n=14 Tage) mit Fieber ohne Nachweis eines Erregers in den Blutkulturen. Die Behandlung erfolgte initial mit Piperacillin-Tazobactam, welche durch die Verabreichung von Meropenem in Kombination mit Ciprofloxacin und Teicoplanin eskaliert wurde. Die LOT betrug insgesamt 12 Tage, die DOT 23 Tage. Das Labor zeigte achtundvierzig Stunden nach der ersten Meropenem-Gabe keinen Anstieg der Neutrophilen und auch die Temperatur blieb weiterhin febril, sodass vierundzwanzig Stunden nach der Antibiotika-Eskalation zusätzlich das Antimykotikum Caspofungin verabreicht wurde. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich gegen Ende dramatisch. Trotz maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb er vier Tage nach der ersten Meropenem-Gabe an einem Multiorganversagen mit ausgedehnter Darmnekrose.

4.3. Meropenem-Verbrauch

4.3.1. IQVIA™-Daten (Apothekendaten)

Die Apothekendaten wurden sowohl in der Einheit DDD/100 Patiententage als auch in der Einheit g/100 Patiententage durch IQVIA™ zur Verfügung gestellt. Die DDD für Meropenem beträgt nach der WHO/ATC Klassifikation 3 g⁶. Dieser Wert lässt sich auch anhand den in diesem Audit erfassten Verbrauchsdaten in den Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage nachvollziehen. Der Meropenem-Verbrauch in g/100 Tage war stets um den Faktor 3, also die DDD für Meropenem nach der WHO/ATC

⁶ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02&showdescription=yes

4. Ergebnisse

Klassifikation, größer als der Verbrauch dieses Medikaments in DDD/100 Tage. So unterscheidet sich der eigentliche Verlauf des Meropenem-Verbrauchs in diesen beiden Einheiten nur darin, dass der Verbrauch in g/100 Tage 3-mal so groß war wie der Verbrauch in DDD/100 Tage. Der Verlauf des Meropenem-Verbrauchs nach den IQVIA™-Daten ist in Abbildung 4 in DDD/100 Patiententage dargestellt.

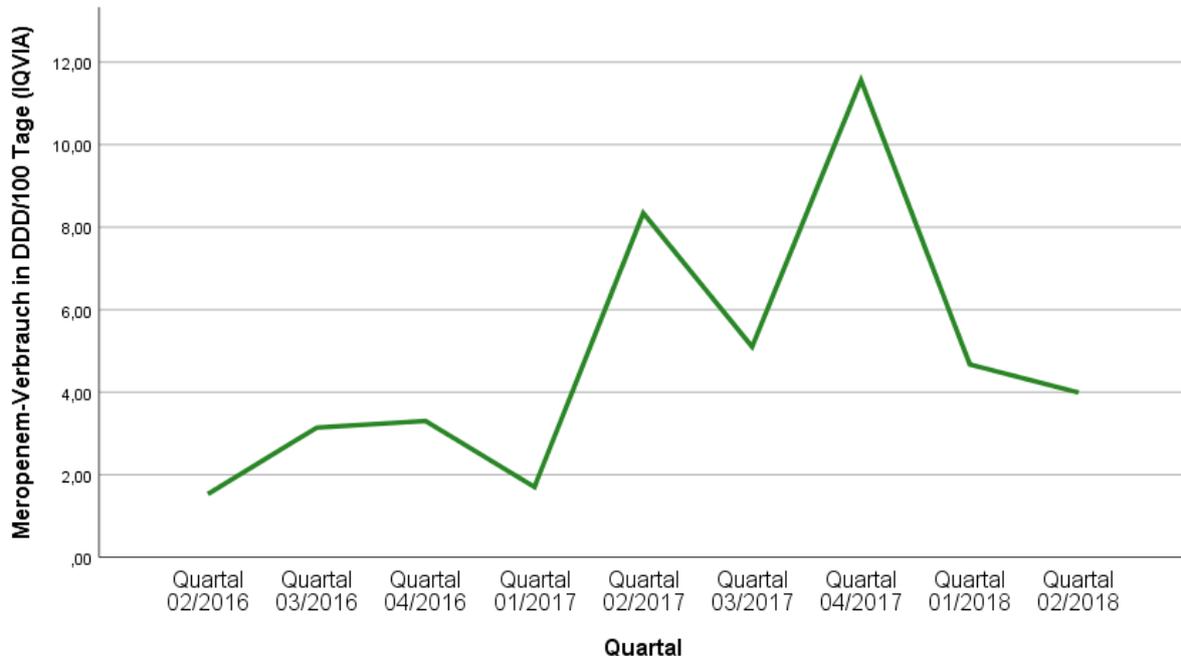


Abbildung 4: Meropenem-Verbrauch in DDD/100 Patiententage pro Quartal (IQVIA™-Daten)

Der Mittelwert des Verbrauchs lag bei 4,81 DDD/100 Patiententage sowie bei 14,44 g/100 Patiententage. Der höchste Meropenem-Verbrauch wurde im Quartal 04/2017 mit einem Wert von 11,56 DDD/100 Tage bzw. 34,65 g/100 Tage erfasst, während der niedrigste Verbrauch im Quartal 02/2016 mit einer absoluten Menge von 1,53 DDD/100 Tage bzw. 4,59 g/100 Tage festgestellt wurde. Im Vergleich dazu lag der Piperacillin-Tazobactam-Verbrauch im Durchschnitt bei 118,17 g/100 Tage sowie bei 8,45 DDD/100 Tage. Der Verbrauch dieser Wirkstoffkombination war in der Einheit g/100 Patiententage um den Faktor 14 größer als in der Einheit DDD/100 Tage, die DDD für Piperacillin-Tazobactam nach WHO/ATC Klassifikation beträgt 14 g⁷. Der Verbrauch der Wirkstoffe Meropenem und Piperacillin-Tazobactam ist sich in Abbildung 5 gegenübergestellt.

⁷ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CR05&showdescription=yes

4. Ergebnisse

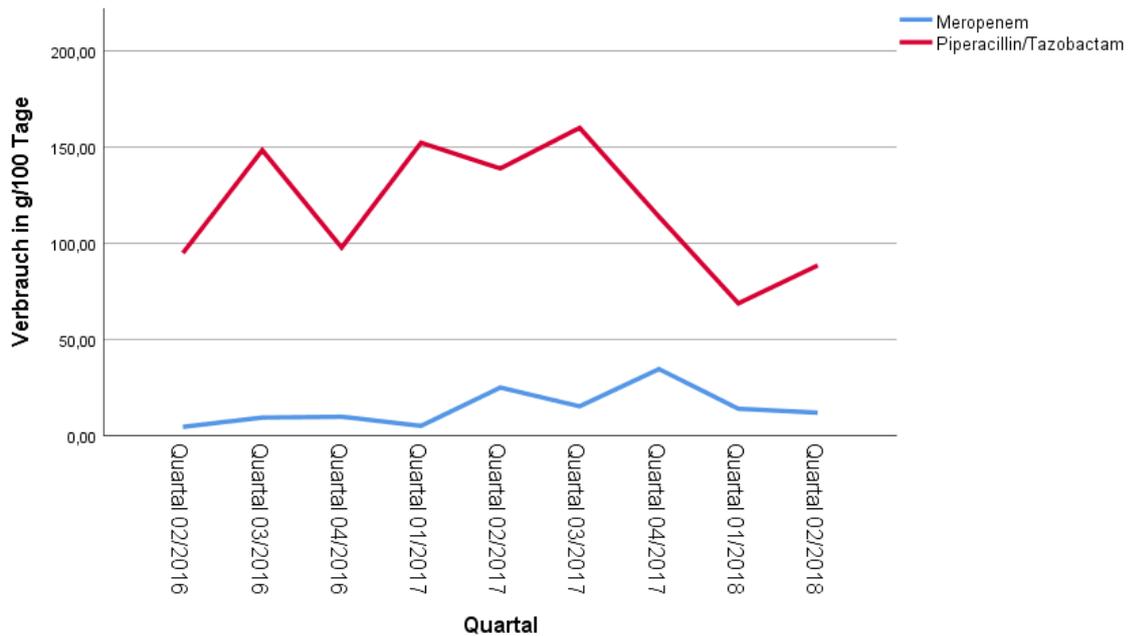


Abbildung 5: Vergleich des Verbrauchs von Meropenem und Piperacillin-Tazobactam in g/100 Tage pro Quartal (IQVIA™-Daten)

Der Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam war in der jeweiligen Einheit durchschnittlich knapp 12-mal höher als der von Meropenem. Der größte Unterschied ließ sich in Quartal 01/2017 feststellen, in dem der Verbrauch der Wirkstoffkombination mit einem Faktor von 29,8 über dem Verbrauchswert von Meropenem lag.

4.3.2. Stationsdaten nach Patienten-bezogener Auswertung

Die durchschnittliche Meropenem-Verabreichungsdosis lag nach den ausgewerteten Stationsdaten bei 60,86 mg/kg/Tag. Die erfasste minimale Tagesdosis betrug 30mg/kg, während die maximale Tagesdosis bei 126 mg/kg lag (s. Abbildung 6). Der Patient mit der aufgeführten minimalen Tagesdosis wog 99 kg und erhielt 3 x 1g Meropenem/Tag.

4. Ergebnisse

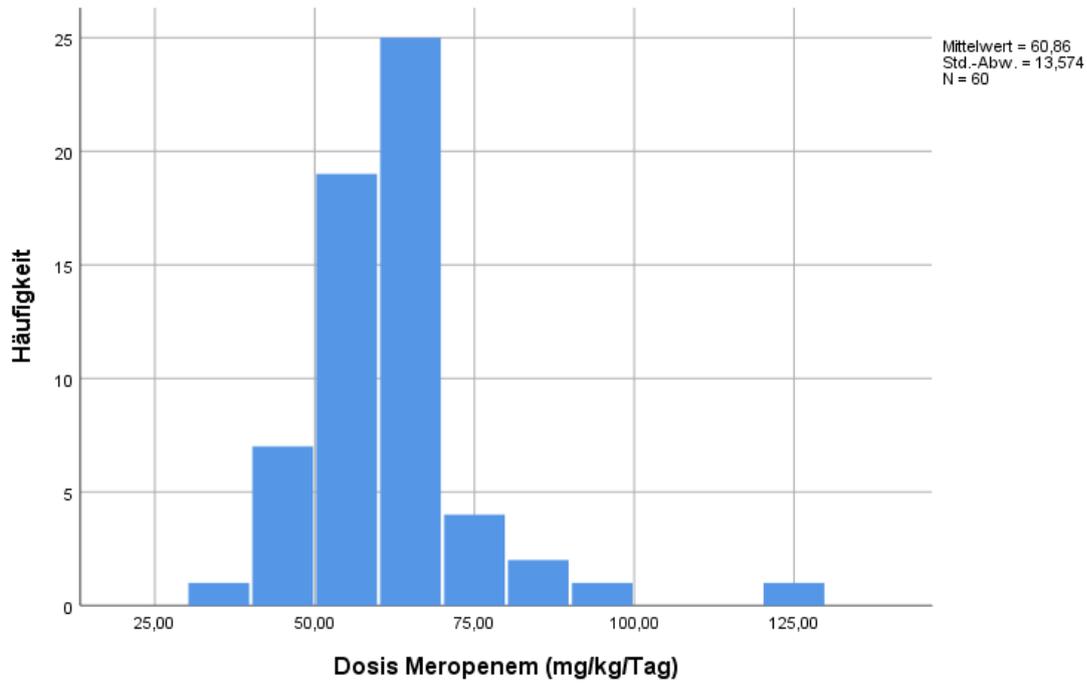
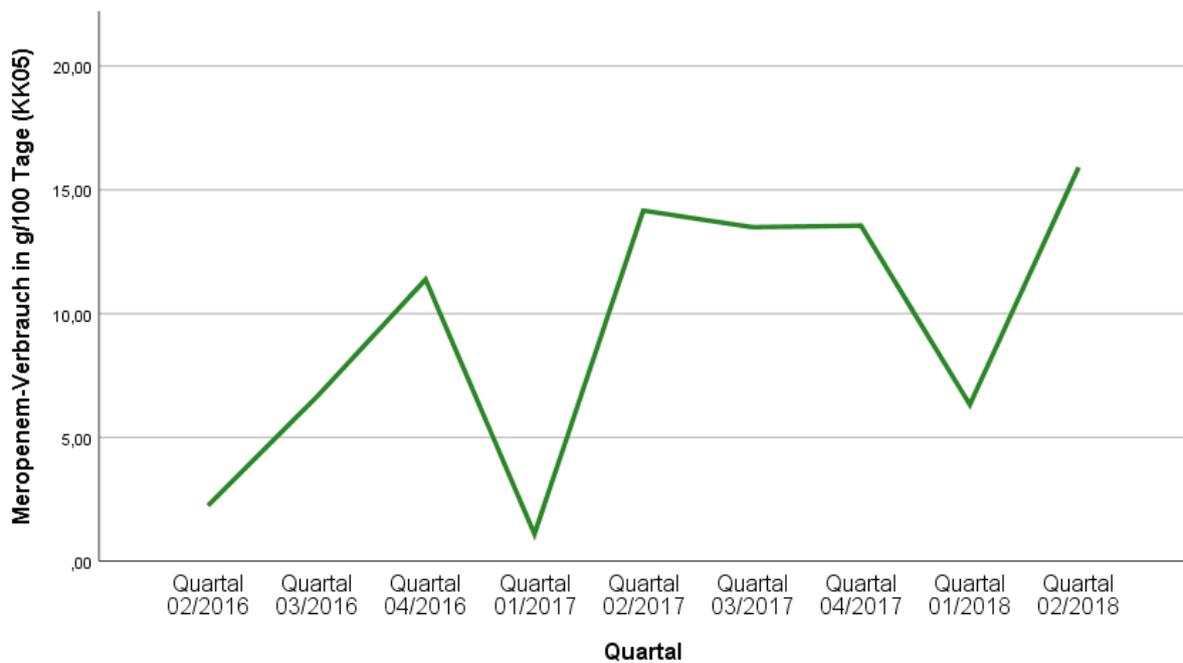


Abbildung 6: Verteilung der verabreichten Meropenem-Dosierungen in mg/kg/Tag

Der Verlauf des pro Quartal auf Station dokumentierten gesamten Meropenem-(Apotheken) Verbrauchs in g/100 Patiententage ist in Abbildung 7 dargestellt.



4. Ergebnisse

Abbildung 7: Meropenem-Verbrauch in g/100 Tage pro Quartal (Stationsdaten)

Der Verbrauchsmittelwert lag bei 9,42 g/100 Patiententage. Der Maximalwert mit 15,91 g/100 Tage wurde im Quartal 02/2018 erfasst, der minimalste Meropenem-Verbrauchswert belief sich im Quartal 01/2017 auf 1,09 g/100 Patiententage.

4.3.3. Vergleich bzw. Korrelationen

In Abbildung 8 sind die Verläufe des Meropenem-Gesamtverbrauchs nach den IQVIA™- und den Stationsdaten in g/100 Patiententage zum Vergleich gegeneinander aufgetragen.

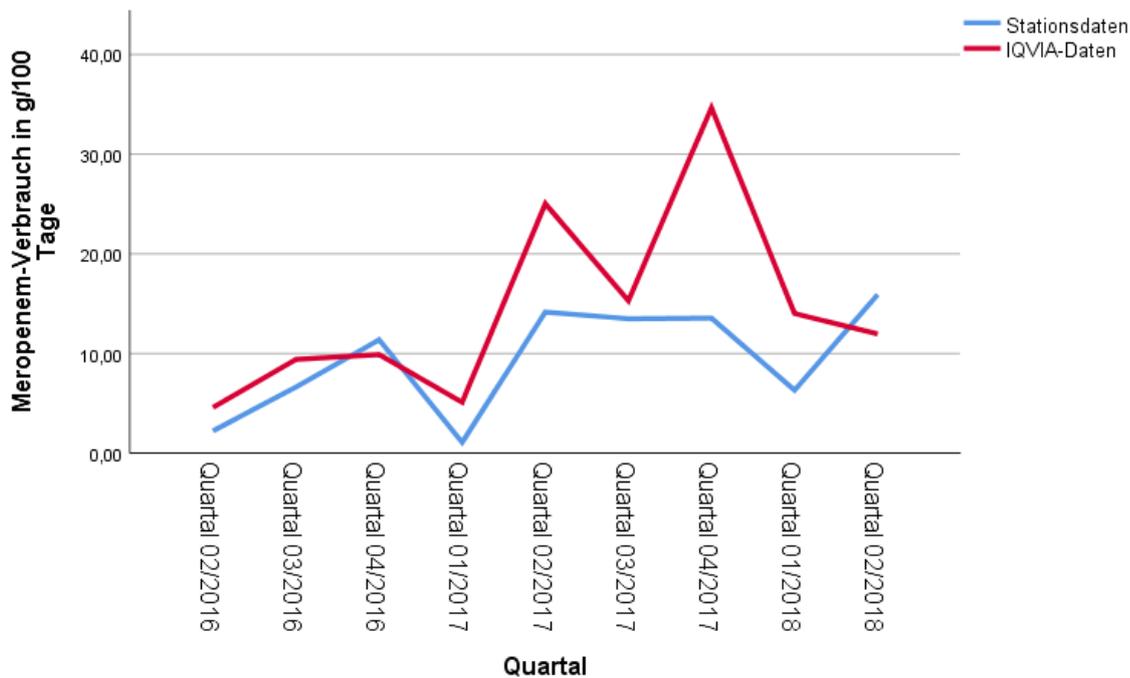


Abbildung 8: Vergleich der Meropenem-Verbrauchsdaten zwischen den Stationsdaten und IQVIA™ in g/100 Patiententage pro Quartal

Hier lässt sich erkennen, dass der Meropenem-Verbrauch, der anhand der Stationsdaten ausgewertet wurde, fast durchgehend unter den durch IQVIA™ erfassten Verbrauchsdaten der Apotheke liegt (kumulativ bei 77,8 %). Zwei Ausnahmen lassen sich in Quartal 04/2016 sowie 02/2018 erkennen, in denen der Verbrauch nach den Stationsdaten den der IQVIA™-Daten geringfügig übersteigt und diese sich um eine Differenz von 1,49 g/100 Tage und 3,95 g/100 Tage von den IQVIA™-Daten unterscheiden. Im Durchschnitt war der Meropenem-Verbrauch nach den Apothekendaten 1,94-mal höher als der

4. Ergebnisse

Verbrauch dieses Medikaments nach den Stationsdaten (5,02 g/100 Tage). Im Quartal 01/2017 ist der Verbrauchsunterschied am größten (Faktor 4,69). Die Standardabweichung zwischen dem Meropenem-Verbrauch nach den IQVIA™-Daten und den Stationsdaten lag bei 7,5 g/100 Patiententage, sodass eine starke Streuung der Daten feststellbar ist. Trotz der bei einfacher Betrachtung erheblich voneinander abweichenden Kurven war deren Unterschied nicht statistisch signifikant (*Wilcoxon-Vorzeichenrangtest* $p=0,051$). Allerdings bestand eine positive Korrelation zwischen dem Meropenem-Verbrauch der ausgewerteten Stationsdaten und der von IQVIA™ übermittelten Daten (*Korrelationskoeffizient nach Spearman*, $r=0,717$, $p=0,03$).

Da für die Untersuchung auf signifikante Unterschiede im Meropenem-Verbrauch innerhalb des Beobachtungszeitraums (Stationsdaten) die Anzahl der Messpunkte (Quartale) zu gering war, wurde diese Berechnung durch den Vergleich der einzelnen Jahre (2016, 2017, 2018) durchgeführt. Betrachtet man den untersuchten Zeitraum, fällt auf, dass nur für das Jahr 2017 die gesamten Quartalsdaten des Meropenem-Verbrauchs vorliegen. Sowohl für das Jahr 2016 als auch für das Jahr 2018 fehlen einzelne Quartale. Um diese Datenlücke nicht unberücksichtigt zu lassen, wurde nicht nur eine Untersuchung auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Jahren sondern auch auf die Unterschiede zwischen den Quartalen durchgeführt. Dazu wurden alle Daten aus den erfassten ersten Quartalen (Quartal 01/2017, Quartal 01/2018) mit denen vom zweiten (Quartal 02/2016, Quartal 02/2017, Quartal 02/2018), dritten (Quartal 03/2016, Quartal 03/2017) sowie vierten (Quartal 04/2016, Quartal 04/2017) Quartalen verglichen. So konnte mithilfe des durchgeführten Tests gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Quartale gibt; es konnte kein Quartal festgestellt werden, in dem signifikant mehr Meropenem verabreicht wurde als in einem anderen Quartal (*Kruskal-Wallis-Test*, $p=0,365$). Aufgrund dieser Feststellung ist es daher durchaus legitim die einzelnen Jahre 2016, 2017 und 2018 miteinander zu vergleichen, wenn auch hier einige Datenlücken aufgrund der nicht erfassten Quartale 01 im Jahr 2016 sowie 03 und 04 im Jahr 2018 vorlagen. Der statistische Test auf Verschiedenheit des Meropenem-Verbrauchs (im Sinne einer signifikanten Zu- oder Abnahme) innerhalb der drei Jahre zeigte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis (*Kruskal-Wallis-Test*, $p=0,256$). Zusammengefasst sind die beschriebenen Änderungen des Meropenem-Verbrauchs im Beobachtungszeitraum nach den Stationsdaten in g/100 Patiententage nicht statistisch signifikant.

4.3.4. Korrelation mit den CMI-Daten

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der CMI-Daten (Mittelwert für das jeweilige Quartal) für die Station KK 05 (Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) pro Quartal innerhalb des erfassten Zeitraums.

4. Ergebnisse

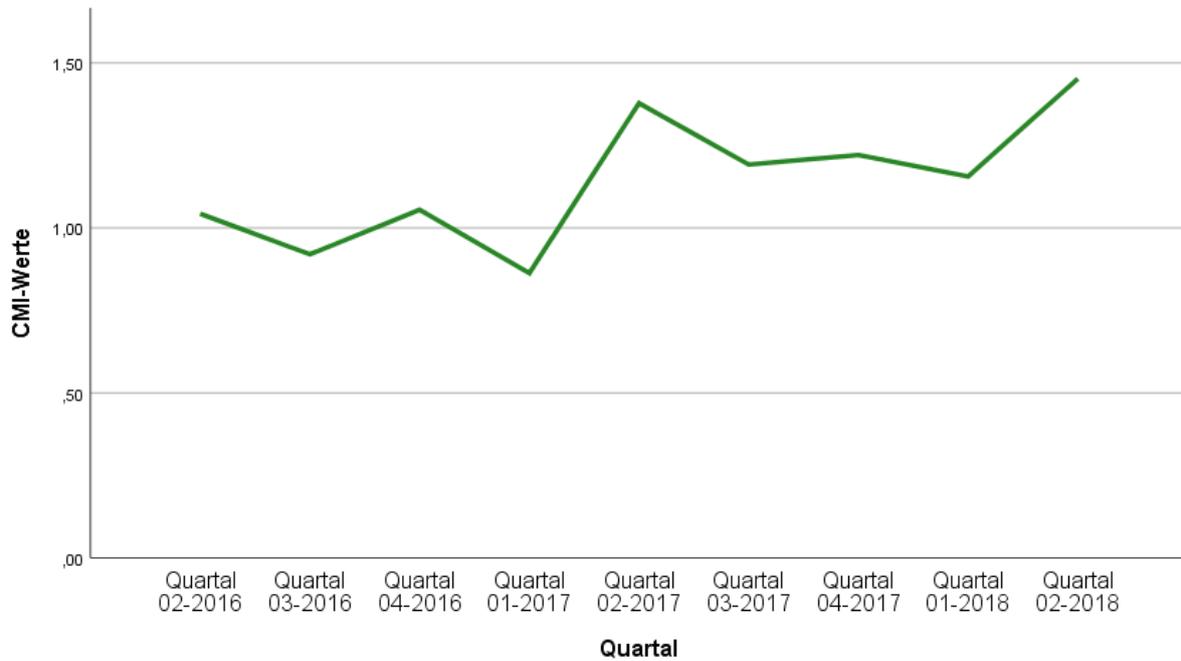


Abbildung 9: Verlauf der CMI-Daten pro Quartal

Der Mittelwert der CMI-Daten betrug 1,14. Ein Minimum von 0,86 konnte im Quartal 01/2017, ein Maximum von 1,45 im Quartal 02/2018 festgestellt werden. Zwischen den CMI-Werten und dem Meropenem-Verbrauch sowohl nach den Apotheken- als auch nach den Stationsdaten, bestand eine positive Korrelation. Da die Tests auf Normalverteilung bei geringer Fallzahl wenig statistische Power besitzen und die Auswertung der erstellten Histogramme individuellen Interpretationsspielraum bezüglich der Frage auf Normalverteilung lassen, wurde in diesem Fall sowohl die Korrelation nach Spearman als auch die Korrelation nach Pearson berechnet. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den CMI-Werten und dem Meropenem-Verbrauch sind in Tabelle 5 dargestellt.

		g/100 Tage (IQVIA™)	DDD/100 Tage (IQVIA™)	g/100 Tage (KK05)
CMI-Werte	Korrelation nach Pearson	,556	,556	,829
	Signifikanz (2-seitig)	,120	,120	,006
	Korrelation nach Spearman	,767	,767	,917
	Signifikanz (2-seitig)	,016	,016	,001

Tabelle 6: Korrelationen zwischen CMI-Werten und Meropenem-Verbrauch nach IQVIA™- und Stationsdaten

4. Ergebnisse

Insbesondere zwischen den CMI-Werten und dem Meropenem-Verbrauch nach Stationsdaten war eine hohe positive, signifikante Korrelation sowohl nach Pearson als auch nach Spearman zu erkennen. Demnach steigt der Meropenem-Verbrauch bei höherem mittleren CMI der Patientenpopulation. Die positive Korrelation zwischen den CMI-Werten und den IQVIA™-Daten war nur nach Spearman signifikant und nach beiden Berechnungsarten geringer als die Korrelation zu den Stationsdaten. Demnach scheinen höhere mittlere CMI-Werten mit einer Zunahme des Meropenem-Verbrauchs einher zu gehen.

4.4. Wichtigste Ergebnisse

Folgende Kernaussagen ergeben sich aus diesem Audit:

- Meropenem wird häufiger bei den Grunderkrankungen AML, ALL, NHL sowie bei bestimmten ZNS-Tumoren (Medulloblastome, Ependymome, Pineoblastome) verabreicht
- Das Vorhandensein eines CVAD erhöht die Wahrscheinlichkeit der Meropenem-Gabe
- Eine vorbestehende Kolonisierung mit einem MRGN-Erreger (als Indikation für die Behandlung mit Meropenem bei FN) bestand lediglich bei 5 % der Patienten mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung
- Der Median der Gesamtdauer der Granulozytopenie lag bei 8 Tagen, eine ausgeprägte prolongierte Granulozytopenie (> 10 Tage) fand sich in 39 % der Meropenem-Zyklen
- In 12 % der Fälle handelte es sich um mikrobiologisch definierte Infektionen (n=7 BSI); hierbei wurden größtenteils (71 %) gramnegative Erreger nachgewiesen
- Bei 86 % der mikrobiologisch definierten Infektionen hätte es in Hinblick auf die gezielte Therapie (Deeskalation) eine Alternative zum Meropenem gegeben
- Die Dauer der Meropenem Therapie bei Patienten mit positiver Blutkultur (n=7) erfolgte im Median für 9 Tage
- In 26 % der Fälle wurde Meropenem als Erstlinientherapie bei FN verabreicht. Dabei erfolgte die Therapie in 73 % empirisch. Unter diesen Patienten erfüllte 1 Patient (9 %) das Kriterium „V.a. Sepsis“
- Eine Umstellung der Initialtherapie auf Meropenem (Eskalationstherapie) fand in 55 % nicht Leitlinien-konform nach weniger als 72 Stunden statt
- Meropenem wurde im Median 6 Tage verabreicht
- Die Erfolgsrate einer Meropenem-Therapie (tlw. Kombinationstherapie) betrug 98 % (100 % Erfolgsrate der Initialtherapie mit Meropenem, 98 % Erfolgsrate Eskalationstherapie mit Meropenem). Allerdings ging dies zum Teil mit einer Rekonvaleszenz der Granulozyten parallel

- Der Meropenem-Verbrauch betrug im Durchschnitt 9,42 g/100 Patiententage (Stationsdaten), sowie 14,44 g/100 Patiententage bzw. 4,81 DDD/100 Patiententage (Apothekendaten)
- Im direkten Vergleich war der Meropenem-Verbrauch nach den Apothekendaten durchschnittlich 1,94-mal höher als der Patienten-bezogene Verbrauch (Stationsdaten) ($p=0,051$)
- Innerhalb des Beobachtungszeitraums (01. April 2016 – 31. Juni 2018, 9 Quartale) gab es keine signifikanten Trends im Meropenem-Verbrauch (Stationsdaten)
- Der Meropenem Verbrauch korrelierte signifikant mit den mittleren CMI Daten des jeweiligen Quartals; diese Korrelation war ausgeprägter in den Patienten-bezogenen Stationsdaten ($r=0,829$ nach *Pearson*, $r=0,917$ nach *Spearman*) als in den Apothekendaten ($r=0,556$ nach *Pearson*, $r=0,767$ nach *Spearman*)
- Aus diesen Ergebnissen ergeben sich wichtige Ansatzpunkte für ABS-Programme in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, die auf eine Reduktion des ungezielten Einsatzes von Meropenem abzielen

5. Diskussion

5.1. Charakteristika der Patienten mit einer Meropenem-Therapie

5.1.1. Risikofaktoren für eine Behandlung mit Meropenem

In diesem Audit konnten bestimmte Risikofaktoren identifiziert werden, bei deren Vorliegen die Patienten häufiger mit Meropenem behandelt wurden. So korrelierte der Meropenem-Verbrauch mit den Grunderkrankungen AML, ALL, Non-Hodgkin-Lymphomen sowie ZNS-Tumoren. Patienten mit diesen onkologischen Erkrankungen erhielten signifikant häufiger Meropenem als Patienten mit anderen Grunderkrankungen. Die weniger ausgeprägte statistische Korrelation, die bei den Patienten mit ZNS-Tumoren beobachtet wurde, ist durch die hohe Heterogenität dieser Patientengruppe zu erklären. Die genaue Diagnose der Patienten mit ZNS-Tumor und mindestens einer Meropenem-Verabreichung variierte beispielsweise in diesem Audit zwischen Medulloblastomen, Pineoblastomen sowie Ependymomen. Die WHO-Definition sieht eine Einteilung der ZNS-Tumore nach Dignität vor, die von gutartigen Tumoren (WHO Grad I) bis zu hochmalignen Tumoren (WHO Grad IV) reicht. Entsprechend unterscheiden sich auch die therapeutischen Konzepte, von einer reinen Beobachtungsstrategie (z.B. bei einem komplett resezierten pilozytischen Astrozytom WHO Grad I), über die wöchentliche Gabe von Vinblastin (bei einem Opticusgliom und Neurofibromatose), bis zu einer intensiven Chemotherapie (z.B. bei einem Kind unter 4 Jahre mit Medulloblastom und spinaler Metastasierung). Die individuell unterschiedliche Therapieintensität nimmt über das Ausmaß und die Dauer der Granulozytopenie Einfluss auf das Auftreten und den Verlauf einer FN. Aufgrund dieser Aspekte bedürfen die betroffenen Patienten einer genaueren Risikostratifizierung anhand der Grunderkrankung und der Intensität der Therapie (BOCHENNEK et al., 2020). Weitere zukünftige Untersuchungen hinsichtlich der Risikoverteilung innerhalb dieser Patientenpopulation sind ratsam. Andere Grunderkrankungen scheinen in keinem Zusammenhang mit einer erhöhten Meropenem-Gabe zu stehen. So war beispielsweise bei keinem der Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, eine Meropenem-Gabe notwendig.

Die Behandlungswahrscheinlichkeit mit Meropenem korrelierte des Weiteren mit dem Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters. Nur ein Patient in der Meropenem-Gruppe hatte keinen CVAD. Alle Kinder mit intensiver intravenöser Chemotherapie erhalten einen CVAD, damit ein sicherer venöser Zugang für die Dauer der Therapie gewährleistet ist und um den Kindern wiederholte schmerzhaftes Venenpunktionen zu ersparen. Das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters wird auch in anderen Studien als Risikofaktor für einen schwereren Infektionsverlauf

5. Diskussion

dokumentiert. So wird im Risikostratifizierungsschema nach Rondinelli et al. die Implantation eines ZVK mit 2 Punkten (Hochrisikopatient ab 9 Punkten) bewertet. Außerdem spielen in diesem Schema das Alter des Patienten (<5 Jahre) sowie klinische Marker (Hämoglobinwert, Temperatur) eine Rolle (RONDINELLI et al., 2006). Die onkologischen Grunderkrankungen AML und Burkitt-Lymphom (B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom) werden von Alexander et al. als Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf definiert, was ebenfalls mit den Ergebnissen dieses Audits zu vereinbaren ist. Des Weiteren finden in diesem Schema klinische Zeichen wie Tachypnoe, Hypotension oder Erbrechen Berücksichtigung (ALEXANDER et al., 2002). Ammann et al. sehen neben z.B. der Leukozytenzahl und dem CRP-Wert ebenfalls in der Implantation eines CVAD einen unabhängigen Risikofaktor (AMMANN et al., 2003).

Die zitierten Studien zeigen die hohe Heterogenität innerhalb verschiedener Risikostratifizierungsschemata auf. In der pädiatrischen Onkologie existiert bis heute noch kein einheitliches Konzept der Risikostratifizierung, welches national oder international konsentiert ist und in der klinischen Routine eingesetzt werden kann (LEHRNBECHER et al., 2012; LEHRNBECHER et al., 2017). Hier sind sowohl die Ressourcen des jeweiligen Zentrums, als auch zeitliche / geographische Aspekte relevant (Wie lange benötigt ein fiebernder Patient, bis er in der Klinik ankommt? Gibt es einen entsprechend qualifizierten ambulanten Pflegedienst?), sodass jedes Konzept der Definition einer Gruppe mit niedrigem Risiko vor Ort validiert werden müsste (LEHRNBECHER et al., 2017). Verschiedene Studien haben sich bereits mit dieser Problemstellung beschäftigt und unterschiedliche Faktoren herausgearbeitet, die zur Risikostratifizierung verwendet werden könnten. Dabei spielen sowohl patienten- und krankheitsbezogene als auch infektionsbezogene Faktoren eine Rolle (LEHRNBECHER et al., 2017). Mithilfe eines validierten Risikostratifizierungsschema wäre es für den behandelnden Arzt möglich, das Risiko für einen komplizierteren Verlauf bereits zum Anfang einer Infektionsepisode abschätzen zu können, indem die Patienten bereits zu Beginn der Therapie in eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe eingeteilt werden könnten. Dies könnte mit einer Antibiotika-Einsparung bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine schwere Infektion einhergehen. Eine solche „Einsparung“ könnte sowohl durch den Einsatz von Antibiotika mit schmalere Wirksamkeit als auch durch eine kürzere Therapiedauer und den Verzicht auf den Einsatz von Reserveantibiotika erzielt werden (BARTON et al., 2015; HAEUSLER et al., 2015b; LEHRNBECHER et al., 2002b). Die in diesem Audit identifizierten Risikofaktoren sollten bei der zukünftigen Entwicklung solcher Risikostratifizierungsschemata Berücksichtigung finden.

Die führende Grunderkrankung in der Patientenpopulation mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung stellt in diesem Audit die akute lymphatische Leukämie dar. Diese Patienten zeigen alle im Verlauf mindestens eine Infektionsepisode mit FN, vor allem im Rahmen der Induktions- und Reinduktionstherapie. Das sind Therapiephasen mit zum Teil lang anhaltender Granulozytopenie, ausgeprägter Mukositis und hoch dosierter systemischer Steroidbehandlung. Auch bei der ALL gibt es

unterschiedliche Risikogruppen; bei Patienten im Hochrisikozweig (HR) ist die Chemotherapie deutlich intensiver als bei Patienten mit Standardrisiko (SR) oder mittlerem Risiko (MR). Eine Patientin in diesem Audit, die im Verlauf eine Infektion durch ein Carbapenemase-bildendes *K. pneumoniae* Isolat entwickelt hat, gehörte der HR-ALL Gruppe an.

Eine grundsätzliche methodische Limitation dieses Audits ist, dass es die tatsächliche Praxis der Meropenem-Verabreichung in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie abbildet, ohne dass es die Frage, ob die Meropenem Behandlung in jedem einzelnen Fall tatsächlich indiziert war, beantworten kann (SPIVAK et al., 2016). Es ist daher nicht möglich, aus den entsprechenden statistischen Korrelationen abzuleiten, bei welchen Patienten in welcher Situation die Verabreichung von Meropenem aus der Perspektive des ABS indiziert ist.

Die Unterschiede zwischen den beiden Patientenpopulationen in dem hier vorgestellten Audit (Patienten mit oder ohne mind. eine Meropenem Behandlung) deuten jedoch darauf hin, dass die mit Meropenem behandelten kideronkologischen Patienten nicht zur Gruppe mit niedrigem Risiko für einen komplizierten Verlauf bei Infektionen zählen.

5.1.2. Klinische Verläufe der Patientenpopulation mit mindestens einer Meropenem-Verabreichung

Die **Vorbesiedelung** mit bakteriellen Erregern, die in vitro gegen eine Erstlinien-Standardtherapie mit Piperacillin-Tazobactam resistent sind, ist in diesem Audit mit einem Anteil von 5 % niedrig und keine ausreichende Erklärung für den empirischen Einsatz von Meropenem als Erstlinientherapie in 19 % (n=11) der Fälle (s. Abschnitt 5.2.). Bei den Isolaten handelte es sich in allen drei Fällen um 3 MRGN Erreger. Natürlich kann der Anteil der mit MRGN besiedelten Patienten und auch der Anteil von MRGN in den Erreger- und Resistenzstatistiken zwischen verschiedenen Kliniken erheblich variieren. Der Anteil von MRGN an den in Blutkulturen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten nachgewiesenen gramnegativen Erregern ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz jedoch nach wie vor niedrig (AMMANN et al., 2015).

In 39 % der Fälle bestand eine **prolongierte Granulozytopenie**, der Median der Tage mit Granulozytopenie lag bei 8 Tagen. Vergleichbare Studien, die ebenfalls ausschließlich die Fälle mit Meropenem-Verabreichung untersuchten, zeigen ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die Dauer der Granulozytopenie. Bei Muller et al. liegt die mediane Granulozytopenie-Dauer bei 14 Tagen, Erbey et al. geben einen Median von 8 Tagen an (ERBEY et al., 2010; MULLER et al., 2005). Die Granulozytenzahl ist nicht allein ausschlaggebend für die Frage, ob es sich bei einer FN Episode um eine Infektion mit

5. Diskussion

positiver Blutkultur handeln kann, auch bei kinderonkologischen Patienten ohne Granulozytopenie kommen Bakteriämien mit einer kumulativen Inzidenzrate von 8,2 % vor (ALLAWAY et al., 2019). Der Schweregrad und die Dauer der Granulozytopenie ist jedoch bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit Blutstrominfektionen entscheidend für den klinischen Schweregrad (Bakteriämie vs. Sepsis vs. Septischer Schock mit Multiorganversagen) (SIMON et al., 2008). Der in diesem Audit recht hohe Anteil an Patienten mit einer prolongierten Granulozytopenie (39 %) zeigt, dass es sich bei den hier eingeschlossenen Fällen um Patienten handelt, die für einen komplizierten Verlauf prädisponiert sind, sodass häufiger im Verlauf die initiale empirisch eingesetzte Piperacillin-Tazobactam Behandlung (\pm Gentamicin) eskaliert werden muss.

Eine bislang nicht abschließend geklärte Frage ist, ob bei FN und günstigem Verlauf (negative Blutkultur, stabiler, mindestens 24 Stunden entfiebrter Patient ohne eine schwere Mukositis oder Zeichen eines definierten Infektionsfokus) die antibiotische Therapie unabhängig von der Granulozytenzahl beendet werden kann (FLEISCHHACK et al., 2001; LEHRNBECHER et al., 2002b; STERN et al., 2019). In der klinischen Praxis der hier auditierten Abteilung wird dies in jedem Einzelfall erwogen und im Team diskutiert. Die AWMF Leitlinie der Fachgesellschaften (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016) sieht diese Möglichkeit vor: *(Zitat)*

„Ob die aktuelle Granulozytenzahl berücksichtigt wird oder nicht, soll nach einer individuellen fachärztlichen Risikoanalyse entschieden werden; hier spielen u.a. auch der Remissionsstatus der Grunderkrankung (bei Leukämien) und die zu erwartende Dauer der Granulozytopenie eine wichtige Rolle.“ (Zitat Ende) (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016)

Die **Dauer der Meropenem-Behandlung** betrug in diesem Audit im Median 6 Tage mit einer durchschnittlichen Verabreichungsdosis von 61 mg/kg/Tag. Die mediane LOT bei Muller et al. war mit 9 Tagen etwas höher, die Dosis lag auch in dieser Studie bei 61 mg/kg/Tag (MULLER et al., 2005). Dies entspricht der in der AWMF S2K Leitlinie empfohlenen Standarddosierung für Meropenem (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Höhere Dosierungen (bis zu 3 x 2 g/Tag bzw. 120 mg/kg/Tag) werden nur bei Patienten mit Sepsis oder Meningitis empfohlen.

Das **Outcome** wurde sowohl 48 h nach der ersten Meropenem-Gabe als auch am Ende der Infektionsepisode erfasst. Zwei Tage nach Therapiebeginn mit Meropenem zeigten 35 % (n=17) aller Patienten einen Fiebrerrückgang ohne einen Anstieg der Granulozyten. Hierbei handelte es sich in 4 der 17 Fälle um eine Monotherapie mit Meropenem, in den restlichen Fällen wurde Meropenem in Kombination mit mindestens einem weiteren Antibiotikum verabreicht. Dieser Endpunkt beschreibt

5. Diskussion

am ehesten die klinische Effektivität der durchgeführten Behandlung, da in diesen Fällen nicht der Anstieg der Granulozyten zur Entfieberung geführt haben kann. Die Erfolgsrate einer Meropenem-Behandlung (tlw. in Kombination mit weiteren Antibiotika!) lag insgesamt bei 98 %, auch wenn dies bei einem Teil der Patienten parallel von einem Anstieg der Granulozytenzahl begleitet wurde. Die Letalität betrug in diesem Audit 1,7 %. Im Hinblick darauf, dass es sich bei der beobachteten Patientengruppe um Patienten handelte, die aufgrund verschiedener Indikationen (bspw. Sepsis, MRGN-Kolonisierung) den Einsatz eines Breitspektrum-Antibiotikums benötigten, ist diese Letalität als niedrig anzusehen und entspricht dem in den Leitlinien vorgegebenen Zielbereich für die FN bei Kindern mit Krebserkrankungen (<2 %). In den bereits oben erwähnten Studien anderer Arbeitsgruppen verstarben ca. 8 % der Patienten mit Meropenem-Behandlung (ERBEY et al., 2010; MULLER et al., 2005). Die niedrige Letalität sowie die hohe Erfolgsrate einer Meropenem-Behandlung in dieser Studie zeigen somit auf, dass der aktuelle Behandlungsstandard der FN am Universitätsklinikum des Saarlandes (s. Anhang 1), der die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016) berücksichtigt, sehr sicher und effektiv ist. Allerdings gibt es auf der anderen Seite deutliche Hinweise darauf, dass Meropenem insgesamt zu häufig eingesetzt wird (s. Abschnitt 5.2.).

5.1.3. Charakteristika der Patienten mit mikrobiologisch definierten Infektionen

In diesem Audit waren in 12 % aller Fälle die initial (vor Beginn der antibiotischen Behandlung) abgenommenen Blutkulturen positiv. Bei den nachgewiesenen Erregern handelte es sich vor allem um gramnegative Spezies. In Studien aus der Türkei und Ungarn, die ebenfalls nur klinische Verläufe mit Meropenem-Verabreichung untersuchten, lag der Anteil an mikrobiologisch gesicherten Infektionen bei 29,2 % (ERBEY et al., 2010) sowie 19,5 % (MULLER et al., 2005). Letztere zeigt ein Vorherrschen von grampositiven Erregern (67 %) (MULLER et al., 2005). Diese Beobachtung überschneidet sich mit weiteren europäischen Studien, die eine grampositive Dominanz im Erregerspektrum beschreiben (AMMANN et al., 2015; MIEDEMA et al., 2013). Der Anteil des Nachweises von grampositiven Erregern in der Blutkultur wird vor allem durch den Einsatz von Maßnahmbündeln beeinflusst, die eine Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen zum Ziel haben (FURTWANGLER et al., 2015). Solche Präventionsbündel für die Erhaltungspflege von dauerhaft implantierten Gefäßkathetern vom Typ Broviac/Hickman oder Port verringern v.a. das Risiko von Blutstrominfektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken, deren Anteil in allen positiven Blutkulturen ansonsten bei 20-25 % liegt (KRENN et al., 2011; SIMON et al., 2008). In der Klinik für

5. Diskussion

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes sind solche Präventionsbündel seit 2011 etabliert (SIMON et al., 2018a).

Eine andere Ursache für einen höheren Anteil gramnegativer Infektionserreger in den Blutkulturen (v.a. *E. coli* im Sinne von Translokations-Bakteriämien) könnte sein, dass in der hier auditierten Klinik keine antibiotische Prophylaxe mit Fluorchinolonen durchgeführt wird (ALEXANDER et al., 2018). In internationalen Guidelines wird empfohlen eine solche Prophylaxe auch bei bestimmten pädiatrisch-onkologischen Hochrisikopatienten (AML Induktionstherapie, ALL Rezidiv) zu erwägen (strong evidence, weak recommendation) (EGAN et al., 2019; LEHRNBECHER et al., 2019). Der Einfluss einer solchen Prophylaxe wurde in einer Studie evaluiert, die die Erreger- und Resistenzstatistiken zwischen 3 Standorten (Bern, Groningen, Amsterdam) in Europa verglich (MIEDEMA et al., 2013). Während in den Standorten Groningen und Amsterdam eine Prophylaxe mit Ciprofloxacin durchgeführt wurde, fand eine solche prophylaktische Gabe in Bern keine Anwendung. Als Resultat wurden in Bern vermehrt gramnegative Isolate nachgewiesen. Dokumentierte signifikant höhere Resistenzraten in den Standorten Groningen und Amsterdam werden in dieser Studie als eventuelle negative Auswirkungen einer solchen prophylaktischen Antibiotikagabe eruiert (MIEDEMA et al., 2013). Zudem handelt es sich bei Ciprofloxacin um ein Fluorchinolon, eine Antibiotikagruppe, die in der Pädiatrie nur in Ausnahmefällen Anwendung finden sollte (s. Abschnitt 2.2.).

Die verantwortlichen Ärzte der hier auditierten Klinik beurteilen den Einsatz einer Fluorchinolon-Prophylaxe bei Kindern mit Krebserkrankungen kritisch, insbesondere aufgrund des Risikos einer Selektion Fluorchinolon-resistenter Erreger und potentiell lebensbedrohlicher unerwünschter Wirkungen des Levofloxacins (CALITRI et al., 2018; EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2018).

Die LOT von Meropenem betrug in der Patientenpopulation mit mikrobiologisch definierten Infektionen im Median 9 Tage. Im Vergleich zu der gesamten Beobachtungsgruppe mit mindestens einer Meropenem Behandlung (Median LOT=6 Tage, s. Abschnitt 5.2.), ist zu erkennen, dass Patienten mit positiver Blutkultur eine längere Therapie erhielten. Dies entspricht den Ergebnissen von Erbey et al. (ERBEY et al., 2010). Zwar finden sich keine Informationen über die Dauer der Meropenem-Behandlung in dieser ausgewählten Patientenpopulation. Jedoch konnte eine verlängerte durchschnittliche Dauer der FN bei Patienten mit positiver Blutkultur nachgewiesen werden (9,1 Tage vs. 7,5 Tage) (ERBEY et al., 2010).

Auch der Median der LOT aller Antibiotika bei Patienten mit mikrobiologisch definierter Infektion lässt einen Unterschied zum Median der gesamten Meropenem-Patientenpopulation erkennen. So lag dieser bei den Patienten mit positiver Blutkultur im Median 12 Tage, während er in der gesamten Population mit Meropenem-Verabreichung lediglich 6 Tage betrug (s. Abschnitt 5.2.). Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch in der Studie von Ammann et al., die Bakteriämien in 8 pädiatrisch-

5. Diskussion

onkologischen Zentren in Deutschland und der Schweiz untersuchte (AMMANN et al., 2015). Hier lag die mediane Behandlungsdauer bei Patienten mit Bakteriämie bei 12,3 Tagen. Somit sind Patienten mit positiver Blutkultur im Rahmen einer FN als Risikogruppe für eine längere Therapie sowohl mit Antibiotika allgemein als auch mit Reserveantibiotika wie beispielsweise dem Meropenem zu berücksichtigen.

Insgesamt ähnelt das in diesem Audit aus Blutkulturen isolierte Erregerspektrum dem anderer Studien. Unter den gramnegativen Spezies erscheinen v.a. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* sowie *Pseudomonas aeruginosa* (MIEDEMA et al., 2013; MULLER et al., 2005; OZSUREKCI et al., 2017). Im vorliegenden Audit wurden ebenfalls *E. coli* sowie *K. pneumoniae* in den positiven Blutkulturen detektiert. Von allen hier nachgewiesenen gramnegativen Erregern wies ein Isolat eine Resistenz gegen Meropenem auf. Diese Resistenz trat im Verlauf der Behandlung mit Meropenem und Teicoplanin auf. Bei dem nachgewiesenen Erreger handelte es sich um Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae*. Dieser Erreger ist in anderen Ländern bereits weit verbreitet, in Deutschland liegt die Prävalenz nach Lubbert et al. aktuell noch bei unter 1 % (LUBBERT, 2016).

In der bereits oben erwähnten Vergleichsstudie von Midema et al. (Bern, Amsterdam und Groningen) waren in Amsterdam nur 85 % aller gramnegativen Isolate sensibel gegenüber den empirisch verwendeten Antibiotika. Resistenzen wurden bei *E. coli* und bei *Klebsiella spp.* sowie bei *Enterobacter spp.* nachgewiesen. Zwar gab es keine signifikante Änderung hinsichtlich der Resistenzrate in den zwei Beobachtungszeiträumen (2004-2007; 2008-2011). Jedoch zeigt auch der Nachweis von multiresistenten gramnegativen Erregern (beispielsweise drei Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* mit zwei verschiedenen Carbapenem-Resistenzen in Bern), dass diesen MRGN-Erregern mit erhöhter Aufmerksamkeit begegnet werden muss. Die Vorbehandlung mit Carbapenemen wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion mit resistenten Erregern analysiert (OZSUREKCI et al., 2017; TACCONELLI, 2009). Daneben scheinen auch die Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellrückgabe und vorherige Infektionsepisoden durch einen resistenten Erreger das Risiko für eine solche Infektion zu erhöhen (HAEUSLER et al., 2013; LEHRNBECHER, 2019).

5.2. Adäquater Einsatz von Meropenem/Alternativen zur Meropenem-Behandlung

Ob ein Patient bei Auftreten einer FN das Reserveantibiotikum Meropenem benötigt, ist u.a. vom Schweregrad der klinischen Symptomatik und vom zeitlichen Verlauf der FN abhängig. Ein kleiner Teil der Patienten zeigt bereits bei Beginn der Fieberepisode Zeichen einer Sepsis (AMMANN et al., 2015; GOLDSTEIN et al., 2005; SIMON et al., 2008). Diese Patienten sollen nach der deutschen AWMF-

Leitlinie und nach dem hausinternen Therapiestandard (s. Anhang 1) sofort Meropenem erhalten. Bei den meisten anderen (s.u.) wird das Meropenem im Verlauf bei anhaltendem Fieber und fortbestehender Granulozytopenie zur Eskalation der Erstlinientherapie (z.B. mit Piperacillin-Tazobactam ± Gentamicin) eingesetzt.

5.2.1. Initialtherapie mit Meropenem

Insgesamt wurde in 26 % aller Fälle mit FN mit einer Meropenem-Therapie gestartet. Muller et al. beobachteten eine initiale Meropenem-Verwendung in 19,5 % der Fälle (MULLER et al., 2005). Die genauen Indikationen wurden in deren Studie jedoch nicht analysiert. In dem hier vorliegenden Audit bestand in 27 % der Fälle eine Indikation zum initialen Einsatz von Meropenem aufgrund einer gezielten Therapie (n=1) bzw. einer vorbestehenden Besiedlung der Patienten mit MRGN-Erregern (n=3). Die gezielte Therapie mit Meropenem erfolgte bei Nachweis von Piperacillin-resistenten *E. coli* Bakterien im Urin. Hier hätte es jedoch nach Antibiogramm Alternativen gegeben, wie z.B. Ceftazidim oder Cefepim. In 73 % der Fälle wurde Meropenem initial empirisch verabreicht, hierunter fiel ein Patient (9 %), der das Kriterium „V.a. Sepsis“ erfüllte. Die Erfolgsrate einer initialen Meropenem-Behandlung betrug in diesem Audit 100 %. Hierbei handelte es sich in 53 % (n=8) um eine Kombinationstherapie mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, in den restlichen Fällen (n=7) war eine Monotherapie mit Meropenem erfolgreich. Erbey et al. untersuchten nur die Fälle mit FN, die initial mit Meropenem behandelt wurden. Dabei wurde eine Erfolgsrate von 87,5 % dokumentiert (ERBEY et al., 2010). Trotz der in diesem Audit erfassten hohen Erfolgsrate einer Initialtherapie mit Meropenem, impliziert eine initiale empirische Verabreichung des Meropenems in 73 % der Fälle einen zu häufigen Einsatz von Meropenem bereits zu Beginn einer Infektionsepisode, den es zukünftig zu reduzieren gilt. Wie bereits im Hintergrund (s. Abschnitt 2.1.1.) beschrieben, werden Carbapeneme nach der aktuellen AWMF S2K Leitlinie (*Zitat*)

„zur empirischen Erstlinientherapie bei FN ohne Fokus nicht empfohlen.“ (*Zitat Ende*) (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016)

5.2.2. Eskalationstherapie mit Meropenem

5. Diskussion

Insgesamt wurde das Meropenem in 74 % aller Fälle zur Eskalation der Erstlinientherapie eingesetzt; die Erfolgsrate einer Eskalationstherapie mit Meropenem betrug in diesem Audit 98 %. Die Eskalation im Rahmen einer Umstellung auf eine Therapie mit Meropenem (evtl. Kombinationstherapie) fand in 55 % der Fälle früher als 72 h nach Beginn der Initialtherapie statt. Nach der aktuellen AWMF S2K Leitlinie sollte eine Therapieeskalation nach 72 h erfolgen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Jedoch weisen die Autoren in jener auf die fehlende Evidenz bezüglich der (Zitat)

„...bestmöglichen Eskalationstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus, die nicht ausreichend auf die initiale empirische Therapie ansprechen“ (Zitat Ende) (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016)

hin. Es wird darauf verwiesen, dass bei klinisch stabilen febrilen Patienten mit zeitnah zu erwartendem Granulozytenanstieg von einer Eskalationstherapie abgesehen werden kann. Zwar wurde im Rahmen dieses Audits keine Auswertung der angemessenen Indikationen für die Durchführung einer Eskalationstherapie durchgeführt. Jedoch wurde in der Mehrheit der Fälle die Eskalation (bemessen an den Vorgaben der AWMF-Leitlinie) zu früh durchgeführt. Lediglich klinisch instabile Patienten, vor allem mit klinischen Zeichen einer Sepsis, sollen der Leitlinie nach sofort eskaliert werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Da in diesem Audit lediglich ein Patient klinische Zeichen einer Sepsis zeigte, sollte der Anteil an Fällen mit Umstellung vor 72 h nach Beginn der Initialtherapie niedriger sein. Im klinikinternen Behandlungsstandard sollte auf eine Umstellung der Therapie im Rahmen einer Eskalation nach 72 h hingewiesen werden. Ausgenommen hiervon sind - wie bereits erwähnt - klinisch instabile Patienten, insbesondere solche mit V.a. Sepsis.

Wie zu Beginn des Abschnitts aufgeführt, wurde in 74 % der Fälle die Therapie mit Meropenem eskaliert. Dies ist ein hoher Anteil, jedoch muss berücksichtigt werden, dass in diesem Audit nur die Fälle ausgewertet wurden, die mindestens eine Meropenem-Gabe verabreicht bekamen. Insofern enthält diese Population naturgemäß einen hohen Anteil an Patienten, bei denen die initial mit Piperacillin-Tazobactam (\pm Gentamicin) begonnene Therapie durch den Einsatz von Meropenem eskaliert wurde (Selektionsbias). Fälle, bei denen eine initiale Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam (\pm Gentamicin) ohne Umstellung erfolgreich war, wurden im Rahmen dieses Audits nicht ausgewertet. Nach dem Ergebnis verschiedener Metanalysen (MANJI et al., 2012a, b; ROBINSON et al., 2016) erfordert die Erstlinientherapie mit Piperacillin-Tazobactam plus einem Aminoglykosid, Piperacillin-Tazobactam Monotherapie oder einem Carbapenem eine Umstellung in 41 % (CI95% 32-50 %), 34 %

5. Diskussion

(CI95% 27-41 %) und 35 % (CI95% 24-45 %) . Bei der Erstlinientherapie mit Ceftazidim oder Cefepim (\pm Aminoglykosid) ist in der gleichen Größenordnung eine Umstellung im Verlauf erforderlich (41 % ohne und 33 % mit einem Aminoglykosid). Alle diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (MANJI et al., 2012a, b; ROBINSON et al., 2016).

Von den 7 Fällen mit positiver Blutkultur wurde in 6 Fällen (86 %) eine Eskalation mit Meropenem durchgeführt, in einem Fall (14 %) wurde Meropenem bereits als empirische Initialtherapie eingesetzt. Bei genauer Betrachtung des Erreger- und Resistenzprofils hätte es in 86 % aller Fälle in diesem Audit alternative Behandlungsmöglichkeiten (ggf. mit einer Kombination aus Antibiotika mit schmalereem Wirkspektrum oder einer gezielten Monotherapie) gegeben. Wenn die initial abgenommenen Blutkulturen positiv sind, sollte nach der AWMF-Leitlinie eine gezielte Anpassung der Antibiotikatherapie erwogen werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Ob dies immer gleichbedeutend ist mit einer Deeskalation (was die Breite des Wirkspektrums angeht) hängt von einer ärztlichen Risikoanalyse im Einzelfall ab. Zum Beispiel kann bei Patienten mit langer Granulozytopeniedauer (> 10 Tage) und ausgeprägter Mukositis (parenterale Ernährung und Morphin-Dauerinfusion) eine zu schmal wirksame gezielte Therapie das Risiko von Durchbruchinfektionen erhöhen. Dass in 86 % der Fälle mit positiver Blutkultur eine Eskalation mit Meropenem durchgeführt wurde und in über der Hälfte aller mikrobiologisch definierten Fälle eine Therapie mit Antibiotika schmalereer Wirkspektra Einsatz hätten finden können, verdeutlicht jedoch, dass Deeskalationen noch zu selten Anwendung finden. Reinecke et al. führten eine Studie zur Möglichkeit der Deeskalation in dieser Situation durch (REINECKE et al., 2018). In 18 % der 197 dokumentierten Fieberepisoden (67 Patienten) war die Blutkultur positiv (MD-BSI). Die Letalität betrug 0,5 % (1/197 Fällen) bzw. 2,8 % (1/36 Fällen) bei den MD-BSI. Eine gezielte Deeskalation wäre bei 63 % (25 von 36) der MD-BSI nach Antibiotogramm und bei 19 von diesen 25 (d.h. 52 % aller MD-BSI) auch nach klinischen Kriterien umsetzbar gewesen. Letztendlich durchgeführt wurde diese Deeskalation jedoch nur in 47 % der Fälle, bei denen dies möglich gewesen wäre (n=9/19). Bei den Patienten mit Deeskalation hatte diese Entscheidung keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf (REINECKE et al., 2018).

5.2.3. Kombinationstherapie mit Meropenem

Insgesamt betrug die mediane LOT aller verwendeten Antibiotika 6, die DOT 12 Tage. Dies zeigt, dass im Durchschnitt 2 verschiedene antibiotische Wirkstoffe pro Tag verabreicht wurden. In 56 % aller Fälle fand eine Kombinationstherapie, meist mit Teicoplanin, statt. Gruppiert man die verabreichten Kombinationstherapien anhand der zugrundeliegenden Grunderkrankung der Patienten, fällt auf, dass

5. Diskussion

65 % aller ALL Patienten, 83 % der AML-Patienten sowie 80 % der Patienten mit NHL im kumulativ analysierten Verlauf der Behandlung bei FN eine Kombinationstherapie erhielten. Demnach erhalten Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen nicht nur häufiger Meropenem, sondern häufig auch eine komplexere antimikrobielle Kombinationstherapie (Antimykotika wurden in einem anderen Teilprojekt analysiert). Nach der AWMF S2K Leitlinie wird eine empirische Kombinationstherapie initial nur in bestimmten Behandlungssituationen empfohlen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Da es zur bestmöglichen Strategie der Eskalation nach 72 Stunden (bei anhaltendem Fieber) keine aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien gibt, enthält die Leitlinie zu dieser Frage nur orientierende Hinweise [s. Leitlinie Kapitel 2.5 „Diagnostik bei anhaltendem Fieber (> 72 Stunden)“ und 2.6 „Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika“] (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Die Leitlinie argumentiert gegen den ungezielten empirischen Einsatz von Aminoglykosiden oder Glykopeptiden über eine Dauer von 72 Stunden hinaus (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Im Audit selbst wurden jedoch nur in 22 % (n=7) eine initiale Kombinationstherapie mit Meropenem und einem weiteren Wirkstoff (n=6: Teicoplanin; n=1: Teicoplanin + Ciprofloxacin) durchgeführt. In den restlichen 25 Fällen mit Kombinationstherapie wurde die Behandlung zuerst mit Piperacillin-Tazobactam begonnen und im Verlauf mit einer Therapie mit Meropenem und mindestens einem weiteren Wirkstoff eskaliert. Dies lässt darauf schließen, dass einige dieser Kombinationstherapien entgegen der Leitlinie (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016) über die Dauer von 72 Stunden hinaus verabreicht wurden. Unter den 25 Fällen waren lediglich 4 Fälle mit positiver Blutkultur. Vor Umstellung der Antibiotikatherapie wird in der Regel eine erneute Blutkulturdiagnostik durchgeführt; die Frage, ob dies für die weitere Behandlung zielführend ist, ist ungeklärt (ROSENBLUM et al., 2013). Eine gezielte Kombinationstherapie kann bei Infektionen durch *P. aeruginosa* oder Infektionen durch Erreger mit speziellen Multiresistenzen erwogen werden (TAMMA et al., 2012a; TAMMA et al., 2013b). Auch Erbey et al. konnten einen vergleichswisen hohen Einsatz (50 %) von Kombinationstherapien mit Glykopeptiden und Meropenem beobachten (ERBEY et al., 2010). Tatsächlich gibt es in Bezug auf den Einsatz von Kombinationstherapien eine Wissenslücke (research gap), die erst in zukünftigen multizentrischen Studien geklärt werden kann (LEHRNBECHER, 2019; LEHRNBECHER et al., 2018). Glykopeptide werden von den Klinikern auch zur „Schließung der Wirkungslücken von Meropenem“ eingesetzt (z.B. *E. faecium* oder Methicillin-resistente Staphylokokken).

5.2.4. Alternativen zur Meropenem-Behandlung

Zwar zeigt dieses Audit eine hohe kumulative Erfolgsrate der Meropenem-Therapie, jedoch handelt es sich bei Meropenem um ein Reserveantibiotikum, das besonders zurückhaltend und zielgerichtet eingesetzt werden sollte. Einige Studien haben sich bereits mit möglichen Alternativen befasst. Während von Kombinationstherapien aufgrund der oben aufgeführten Gründe abgesehen wird, konnten einige Studien eine mit Meropenem vergleichbare klinische Effektivität von Cefepim feststellen (KUTLUK et al., 2004; OGUZ et al., 2006). Jedoch wurden in diese Studien nur Patienten mit soliden Tumoren oder Lymphomen (letzteres nur bei Kutluk et al.) eingeschlossen. Auch Fleischhack et al. untersuchten die klinische Wirksamkeit eines Cephalosporins als mögliche Behandlungsalternative zum Meropenem (FLEISCHHACK et al., 2001). Hierbei war die Vergleichssubstanz zum Meropenem das Ceftazidim. Die Erfolgsrate bei den Fällen mit FN ohne klinisch oder mikrobiologisch definierte Infektion war in der Meropenem-Gruppe höher (56 % vs. 40 %; $p=0,003$). Ebenso war in der Meropenem-Gruppe die Dauer des Fiebers um einen Tag kürzer (4 vs. 5 Tage; $p=0,022$) (FLEISCHHACK et al., 2001). Fleischhack et al. untersuchten im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien auch die Erfolgsrate bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Williams et al. veröffentlichten eine Studie, die die Effektivität von Fosfomycin im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Sepsis, bedingt durch gramnegative Erreger, beobachtete (WILLIAMS et al., 2019). Eingeschlossen waren Neugeborene sowie Kinder im Alter von 0-5 Jahren. Insgesamt konnte eine hohe Sensibilität gegenüber Fosfomycin festgestellt werden (*Enterobacteriaceae* 90 % sensibel, *Pseudomonas spp.* 96 % sensibel), die die Empfindlichkeit gegenüber den aktuellen empfohlenen Wirkstoffen zur empirischen Erstlinientherapie bei Sepsis (Ampicillin + Gentamicin) überstieg. In 100 % der Fälle waren die Erreger sensibel gegenüber der Kombination von Fosfomycin und Amikacin. Zwar handelte es sich bei den beobachteten Fällen nicht um Septitiden, die im Rahmen einer FN-Episode auftraten, jedoch lassen die Ergebnisse vermuten, dass eine Behandlung mit Fosfomycin als erfolgreiche, Carbapenem-sparende Alternativtherapie angesehen werden könnte (WILLIAMS et al., 2019). Allerdings ist dabei zu bedenken, dass unter einer Monotherapie mit Fosfomycin ein erhöhtes Risiko zur Resistenzentwicklung besteht (FALAGAS, RAFAILIDIS, 2015). Weitere Studien, die dieses Ergebnis in spezifischen Patientengruppen reproduzieren könnten, wären wünschenswert.

Bei bekannter Kolonisation mit einem 2 MRGN oder 3 MRGN-Erreger soll laut AWMF Leitlinie die kalkulierte Behandlung mit einem entsprechend wirksamen Reserveantibiotikum (Meropenem) erwogen werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE (DGPI),

GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Allerdings kann die Anpassung der initialen Therapie auch in einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid oder mit Aztreonam erfolgen, wenn das besiedelnde MRGN Isolat gegen Aminoglykoside (bzw. Aztreonam) empfindlich ist (HENNIG et al., 2018; MCCULLOUGH et al., 2014). Dies ermöglicht somit selbst bei Patienten mit MRGN-Erregern eine Carbapenem-sparende Behandlung, lässt aber aufgrund der Wissenslücke zum Einsatz von Kombinationstherapien noch Raum für zukünftige Studien.

5.3. Meropenem-Verbrauchsdaten

Die in diesem Audit erfassten Verbrauchsmittelwerte betragen nach Apothekendaten 4,81 DDD/100 Patiententage bzw. 14,44 g/100 Patiententage, nach Patienten-bezogener Auswertung 9,42 g/100 Patiententage.

Insgesamt ergab sich in dem hier durchgeführten Audit keine statistisch signifikante Änderung im Meropenem-Verbrauch nach Stationsdaten über den Beobachtungszeitraum. Dieses Ergebnis ist durchaus nachvollziehbar, da es sich bei diesem Audit nicht um eine Interventionsstudie handelte und im Beobachtungszeitraum keine Carbapenem-sparenden Maßnahmen (beispielsweise im Rahmen eines ABS-Programmes) durchgeführt wurden. Im Abschnitt 5.4. sollen Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Interventionen zur Verminderung des ungezielten Meropenem Verbrauchs dargestellt werden.

Der ermittelte Verbrauch des bei der FN initial empirisch eingesetzten Wirkstoffes Piperacillin-Tazobactam war nach den Apothekendaten im Durchschnitt 12-mal höher als der des Meropenems, was sich aus folgenden Gegebenheiten erklärt:

- Piperacillin-Tazobactam ist nach dem internen Standard das Antibiotikum der ersten Wahl bei der Therapie der FN und wird daher viel häufiger eingesetzt als das Meropenem
- Die Tagesdosis beim Piperacillin-Tazobactam beträgt 255 mg/kg Körpergewicht bezogen auf den Piperacillin-Anteil. Am ersten Tag erfolgt zur Aufsättigung eine zusätzliche Gabe nach 4 Stunden, daher liegt die Tagesdosis an Tag 1 bei 340mg/kg.

Insofern liegt die Tagesdosis in g beim gleichen Patienten mindestens um den Faktor 4 über der des Meropenems. Dies kommt auch in der Maximaldosierung zum Ausdruck (Meropenem 3 g bzw. Piperacillin-Tazobactam 12 g).

Nach aktuellem Wissensstand gibt es keine vergleichbaren Studien, die den Meropenem-Verbrauch in der Kinderonkologie über einen definierten Zeitraum untersuchen. Dalton et al. veröffentlichten eine Studie über die Veränderung des Antiinfektiva-Verbrauchs innerhalb einer Beobachtungsperiode von

5. Diskussion

4 Jahren (DALTON et al., 2015). Die Auswertung zeigt jedoch lediglich die Meropenem-Verbrauchsdaten in DOT/100 Patiententage für die gesamte Kinderklinik auf. Diese bildet einen Rückgang um 48,5 % (2011: 3,41 DOT/100 Patiententage; 2014: 1,76 DOT/100 Patiententage) ab. Zwar werden in dieser Studie auch die Veränderungen des Verbrauchs von 2011-2014 für die jeweilige Fachabteilung angegeben, jedoch ist diese Angabe nicht in die Verbrauchswerte der einzelnen Antiinfektiva unterteilt. Der Rückgang des Verbrauchs um 17,4 % in der Kinderonkologie bezieht sich somit auf den Verbrauch der gesamten, in der Studie eingeschlossenen, Antiinfektiva (Antibiotika + Antimykotika) (DALTON et al., 2015). Eine Studie von Pakyz et al. untersuchte den Verlauf der Antibiotika-Verbrauchsdaten, ebenfalls in der Einheit DOT/1000 Patiententage (PAKYZ et al., 2009). Hierbei wurden die Daten von 20 akademischen Gesundheitszentren über einen Zeitraum von 6 Jahren (2002-2007) ausgewertet. Im Gegensatz zu dem hier vorliegenden Audit wurden die Verbrauchsdaten der gesamten Kinderkliniken erfasst und lassen somit keine Rückschlüsse auf die Verbrauchswerte der einzelnen Fachabteilungen zu. Dennoch lässt sich ein statistisch nicht signifikanter Anstieg im Meropenem-Verbrauch um 100 % feststellen (PAKYZ et al., 2009).

Wie jedoch beschrieben, ist keine dieser Studien hinsichtlich der Methodik mit dem hier vorliegenden Audit zu vergleichen.

5.3.1. Vergleich der Meropenem-Verbrauchsdaten

Im Vergleich der Apothekendaten mit der Fall-bezogenen Auswertung des Meropenem-Verbrauchs (Stationsdaten) lässt sich ein erheblicher Unterschied feststellen. So war der Verbrauch nach den Apothekendaten durchschnittlich um den Faktor 2 höher als nach den Ergebnissen der Patienten-bezogenen Auswertung. Bei den Apothekendaten handelt es sich um die Daten, die nach Empfehlung des Robert-Koch-Instituts zur Antibiotika-Surveillance verwendet werden sollten (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013). Dieses Audit bestätigt, dass die Apothekendaten den tatsächlichen Verbrauch des Antibiotikums in der Pädiatrie nicht adäquat widerspiegeln (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTILOGIE, 2013). Zwar wurde in diesem Audit der Vergleich nur zwischen einem Wirkstoff (Meropenem) gezogen, jedoch lässt sich vermuten, dass diese Ergebnisse auch auf weitere Antibiotika bzw. Antiinfektiva übertragbar sind (vgl. Teilprojekte von Katharina Sauter und Leonie Egle).

Betrachtet man die Grafik (Abbildung 8), die den Verbrauch der beiden Auswertungsstellen gegenüberstellt, fällt auf, dass der Meropenem-Verbrauch nach Patienten-bezogener Auswertung den der Apothekendaten an 2 Messpunkten übersteigt (Quartal 04/2016, Quartal 02/2018). Der Grund

5. Diskussion

hierfür könnte darin liegen, dass Überschüsse, die im vorangegangenen Quartal nicht verbraucht wurden, noch auf Station gelagert waren und im neuen Quartal verwendet wurden.

Insgesamt sollte die Angemessenheit der Empfehlung des Robert-Koch-Instituts hinsichtlich der Verwendung der Apothekendaten zur Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (ROBERT KOCH-INSTITUT BERLIN, 2013) in der Pädiatrie aufgrund dieser Beobachtungen neu evaluiert werden. Zwar ergab die statistische Untersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Meropenem-Verbrauchsdaten nach IQVIA™ (Apothekendaten) und den Patienten-bezogenen Auswertungen (Stationsdaten), jedoch enthielt der Beobachtungszeitraum bei dem hier durchgeführten Audit lediglich 9 Messpunkte (Quartale). Der Test auf Signifikanz war mit einem p-Wert von 0,051 nah an der Signifikanzgrenze. Es ist demnach vorstellbar, dass eine Studie über einen längeren Beobachtungszeitraum ein signifikantes Ergebnis erzielen würde. Eine Studie über ein größeres Zeitintervall wäre jedoch, wie bereits in der Einleitung aufgeführt, mit einem hohen personellen und zeitlichen Mehraufwand verbunden (KREITMEYR et al., 2017; SIMON et al., 2006; SIMON et al., 2007), da die Patientenakten ohne eine elektronische Patienten-bezogene Dokumentation des Arzneimitteleinsatzes manuell ausgewertet werden müssen (s. Abschnitt 2.3.2.). Ein Lösungsansatz stellt demnach die konsequente Einführung von elektronischen Patientenakten dar. Wie in vielen anderen Kliniken finden auch im Universitätsklinikum des Saarlandes solche elektronischen Dokumentationssysteme in der Pädiatrie zurzeit noch keine Anwendung. In anderen Kliniken des UKS ist die Software MEONA™⁸ bereits im Einsatz. Direkte Verordnungsdaten in einer solchen Datenbank erlauben nicht nur eine systematische Ist-Analyse des tatsächlichen Verbrauches (ggf. auch im Vergleich mit den Apothekendaten), sondern ermöglichen über automatisierte Abfragealgorithmen den direkten Zugriff auf Informationen, die für ein ABS-Programm zielführend sind, z.B.:

- Ermittlung der DOT und der LOT bei bestimmten Krankheitsbildern (in unserem Fall: FN ohne Erregernachweis oder auch bei Sepsis mit positiver Blutkultur),
- Dauer des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Fieberepisode,
- Spezifische Diagnosen (klinisch oder mikrobiologisch gesicherte Infektionen), die aus der Initialdiagnose FN in 30-50 % hervorgehen,
- Identifizierung der Fälle, in denen ein Aminoglykosid zum Piperacillin-Tazobactam dazu gegeben wurde (initiale Kombinationstherapie),
- Auflistung aller antimikrobiellen Arzneimittel, die zur Behandlung der Patienten eingesetzt wurden; in diesem Kontext auch Suche nach Reservetherapeutika (neben Meropenem auch Cipro- oder Levofloxacin, Ceftazidim-Avibactam usw.),

⁸ <https://www.meona.de>

5. Diskussion

- Identifizierung der Fälle, in denen die Patienten parenterale Ernährung und Morphin als Dauerinfusion erhalten haben (schwere Mukositis) usw..

Gerade in der Pädiatrie ist die Verfügbarkeit Patienten-individueller Verabreichungsdaten für Arzneimittel aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen den Stationsdaten und den Apothekendaten ein unbedingtes Erfordernis.

5.3.2. Korrelation mit den CMI-Werten

Insgesamt konnte eine positive Korrelation zwischen den CMI-Werten und sowohl den Apothekendaten als auch den Stationsdaten festgestellt werden. Die CMI-Werte korrelieren jedoch stärker mit den Stationsdaten nach Patienten-bezogener Auswertung. So betrug der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen den CMI-Werten und den Stationsdaten nach Pearson 0,829, nach Spearman sogar 0,917 (Apothekendaten $r=0,556$ nach Pearson, $r=0,767$ nach Spearman). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass die Apothekendaten den tatsächlichen Meropenem-Verbrauch nicht angemessen wiedergeben können. An dieser Stelle ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es sich bei den CMI-Werten um keinen validierten Surrogatparameter für den Krankheitsschweregrad der Patienten handelt. CMI-Werte werden anhand Relativgewichten, die mithilfe von Diagnosis-related Groups bestimmt werden, ermittelt (s. Definitionen). So entsteht ein skaliertes Klassifizierungssystem, das in der Gesundheitswirtschaft Anwendung findet. Durch die Verwendung der vordefinierten Diagnosis-related Groups können die individuellen klinischen Verläufe jedoch nicht berücksichtigt werden. Ob die CMI-Werte somit in der Lage sind den Krankheitsschweregrad in der Klinik optimal widerzuspiegeln, bleibt fraglich. Viel eher wäre ein eigener validierter Score für pädiatrisch onkologische Patienten mit FN sinnvoll, der bestimmte Risikofaktoren nach einem festgelegten Risikostratifizierungsschema (s. 5.1.) berücksichtigt (HAEUSLER et al., 2015a; HAEUSLER et al., 2017; HAEUSLER et al., 2018).

5.4. Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme („Carbapenem einsparende Behandlungsstrategien“)

Die Sicherheit einer antibiotischen Behandlung wird durch deren adäquaten Einsatz gesteigert (SPIVAK et al., 2016). Antibiotic Stewardship zielt darauf ab, den Anteil der angemessenen Therapien an allen antibiotischen Behandlungen zu erhöhen. Damit soll den Patienten die bestmögliche Behandlung in

5. Diskussion

Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit (Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen und kritischen Interaktionen) ermöglicht werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), 2018). Dies umfasst nicht nur eine möglichst zeitnahe antibiotische Behandlung bei Fieber und Granulozytopenie (Time to Antibiotics möglichst <60 min) (KOENIG et al., 2020; VEDI et al., 2015). Ebenso wichtig ist es Antibiotika möglichst gezielt und leitlinienkonform einzusetzen, auch um den Selektionsdruck auf Erreger mit speziellen Multiresistenzen zu reduzieren (s. Abschnitt 2.2.2.).

Wie bereits zu Beginn der vorliegenden Arbeit erwähnt, ist die Studienlage hinsichtlich ABS-Programmen in der Pädiatrie besonders auch in der Kinderonkologie begrenzt. Zusätzlich beschäftigen sich wenige dieser existierenden Studien gezielt mit dem Einsatz von Carbapenemen. Die aktuelle Studienlage (Stand 10.04.2020) ist in Tabelle 7 und 8 als Übersicht aufgeführt. Im Vergleich fällt auf, dass nur zwei Studien über die gezielte Einführung eines ABS-Programms in der Kinderonkologie berichten (HORIKOSHI et al., 2018; TERANISHI et al., 2017). In anderen Studien wird die Kinderonkologie zwar als Fachbereich neben anderen Stationen eingeschlossen, jedoch ist das ABS-Programm nicht auf die besonderen Merkmale dieser Abteilung abgestimmt. Die Schwierigkeit einer ABS-Implementierung in einer universitären Kinderklinik besteht darin, die individuellen Problemstellungen und Besonderheiten des jeweiligen Fachbereichs zu berücksichtigen und konzeptionell einzubinden. Gelingt dies nicht, kann dies den positiven Einfluss eines solchen ABS-Programmes in diesen Fachabteilungen erschweren (TURNER et al., 2017). Lighter-Fisher et al. dokumentierten beispielsweise trotz der Einführung eines ABS-Programmes in Form von Restriktionen und prospektivem Audit und Feedback einen Anstieg des Meropenem-Verbrauchs (LIGHTER-FISHER et al., 2017). Zwar wurde in dieser Studie der Meropenem-Verbrauch nicht nach den einzelnen Fachabteilungen gruppiert dargestellt, jedoch wurden ABS-Interventionen v.a. auf der Intensivstation und bei Patienten mit FN von den behandelnden Ärzten sehr kritisch beurteilt. Demnach besteht die Möglichkeit, dass der Anstieg des Meropenem-Verbrauchs besonders in diesen Abteilungen mit schwer kranken Patienten stattfand (LIGHTER-FISHER et al., 2017). Dies unterstützt die Hypothese, dass Studien, die auf die Besonderheiten der Patientenpopulation der jeweiligen Fachabteilung abgestimmt sind, erforderlich sind (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), 2018).

In der Kinderonkologie liegt die Herausforderung besonders in der Krankheitsschwere der Patienten und darin, dass sich aufgrund der hochgradigen Beeinträchtigung des Immunsystems eine spezielle Klinik, die auf einen Infektionsfokus hinweist, bei einigen Patienten nicht ausbildet. Diese Patienten können an Infektionen durch opportunistische Erreger erkranken und im schlimmsten Fall versterben, die bei immunkompetenten Patienten in dieser Form nicht auftreten. Aufgrund dieser Situation ist die Kinderonkologie einer der Fachabteilungen, in denen Antibiotika mit sehr breitem Wirkspektrum häufig empirisch eingesetzt werden müssen (HURST et al., 2016; SEAH et al., 2014). So ist der

5. Diskussion

Meropenem-Verbrauch des Universitätsklinikums des Saarlandes von allen Fachbereichen der Pädiatrie in der Kinderonkologie am höchsten (vgl. Teilprojekt Leonie Egle). Zum Teil ist dieser Einsatz gerechtfertigt, in anderen Fällen gäbe es jedoch wirksame und sichere Alternativen. Dass weniger erfahrene Ärzte dazu tendieren, früher und häufiger Breitspektrum-Antibiotika wie das Meropenem einzusetzen und sich gegen eine gezielte Deeskalation bzw. Beendigung der antibiotischen Therapie entscheiden (AIZAWA et al., 2018; SEAH et al., 2014), kann hier kein Hinderungsgrund sein, denn in der Kinderonkologie gibt es vor Ort immer unmittelbar verantwortliche und anwesende Oberärzte.

Die gezielte Deeskalation ist eine der wichtigsten supplementären Maßnahmen im Rahmen von ABS-Programmen (KREITMEYR et al., 2017; LIGHTER-FISHER et al., 2017; SEAH et al., 2014). Diese Beobachtung der fehlenden Deeskalation (REINECKE et al., 2018) konnte auch in dem hier vorliegenden Audit gemacht werden. So wurden in 57 % der Fälle trotz Vorliegen eines mikrobiologischen Ergebnisses die Therapie mit dem Breitbandantibiotikum Meropenem fortgeführt, obwohl nach Antibiogramm Wirkstoffe mit einem schmaleren Wirkspektrum Anwendung hätten finden können. In zukünftigen ABS-Programmen sollte somit ein Augenmerk auf Deeskalationsmöglichkeiten in der gezielten Therapie gelegt werden. Dies kann beispielsweise im Rahmen einer prospektiven Audit und Feedback Strategie erfolgen, in der nach Vorliegen der mikrobiologischen Ergebnisse (nach 48-72 h) eine erneute Evaluation zusammen mit einem Infektiologen und dem behandelnden Arzt stattfindet. Dabei ist eine prospektive Evaluation entscheidend, durch die sichergestellt wird, dass durch die Deeskalation keine Kollateralschäden auftreten (z.B. sekundäre Durchbruchinfektionen) (IWATA et al., 2019). Eine weitere wichtige komplementäre Strategie von ABS-Programmen sind Schulungen des medizinischen Personals (VON BOTH et al., 2015) sowie die Erstellung von dezidierten Behandlungsstandards. Die vorhandene interne Leitlinie sollte in Hinblick auf die Eskalationstherapie um spezifische Hinweise erweitert werden. Als besondere Risikogruppen wurde in dem hier vorliegenden Audit Patienten mit den onkologischen Erkrankungen ALL, AML, Non-Hodgkin Lymphom sowie ZNS-Tumore eruiert. Bis auf Patienten mit ZNS-Tumoren erhielt ein Großteil der anderen drei Erkrankungsgruppen zusätzliche antibiotische Wirkstoffe im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Meropenem. Dies unterstützt den Lösungsansatz für solche Risikogruppen spezielle Behandlungsstandards zu erstellen, die sich am individuellen Risikoprofil der Patienten und an den Erreger- und Resistenzstatistiken orientieren. So könnten unnötige Antibiotika-Verabreichungen wie beispielsweise im Rahmen einer Kombinationstherapie eingedämmt werden. Zusätzlich könnte dadurch der empirische initiale Meropenem-Einsatz günstig beeinflusst werden, der mit 73 % der Fälle mit initialer Meropenem-Verabreichung in diesem Audit recht hoch erscheint. Auch Patienten mit mikrobiologisch definierten Infektionen sollten aufgrund der hohen LOT-Werte (s. Abschnitt 5.1.3.) als mögliche Gruppe mit vermehrtem Risiko für den Einsatz von Reserveantibiotika berücksichtigt werden. Der in der

5. Diskussion

Kinderonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes existierende Behandlungsstandard nimmt keinen Bezug auf spezielle Risikogruppen (s. Anhang 1). Der Behandlungspfad wird in diesem Plan nach dem Allgemeinzustand des Patienten sowie nach Risikoeinschätzung (Hochrisikopatient) ausgewählt, wobei letzteres nicht genau definiert wird und sich v.a. auf den empirischen Einsatz von systemisch wirksamen Antimykotika bezieht (s. Teilprojekt Katharina Sauter). Somit sollte der Behandlungsstandard vor allem Bezug auf Gesichtspunkte wie die Grunderkrankung des Patienten, Indikationen für eine empirische Meropenem-Behandlung, Kombinationstherapien sowie Deeskalationsmaßnahmen nehmen. Es sollte gemeinsam mit allen verantwortlichen Ärzten eine eindeutige und praktikable Indikationsliste für den Einsatz von Meropenem erstellt werden (JANOWSKI et al., 2016).

Die mediane Verabreichungsdosis dieses Audits entsprach der empfohlenen Standarddosis von Meropenem. Jedoch konnten auch Ausreißer wie eine minimale Dosis von 30 mg/kg/Tag bei einem Patienten mit 99 kg Körpergewicht als Tagesminimaldosis festgestellt werden, sodass man auch diesem Aspekt in zukünftigen ABS-Programmen Beachtung schenken sollte.

Inzwischen gibt es bereits Überlegungen für eine Meropenem-sparende Behandlungsstrategie bei Fieber und Granulozytopenie (Anhang 3). Dabei wird allerdings deutlich, dass **ein Verzicht auf Meropenem grundsätzlich den Einsatz von Kombinationstherapien erforderlich macht** (z.B. Piperacillin-Tazobactam plus Aztreonam). Aztreonam ist ein Betalaktam-Antibiotikum (Monobactam), das gegen ESBL stabil ist. Es handelt sich jedoch um ein Importpräparat, das am UKS nicht in größeren Mengen vorgehalten werden darf (pers. Kommunikation mit Dr. Haber, Apotheke UKS, 12-2019). Durch den vermehrten Einsatz von Kombinationstherapien steigen die DOT. Dies zeigt auch, dass eine isolierte Betrachtung einzelner Parameter (wie etwa der DOT) bei der Zieldefinition von ABS-Programmen nicht sinnvoll ist.

Autor und Jahr	Setting	Patienten- population	Implementierte ABS-Strategie	Antibiotika-Alternativen zu Meropenem
Steinmann et al., 2018 (STEINMANN et al., 2018)	Universitätsklinik, Luzern, Schweiz	NICU/PICU	<ul style="list-style-type: none"> - wöchentliche ABS-Runden - Empowering Leadership - Einführung eines VAP-Teams 	
Horikoshi et al., 2018 (HORIKOSHI et al., 2018)	Tertiäres Versorgungszentrum, Tokyo, Japan	Kinderonkologie	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team - Substanzbezogene Restriktionsmaßnahmen - Wöchentliche Meetings mit Infektiologen und Hämato-Onkologen 	Cefepim, Piperacillin-Tazobactam
Aizawa et al., 2018 (AIZAWA et al., 2018)	Tertiäres Versorgungszentrum, Tokyo, Japan	PICU	<ul style="list-style-type: none"> - Restriktion mit Freigabe durch Infektiologen - Möglichkeit der molekularmikrobiologischen Testung von schwer kultivierbaren Bakterien/ Viren 	
Ting et al., 2018 (TING et al., 2018)	Tertiäres Versorgungszentrum, Vancouver, Canada	NICU	<ul style="list-style-type: none"> - Bildung eines ABS-Team mit Überprüfung der verschriebenen Antibiotika mit sehr zeitnahe Rückmeldung (real-time feedback) - Protokolleinführung zur Behandlung der late-onset Sepsis - Fortbildungen für Klinikpersonal 	Cefazolin, Cefotaxim, Ceftazidim

5. Diskussion

Kreitmeyr et al., 2017 (KREITMEYR et al., 2017)	Universitätskinderklinik, München, Deutschland	Kinderklinik (ohne PICU, NICU, pädiatrische Hämato- Onkologie)	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team - Wöchentliche ABS-Runden - Einführung klinikinterner Leitlinien (AntibiotiKarte™) 	
Horikoshi et al., 2017 (HORIKOSHI et al., 2017)	Tertiäres Versorgungszentrum, Tokyo, Japan	Kinderklinik	<ul style="list-style-type: none"> - Restriktion von Carbapenem mit Freigabe durch einen Infektiologen - Prospektives Audit und Feedback 	
Turner et al., 2017 (TURNER et al., 2017)	Tertiäres Versorgungszentrum, Portland, Amerika	Kinderklinik	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team - Einführung einer interdisziplinären Lenkungsgruppe zur Identifikation von verbesserungswürdigen Bereichen (z.B.: Verbesserung von klinikinternen Standards) - Neue klinikinterne Leitlinien 	
Lighter-Fisher et al., 2017 (LIGHTER-FISHER et al., 2017)	Tertiäres Versorgungszentrum, New York, Amerika	Kinderklinik	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team für 20 Antibiotika - Restriktion von 6 Antibiotika mit Freigabe durch Infektiologen - Einführung klinikinterner Leitlinien für spezielle Krankheitsbilder 	
Seah et al., 2017 (SEAH et al., 2017)	Tertiäres Versorgungszentrum, Singapur, Asien	Kinder- und Frauenklinik	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team - Aktualisierung der klinikinternen Leitlinie zum angemessenen Einsatz von Carbapenemen 	

5. Diskussion

Teranishi et al., 2017 (TERANISHI et al., 2017)	Universitätsklinikum, Fukuoka, Japan	Kinderonkologie	- Monatliches Antibiotika-Cycling (Wechsel der Substanzklassen)	Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Ciprofloxacin
Horikoshi et al., 2016 (HORIKOSHI et al., 2016)	Tertiäres Versorgungszentrum, Tokyo, Japan	Kinderklinik	- Dokument-basierte Überprüfung der Carbapenem- Verschreibungen durch ABS-Team (Vorlage eines Dokumentes über die Verordnung des Carbapenems durch den verordnenden Arzt) (PHASE 1) - Restriktion mit Freigabe durch Infektiologen (PHASE 2)	
Hurst et al., 2016 (HURST et al., 2016)	Tertiäres Versorgungszentrum, Colorado, Amerika	Kinderklinik	- Einführung klinikinterner Leitlinien - Überprüfung aller Antibiotika-Verordnungen nach 24 h und 72 h - ABS-Runden 3 Tage/Woche, später 5 Tage/Woche ohne Restriktionen	Piperacillin-Tazobactam
Nguyen-Ha et al., 2016 (NGUYEN-HA et al., 2016)	Universitätsklinik, Pennsylvania, Amerika	Kinderklinik	- Klinikinterne Leitlinien - Am3. Tag prospektives Audit und Feedback - Eingeschlossene antimikrobielle Wirkstoffe: Meropenem, Vancomycin, Caspofungin	Acylaminopenicilline
Seah et al., 2014 (SEAH et al., 2014)	Tertiäres Versorgungszentrum, Singapur, Asien	Kinder- und Frauenklinik	- Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team - Aktualisierung der klinikinternen Leitlinie zum angemessenen Einsatz von Carbapenemen	
Huebner et al., 2013 (HUEBNER et al., 2013)	Universitätsklinik, München, Deutschland	Kinderklinik	- Prospektives Audit und Feedback - Implementierung eines kinderinfektiologischen Konsiliardienstes - Restriktion mit Freigabe - Aktualisierung der Antibiotikatherapieregime	

5. Diskussion

Newland et al., 2012 (NEWLAND et al., 2012)	Tertiäres Versorgungszentrum, U.S.A.	Kinderklinik	<ul style="list-style-type: none">- Prospektives Audit und Feedback durch ein ABS-Team- Überwachung von Verschreibungen von ausgewählten Antibiotika mit breitem Wirkspektrum mit Empfehlungen zur weiteren Behandlung- Kontrollgruppe bestehend aus 25 vergleichbaren U.S. amerikanischen Kinderkliniken	
--	---	--------------	---	--

Tabelle 7: Übersicht über aktuelle ABS-Studien, die sich mit dem Carbapenem-Verbrauch in der Pädiatrie beschäftigen – Teil 1

Abkürzungen: ABS: Antibiotic Stewardship; NICU: neonatologische Intensivstation; PICU: pädiatrische Intensivstation; U.S.A.: Vereinigte Staaten von Amerika; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

5. Diskussion

Autor und Jahr	Ergebnisse	Kommentar
<p style="text-align: center;">Steinmann et al., 2018 (STEINMANN et al., 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Meropenem-Verabreichungstage (von 53,2 DOT/1000 Patiententage (2015) auf 27,4 DOT/1000 Patiententage (2016) auf 25,5 DOT/1000 Patiententage (2017), $p < 0,001$) - Abnahme der VAP- (signifikant) und CLABSI-Episoden (nicht signifikant) - Abnahme der jährlichen Antibiotika-Verabreichungstage pro 1000 Patiententage (signifikant) 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Antibiotika, nur Meropenem und Vancomycin separat dargestellt - Anpassung der verabreichten Antibiotika an die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik erfolgte in 70-80 % korrekt, hier wurde (bei vorbestehenden internen Standards) keine weitere Verbesserung erreicht
<p style="text-align: center;">Horikoshi et al., 2018 (HORIKOSHI et al., 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme des Meropenem-Verbrauchs um 57 % (von 17,3 DOT/1000 Patiententage auf 7,4 DOT/1000 Patiententage, $p = 0,007$) - Gleichzeitige Abnahme des Cefepim-, Vancomycin- und Piperacillin-Tazobactam-Verbrauchs sowie des Antimykotika-Verbrauchs - Keine Unterschiede im Outcome - Reduzierung der Kosten für Antibiotika- und Antimykotika um 20 % - Kein fallender Trend des Gesamtverbrauchs der 4 beobachteten Antibiotika in der interrupted time series analysis erkennbar 	<ul style="list-style-type: none"> - ABS-Studie, die hauptsächlich auf die Verringerung des Carbapenem-Verbrauchs abzielt - Lange Interventionsphase (4 Jahre), sodass auch längerfristige Auswirkungen erfasst werden konnten (kein fallender Trend erkennbar)

5. Diskussion

<p>Aizawa et al., 2018 (AIZAWA et al., 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Verordnungsdichten der gegen <i>P. aeruginosa</i> wirksamen Antibiotika um 24 % (von 288 DOT/1000 Patiententage auf 219 DOT/1000 Patiententage) - Anstieg der Inanspruchnahme des infektiologischen Konsiliardienstes 	<ul style="list-style-type: none"> - Studie zeigt Herausforderung von ABS-Programmen in Fachabteilungen mit schwer kranken Patienten → häufigeres Zögern bzw. Ablehnung der Ärzte hinsichtlich der (a) empfohlenen Deeskalationstherapien bzw. (b) einer Beendigung der Antibiotikatherapien - Allerdings keine genauen Informationen über Akzeptanzrate bzw. Konsultationsinhalte, keine Aufschlüsselung der einzelnen Antibiotika-Verbrauchsdichten vor/nach Implementierung
<p>Ting et al., 2018 (TING et al., 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der inadäquaten Meropenem-Verabreichungen von 26,3 % auf 22 % - Abnahme der Meropenem-Verabreichungen, die durch fehlende Deeskalationstherapie bedingt waren von 18,4 % auf 5,6 % (p=0,199) - Anstieg der inadäquaten Meropenem-Verabreichungstage bei VLBW-Frühgeborenen von 1,57 auf 3,38 inadäquaten Antibiotikage/1000 Therapietage (RR=2,15 [1,37, 3,36]) 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine signifikanten Veränderungen im Meropenem-Verbrauch - keine ABS-Studie speziell für Meropenem, sondern noch andere Antibiotika eingeschlossen - kleine Fallzahlen - Auswertung 1 Jahr nach Implementierung der ABS-Strategien → keine langfristigen Ergebnisse sichtbar
<p>Kreitmeyr et al., 2017 (KREITMEYR et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigste Intervention: Modifikation der Antibiotika-Behandlung (v.a. Beendigung der Antibiotika-Therapie und Deeskalation) - Abnahme der Antibiotika-Verabreichungsdichte in DOT/1000 Patiententage und in LOT/1000 Patiententage - Anstieg des Meropenem-Verbrauchs in DOT/1000 Patiententage um 81 % (von 16,6 DOT/1000 Patiententage auf 30,1 DOT/1000 Patiententage, p<0,001) (steigende Anzahl an Fällen mit MRGN durch vermehrte stationäre Therapie bei Kindern mit Migrationshintergrund / Kriegsflüchtlinge) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kurze Zeitspanne von Implementierung des ABS-Programms bis zur Auswertung (8 Monate) - Ausschluss von Patienten mit schwerer chronischer Grunderkrankung / spezielle Patientenpopulationen (z.B.: keine hämatologisch-onkologischen Patienten eingeschlossen) → Ausschluss von Patientengruppen mit hohem Antibiotika-Verbrauch - Auch hier Anstieg des Meropenem-Verbrauchs (vgl. Lighter-Fisher et al.), spezielle ABS-Programme für Carbapeneme als Aufgabe für zukünftige Studien

5. Diskussion

	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg der Penicillin-Verabreichung (Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) 	
<p style="text-align: center;">Horikoshi et al., 2017 (HORIKOSHI et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Carbapenem-Verordnungsdichte um 59,3 % (von 4,94 DOT/1000 Patiententage auf 2,01 DOT/1000 Patiententage, $p < 0,01$) - Abnahme der Meropenem-Resistenzrate in <i>P. aeruginosa</i> um 72,2 % (von 13,7 % auf 3,8 %, $p < 0,01$) - Keine negativen Auswirkungen auf Outcome - Anstieg der Inanspruchnahme von Konsultationen durch Infektiologen 	<ul style="list-style-type: none"> - ABS-Programm über eine lange Zeitspanne durchgeführt (6 Jahre), sodass auch langfristige Ergebnisse von ABS-Programmen ausgewertet werden konnten - Positive Auswirkungen von ABS-Programmen auf Resistenzsituation - ABS-Programm mit dem Ziel eines adäquateren Carbapenem-Einsatzes
<p style="text-align: center;">Turner et al., 2017 (TURNER et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme des CMI-adjustierten Antibiotika-Verbrauchs und der Antibiotika-Verordnungsdichte in DOT/1000 Patiententage - Keine Veränderung des Verbrauchs der Breitbandantibiotika (Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Meropenem) - Kosteneinsparungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss von NICU und Notaufnahme - Nur gemeinsame Auswertung der Breitbandantibiotika Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Meropenem; keine einzelne Auswertung der Wirkstoffe - Dennoch auch hier keine Abnahme Verbrauchs von Antibiotika mit breitem Wirkspektrum → Notwendigkeit spezieller ABS-Programme für spezielle Patientengruppen
<p style="text-align: center;">Seah et al., 2017 (SEAH et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akzeptierten Interventionen und der Gruppe mit abgelehnten Interventionen in Bezug auf 30-Tage Mortalität - Keine negativen Auswirkungen des ABS-Programms auf das Outcome 	<ul style="list-style-type: none"> - Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von ASB-Programmen auf das Outcome - Aufbau auf die Studie von Seah et al. 2014 (SEAH et al., 2014) - Gruppe mit abgelehnten Interventionen v.a. schwer kranke Patienten → erhöhte Mortalität könnte auch durch Krankheitsschwere bedingt sein
<p style="text-align: center;">Teranishi et al., 2017 (TERANISHI et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Geringerer Nachweis von ESBL-Bildner im Blut und Stuhlproben - Geringerer Nachweis von gramnegativen Erregern in Nasenabstrichen und Stuhlproben 	<ul style="list-style-type: none"> - Einsatz von Fluorchinolonen (Ciprofloxacin) im Rahmen des Antibiotika-Cyclings bei Kindern ab 13 Jahren → Fluorchinolone sollten nur in Ausnahmefällen und nicht zur empirischen Therapie in der Pädiatrie verwendet werden - Keine Maßnahmen, um Antibiotika-Einsatz zu verringern bzw. einen adäquateren Einsatz von Antibiotika zu erzielen

5. Diskussion

<p style="text-align: center;">Horikoshi et al., 2016 (HORIKOSHI et al., 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Carbapenem-Verordnungsdichte von 7,38 DOT/1000 Patiententage auf 3,48 DOT/1000 Patiententage ($p < 0,001$) sowie Piperacillin-Tazobactam-Verordnungsdichte von 6,27 DOT/ 1000 Patiententage auf 3,61 DOT/1000 Patiententage ($p = 0,001$) - Abnahme der Verordnungsdichten der anderen restringierten Antibiotika in Phase 2 (nicht signifikant), keine Abnahme der Verordnungsdichte von Ciprofloxacin - Abnahme der mittleren Verweildauer in Phase 2 - Kosteneinsparungen bei Carbapenemen und Piperacillin-Tazobactam - Anstieg der Inanspruchnahme des infektiologischen Konsiliardienstes - Keine signifikanten Veränderungen in der Resistenzrate invasiver Isolate 	<ul style="list-style-type: none"> - Einschluss von mehreren Antibiotika (Carbapeneme, Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Ciprofloxacin) - Keine primäre Restriktion bei immunsupprimierten Patienten in der Hämatologie-Onkologie → keine Informationen, ob Carbapenem-Einsparungen in dieser Fachabteilung trotz fehlender Restriktion erzielt werden konnten
<p style="text-align: center;">Hurst et al., 2016 (HURST et al., 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Antiinfektiva-Verordnungsdichten sowie der Antibiotika-Verordnungsdichten in DOT/1000 Patiententage - Abnahme der Meropenem-Verordnungsdichten in der gesamten Kinderklinik um 22,2 % (von 45 DOT/1000 Patiententage auf 35 DOT/1000 Patiententage, $p = 0,04$) und in der Hämatologie-Onkologie um 31,7 % (von 202 DOT/1000 Patiententage auf 138 DOT/1000 Patiententage, $p = 0,03$) - Abnahme der Virostatika- und Antimykotika-Verordnungsdichten in der Hämatologie-Onkologie - Höchste Antibiotika-Verordnungsdichten in der PICU und der Hämatologie-Onkologie 	<ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der Antibiotika-Verbrauchsdichten sowohl in der gesamten Kinderklinik als auch für jede Fachabteilung
<p style="text-align: center;">Nguyen-Ha et al., 2016 (NGUYEN-HA et al., 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme des Meropenem-Einsatzes um 21 % (von 14,3 Patienten/1000 Patienten auf 11,3 Patienten/1000 Patiententage, 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Informationen über die Empfehlungen im Rahmen des prospektiven Audits und Feedbacks

5. Diskussion

	<p>p=0,067) und der Meropenem-Verordnungsdichte um 31 % (20 DOT/1000 Patiententage auf 13,8 DOT/1000 Patiententage, p=0,021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Verordnungsdichte der anderen beobachteten Antiinfektiva - Hohe Akzeptanzraten bei den behandelnden Ärzten 	
<p style="text-align: center;">Seah et al., 2014 (SEAH et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Einsatz der Carbapeneme zu 86 % in der Pädiatrie, v.a. Meropenem - Hämatologie-Onkologie Fachabteilung mit dem höchsten Carbapenem-Verbrauch (31 %), Sepsis und FN als häufigste Indikation - Anstieg des adäquaten Carbapenem-Einsatzes um 15 % (von 55,9 % auf 70,3 %, p=0,027) - Häufigste Interventionen in der Hämatologie-Onkologie (FN, Sepsis): Beendigung der Carbapenem-Therapie, Deeskalation, Dosisanpassungen - Höhere Akzeptanz in Deeskalationstherapie-Interventionen im Verlauf des ABS-Programms - Abnahme der Carbapenem-Verordnungsdichte um 55,6 % in DDD/100 Patiententage (von 0,9 DDD/100 Patiententage auf 0,4 DDD/Patiententage, p=0,013) und um 46,7 % in DOT/100 Patiententage (von 1,5 DOT/100 Patiententage auf 0,8 DOT/100 Patiententage, p=0,06) in der Pädiatrie, keine Abnahme in der Gynäkologie (0,3 DDD/100 Patiententage vs. 0,3 DDD/100 	<ul style="list-style-type: none"> - ABS-Programm mit dem Ziel eines adäquateren Carbapenem-Einsatzes - Deeskalationstherapie als wichtiger Ansatzpunkt für ABS-Programme - Unsicherheit der Ärzte sollte durch spezielle Fall-bezogene Schulungen / Fortbildungen reduziert werden. - Nichtakzeptanz von bestimmten Interventionen zeigt die Herausforderung des ABS bei (schwer kranken) Hochrisiko-Patienten

5. Diskussion

	<p>Patiententage, $p=0,99$; 0,2 DOT/100 Patiententage vs. 0,3 DOT/100 Patiententage, $p=0,36$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kosteneinsparungen in der Pädiatrie - Nichtakzeptanz von Deeskalations-Interventionen bzw. Empfehlung zur Beendigung der Therapie v.a. bei Hochrisikopatienten 	
<p>Huebner et al., 2013 (HUEBNER et al., 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kostenreduktion - Abnahme des Antiinfektiva-Verbrauchs insgesamt - Abnahme des Carbapenem-Verbrauchs um 18 % (von 1175 g auf 960 g) 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Informationen über Auswirkungen auf Outcome - Studie hebt die Herausforderungen von ABS-Programmen in der Pädiatrie beispielsweise hinsichtlich der Erfassungsmethodik (DDD/DOT/LOT) hervor
<p>Newland et al., 2012 (NEWLAND et al., 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der gesamten Antibiotika-Verordnungsdichte in DOT/1000 Patiententage und in LOT/1000 Patiententage - Absetzen der Antibiotikatherapie stellte die häufigste Empfehlung des ABS-Teams dar (40 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Antibiotikaverbrauchsdichten in 2 verschiedenen Einheiten (DOT, LOT) - Keine Informationen über eventuellen Anstieg alternativ eingesetzter Antibiotika als Nebeneffekt des verminderten Verbrauchs an Reserveantibiotika - Keine genauen Zahlen zu den Verbrauchsdichten der einzelnen Breitbandantibiotika nach der ABS-Implementierung
<p>Lighter-Fisher et al., 2017 (LIGHTER-FISHER et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der monatlichen Antibiotika-Verordnungsdichte in DOT/1000 Patiententage und in LOT/1000 Patiententage - In 30 % der Fälle Interventionen nötig, meist Optimierung der bestehenden Antibiotikatherapie (z.B.: Deeskalation, Eskalation, Alternativantibiotikum, Anpassung an mikrobiologische Ergebnisse) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ablehnung der Interventionen hauptsächlich auf der ICU und bei Patienten mit FN → spezielle ABS-Programme abgestimmt auf diese Patientenpopulation (Einbezug der Herausforderungen aufgrund der Krankheitsschwere der Patienten) nötig - Anstieg des Meropenem-Verbrauchs unterstützt die These, dass auf bestimmte Patientenpopulationen bzw. bestimmte Antibiotika ausgerichtete ABS-Programme

5. Diskussion

	<ul style="list-style-type: none">- Häufigste Interventionen Meropenem: Dosisanpassungen, Empfehlung zur vollständigen Konsultation eines Infektiologen- In 11 % (n=40) Ablehnung der empfohlenen Interventionen, meist aufgrund V. a. bestehende Sepsis, v.a. Patienten auf der ICU sowie Patienten mit FN- Anstieg des Meropenem-Verbrauchs in DOT/1000 Patiententage um 3,8 % (von 14,1 DOT/1000 Patiententage auf 17,9 DOT/1000 Patiententage, p=0,180)	wichtig sind, da gerade Meropenem bei schwer kranken Patienten Einsatz findet (häufigste Ablehnung der Interventionen)
--	---	--

Tabelle 8: Übersicht über aktuelle ABS-Studien, die sich mit dem Carbapenem-Verbrauch in der Pädiatrie beschäftigen – Teil 2

Abkürzungen: ABS: Antibiotic Stewardship; CLABSI: Katheter-assoziierte Bakteriämie; CMI: Case mix Index; DDD: defined daily dose; DOT: Days of Therapy; ESBL: extended spectrum β -lactamase; FN: Febrile Granulozytopenie; ICU: Intensivstation; LOT: Length of Therapy; NICU: neonatologische Intensivstation; PICU: pädiatrische Intensivstation; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie; VLBW: very low birth weight

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Das hier vorliegende Audit ist nach aktuellem Wissensstand die erste Studie, die den Meropenem-Verbrauch in der Kinderonkologie sowohl qualitativ (Klinische Verläufe und Indikationen) als auch quantitativ (Verbrauchswerte) auswertet und patienten-bezogene Stationsdaten mit den Lieferdaten aus der Apotheke (Apothekendaten) vergleicht. Insgesamt liefert es wichtige Erkenntnisse, die als Basis für zukünftige Studien genutzt werden können. Besonders die Eruierung von definierten Risikofaktoren für eine Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum können in individuellen Behandlungsstandards der Kliniken sofortige Berücksichtigung finden. Zusätzlich können diese als Ansatzpunkte für zukünftige ABS-Programme dienen. So kann ein adäquater zielgerichteter Einsatz von Reserveantibiotika wie beispielsweise des Meropenems gefördert werden. Zu diesem Zweck sollten Meropenem-sparende Behandlungsregime prospektiv evaluiert werden.

Außerdem zeigt dieses Audit die große Diskrepanz zwischen den Apothekendaten, die nach Empfehlungen des Robert Koch Instituts für Antibiotika-Surveillance verwendet werden, und dem tatsächlichen Meropenem-Verbrauch auf. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Apothekendaten nicht in der Lage sind, den tatsächlichen Meropenem-Verbrauch in der Pädiatrie adäquat widerzuspiegeln. Hier sollten – gerade im Hinblick auf die Genauigkeit der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance – über eine Aktualisierung der Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zur Datengewinnung zwecks Verbrauchs-Surveillance in der Pädiatrie nachgedacht werden. Besonders elementar für die Durchführbarkeit gezielter Audits im Rahmen von pädiatrischen ABS Programmen ist die Einführung einer elektronischen Patientenakte.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, Papadopoulos J, Pham VP, Dubrovskaya Y (2018) Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*:885066618784264
2. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, Morikawa Y, Okazaki K, Shimizu N, Horikoshi Y (2018) Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7:e156-e159
3. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, Chen L, Green M, Nieder ML, Fisher B, Bailey LC, Wiernikowski J, Sung L (2018) Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 320:995-1004
4. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK (2002) Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:38-42
5. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM (2019) Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27634
6. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C (2003) Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 41:436-443
7. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwangler R, Simon A (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 174:675-686
8. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M (2013a) Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 98:1836-1847
9. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M (2013b) European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 98:1826-1835
10. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S (2015) Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 71 Suppl 1:S27-35
11. Beck S, Wicha S, Kloft Cea (2014) Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antibiotikatherapie. *Anaesthesist* 63:775-782
12. Bochennek K, Luckowitsch M, Lehrnbecher T (2020) Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host. *Semin Oncol*
13. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni (1978) Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 41:1610-1622

7. Literaturverzeichnis

14. Bolon MK, Arnold AD, Feldman HA, Rehkopf DH, Strong EF, Goldmann DA, Wright SB (2005) Evaluating vancomycin use at a pediatric hospital: new approaches and insights. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:47-55
15. Calitri C, Ruberto E, Castagnola E (2018) Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia: Do the presently available data really support this practice? *Eur J Haematol* 101:721-727
16. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R (2015) Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol* 10:357-364
17. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR (2015) Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol* 6:893
18. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Enache A, Chopra A (2017) Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 22:276-285
19. Cojutti P, Maximova N, Pea F (2015) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous-infusion meropenem in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 59:5535-5541
20. Dalton BR, MacTavish SJ, Bresee LC, Rajapakse N, Vanderkooi O, Vayalunkal J, Conly J (2015) Antimicrobial use over a four-year period using days of therapy measurement at a Canadian pediatric acute care hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 26:253-258
21. de With K, Wilke K, Kern W, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss H, Isner C, Fellhauer M, von Ameln-Mayerhofer A, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Vehreschild J, Kather A, Friese E, Porsche U, Janata O, Krause R, Wechsler-Fördös A (2019) S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 - update 2018
22. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2013) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 02. Dezember 2013
23. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2016) Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) Registernummer 048/14
24. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2018) S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ AWMF-Registernummer 048/15
25. Drusano GL (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2:289-300
26. Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP (2006) Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 46:69-75
27. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C (2017) What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 23:793-798
28. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, Alexander S, Ammann RA, Dupuis LL, Fisher BT, Lehrnbecher T, Phillips B, Cabral S, Tomlinson G, Sung L (2019) Efficacy of antibiotic

- prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 8:4536-4546
29. El-Mahallawy HA, Hassan SS, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L (2015) Increasing Antimicrobial Resistance Monitored in Surveillance Analysis of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Oncology Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 16:5691-5695
 30. Erbey F, Bayram I, Yilmaz S, Tanyeli A (2010) Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 11:123-126
 31. European Medicines Agency (EMA) (2018). Quinolone and fluoroquinolone-containing medicinal products - Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>)
 32. Falagas ME, Rafailidis PI (2015) Editorial Commentary: Fosfomycin: The Current Status of the Drug. *Clin Infect Dis* 61:1144-1146
 33. Fawaz S, Barton S, Whitney L, Swinden J, Nabhani-Gebara S (2019) Stability of Meropenem After Reconstitution for Administration by Prolonged Infusion. *Hosp Pharm* 54:190-196
 34. Feher C, Rovira M, Soriano A, Esteve J, Martinez JA, Marco F, Carreras E, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Suarez-Lledo M, Mensa J (2014) Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 69:2556-2562
 35. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, Bode U (2001) Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 47:841-853
 36. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C (2014) Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69:1447-1456
 37. Furtwangler R, Laux C, Graf N, Simon A (2015) Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control* 10:Doc15
 38. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, Feudtner C, Zaoutis TE (2010) Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 126:1067-1073
 39. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, Zaoutis TE (2013) Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1252-1258
 40. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbothom M, Goossens H, Sharland M (2016) Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 6:e012675
 41. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2-8
 42. Gravatt LA, Pakyz AL (2013) Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep* 15:559-563

43. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N (2013) Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 32:723-726
44. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA (2015a) Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer* 62:483-489
45. Haeusler GM, Sung L, Ammann RA, Phillips B (2015b) Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients: room for improvement? *Curr Opin Infect Dis* 28:532-538
46. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, Phillips R (2017) Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer* 117:171-178
47. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, Mechinaud F, Babl FE, Bryant P, De Abreu Lourenco R, Phillips R (2018) External Validation of Six Pediatric Fever and Neutropenia Clinical Decision Rules. *Pediatr Infect Dis J* 37:329-335
48. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH (2009) Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:623-629
49. Hennig S, Staatz CE, Natanek D, Bialkowski S, Consuelo Llanos Paez C, Lawson R, Clark J (2018) Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 65
50. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K (2016) Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother* 22:532-535
51. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T (2017) Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis* 64:69-73
52. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K (2018) The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J* 37:164-168
53. Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A, Schmid I, Klein C, Borde JP (2013) [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr* 225:223-229
54. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK (2016) Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 35:1104-1110
55. Iwata K, Morishita N, Sakai Y, Doimoto K, Nishiwaki M (2019) The impact of dispatching infectious diseases physicians for infection control. Interrupted time-series analysis on carbapenem use and blood cultures. *J Hosp Infect* 103:110-111
56. Janowski AB, Michaels MG, Martin JM, Green MD (2016) Piperacillin-Tazobactam Usage at a Tertiary Pediatric Hospital: An Antimicrobial Stewardship Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 5:342-345
57. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Cho B, Jeong DC, Kang JH (2017) Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 17:500

7. Literaturverzeichnis

58. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B (2020) Interventions aiming to reduce time to antibiotics (TTA) in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer (FN), a systematic review. *Support Care Cancer* 28:2369-2380
59. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 12. September 2011:337-339
60. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 21. Oktober 2013:421-433
61. Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjang S, Issarangoon Na Ayuthaya S, Oberdorfer P (2016) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *Int J Antimicrob Agents* 48:151-157
62. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J (2017) Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45:493-504
63. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Graber S, Furtwangler R, Graf N, Simon A (2011) Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr* 223:335-340
64. KRINKO-BfArM-RKI A (2016) Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI: Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 20:173-178
65. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C, Ceyhan M, Kanra G, Buyukpamukcu M, Secmeer G (2004) Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 42:284-286
66. Lee JH, Kim SK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Cho B, Jeong DC, Kang JH, Kim HK (2016) Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother* 48:181-189
67. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ (2002a) A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 30:272-276
68. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J (2002b) Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 30:17-21
69. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L (2012) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 30:4427-4438
70. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L (2017) Guideline for the

- Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 35:2082-2094
71. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P, Ammann RA, Attarbaschi A, Behrends U, Berger C, Hamprecht A, Hufnagel M, Laws HJ, Scheler M, Temme C, Vieth S, Simon A (2018) [Recommendations for Diagnostics and Therapy of Children with Cancer Presenting with Fever and Neutropenia - Comparison of Two Current Guidelines]. *Klin Padiatr* 230:115-121
 72. Lehrnbecher T (2019) Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 31:35-40
 73. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Egan G, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, van de Wetering M, Wolf J, Cabral S, Robinson PD, Sung L (2019) Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*
 74. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R (2012) Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:346-353
 75. Lighter-Fisher J, Desai S, Stachel A, Pham VP, Klejmont L, Dubrovskaya Y (2017) Implementing an Inpatient Pediatric Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program Within a Larger Medical Center. *Hosp Pediatr* 7:516-522
 76. Logan L, Braykov N, Weinstein R, Laxminarayan R, Program ftCEP (2014) Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999–2011. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 3:320-328
 77. Lubbert C (2016) Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) in Deutschland. *Arzneiverordnung in der Praxis* 43:81-91
 78. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK (2015) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: Old Foe, Emerging Threat. *Clin Infect Dis* in press
 79. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L (2012a) A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 31:353-358
 80. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L (2012b) A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 20:2295-2304
 81. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS (2016) Antimicrobial Resistance. *Jama* 316:1193-1204
 82. McCullough BJ, Wiggins LE, Richards A, Klinker K, Hiemenz JW, Wingard JR (2014) Aztreonam for febrile neutropenia in patients with beta-lactam allergy. *Transpl Infect Dis* 16:145-152
 83. Medernach RL, Logan LK (2018) The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am* 32:1-17
 84. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M (2004) Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 30:2145-2156
 85. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM (2019) AmpC beta-lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection* 47:363-375
 86. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, Kamps WA, van de Wetering MD, Tissing WJ (2013) Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer

- patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer* 21:2417-2426
87. Muller J, Garami M, Constantin T, Schmidt M, Fekete G, Kovacs G (2005) Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. *Pediatr Hematol Oncol* 22:277-284
 88. Murray TS, Peaper DR (2015) The contribution of extended-spectrum beta-lactamases to multidrug-resistant infections in children. *Curr Opin Pediatr* 27:124-131
 89. Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H (2018) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis* 31:57-68
 90. Newland J, Stach L, De Lurgio S, Hedican E, Yu D, Herigon J, Prasad P, Jackson M, Myers A, Zaoutis T (2012) Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 1:179-186
 91. Nguyen-Ha PT, Howrie D, Crowley K, Vetterly CG, McGhee W, Berry D, Ferguson E, Polischuk E, Brooks MM, Goff J, Stillwell T, Darville T, Thompson AE, Levin JE, Michaels MG, Green M (2016) A Quality Assessment of a Collaborative Model of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program. *Pediatrics* 137
 92. Nicolau DP (2008) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 47 Suppl 1:S32-40
 93. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N (2006) Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 23:245-253
 94. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y (2011) Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab Pharmacokinet* 26:523-531
 95. Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz AB, Basaranoglu ST, Sancak B, Karahan S, Kara A, Ceyhan M (2017) Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 87:359-364
 96. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE (2009) Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:600-603
 97. Reddy R, Pathania S, Kapil A, Bakhshi S (2014) Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: A retrospective analysis from a single center. *Indian J Cancer* 51:425-427
 98. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K (2018) Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*
 99. Robert Koch-Institut Berlin (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG- Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:996-1002
 100. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L (2016) Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 34:2054-2060

7. Literaturverzeichnis

101. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B (2006) A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:665-670
102. Rosenblum J, Lin J, Kim M, Levy AS (2013) Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer* 60:923-927
103. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K (2017) A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer* 64
104. Satlin MJ, Walsh TJ (2017) Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and vancomycin-resistant *Enterococcus*: Three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 19
105. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T (2013) [Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:903-912
106. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC (2017) Impact of a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Patient Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 61
107. Seah XF, Ong YL, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NW, Thoon KC (2014) Impact of an antimicrobial stewardship program on the use of carbapenems in a tertiary women's and children's hospital, Singapore. *Pharmacotherapy* 34:1141-1150
108. Siddaiahgari S, Manikyam A, Kumar KA, Rauthan A, Ayyar R (2014) Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. *Indian J Cancer* 51:403-405
109. Simon A, Groger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G (2006) Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 28:417-422
110. Simon A, Lehrnbecher T, Bode U, Groll AH, Tramsen L, Wieland R, Molitor E, Fleischhack G, Laws HJ (2007) Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months: a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:801-806
111. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Korholz D, Laws HJ, Kramer MH (2008) Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 8:70
112. Simon A, Furtwängler R, Laws HJ, Greiner J, Lehrnbecher T, Ammann RA, Schilling FH, Graf N, Hämatologie iAdGfpOu, GmbH m-V (2018a) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie: Im Auftrag der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, mhp Verlag GmbH).
113. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J (2018b) Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:48-56

7. Literaturverzeichnis

114. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL (2015) Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:e127-135
115. Souli M, Galani I, Giamarellou H (2008) Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 13
116. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A (2016) Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis* 63:1639-1644
117. Steinmann KE, Lehnick D, Buettcher M, Schwendener-Scholl K, Daetwyler K, Fontana M, Morgillo D, Ganassi K, O'Neill K, Genet P, Burth S, Savoia P, Terheggen U, Berger C, Stocker M (2018) Impact of Empowering Leadership on Antimicrobial Stewardship: A Single Center Study in a Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit and a Literature Review. *Front Pediatr* 6:294
118. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M (2019) Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:Cd012184
119. Tacconelli E (2009) Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 22:352-358
120. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL (2012a) Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 25:450-470
121. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Hsu AJ, Carroll KC, Cosgrove SE (2012b) Does the piperacillin minimum inhibitory concentration for *Pseudomonas aeruginosa* influence clinical outcomes of children with pseudomonal bacteremia? *Clin Infect Dis* 55:799-806
122. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, Cosgrove SE, Carroll KC (2013a) The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 57:781-788
123. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, Milstone AM, Hsu AJ, Cosgrove SE (2013b) Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 167:903-910
124. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE (2015) Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 60:1319-1325
125. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ (2019) A Primer on AmpC beta-Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis* 69:1446-1455
126. Teranishi H, Koga Y, Nishio H, Kato W, Ono H, Kanno S, Nakashima K, Takada H (2017) Clinical efficacy of cycling empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *J Infect Chemother* 23:463-467
127. Ting JY, Paquette V, Ng K, Lisonkova S, Hait V, Shivanada S, Tilley P, Horacio O, Roberts A (2018) Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit Following Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. *Pediatr Infect Dis J*
128. Tokatly Latzer I, Paret G, Rubinstein M, Keller N, Barkai G, Pessach IM (2018) Management of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Children. *Pediatr Infect Dis J* 37:981-986

129. Turner RB, Valcarlos E, Loeffler AM, Gilbert M, Chan D (2017) Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use at a Nonfreestanding Children's Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:e36-e40
130. Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR (2009) Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 10:495-499
131. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA (2019) Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol* 34:1099-1106
132. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, Stark K, Senner A, Hunstead P, Adnum K, Londall W, Maurice L, Wakefield C, Cohn RJ (2015) Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Support Care Cancer* 23:2079-2087
133. Von Both U, Simon A, Hufnagel M, Huebner J (2015) Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie. *Kinder- und Jugendarzt* 46:1-7
134. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD (2017) Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38:1039-1047
135. Weiss K, Simon A (2016) Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene in German Paediatric Inpatient Facilities: A Qualitative Survey from the Paed IC Working Group. *Klin Padiatr* 228:257-262
136. Williams PCM, Waichungo J, Gordon NC, Sharland M, Murunga S, Kamau A, Berkley JA (2019) The potential of fosfomycin for multi-drug resistant sepsis: an analysis of in vitro activity against invasive paediatric Gram-negative bacteria. *J Med Microbiol* 68:711-719
137. Zinner SH (1999) Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 29:490-494

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Grunderkrankungen der mit Meropenem behandelten Patienten..... 36

Abbildung 2: Gesamtdauer der Granulozytopenie, eingeteilt in Untergruppen (keine Granulozytopenie, Granulozytopenie über eine Dauer von maximal 10 Tagen, protrahierte Granulozytopenie) 37

Abbildung 3: Zeitpunkt der ersten Meropenem-Gabe (bezogen auf die Dauer der Infektionsepisode in Tagen) 41

Abbildung 4: Meropenem-Verbrauch in DDD/100 Patiententage pro Quartal (IQVIA™-Daten)..... 43

Abbildung 5: Vergleich des Verbrauchs von Meropenem und Piperacillin-Tazobactam in g/100 Tage pro Quartal (IQVIA™-Daten) 44

Abbildung 6: Verteilung der verabreichten Meropenem-Dosierungen in mg/kg/Tag 45

Abbildung 7: Meropenem-Verbrauch in g/100 Tage pro Quartal (Stationsdaten) 46

Abbildung 8: Vergleich der Meropenem-Verbrauchsdaten zwischen den Stationsdaten und IQVIA™ in g/100 Patiententage pro Quartal 46

Abbildung 9: Verlauf der CMI-Daten pro Quartal 48

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Grunderkrankungen (stratifiziert in Abhängigkeit von mindestens einer Meropenem-Gabe)	35
Tabelle 2: Auftreten von Fieber und/oder Granulozytopenie	38
Tabelle 3: Erregerspezies der Blutkulturen	38
Tabelle 4: Kombinationstherapie in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Grunderkrankungen der Patienten	40
Tabelle 5: Häufigkeiten der LOT und DOT	40
Tabelle 6: Korrelationen zwischen CMI-Werten und Meropenem-Verbrauch nach IQVIA™- und Stationsdaten.....	48
Tabelle 7: Übersicht über aktuelle ABS-Studien, die sich mit dem Carbapenem-Verbrauch in der Pädiatrie beschäftigen – Teil 1.....	73
Tabelle 8: Übersicht über aktuelle ABS-Studien, die sich mit dem Carbapenem-Verbrauch in der Pädiatrie beschäftigen – Teil 2.....	80

10. Anhang

Anhang 1: aktueller Standard der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie der Universitätsklinik des Saarlandes zur Behandlung der FN (Version 20.06.2019)

Fieber bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung
<p>Fieber mit und ohne Granulozytopenie (Neutropenie; Leukos <1000/μl oder Granulozyten <500/μl): meist haben die Patienten einen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter vom Typ Broviac oder Port (CVAD). Bei einem Teil der Patienten besteht zusätzlich eine Mukositis der Schleimhäute.</p> <p>Diagnostik: Blutkulturen (aerob/anaerob) aus dem CVAD. Immer BK aus beiden Schenkeln abnehmen (es kann auch nur einer von beiden kolonisiert sein). Urinstatus und Urinkultur (bei dehydrierten Kindern nicht mit den Antibiotika auf die Urinprobe warten). Stuhlkulturen (Viren, Gastroenteritiserreger, <i>C.difficile</i>) nur bei Patienten mit abdominaler Symptomatik.</p> <p>Bei Tachypnoe oder anderen Zeichen einer Atemwegsinfektion: Rachenabstrich a) für Multiplex PCR (Virologie) und b) PCR CAP (Mikrobiologie), falls möglich induziertes Sputum, Röntgen Thorax (oft falsch negativ mangels Leukozyten). Vorsicht bei sehr niedrigen Thrombozyten (< 20.000).</p> <p>Besonderheiten: Der Patient muss nach Eintreffen im Krankenhaus innerhalb von maximal 30min an eine NaCl 0,9% Voluminfusion angeschlossen sein und seine erste Gabe Antibiotikum erhalten haben. Der onkologische Hintergrunddienst in jedem Fall über die Aufnahme telefonisch zu informieren.</p> <p>Bitte den Zeitpunkt der Aufnahme und Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe in der Patientenkurve dokumentieren (Stempel: Time to Antibiotics).</p> <p>1) bei Aufnahme RR, Puls- und Atemfrequenz, Sättigung, BE Fieber bei Neutropenie, Astrup (BE, Elyte, BZ, Laktat), bei Hochrisikopatienten und bei Kindern in deutlich reduziertem Allgemeinzustand immer mit Gerinnung (Quick, Reptilase, ATIII, Fibrinogen, D-Dimere) Immunglobulin G (Serumröhrchen). Kreuzblut für Erythrozytenkonzentrate und Bedside-Test (Hb sollte ggf. auf 10g/dl angehoben werden, Thrombozyten > 20.000/μl halten)</p> <p>2) komplette körperliche Untersuchung, dabei auf weitere Sepsiszeichen achten: Blutungszeichen, Oligurie in den letzten Stunden, Ikterus, Bewusstseinszustand, neurologische Auffälligkeiten. Haut und Schleimhäute: Aphthen? Zoster? (Indikation für Aciclovir)</p> <p>Immer auch die Perianalregion² und Nagelbett der Zehen untersuchen (Entzündung, Fissuren, Abszess).</p> <p>3) Anamnestiche Angaben (Antibiotika-Unverträglichkeiten, Vorbehandlung mit Antibiotika, Infektionen in der Vorgeschichte) und mikrobiologische Vorbefunde beachten (Kolonisation mit resistenten Erregern?).</p> <p>4) Auch während der Dauertherapie (bei ALL und AML) werden Patienten mit Fieber außerhalb der normalen Dienstzeiten erst einmal stationär aufgenommen und mit iv. Antibiotika (Tazobac) behandelt. Ggf. kann am nächsten Tag die Umstellung auf eine orale Sequenztherapie erfolgen.</p>

	Erste Wahl	Alternative	Bemerkungen
Fieber ohne Fokus Patient in leicht reduziertem AZ und kurze Neutropeniedauer	Piperacillin-Tazobactam Einzeldosis 85mg/kg Piperacillin-Anteil (Kurzinfusion; 3 x tgl.)	Ceftazidim 150mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen (Kurzinfusion) Bei 2 oder 3 MRGN-Kolonisation: Meropenem erwägen (Hintergrund) ¹	Am ersten Tag Stunde 0 – 6 – 12 – 18 Ab dem 2. Tag: alle 8 Stunden (3 x tgl.)
Fieber ohne Fokus Hochrisikopatient mit langer Neutropeniedauer und Patient in deutlich reduziertem AZ, stabil nach Volumengabe ²	Piperacillin-Tazobactam Einzeldosis 85mg/kg Piperacillin-Anteil (Kurzinfusion über 30min) Gentamicin 250 mg/m ² KOF (max. 10mg/kg, max. Dosis 400mg) 1 x tgl. Kurzinfusion über 30min	Ceftazidim 150mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen (Kurzinfusion) Tobramycin < 5 Jahre 9mg/kg 5 – 12 Jahre 8mg/kg (max. 400mg) > 12 Jahre 7 mg/kg (max. 400mg)	Piperacillin-Tazobactam: Am ersten Tag Stunde 0 – 4 – 12 – 20 Ab dem 2. Tag: alle 8 Stunden (3 x tgl.) Spiegelkontrolle Gentamicin / Tobramycin: 1 h nach Gabe (Cmax) sowie 8 – 10 h nach Gabe Ziele: 10-20 mg/L und < 2 mg/L
Fieber bei Neutropenie mit Sepsiszeichen Frühzeitig Verlegung auf K1 erwägen (sofort bei Aufnahme den onkologischen Hintergrund informieren)	Meropenem 3 x 20mg/kg ³ (max. Einzeldosis 1g) (1. Gabe in 30min, danach Infusion über jeweils 4 Stunden) Amikacin 15mg/kg (maximal 1,5g) in einer Einzeldosis (Kurzinfusion 30min) Teicoplanin ⁴ Tag 1: 2 x 10mg/kg im Abstand von 12 Stunden, ab Tag 2: 1 x 10mg/kg (Kurzinfusion)	Meropenem ist immer das Antibiotikum der ersten Wahl bei Patienten, die mit ESBL-bildenden gramnegativen Erregern kolonisiert sind. Bei Patienten mit vorgeschädigter Niere oder Chemotherapie-induzierter Hörschädigung: Ciprofloxacin 20mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen als Kurzinfusion (1h) anstelle des Aminoglykosids	Amikacin Spiegelkontrolle vor der dritten Gabe (Talspiegel) < 10 mg/L Über die zusätzliche empirische Gabe eines Antimykotikums (Candida oder Asbisme) entscheidet der onkologische Hintergrunddienst. Zusätzliche Alternative (statt Aminoglykosid oder Ciprofloxacin) Aztreonam ⁵ (Azactam [®]) 150mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben Kurzinfusion 30min (maximale Tagesdosis 8 g)

¹ Bei Aminoglykosid-sensiblen Erreger eher erst Kombinationstherapie (falls nur Fieber, keine Sepsiszeichen)

² Initial 20ml/kg NaCl 0,9% über 2 h (bei MAD < 50 mmHg schneller); dann mindestens Erhaltungsbedarf plus 20%; Kaliumzusatz nach Labor (nach Diurese).

³ Bei V.a. Meningitis beträgt die Einzeldosis 40 mg/kg (max. 2 g)

⁴ Teicoplanin ist auch primär indiziert bei AML-Patienten mit Fieber nach HD ARA-C und bei ausgeprägten Haut-/Weichteilinfektionen (auch am CVAD).

⁵ Nur gegen gramnegative Erreger wirksam, jedoch auch gegen einige ESBL Bildner und Carbapenemase-Bildner

Mindestbehandlungsdauer	<p>Voraussetzung: Patient stabil ohne fokale Infektion oder schwere Mukositis, kein Fieber seit 24 Stunden → bei Patienten mit voraussichtlich lang anhaltender Granulozytopenie (> 10 Tage, z.B. AML Induktion) und Mukositis ist dies immer eine Einzelfallentscheidung</p>	<p>72 Stunden IV In der Regel keine anschließende orale Antibiotikatherapie. Die Patienten können am gleichen Tag entlassen werden. Bei Patienten, die keine Granulozytopenie haben, kann die IV Mindestbehandlungsdauer nach individualmedizinischer Abwägung verkürzt werden⁶.</p>
FN-Therapie Stufe II	<p>Patienten, die sich unter der Initialtherapie signifikant verschlechtern (Allgemeinzustand, RR, Atmung, Ausscheidung, RR usw.) werden sofort umgestellt (eskaliert). Patienten, die nur weiter fiebern, jedoch voraussichtlich in den nächsten Tagen mit den Leukozyten ansteigen (G-CSF?), müssen nicht umgestellt werden. Ansonsten erfolgt bei stabilen, jedoch weiter fiebernden Patienten ohne Erregernachweis die erste Umstellung nach 72 Stunden (z.B.: Fosfomycin oder Teicoplanin dazu). Alternativen: Cefepim plus Fosfomycin oder Teicoplanin oder Aztreonam. Meropenem zurückhaltend verordnen</p>	<p>→ Fieber bei Neutropenie mit Sepsiszeichen Immer vor Umstellung: erneute Blutkulturen PCR-basierte Diagnostik erwägen (EDTA Blut, Atemwegssekret)</p>
Antimykotika empirisch	<p>Nur Patienten mit hohem Risiko, d.h.: AML Induktion, ALL mit lang anhaltender Granulozytopenie (> 10 Tage) und Steroiden, Leukämie-Rezidive, schwere aplastische Anämie etc. Sono Leber und Milz, Aspergillus Antigen im Serum, CT Thorax erwägen.</p>	<p>Nach 96 h anhaltendem Fieber: plus Caspofungin Cancidas[®] Tag 1 70mg, ab Tag 2 50mg einmal tgl. < 12 Jahre (< 40 kg) Tag 1 70 mg/m², ab Tag 2 50mg/m² oder: AmBisome 1 mg/kg/Tag</p>

⁶ Blutkulturen, die vor Beginn der ABT abgenommen wurden, sind in > 90% nach 24 Stunden und in nahezu 100% nach 48 h positiv.

Stufe 1

Cefepim (150mg/kg/Tag in 3 ED, Infusionsdauer 2 h) als Monotherapie oder
± Fosfomycin¹ (150mg/kg/Tag in 3 ED, Infusionsdauer 1 h)

↓ Rachenabstrich auf Viren in den Wintermonaten und bei resp. Symptomatik

Anhaltendes Fieber, Patient stabil

↓ vor Umstellung erneute Blutkulturen

Ab Stunde 72 Stufe II:

Piperacillin-Tazobactam (300mg/kg/Tag in 3 ED, Infusionsdauer 2 h)

+ Aztreonam (150mg/kg/Tag in 3 ED, Infusionsdauer 2 h)

↓

Anhaltendes Fieber, Patient stabil²

↓ vor Umstellung erneute Blutkulturen

Virusdiagnostik (Rachenabstrich und Plasma PCR) erwägen³

Ab Stunde 120 Stufe III:

Meropenem (60mg/kg/Tag in 3 ED, Infusionsdauer 2 h)

± Teicoplanin (3 x 15mg/kg im Abstand von 12 h, dann 1 x tgl. 15 mg/kg,
Infusionsdauer 1 h)

Sonderfälle:

- AML → Stufe 1 Piperacillin-Tazobactam plus Teicoplanin⁴
- Haut- und Weichteil-Infektion am Broviac Katheter: Teicoplanin ab Stufe 1, im Verlauf nach Klinik und Mikrobiologie ggfls. wieder absetzen (Beispiel: Methicillin-sensibler *S. aureus* → Flucloxacillin oder Cefazolin)

Antimykotika (empirisch: 1. Wahl Caspofungin⁵, 2. Wahl AmBisome⁶)

1. Ab Stunde 96 bei Patienten mit AML, ALL Rezidiv, prolongierter Granulozytopenie (≥ 10 Tage) und Steroidtherapie, akute Phase nach Stammzelltransplantation, schwere GVHD. Dann auch Aspergillus Antigen; CT Thorax erwägen
2. Sofort bei jedem Patienten mit begründetem Verdacht auf eine IFI (Diskussion über das am besten geeignete Antimykotikum im Team je nach klinischer Behandlungssituation)

Maximaldosierungen pro Tag:

¹ z.B. Patient mit hochgradiger Mukositis (Morphin) oder perianaler Entzündung

² Bei stabilen Patienten, deren Leukozyten (Neutrophile!) bereits wieder ansteigen, muss nicht auf die Stufe III eskaliert werden

³ Patienten mit Virusinfektion benötigen ggfls. eine gezielte Therapie und sollen nicht „automatisch“ auf die Stufe III eskaliert werden.

⁴ Wegen des Risikos einer STRV Bakteriämie; absetzen i.d.R. nach 72 h, falls Patient stabil und Blutkultur steril

⁵ Tag 1: 70 mg/m² KOF, Tag 2: 50mg/m² KOF (max. 70 mg/Tag)

⁶ 3 mg/kg/Tag über 2 h (Infusionsdauer bei guter Verträglichkeit auf minimal 1 h reduzieren)

11. Publikationen

1)

Meropenem use in a German Pediatric Oncology Center- Internal audit on indication, appropriateness and consumption comparing patient derived and pharmacy delivery data

Svenja Ockfen, Leonie Egle, Katharina Sauter, Manfred Haber, Sören L. Becker, Gudrun Wagenpfeil, Norbert Graf, Arne Simon

Klinische Pädiatrie

Angenommen im April 2021

2)

Retrospektives Audit zum Einsatz von Meropenem in der pädiatrischen Onkologie – Vergleich von Apothekenlieferdaten (IQVIA™) mit dem tatsächlichen Verbrauch

S. Ockfen, K. Sauter, L. Egle, M. Haber, A. Simon

Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) 2020

Angenommen im Juni 2020

12. Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mithilfe ihrer Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Simon, den ich bei all meinen Anliegen und Fragen stets kontaktieren konnte und der mich mit seinem fachlichen Wissen bei der Erstellung dieser Arbeit sehr unterstützte.

Ebenfalls danken möchte ich meinen Kommilitoninnen Leonie Egle und Katharina Sauter, die sich im Rahmen ihrer Dissertationen mit weiteren Teilen dieses größeren Qualitätssicherungsprojektes befasst haben. Es war jederzeit möglich sich als Gruppe auszutauschen und sich bei Fragen mit Vorschlägen und Ideen gegenseitig zu unterstützen.

Des Weiteren gebührt mein Dank Dr. Haber und dem Anbieter IQVIA™ (Ansprechpartnerin: Frau Michaela Koehler), die durch ihre Unterstützung und der Bereitstellung der Daten maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Außerdem gilt mein Dank Frau Hannah Schubmehl, die mir bei der Eingrenzung der Beobachtungsgruppe und der Erstellung der Patientenliste behilflich war sowie Frau Wagenpfeil, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützte.

Ebenso möchte ich mich bei den Pflegerinnen und Pfleger der Station KK05 bedanken, die uns trotz ihres Alltagsstresses stets freundlich bei der Suche nach den betroffenen Patientenakten unterstützten und uns diese zur Verfügung stellten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden sowie meinem Freund bedanken, die mich während der gesamten Zeit unterstützten und mir bei Fragen mit Korrekturen und Vorschlägen stets zur Seite standen.