

Parenterale Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen

Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Horst Scholz unter Mitarbeit von Marianne Abele-Horn, Dieter Adam, Bernd H. Belohradsky, Werner Handrick, Ulrich Heininger, Horst Luckhaupt, Rainer Noack, Reinhard Roos und Michael Weiß

Nach der Publikation der Empfehlungen zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen [15] erschien es sinnvoll, auch Empfehlungen zum Einsatz parenteraler Antibiotika für die Pädiatrie zu veröffentlichen. Die folgenden Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) sind als Ergänzung der 2003 in 4. Auflage erschienenen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zur Antibiotika-Therapie von Infektionskrankheiten gedacht [6]. Die Empfehlungen der DGPI wurden 2002 in Arbeitsgruppen unter Leitung eines Koordinators erarbeitet (Literaturrecherche, Auswertung klinischer Studien und praktizierter therapeutischer Konzepte). Ausgehend von dieser Basis erfolgte von der PEG-Arbeitsgruppe eine Aktualisierung. Das Ergebnis sind die in einem mehrmaligen Umlauf abgestimmten vorliegenden Empfehlungen zur Initialtherapie bei Kindern und Jugendlichen.

In den Empfehlungen werden alle gebräuchlichen Antibiotika abgehandelt. Für die wichtigsten Indikationen werden unter Berücksichtigung des wahrscheinlichen Erregerspektrums (kalkulierte Therapie), des Wandels im Erregerspektrum, der Veränderungen im Resistenzverhalten, der eingeschränkten Zulassung moderner Antibiotika für Kinder und Jugendliche, der Ergebnisse aktueller Therapiestudien und der Kosten Antibiotika ausgewählt, die den Anforderungen im stationären (und ambulanten) Bereich bestmöglich entsprechen. Zum besseren Verständnis werden vereinzelt auch orale Antibiotika angegeben, und wenn es sinnvoll erschien, wird die Antibiotika-Therapie um andere wichtige therapeutische Maßnahmen ergänzt.

Wo immer möglich, liegen den Empfehlungen Evidenz-basierte Daten zu-

grunde, die angelehnt an das Leitlinien-Manual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung „äzq“ bewertet werden. Die Evidenz-Kriterien (siehe Kasten) werden im Einzelnen in den Tabellen angegeben. Die teilweise geringe Evidenz der Therapie im Kindesalter ist meist Folge der „ethischen“ Bedenken, randomisierte Studien im Kindesalter unter Einschluss von Säuglingen und Kleinkindern durchzuführen. Bei Fehlen Evidenz-basierter Daten stellen die Empfehlungen einen Kompromiss dar, auch wenn in den meisten Aussagen eine Übereinstimmung der Experten erzielt worden ist.

Diese Empfehlungen sollen helfen, die initiale antimikrobielle Therapie nach rationalen und rationellen Gesichtspunkten zu gestalten. Daher werden in der Regel mehrere Therapieoptionen genannt, die in ihrem Wirkungsspektrum nicht immer gleichwertig sind. Sie erlauben dem behandelnden Arzt, seine Entscheidung dem Risikoprofil und der Krankheitssituation des einzelnen Patienten anzupassen, die lokale Erregerepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu verringern und Interaktionen mit anderen Medikamenten zu umgehen.

Fehlende Zulassungen im Kindesalter

Bei der Auswahl der Antibiotika darf nicht übersehen werden, dass viele Antibiotika wegen fehlender Studien auch viele Jahre nach Ausbietung nicht für Kinder oder nur ab einem bestimmten Alter zugelassen sind. Zahlreiche Antibiotika werden in Deutschland außerhalb der in der Zulassung festgelegten Bedingungen („Off-Label“) oder als nicht zugelassene („unlicensed“) Me-

Evidenz-Grade

Evidenz I: Metaanalysen randomisierter Studien oder mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie

Evidenz II: Mindestens eine gut angelegte, nicht randomisierte, kontrollierte Studie bzw. quasi experimentelle Studie

Evidenz III: Deskriptive Studien wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontrollstudien

Evidenz IV: Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen, Erfahrung anerkannter Autoritäten

dikamente verordnet. Dieser Missstand führt dazu,

- dass Kinder nicht im selben Maße am medizinischen Fortschritt teilhaben wie Erwachsene,
- dass Kinder bei Anwendung nicht zugelassener Antiinfektiva einem höheren Nebenwirkungsrisiko ausgesetzt werden als bei Verordnungen, die der Zulassung entsprechen,
- dass der Kinderarzt bei Anwendung von nicht zugelassenen Antiinfektiva mit einem deutlich höheren Zeitaufwand belastet wird, weil der Einsatz von nicht zugelassenen Antiinfektiva eine Aufklärung wie unter Studienbedingungen erfordert, und
- dass dennoch der Kinderarzt bei Anwendung derartiger Antiinfektiva einem erhöhten juristischen Risiko ausgesetzt ist.

Es ist zu verstehen, dass die Pharmaindustrie ökonomisch am kleinen „pädiatrischen Markt“ nur sekundär interessiert ist. Schwer verständlich ist aber, dass zum Beispiel bestimmte Beta-Lactam-Antibiotika, die seit über 10 Jahren bei Erwachsenen erfolgreich angewen-

Chemother J 2004;13:115-33.

Für die Verfasser:

Doz. Dr. Horst Scholz, Straße 6, Nr. 23, 13125 Berlin

det werden, für Kinder unter 12 Jahren nur für einen sehr eingeschränkten Indikationsbereich und/oder nicht für alle Altersgruppen zugelassen sind. Es sind daher staatliche Maßnahmen erforderlich, die Industrie und zuständige Behörden motivieren, das Kind als vollwertigen Patienten zu akzeptieren. Wie das erreicht werden kann, zeigen erste Regelungen in den USA.

Pharmakoökonomie

Bei der adäquaten Antibiotika-Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten handelt es sich im Gegensatz zu vielen anderen Krankheiten um eine kausale Therapie, bei der die klinische Wirksamkeit das entscheidende Kriterium für die Wahl des Antibiotikums darstellt. Rechtzeitig eingesetzte potente Antibiotika haben eine hohe medizinische Effektivität und führen zu einem raschen Therapieerfolg. Dadurch werden trotz manchmal höherer Tageskosten die Gesamtkosten, die für die Berechnung der Nutzen-Kosten-Relation einer Krankheit entscheidend sind, gesenkt. Inadäquate Antibiotika oder eine zu niedrige Dosierung führen häufig zu längerer Therapiedauer oder zum Therapieversagen und bedingen dadurch Folgekosten. Diese ergeben sich aus zusätzlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, verlängerten Krankenhausaufenthalten oder im ungünstigsten Fall aus Dauerschäden, die auf Grund der hohen Lebenserwartung der Kinder mit hohem finanziellen Aufwand verbunden sein können. Folglich muss eine Behandlung mit „teureren“ Antibiotika nicht zwangsweise mit höheren Kosten verbunden sein. Sie kann die Gesamtkosten der Krankheit sogar reduzieren und damit die Solidargemeinschaft entlasten. Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten sollte also nicht primär eine Verringerung der Antibiotika-Kosten angestrebt werden, sondern es sollten Antibiotika gewählt werden, die hohe medizinische Effektivität garantieren und Therapieversagerrate, Therapiedauer, Monitoring- und Applikationskosten, Umweltbelastungen, etc. minimieren. Eine Möglichkeit, dieses Konzept umzusetzen, ist die *Sequenztherapie*, worunter eine initiale parenterale Therapie mit oraler Folgetherapie verstanden wird. Das per os verabfolgte Antibiotikum muss dabei nicht mit dem parenteralen Antibiotikum identisch sein,

es sollte aber ein ähnliches Wirkungsspektrum besitzen und sich durch hohe Bioverfügbarkeit auszeichnen. Von Nachfolgepräparaten (Generika) müssen wissenschaftlich gesicherte und garantierte Daten mindestens über die Bioverfügbarkeit und über die Konstanz der Qualität vorliegen.

Eine Sequenztherapie ist u. a. sinnvoll bei Infektionskrankheiten der Atem- und Harnwege, der Haut und Weichteile und bei anderen Krankheiten, die schnell auf eine initiale parenterale Therapie ansprechen. Die Sequenztherapie verbietet sich dagegen bei schweren bakteriellen Infektionskrankheiten wie Sepsis, Meningitis, Endokarditis, nosokomialen Infektionen mit resistenten Erregern und Infektionen immundefizienter Patienten. Bei diesen Krankheiten muss unverzüglich eine kalkulierte Initialtherapie eingeleitet werden, die alle mutmaßlichen Erreger erfasst. Ein Warten auf mikrobiologische Ergebnisse verbietet sich. So können am ehesten die Letalität verringert, Komplikationen vermieden und Kosten reduziert werden.

Ambulante parenterale Therapie

Zunehmend werden auch im ambulanten Bereich parenterale Antibiotika eingesetzt. Das belastet zwar das Budget des niedergelassenen Arztes, verringert aber die Gesamtkosten. Außerdem wird diese organisatorisch aufwendige Therapie von vielen Patienten gut akzeptiert. Mögliche Indikationen im Kindesalter sind unter anderem Mukoviszidose, Lyme-Borreliose, Osteomyelitis (nach stationärem Therapiebeginn), Exazerbation einer chronischen Otitis media und Fieber bei onkologischen Patienten mit Infektionsverdacht mit niedrigem Risiko.

Wichtige Voraussetzungen für eine ambulante parenterale Therapie sind stabiler klinischer Status, gesicherte fachgerechte Pflege und Verfügbarkeit einmal täglich applizierbarer Antibiotika wie z. B. Ceftriaxon, Teicoplanin und Aminoglykoside.

Mikrobiologie, Pharmakodynamik

Für die kalkulierte Antibiotika-Therapie ist die Kenntnis des Erregerspektrums und der lokalen Resistenzsituation wich-

tig. Für einzelne Stationen (z. B. Intensivstationen, onkologische Stationen) ist außerdem die Kenntnis der stationsinternen Resistenzsituation zu fordern.

Die überregionale Resistenzlage wichtiger Bakterienspezies wird in regelmäßigen Abständen von der PEG in ausgewählten Laboratorien Deutschlands, Österreichs und der Schweiz mit Hilfe einheitlicher, standardisierter Methoden untersucht (www.p-e-g.org/resistenz, www.genars.de). Diese langfristigen Untersuchungen haben gezeigt, dass beispielsweise die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Ampicillin von 1998 bis 2001 von 41 % auf 49 % zugenommen hat und dass bei *Klebsiella pneumoniae* der Anteil von Stämmen mit Extended-spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), die auch Cephalosporine der Gruppe 3 inaktivieren können, von 4,7 % auf 8,2 % gestiegen ist. Bei *Pseudomonas* spp. war die Zunahme der Resistenz gegenüber Cefotaxim und Piperacillin um 8 bis 9 % auffällig. Bei Staphylokokken stieg der Anteil Methicillin-resistenter *S.-aureus*-Isolate (MRSA) und Methicillin-resistenter *S.-epidermidis*-Stämme (MRSE) von 15 % auf 21 % bzw. von 59 % auf 69 %.

Für eine gezielte effiziente und wirtschaftliche Antibiotika-Therapie ist eine mikrobiologische Diagnostik erforderlich. Die Referenzmethode für die Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität eines Antibiotikums ist die Messung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Der vielerorts angewandte Blättchentest kann eine Fehlerquote von bis zu 15 % haben. Bei schweren, lebensbedrohlichen und seltenen Infektionskrankheiten sollte daher vom Mikrobiologen die Bestimmung des *MHK-Werts* angefordert werden.

Bei Anwendung von Beta-Lactam-Antibiotika und Makroliden ist die Zeit, in der die Konzentration des Antibiotikums im Plasma größer als der MHK-Wert ist, bedeutungsvoll; $t > \text{MHK}$ sollte mindestens 40 % des Dosierungsintervalls betragen (zeitabhängige Bakterizidie). Bei Aminoglykosiden und Fluorchinolonen korreliert der Quotient aus AUC-Werten (area under the curve) oder Spitzenspiegel, der in der Praxis leichter zu ermitteln ist, und MHK-Wert mit dem Therapieerfolg (konzentrationsabhängige Bakterizidie). Angestrebt wird ein Plasmaspitzenpiegel, der 5- bis 10fach höher als der MHK-Wert ist.

Darüber hinaus sollten von den verwendeten Antibiotika die wichtigsten phar-

makokinetischen Eigenschaften (Halbwertszeit, Elimination, Gewebegängigkeit, Verteilung im Gewebe) und toxiologischen Wirkungen (Nebenwirkungen, Interaktionen) bekannt sein.

Charakterisierung der Antibiotika aus pädiatrischer Sicht

Penicilline

Penicilline sind bewährte Antibiotika mit einer großen therapeutischen Breite. Für die Anwendung müssen jedoch wegen steigender Resistenzraten mancher Bakterien die regionalen Besonderheiten beachtet werden. Die pharmakokinetischen Daten der Penicilline zeigen keine große Variabilität. Penicilline verteilen sich vornehmlich extrazellulär. Die Halbwertszeiten nierengesunder Patienten werden mit etwa 1 h gemessen. Die Elimination erfolgt meist unverändert renal.

Penicillin G (Benzylpenicillin) (1 I. E. Penicillin G = 0,6 µg; 1 µg = 1,67 I. E.) gilt nach wie vor als Mittel der Wahl bei Krankheiten durch Streptokokken, Pneumokokken (in Deutschland), Meningokokken und Spirochäten. Es gibt weltweit keine Penicillin-resistenten Streptokokken der Gruppe A. Penicillin-resistente Pneumokokken sind derzeit in Deutschland mit < 1 % noch selten, die Prävalenz intermediär-resistenter Stämme liegt jedoch bereits bei 5 bis 15 %. Bei Patienten, die aus endemischen Ländern (z. B. Frankreich, Spanien, Ungarn, ehemaliges Jugoslawien, USA) einreisen, muss dagegen mit einer wesentlich höheren Penicillin-Resistenzrate gerechnet werden. Penicillin-resistente Stämme zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen und sind häufig resistent gegenüber Makroliden. 5 bis 10 % der oralen Streptokokken (*S. milleri* u. a.) sind gegenüber Penicillin resistent. Etwa 80 % der Staphylokokken bilden Penicillinase und gelten als resistent gegen alle Penicillinase-labilen Penicilline.

Mit Depot-Penicillinen (Tab. 12) werden nur niedrige Plasmakonzentrationen erzielt. Ihr Einsatz beschränkt sich daher auf Patienten mit schlechter Compliance und die Rezidivprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers.

Die *Aminopenicilline* (Ampicillin: Bionotal® u. a.) haben ein breiteres Spektrum. Neben Streptokokken erfassen

sie *Enterococcus faecalis* (etwa 2 % der Stämme sind Ampicillin-resistent, bei *E. faecium* sind es etwa 75 %), *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* und Listerien. Die Wirkung gegenüber gramnegativen Bakterien, vor allem Enterobacteriaceae, *Moraxella catarrhalis* und *Bacteroides fragilis*, ist wegen zunehmender Resistenz der Erreger durch Bildung von Beta-Lactamasen eingeschränkt. Durch Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) kann das Wirkungsspektrum (BLI) ein Beta-Lactamase-bildende Erreger, z. B. *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* (in Deutschland etwa 5 % Beta-Lactamase-positive Stämme), *E. coli* und *Bacteroides*-Spezies, erweitert werden. Als fixe Kombinationen werden Amoxicillin-Clavulansäure in einem Mischungsverhältnis von 5 : 1 und 10 : 1 (Augmentan®) und Ampicillin-Sulbactam in einem Mischungsverhältnis von 2 : 1 (Unacid®) angeboten.

Bei bis zu 10 % der mit einem Aminopenicillin behandelten Kinder kann, gewöhnlich in der zweiten Woche, ein makulöses Exanthem auftreten. Die Ursache ist unbekannt, es handelt sich dabei nicht um eine Allergie. Die Exanthemrate ist besonders hoch bei Kindern mit infektiöser Mononukleose und Leukämie, weshalb diese Patienten nicht mit Aminopenicillinen behandelt werden sollten. Beide Aminopenicillin-BLI-Kombinationen sind bei parenteraler Anwendung gut verträglich. Bei der Kombination mit Clavulansäure kommt es sehr selten zu hepatotoxischen Reaktionen.

Das breiteste Wirkungsspektrum der Penicilline besitzen die *Acyloaminopenicilline* Mezlocillin (Baypen®) und Piperacillin (Pipril®). Sie zeichnen sich durch eine gute Wirkung gegen Enterobakterien und Pseudomonaden (nur Piperacillin) aus. Da auch Acyloaminopenicilline durch Beta-Lactamasen hydrolysiert werden, kann ihr Wirkungsspektrum durch Kombination mit einem BLI gegen Beta-Lactamase-bildende Bakterien wie Staphylokokken, *Bacteroides* und einige Enterobakterien erweitert werden. Zur Wahl stehen freie Kombinationen mit Sulbactam (Combactam®) und eine fixe Kombination aus Piperacillin und Tazobactam (Tazobac®), die allerdings nur für die Behandlung von intraabdominalen Infektionen für Kinder ab 2 Jahren zugelassen ist.

Die *Isoxazolympenicilline* Oxacillin (Infectostaph®) und Flucloxacillin (Staphy-

lex®) sind Penicillinase-feste Penicilline, deren Einsatz auf Krankheiten durch *S. aureus* begrenzt ist. Die Wirkung der Isoxazolympenicilline gegen Streptokokken ist schwächer als die des Benzylpenicillins. Gegen MRSA sind Isoxazolympenicilline unwirksam.

Cephalosporine

Die parenteralen Cephalosporine können nach dem Wirkungsspektrum in fünf Gruppen eingeteilt werden (Tab. 1). Die Cephalosporine zeigen bei den pharmakokinetischen Eigenschaften teilweise erhebliche Unterschiede. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Die durchschnittlichen Halbwertszeiten nierengesunder Patienten betragen 1 bis 2 h, bei dem über die Galle ausgeschiedenen Ceftriaxon jedoch 6,5 bis 8 h. Cephalosporine verteilen sich wie die Penicilline extrazellulär.

Von den Penicillinen unterscheiden sich die Cephalosporine durch ihre zwar unterschiedliche, aber generell bessere Beta-Lactamase-Stabilität. Hervorzuheben ist die gute Aktivität der Cephalosporine der Gruppen 1 und 2 (Basis-Cephalosporine) gegenüber *S. aureus*. Gegen MRSA sind alle Cephalosporine unwirksam. Die Empfindlichkeit gramnegativer Erreger ist sehr variabel. Alle Cephalosporine sind inaktiv gegen Enterokokken, Listerien, Bordetellen, Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Grampositive Anaerobier werden von den Cephalosporinen mehr oder weniger gut erfasst, gramnegative Anaerobier sind meist resistent.

Die *Cephalosporine der Gruppe 1* wirken vorwiegend gegenüber Streptokokken und Staphylokokken. Die Wirkung gegen gramnegative Bakterien ist vergleichsweise gering. Gegenüber *Haemophilus* spp. sind Cephalosporine der Gruppe 1 unwirksam.

Die *Cephalosporine der Gruppe 2* sind weitgehend Beta-Lactamase-stabil. Sie sind gegen gramnegative Stäbchen wesentlich wirksamer als die Cephalosporine der Gruppe 1. Cefotiam und Cefuroxim haben eine gute Aktivität gegen Streptokokken, Staphylokokken (außer MRSA und MRSE), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* und Klebsiellen und erfassen damit die häufigsten im Kindesalter vorkommenden Erreger. Bei Enterobacter und Proteus muss mit einer hohen Resistenzrate gerechnet werden. Cefamandol wird wegen der möglichen Blutungsgefahr und anderer

Tab. 1. Gruppeneinteilung der parenteralen Cephalosporine

Gruppe	INN	Handelsname® (Auswahl)
1	Cefazolin	Elzogram
2	Cefuroxim Cefotiam	Zinacef Spizef
3a	Cefotaxim Ceftriaxon Ceftizoxim	Claforan Rocephin Ceftix
3b	Ceftazidim	Fortum
4	Cefepim Cefpirom ¹	Maxipime Cefrom
5	Cefoxitin	Mefoxitin
Mittel der Wahl: Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim, eingeschränkt Ceftriaxon		

¹ In Österreich ab 12 Jahre zugelassen

Nebenwirkungen für Kinder nicht mehr empfohlen.

Die *Cephalosporine der Gruppe 3* zeichnen sich durch ein breiteres Wirkungsspektrum und eine starke antibakterielle Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien aus. Die Resistenzsituation ist nach wie vor günstig. Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim sind gut liquorgängig und haben wesentlich dazu beigetragen, die Letalität der bakteriellen Meningitis, Sepsis und anderer schwerer Infektionskrankheiten bei Kindern zu senken.

Die *Cephalosporine der Gruppe 3a* unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Ceftriaxon braucht aufgrund der langen Halbwertszeit nur einmal täglich verabfolgt zu werden und ist damit auch für die ambulante Therapie gut geeignet. Nachteile sind die durch die hohe biliäre Ausscheidung (etwa 40 %) bedingten Nebenwirkungen (Selektionsdruck, reversible Bildung von „Gallengrieß“) und die hohe Plasmaproteinbindung (> 90 %), die zur Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung führen kann. Ceftriaxon ist daher bei Früh- und Neugeborenen, vor allem bei Hyperbilirubinämie, kontraindiziert.

Die *Cephalosporine der Gruppe 3b* (Ceftazidim) und *4* (Cefepim) erfassen zusätzlich *Pseudomonas aeruginosa*. Cefepim hat im Vergleich zu Ceftazidim eine höhere Aktivität gegenüber *S. aureus*, Penicillin- und Makrolid-resistenten Pneumokokken sowie *S. viridans*, wirkt gegen *Enterobacter* spp. und verfügt über eine höhere Stabilität gegenüber Extended-spectrum-Beta-Lactamasen

(ESBL) und Typ-1-Beta-Lactamasen. Cefoxitin gehört zu den *Cephalosporinen der Gruppe 5*. Es besitzt das Wirkungsspektrum der Cephalosporine der Gruppe 2, verfügt aber über eine besonders hohe Beta-Lactamase-Stabilität und eine zusätzliche Wirkung gegen *Bacteroides fragilis* und andere gramnegative Anaerobier. Cephalosporine werden im Allgemeinen gut vertragen. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen der parenteralen Cephalosporine gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem Exantheme. Kreuzreaktionen zu den Penicillinen sind selten. Bei Ceftriaxon ist die Diarrhö-Rate erhöht.

Carbapeneme

Carbapeneme sind weiterentwickelte Beta-Lactam-Antibiotika. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär. Sie werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit nierengesunder Patienten liegt bei einer Stunde, bei Ertapenem bei etwa 4 h.

Carbapeneme sind weitestgehend Beta-Lactamase-stabil. Sie haben im Vergleich zu Penicillinen und Cephalosporinen ein erweitertes Wirkungsspektrum. Carbapeneme wirken gegen grampositive Bakterien einschließlich *Erysipelothrix*, *Actinomyzeten* und *Nocardien* mit Ausnahme von MRSA und MRSE (resistent), Enterokokken (mäßige Wirkung) und *Corynebacterium* spp., insbesondere *Corynebacterium jeikeium* (resistent). Im gramnegativen Wirkungsspektrum der Carbapeneme liegen nahezu alle Enterobacteriaceae. Unzureichend ist die Aktivität gegenüber *Stenotrophomonas*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, Legionellen und Brucellen. Von den Anaerobiern werden grampositive Kokken und gramnegative Erreger einschließlich *Bacteroides fragilis* gut erfasst, dagegen ist die Wirksamkeit gegenüber Clostridien nicht optimal.

Imipenem/Cilastatin (*Zienam*®) wurde als erster Vertreter dieser Gruppe eingeführt. Es sollte nur zur Behandlung schwerer Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Überdosierungen (> 60 mg/kg KG/Tag) und zu rasche Applikation können Krampfanfälle auslösen. Zur Therapie der Meningitis ist Imipenem daher nicht geeignet.

Meropenem (*Meronem*®) ist ein weiterer Vertreter dieser Gruppe mit einem ähnlichen Wirkungsspektrum. Es zeigt gegenüber grampositiven Erregern (En-

terokokken) eine etwas geringere, gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* eine etwas höhere Aktivität. Meropenem benötigt keinen „Nierenschutzstoff“. Es ist bei entzündeten Meningen gut liquorgängig und für die Therapie der Meningitis zugelassen.

Ertapenem (*Invanz*®) wird in verschiedenen Studien klinisch geprüft, ist für Kinder und Jugendliche aber noch nicht zugelassen. Es braucht auf Grund der langen Halbwertszeit nur einmal täglich verabfolgt zu werden und ist für die empirische Behandlung schwerer ambulant erworbener Infektionen (z. B. intraabdominale und gynäkologische Infektionen, Atemwegsinfektionen) geeignet.

Aztreonam

Das Monobactam zeigt ein den Penicillinen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Aztreonam kann bei Infektionen durch *P. aeruginosa* und andere gramnegative Stäbchenbakterien indiziert sein, wenn diese gegenüber anderen Antibiotika resistent sind und die Gabe eines Aminoglykosids kontraindiziert ist. Gegenüber grampositiven Bakterien ist Aztreonam unwirksam.

Aminoglykoside

Aminoglykoside (**Tab. 2**) sind bewährte bakterizide Antibiotika mit einer ausgeprägten, schnell einsetzenden, konzentrationsabhängigen Bakterizidie. Der postantibiotische Effekt kann in Abhängigkeit von Plasmaspiegel, Kombinationspartner und Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär. Sie werden unverändert renal eliminiert. Die Liquorpenetration ist gering. Die Halbwertszeiten nierengesunder Patienten betragen 1,5 bis 2 h, bei eingeschränkter Nierenfunktion können deutlich längere Werte erreicht werden.

Aminoglykoside werden vor allem für die Kombinationstherapie schwerer Infektionskrankheiten verwendet. Das antimikrobielle Spektrum umfasst weitgehend alle Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* (hier insbesondere Tobramycin) und Staphylokokken. Gegenüber Streptokokken, Enterokokken, *H. influenzae* und Legionellen sind Aminoglykoside nur mäßig aktiv. Pneumokokken, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*-Spezies und Anaerobier sind gegenüber Aminoglykosiden resistent. In Kombination mit Penicillinen wirken Aminoglykoside syner-

Tab. 2. Aminoglykoside

INN	Handelsname®
Streptomycin	Strepto-Fatol, -Hefa
Gentamicin	Refobacin, Gencin u. a.
Tobramycin	Gernebcin, Brulamycin
Netilmicin	Certomycin
Amikacin	Biklin

gistisch auf Enterokokken, Streptokokken der Gruppe A und B, auch wenn eine Niedrigresistenz gegen Gentamicin nachgewiesen ist, und auf Listerien. In Kombination mit Cephalosporinen besteht ein Synergismus gegenüber gramnegativen Bakterien wie zum Beispiel Klebsiellen und *Pseudomonas* spp.

Das Wirkungsspektrum der verschiedenen Aminoglykoside ist weitgehend ähnlich. Tobramycin zeigt gegenüber *Pseudomonaden* eine bessere In-vitro-Aktivität. Die Resistenzraten sind für Gentamicin, Tobramycin und Netilmicin annähernd gleich, für Amikacin dagegen bei vielen Enterobacteriaceae günstiger. Amikacin erfasst zusätzlich *Mycobacterium tuberculosis*, einige atypische Mykobakterien und Nocardien. Streptomycin zählt zu den älteren Aminoglykosiden und wird heute nur noch zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt. Im sauren Milieu (Abszess) sind Aminoglykoside inaktiv.

Alle Aminoglykoside sind potenziell nephro- und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert. Aminoglykoside kumulieren im Innenohr (Vestibularis- und Cochleaschäden) und in der Nierenrinde. Das Risiko für toxische Schäden steigt besonders bei einer Nierenfunktionsstörung, bei einer Therapiedauer länger als sieben bis zehn Tage, wenn der Patient innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt worden ist und bei gleichzeitiger Gabe anderer nephro- oder ototoxischer Medikamente.

Ob die Toxizität durch tägliche Einmalgaben als Kurzinfusion über 30 min verringert werden kann, ist vielfach untersucht worden. In zehn Metaanalysen, mehreren neueren kontrollierten Studien und einigen Doppelblindstudien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die Einmalgabe von Aminoglykosiden effektiv und sicher ist. Studien mit Aminoglykosiden bei Kindern wurden in einer neuen Übersicht ausgewer-

tet [9]. Etwa 700 Kinder älter als einen Monat wurden mit Aminoglykosiden mit erweitertem Dosierungsintervall behandelt, neun Studien (etwa 450 Patienten) untersuchten die klinische und/oder bakteriologische Wirksamkeit der Einmalgabe, elf Studien werteten die Nephrotoxizität aus und acht Studien analysierten die Ototoxizität. Eine geringe Nephrotoxizität wurde in den analysierten Studien bei 4 von 530 Kindern mit der Einmalgabe und bei keinem Kind mit traditioneller Aminoglykosid-Therapie festgestellt. Dieses Ergebnis, obwohl gleichwertig, besagt, dass bei Kindern die theoretisch durch die tägliche Einmalgabe erwartete niedrigere Nephrotoxizität infolge länger anhaltender niedrigerer Talspiegel nicht substantiell ist (vermutlich wegen der höheren Aminoglykosid-Clearance und besseren Verträglichkeit bei Kindern). Eine Ototoxizität wurde bei 4,1 % der Patienten mit der Einmalgabe gegenüber 2,4 % der Patienten mit der traditionellen Mehrmalgabe gefunden.

Die klinische und bakteriologische Wirksamkeit der Einmalgabe war bei Kindern mit Harnwegsinfektion [3] und vermuteter Infektion durch gramnegative Bakterien nicht schlechter als bei der Mehrmalgabe. Die Versagerquote war bei neutropenischen Patienten mit Fieber zwischen beiden Therapieformen ähnlich [10]. Diese Aussagen gelten jedoch nur für die Kombinationstherapie (und nicht für die Monotherapie mit einem Aminoglykosid).

Demnach scheint die tägliche Einmalgabe von Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin zusammen mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum oder einem gegen *Pseudomonas* wirksamen Antibiotikum im Kindesalter geeignet zu sein bei schweren Infektionen einschließlich Sepsis durch gramnegative Bakterien sowie bei Kindern mit Neutropenie und Fieber. Nicht zu empfehlen ist die tägliche Einmalgabe bei Patienten mit Verbrennungen oder Nierenfunktionsstörungen. Die tägliche Einmalgabe von Aminoglykosiden reduziert das Risiko für subtherapeutische Konzentrationen. Die Nephro- und Ototoxizität scheinen bei täglicher Einmalgabe nicht größer als mit der Mehrmalgabe zu sein.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren (Nierenfunktionsstörung, Früh- und Neugeborene usw., siehe oben) ist ein Drug-Monitoring anzuraten. Bei traditioneller Gabe der Aminoglykoside und norma-

ler Nierenfunktion ist eine kontinuierliche Kontrolle der Serumspiegel nicht notwendig. Wegen der individuell unterschiedlichen Serumkonzentrationen sollte aber gegebenenfalls, z. B. bei Neu- und Frühgeborenen, der Spitzenspiegel bestimmt werden, um subtherapeutischen Serumkonzentrationen entgegensteuern zu können. Hierfür wird Serum 30 bis 60 Minuten nach Ende der 3. Gabe entnommen. Bei Einmalgabe der Aminoglykoside sollte vor allem der Talspiegel vor Gabe der (2. oder) 3. Dosis geprüft werden. Als therapeutische Zielbereiche innerhalb eines 24-h-Dosierungsintervalls werden Talspiegel unter 1,0 mg/l (Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin) oder unter 5 mg/l (Amikacin) und Spitzenspiegel von 15 bis 20 mg/l (Gentamicin, Tobramycin), mindestens 20 mg/l (Netilmicin) und etwa 60 mg/l (Amikacin) angestrebt.

Lokal sollten Aminoglykoside wegen des Risikos der Resistenzentwicklung möglichst nicht verabfolgt werden, ausgenommen sind ophthalmologische Infektionen und die Inhalation bei Patienten mit Mukoviszidose.

Makrolide

Die Makrolide haben sich in der Pädiatrie seit über 40 Jahren bewährt. Sie werden vorwiegend per os angewendet. Intravenös stehen Erythromycinlactobionat (Erythrocin®) und für Kinder ab zwölf Jahre Clarithromycin (Klacid®) zur Verfügung.

Makrolide verteilen sich intra- und extrazellulär. Die Halbwertszeiten betragen für Erythromycinlactobionat etwa 2,5 h und für Clarithromycin 2 bis 5 h. Beide Makrolide werden in der Leber metabolisiert und vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Makrolide sind wirksam gegenüber den wichtigsten Erregern von Atemwegsinfektionen einschließlich *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*-Arten und *Chlamydia pneumoniae*. Darüber hinaus sind sie aktiv gegen *Chlamydia trachomatis*, Bordetellen, Borrelien, *Helicobacter pylori*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, atypische Mykobakterien und *Ureaplasma urealyticum*. Weniger gut bis mäßig empfindlich sind Streptokokken der Viridans-Gruppe, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Treponema pallidum* und Rickettsien. Die Wirkungsunterschiede zwischen Erythromycinlactobionat und Clarithromycin sind marginal.

Wie in anderen Ländern nimmt auch in Deutschland die Resistenz der A-Streptokokken sowie der Pneumokokken gegenüber Makroliden zu und beträgt gegenwärtig etwa 10 % bzw. 15 bis 25 % (regional sogar um 30 %). Das ist vor allem für die Behandlung von Kindern von Nachteil, weil als Alternativpräparate die neuen Fluorchinolone und die Ketolide nicht bzw. noch nicht zur Verfügung stehen.

Die Verträglichkeit der Makrolide bei Kindern ist gut. Zu beachten sind jedoch die vielfältigen Interaktionen mit anderen Pharmaka (u. a. Theophyllin, Carbamazepin, Terfenadin, Triazolam, Midazolam, Astemizol). Die Behandlung von Neugeborenen mit Erythromycin ist mit einem gehäuften Vorkommen der hypertrophischen Pylorusstenose assoziiert. Die intravenöse Gabe von Erythromycin führt oft zur Venenreizung oder Phlebitis. Daher sollte die intravenöse Gabe von Erythromycin als Infusion über eine Stunde erfolgen, bei längerer intravenöser Therapie ist die Anlage eines zentral-venösen Zuganges zu erwägen. Auch kardiotoxische Wirkungen können auftreten: QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen (Frühgeborene). Bei Erwachsenen sind nach intravenöser Gabe hoher Dosen von Erythromycin reversible Hörstörungen beschrieben.

Lincosamide

Clindamycin (Sobelin[®], Turimycin[®]) verteilt sich extra- und intrazellulär. Es wird zu mehr als 80 % metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 2,5 h. Clindamycin penetriert nicht in den Liquor cerebrospinalis.

Clindamycin zeigt eine bakteriostatische, zeitabhängige Wirkung gegen grampositive Bakterien (Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Korynebakterien), Anaerobier, Toxoplasmen und Plasmodien. Die Resistenz gegenüber Streptokokken der Gruppe B nimmt zu. MRSA sind nur zu etwa 50 % sensibel. Enterokokken, Ureaplasmen, Haemophilus und andere gramnegative Bakterien sind gegenüber Clindamycin resistent. Hauptindikationen von Clindamycin sind Haut- und Weichteilinfektionen, odontogene Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen und Infektionskrankheiten durch anaerobe Bakterien. Die bei Erwachsenen als Nebenwirkung gefürchtete pseudomembranöse Enterokolitis ist bei Kindern selten.

Oxazolidinone

Als erster Vertreter dieser Gruppe mit völlig neuer Struktur und neuem Wirkungsmechanismus (daher keine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika) wurde Linezolid (Zyvoxid[®]) zugelassen, bisher in Deutschland jedoch noch nicht für Kinder und Jugendliche. Es kann parenteral und per os verabfolgt werden. Linezolid wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 5 bis 7 h.

Das Wirkungsspektrum umfasst zahlreiche grampositive Erreger einschließlich MRSA, MRSE, Penicillin-resistenter Pneumokokken und Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE), Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes, Clostridien und Bacillus spp.

Streptogramine

Streptogramine sind zyklische Peptidantibiotika. Für Erwachsene ist Quinupristin/Dalfopristin (Synercid[®]) zugelassen, eine Kombination aus einem Streptogramin der Gruppe A und B. Beide Substanzen werden metabolisiert und vorzugsweise biliär ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa eine Stunde.

Die Kombination wirkt bakterizid und besitzt einen lang anhaltenden postantibiotischen Effekt. Das Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken einschließlich MRSA/MRSE, Streptokokken einschließlich Penicillin- und Makrolid-resistenter Pneumokokken, E. faecium inklusive Vancomycin-resistenter Stämme und einige andere Bakterien. E. faecalis ist resistent. Quinupristin/Dalfopristin ist ein Reserve-Antibiotikum. Nebenwirkungen: schlechte Venenverträglichkeit, gastrointestinale Beschwerden, zahlreiche Interaktionen.

Glykopeptide

Glykopeptide wirken zeitabhängig. Sie verteilen sich extrazellulär. Die Halbwertszeit nierengesunder Patienten beträgt für Vancomycin (Vancomycin Lilly u. a.) 6 h und für Teicoplanin (Targocid[®]) 30 bis 80 h. Teicoplanin kann einmal täglich gegeben werden, eine i. m. Gabe ist möglich. Damit ist Teicoplanin auch für die ambulante Therapie geeignet.

Beide Glykopeptide werden hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden. Die Liquorpenetration ist sehr gering, bei Vancomycin können aber durch eine höhere Dosierung therapeutisch wirksame Spiegel erreicht werden.

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich gegen grampositive Bakterien: Staphylokokken inklusive MRSA und MRSE, Enterokokken einschließlich E. faecium, Streptokokken, Pneumokokken inklusive Penicillin-resistenter Stämme, Clostridium difficile, Korynebakterien (auch Corynebacterium jeikeium), Listerien und grampositive Anaerobier. Teicoplanin ist im Vergleich zu Vancomycin weniger aktiv gegen Staphylokokken (S. haemolyticus), aber etwas wirksamer gegen Enterokokken.

Bei MRSA, MRSE und Enterokokken wurden weltweit vereinzelt resistente Stämme isoliert.

Um der Resistenzentwicklung und der Selektion resistenter Stämme vorzubeugen, sollten Glykopeptide sehr restriktiv verordnet werden. Glykopeptide sind Reserve-Antibiotika. In Deutschland sind Vancomycin-intermediäre MRSA (VISA, GISA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) noch äußerst selten. Die Resistenz der Enterokokken gegen Vancomycin (zumeist vanA und vanB) und gegen Teicoplanin (vanA) lässt sich am sichersten mit dem Screening-Test nachweisen. Diese Methode eignet sich auch zum Nachweis Vancomycin-intermediärer Staphylokokken. Das Ergebnis des Tests gilt ebenfalls für Teicoplanin.

Glykopeptide können durch Kumulation nephro- und ototoxische Wirkungen haben. Teicoplanin ist weniger nephrotoxisch als Vancomycin. Nach rascher i. v. Gabe von Vancomycin kann ein generalisiertes Erythem („Red-Man“-Syndrom) beobachtet werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Vorliegen anderer Risikofaktoren ist ein Drug-Monitoring anzuraten. Für Vancomycin sollten Spitzenspiegel (eine Stunde nach Infusionsende) von 15 bis 40 mg/l und Talspiegel < 10 mg/l angestrebt werden. Der therapeutische Bereich für Teicoplanin liegt zwischen 10 und 20 mg/l.

Tetracycline (Doxycyclin)

Doxycyclin reichert sich intrazellulär an und ist gut gewebebegängig. Es wird teilweise metabolisiert und biliär und renal eliminiert. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt etwa 15 h.

Doxycyclin wirkt bakteriostatisch. Sein Wirkungsbereich erstreckt sich u. a. auf Mykoplasmen, Chlamydien, Brucellen, Rickettsien, Campylobacter, Vibrio cholerae, Yersinien, Borrelien (B. burgdor-

feri), Spirochäten, Leptospiren, *Francisella tularensis*, *Burkholderia mallei* und *B. pseudomallei*. Zu beachten sind die örtlich unterschiedlichen Resistenzraten. Staphylokokken, A-Streptokokken und Pneumokokken werden nur unsicher erfasst. Tetracyclin-Calcium-Komplexe werden irreversibel im Knochen und in den Zähnen abgelagert, so dass die Applikation bei Kindern unter neun Jahren und bei Schwangeren vermieden werden sollte.

Chloramphenicol

Chloramphenicol zeichnet sich durch gute Gewebegängigkeit einschließlich Liquor und Hirngewebe aus. Es wird vorwiegend renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 1,5 bis 3 h. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 90 %.

Chloramphenicol erfasst eine Vielzahl grampositiver und gramnegativer Bakterien. Es bestehen allerdings teilweise hohe Resistenzraten.

Der Einsatz von Chloramphenicol ist wegen der Nebenwirkungen, vor allem wegen der seltenen irreversiblen, dosisunabhängigen aplastischen Anämie, und der zumeist bestehenden Alternativen sehr begrenzt. Es wird noch als Alternative zur Behandlung von bakterieller Meningitis (Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika) und Hirnabszessen genannt.

Sonstige antibakterielle Chemotherapeutika

Fosfomycin (Infectofos[®]) ist chemisch mit keinem anderen Antibiotikum verwandt. Daher sind auch keine Kreuzallergien zu erwarten. Fosfomycin verteilt sich ausschließlich im extrazellulären Raum. Es wirkt gegen Staphylokokken sowie einige weitere grampositive und gramnegative Bakterien. Fosfomycin penetriert gut in Knochen und Gelenke sowie in das ZNS, auch bei kaum gestörter Blut-Liquor-Schranke. Fosfomycin ist besonders zur Behandlung von Infektionen durch Staphylokokken einschließlich MRSA und MRSE geeignet. Aufgrund rascher Resistenzentwicklung unter Monotherapie sollte es immer mit einem Breitspektrumpenicillin oder Cephalosporin kombiniert werden. Zu beachten ist, dass mit 1 g Fosfomycin 14,5 mmol Na⁺ zugeführt werden.

Metronidazol (Clont[®] u. a.) wirkt auf anaerobe Bakterien einschließlich *C. difficile* und *B. fragilis* (und auf Parasiten). Es zeigt eine konzentrationsabhängige Bakterizidie. Gute Gewebegängig-

keit einschließlich Liquor und Gehirn. Metronidazol wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 7 h. Metronidazol wird meist in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt. Unerwünschte Wirkungen sind metallischer Geschmack, dunkel verfärbter Urin, Exantheme, Schwindel und Ataxien.

Rifampicin (Eremfat[®], Rifa[®]) ist gut gewebeängig. Es reichert sich intrazellulär an. Rifampicin wird biliär und renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist von der Therapiedauer abhängig. Rifampicin wirkt gegen *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, atypische Mykobakterien, Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Meningokokken, *H. influenzae*, Chlamydien und Legionellen. Da es bei Rifampicin zu einer schnellen Resistenzentwicklung der Erreger unter der Therapie kommen kann, sollte es nur in Kombination mit anderen antibakteriell wirksamen Medikamenten eingesetzt werden. Zu beachten sind Interaktionen mit anderen hepatisch metabolisierten Pharmaka. So kann es durch Enzyminduktion zu einem raschen Abbau oraler Kontrazeptiva kommen. Rifampicin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert; es verfärbt Urin und Kontaktlinzen orange.

Fluorchinolone

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär und zeigen eine gute Gewebegängigkeit. Ciprofloxacin wird renal, hepatisch und intestinal ausgeschieden, Levofloxacin wird ausschließlich renal eliminiert. Die Halbwertszeit von Ciprofloxacin beträgt 3 bis 4 h, die von Levofloxacin wird mit 7 bis 8 h angegeben. Die Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf.

Das Wirkungsspektrum der Fluorchinolone der Gruppe 2 (Ciprofloxacin, Ofloxacin) umfasst in erster Linie gramnegative Bakterien: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und Neisserien. Darüber hinaus sind die Fluorchinolone der Gruppe 2 gut wirksam gegenüber *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, Legionellen und *U. urealyticum*. Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken werden in vitro unzureichend gehemmt. Die Fluorchinolone der Gruppen 3 und 4 zeigen eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Kokken, insbesondere Pneumokokken inklusive Penicillin-resistenter Stämme

(sog. Atemwegschinolone) und gegen Anaerobier.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen, Phototoxizität und Ruptur der Achillessehne. Wegen der bei jungen Hunden unter Belastung beobachteten irreversiblen Knorpelschäden ist in Deutschland außer Ciprofloxacin (für Kinder ab fünf Jahren mit einer *Pseudomonas*-Infektion bei zystischer Fibrose) kein Chinolon für Kinder und Jugendlichen zugelassen. Die irreversiblen Schädigungen der Gelenkknorpel sind jedoch bislang bei Kindern und Jugendlichen bei über 7 000 Anwendungen, vorwiegend mit Ciprofloxacin mit einer durchschnittlichen Dosierung von 20 bis 30 mg/kg KG/Tag per os und einer durchschnittlichen Dauer von 20 bis 25 Tagen, und mit Pefloxacin, nicht beobachtet worden. Darüber hinaus haben Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie und Sektionsbefunde keine destruktiven Knorpelschädigungen beim Menschen gezeigt. Weiterhin gibt es einige randomisierte Studien mit Ciprofloxacin bei Mukoviszidose, die ebenfalls keinen Hinweis auf irreversible Knorpelschäden ergeben haben. Als Nebenwirkungen sind zwar Arthralgien beobachtet worden, diese waren aber fast immer nach Absetzen der Therapie reversibel, traten nicht häufiger als in der Kontrollgruppe auf und ähnelten nicht den in den Tierversuchen beschriebenen Knorpelschäden.

Daher können in Übereinstimmung mit medizinischen Fachgesellschaften Fluorchinolone auch bei Kindern und Jugendlichen im Einzelfall angewendet werden, wenn es für die indizierte Therapie keine Alternative gibt und wenn die Aufklärung wie unter den Bedingungen der „klinischen Prüfung“ geschieht. Von den Fluorchinolonen sollte *Ciprofloxacin* (Ciprobay[®]) bevorzugt werden, weil es für Kinder am besten dokumentiert ist und seit einigen Jahren eine Saftzubereitung zur Verfügung steht.

Indikationen für die Anwendung von Fluorchinolonen im Kindes- und Jugendalter sind Infektionskrankheiten durch *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistente gramnegative Bakterien, so vor allem pulmonale Exazerbation bei zystischer Fibrose, komplizierte Harnwegsinfektion (in den USA hierfür zugelassen), schwere akute Exazerbation der chronischen Otitis media, Shunt-Infektionen, Shigellose, Osteomyelitis

Tab. 3. Empfehlungen zur parenteralen Therapie von Infektionskrankheiten der Atemwege für Kinder und Jugendliche (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Akute Otitis media Akute Sinusitis	S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, seltener M. catarrhalis, S. pyogenes	Aminopenicillin ± BLI, Cefuroximaxetil, Loracarbef, Cefpodoximproxetil, jeweils oral	Ceftriaxon	I
Mastoiditis	Identische Erreger, selten P. aeruginosa	Cefuroxim oder Cefotiam, Operation	Aminopenicillin-BLI, Operation	II
Bemerkungen: Die akute Otitis media und die akute Sinusitis haben eine hohe Selbstheilungsrate. Eine Antibiotika-Therapie ist indiziert bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren, schweren Formen, Komplikationen und Koexistenz einer schweren Grundkrankheit. Amoxicillin ist ggf. hoch zu dosieren (90 mg/kg KG/Tag). Bei Therapieversagen oder schlechter Compliance kann auch im ambulanten Bereich eine Therapie mit Ceftriaxon, einmal 50 mg/kg/Tag als Kurzinfusion (oder i. m.), für 3 Tage versucht werden.				
Chronische Otitis media	P. aeruginosa, seltener S. aureus, Proteus spp.	HNO-Arzt! Operation, ggf. Versuch mit Ceftazidim + Tobramycin	Cefepim + Tobramycin	II
Otitis externa diffusa	P. aeruginosa, seltener Proteus spp., Streptokokken, Staphylokokken	Lokale antientzündliche Therapie	Ceftazidim oder Cefepim + Tobramycin	IV
Orbitalphlegmone	S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa, Anaerobier	Ceftazidim (+ Clindamycin) oder Cefepim oder Aminopenicillin-BLI, ggf. Operation	Piperacillin + BLI, Carbapenem	IV
Bemerkungen: Bei Nachweis von S. aureus Cephalosporin Gruppe 2 oder Aminopenicillin-BLI, bei Nachweis von P. aeruginosa Ceftazidim oder Cefepim (+ Tobramycin)				
Stirnbeinosteomyelitis	S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa	Ceftazidim (+ Clindamycin), Cefepim, Aminopenicillin-BLI, Operation	Piperacillin + BLI, Carbapenem	IV
Bemerkungen: Bei Nachweis von S. aureus Cephalosporin Gruppe 2 oder Aminopenicillin-BLI, bei Nachweis von P. aeruginosa Ceftazidim oder Cefepim (+ Tobramycin)				
Mundbodenphlegmone, schwere Formen der Lymphadenitis colli	Anaerobier, Streptokokken, S. aureus	Aminopenicillin-BLI	Cefuroxim oder Cefotiam + Metro- nidazol	IV
Epiglottitis	Streptokokken, Staphylokokken, Haemophilus spp.; H. influenzae Typ B (früher am häufigsten)	Cefotaxim oder Ceftriaxon	Aminopenicillin-BLI	III

und schwere Formen von Milzbrand (z. B. Lungenmilzbrand) sowie in Entwicklungsländern auch Salmonellose, Typhus und Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis.

Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim (Co-trimoxazol)

Parenterale Sulfonamide haben heute nur noch eine geringe Bedeutung. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Co-trimoxazol, eine Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim. Beide Substanzen verteilen sich extra- und intrazellulär, werden teilweise metabolisiert und renal ausgeschieden. Die Halbwertszeiten für Sulfamethoxazol und Trimethoprim betragen 10 bzw. 12 h.

Co-trimoxazol (Cotrim[®], Eusaprim[®]) wirkt gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien insbesondere grampositive Kokken (außer A-Streptokokken), Enterobacteriaceae einschließlich Salmonellen und Shigellen, V. cholerae, H. influenzae, M. catarrhalis, B. pertussis, Listerien, Brucellen und Nocardia spp. Die Resistenzzunahme ist jedoch beachtlich. 2001 waren z. B. in Deutschland 31,7 % der E.-coli-Stämme gegen Co-trimoxazol resistent. Gegen Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen ist die Kombination unwirksam. Von Bedeutung ist vor allem die Aktivität gegenüber Pneumocystis jiroveci (früher: P. carinii), Stenotrophomonas maltophilia und Burkholderia spp. Co-trimoxazol kann auch einmal eine Alternative in der

Behandlung von Keuchhusten, Listeriose und unter Beachtung der lokalen Resistenzraten auch von Shigellose, Typhus und Paratyphus sein.

Von den Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Beschwerden, toxische epidermale Nekrolyse, Kristallurie, Nephritis, Hepatitis und Blutbildveränderungen zu nennen.

Indikationen für eine parenterale Antibiotika-Therapie

Die parenterale Gabe von Antibiotika ist im Kindesalter bei mittelschweren bis schweren Infektionskrankheiten und bei fehlender Möglichkeit zu einer oralen Therapie indiziert.

Tab. 3. Fortsetzung

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Pneumonie, ambulant erworbene (stationäre Therapie)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , selten <i>S. aureus</i> ; Viren	Staphylokokkenwirksames Cephalosporin oder Aminopenicillin-BLI + Makrolid. Sequenztherapie mit Cefuroximaxetil oder Cefpodoximproxetil + Makrolid s. Text	Meropenem oder Imipenem, Doxycyclin (ab neun Jahre bei Mykoplasmen- oder Chlamydien-Pneumonie) –	I
Nosokomiale Pneumonie	<i>K. pneumoniae</i> u. a. Enterobacteriaceae, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , seltener <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>L. pneumophila</i> ;	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 + Aminoglykosid, Cefepim Makrolid (+ Rifampicin)	Carbapenem, Piperacillin + Cephalosporin Gruppe 3a Doxycyclin (s. Text)	I IV
Abszedierende Pneumonie, Pleuropneumonie	Staphylokokken, seltener <i>H. influenzae</i> und <i>P. aeruginosa</i>	Cefotiam oder Cefuroxim (+ Aminoglykosid)	Cephalosporin Gruppe 3 oder Cefepim + Clindamycin, Glykopeptid, Meropenem	IV
Aspirationspneumonie – ambulant erworbene	Aerob wie ambulant erworbene Pneumonie, Peptostreptokokken, Peptokokken, Fusobakterien	Aminopenicillin + BLI, Cephalosporin Gruppe 2 + Metronidazol	Carbapenem, Piperacillin-Tazobactam (ab 12 Jahre)	IV
– nosokomiale	Aerob wie nosokomiale Pneumonie, <i>Prevotella spp.</i> , <i>Bacteroides</i> , Peptostreptokokken, Fusobakterien	Cephalosporin Gruppe 3 oder Cefepim + Metronidazol oder Clindamycin	Carbapenem	IV
Bemerkungen: An Fremdkörperaspiration (Erdnuss, Plastikspielzeug) denken.				
Pneumonie bei Immundefizienz	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> u. a. Pneumonie-Erreger, „Opportunisten“ einschließlich Parasiten, Viren und Pilze	Ceftazidim oder Cefepim + Aminoglykosid (+ Antimykotikum), Co-trimoxazol bei PcP-Verdacht	Ceftazidim oder Cefepim oder Carbapenem + Vancomycin oder Teicoplanin + Antimykotikum; Makrolid, Ciprofloxacin (s. Text)	IV

Die Tabellen 3 bis 10 geben einen Überblick über die Antibiotika-Auswahl zur initialen Therapie der häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten. Die Tabellen sind als orientierende Hilfe für den Arzt gedacht, der nach dem vermuteten Erreger und der lokalen Resistenzsituation entscheiden muss, welches Antibiotikum oder welche Antibiotika-Kombination am besten geeignet ist.

Infektionskrankheiten der Atemwege

Pneumonie [6]

Die Mehrzahl der Kinder mit einer *ambulant erworbenen Pneumonie* kann heute ambulant behandelt werden. Säuglinge in den ersten sechs Lebensmonaten, schwerkranke Kinder und Kinder mit unzureichender häuslicher Pflege oder fehlender Bereitschaft zur oralen Therapie sind frühzeitig stationär einzuweisen. Bei Patienten mit Abwehrschwäche sollte man, auch wenn das im Kindesalter schwierig ist, einen Erreger-

nachweis anstreben, um gezielt behandeln zu können.

Für die initiale Antibiotika-Behandlung der ambulant erworbene Pneumonie haben sich in den letzten Jahrzehnten im Wesentlichen zwei orale Therapieformen bewährt: Entweder beginnt man mit einem Aminopenicillin mit oder ohne Beta-Lactamase-Hemmer oder mit einem Staphylokokken-wirksamen Oralcephalosporin und setzt bei Unwirksamkeit auf ein Makrolid um bzw. kombiniert mit diesem oder man beginnt mit einem Makrolid und setzt die Therapie bei Unwirksamkeit auf eines der zuvor genannten Antibiotika um bzw. kombiniert mit diesem. Wegen der zunehmenden Pneumokokken-Resistenz gegenüber Makroliden muss heutzutage die empirische Monotherapie mit Makroliden in Frage gestellt werden. Darüber hinaus ist an Penicillin-resistente Pneumokokken zu denken, insbesondere nach Aufenthalt im endemischen Ausland.

Bei entsprechender Indikation (s. o.) werden die Antibiotika initial parenteral

verabfolgt und sobald wie möglich auf eine orale Gabe umgesetzt. Meist ist eine Kombination von Beta-Lactam-Antibiotikum und Makrolid sinnvoll.

Die *nosokomiale Pneumonie* manifestiert sich nach > 48 Stunden Krankenhausaufenthalt oder innerhalb von sieben Tagen nach der Entlassung. Das Erregerspektrum ähnelt in den ersten fünf Tagen des stationären Aufenthalts dem der ambulant erworbenen Pneumonie. Danach sind die in der Tabelle 3 genannten Erreger am häufigsten. Die Behandlung muss sich nach den in der jeweiligen Institution vorkommenden Erregern und deren Resistenz richten.

Kinder mit einer *abszedierenden Pneumonie* mit und ohne Pleuritis müssen stationär behandelt werden. Die ausgewählten Antibiotika sollten immer gegen Staphylokokken und *H. influenzae* wirksam sein und bei begründetem Verdacht auch *P. aeruginosa* einschließen.

Die *Dauer der Antibiotika-Behandlung* ist unterschiedlich. Die Antibiotika sollten so früh wie möglich auf eine orale

Tab. 4. Empfehlungen zur parenteralen Therapie häufiger urologischer Infektionen für Kinder und Jugendliche (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Fieberhafte Harnwegsinfektion in den ersten 6 Lebensmonaten	E. coli, Klebsiellen, Proteus, seltener Enterokokken	Ampicillin + Aminoglykosid Cephalosporin Gruppe 3 oder 4 jeweils + Ampicillin	Monotherapie nach Antibiogramm	I bis III
Unkomplizierte akute Pyelonephritis nach dem 1. Lebensjahr	E. coli	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 oder Cefepim	Oralcephalosporin	I und II
Komplizierte fieberhafte Harnwegsinfektion/Pyelonephritis; Urosepsis	E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterokokken, Staphylokokken; P. aeruginosa	Ampicillin + Aminoglykosid, Ceftazidim oder Cefepim + Ampicillin	Cephalosporin Gruppe 2 oder Piperacillin (-BLI) + Aminoglykosid, Cephalosporin + Piperacillin, nach Antibiogramm	I
Zystitis	E. coli	Trimethoprim	TMP/Sulfonamid, Oralcephalosporin, Nitrofurantoin	I und II

Bemerkungen: Eine fieberhafte HWI im (frühen) Säuglingsalter ist eine ernste Krankheit, eine Urosepsis ist nicht selten. Nur eine sofortige (!) wirksame parenterale Therapie unter stationären Bedingungen verhindert Nierenparenchymnarben (und mögliche schwere Folgeschäden im Erwachsenenalter). Meistens kann die i. v. Therapie bei unkomplizierter Pyelonephritis nach drei bis sieben Tagen und bei komplizierter Pyelonephritis nach sieben Tagen (außer bei jungen Säuglingen) auf Gaben per os umgesetzt werden; Dauer insgesamt 10 bis 14 Tage. – Die unkomplizierte Harnwegsinfektion nach dem Säuglingsalter und die Zystitis werden i. d. R. per os behandelt. Die orale ambulante Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis älterer Säuglinge und Kleinkinder erfordert aber eine gute Compliance und ärztliche Überwachung. Beim Einsatz von Trimethoprim und Co-trimoxazol ist die regionale Resistenz von E. coli zu beachten.

Tab. 5. Empfehlungen zur parenteralen Therapie häufiger Haut-, Weichteil- und Schleimhautinfektionen sowie von Knochen- und Gelenkinfektionen für Kinder und Jugendliche (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Haut-, Weichteil- und Schleimhautinfektionen				
Schwere Wundinfektionen, Impetigo, Phlegmone, Furunkel; Dermatitis exfoliativa; Ecthyma	S. pyogenes, S. aureus, seltener P. aeruginosa (bei Ecthyma P. aeruginosa)	Cefuroxim oder Cefotiam Ceftazidim oder Cefepim	Aminopenicillin + BLI + Aminoglykosid Ciprofloxacin (s. Text)	I
Fasziitis, nekrotisierende	A-Streptokokken, selten andere Streptokokken, Staphylokokken, Vibrionen und Anaerobier. Meist Mischinfektion	Penicillin G + Clindamycin	–	IV
Erysipel	A-Streptokokken	Penicillin G, V	Cefuroxim oder Cefotiam, Clindamycin	IV
Bemerkungen: Bei der nekrotisierenden Fasziitis ist bereits bei Verdacht auf diese Krankheit ein Chirurg zu konsultieren. Abszesse und Furunkel werden i. d. R. inzidiert und ggf. mit Antibiotika behandelt (Cefuroxim oder Cefotiam, Clindamycin, Aminopenicillin + BLI). Bei einer MRSA-Infektion ist eine Behandlung mit einem Glykopeptid + Fosfomycin oder Rifampicin angebracht; Alternative: Linezolid				
Knochen- und Gelenkinfektionen				
Osteomyelitis, bakterielle Arthritis	S. aureus, S. pyogenes, Kingella kingae. Neugeborene: S. agalactiae, E. coli; Candida albicans. Bei Neutropenie oder Verletzung: P. aeruginosa.	Cefuroxim oder Cefotiam Ceftazidim (+ Tobramycin oder Clindamycin)	Clindamycin, Isoxazolylpenicillin, Cefotaxim, Ceftazidim Carbapenem, Cefepim + Tobramycin, Ciprofloxacin (s. Text)	II IV
Bemerkungen: Seltener Erreger sind Brucellen (arabische und türkische Kinder), Salmonellen (Sichelzellanämie), H. influenzae (ungeimpfte Kinder); aerob-aerobe Mischinfektion bei Osteomyelitis im Gesichtsbereich und nach Bissverletzungen. – Bei einer frühzeitigen adäquaten Therapie innerhalb von zwei bis drei Tagen nach Krankheitsbeginn gelingt es meist, die hämatogene Osteomyelitis durch eine alleinige Antibiotika-Therapie zu heilen.				

Gabe umgesetzt und bis drei bis fünf Tage nach Entfieberung verabfolgt werden. Bei einer abszedierenden Pneumonie werden mindestens drei Wochen gefordert. Legionellen- und Mykoplasmen-Pneumonie sind mindestens zehn Tage zu behandeln.

Eine *Viruspneumonie* ist nur selten kausal behandelbar. Kinder mit Virus-Pneumonien durch respiratorische Viren sind häufig leicht krank und bedürfen nur bei einer bakteriellen Sekundärinfektion einer Antibiotika-Behandlung, u. U. können die Kinder 48 Stunden beobachtet

und erst danach mit Antibiotika behandelt werden. Das durch Coronaviren verursachte schwere akute respiratorische Syndrom (SARS), das häufig mit einer Virus-Pneumonie einhergeht, ist kausal nicht behandelbar.

Tab. 6. Empfehlungen zur parenteralen Therapie von ZNS-Infektionen für Kinder und Jugendliche

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Meningitis, bakterielle, „primär“ (hämatogen)	N. meningitidis, S. pneumoniae, seltener H. influenzae Typ B Neugeborene: E. coli, S. agalactiae, seltener Listerien, S. aureus, Klebsiellen, Salmonellen, P. aeruginosa u. a. gramnegative Bakterien	Unbekannter Erreger: Neugeborene: Cefotaxim + Ampicillin (+ Aminoglykosid) > 6. LW: Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim	Ceftazidim + Piperacillin (+ Aminoglykosid) Cefotaxim/Ceftriaxon/ Cefepim + Vancomycin (+ Rifampicin) bei Penicillin-resistenten Pneumokokken	I
Meningitis, bakterielle, „sekundär“ – HNO-Infektionen – postoperativ, posttraumatisch, Shunt, Liquorfistel u. a.	Unbekannter Erreger S. pneumoniae, H. influenzae Staphylokokken Enterokokken P. aeruginosa E. coli, Klebsiellen	Cefotaxim oder Ceftriaxon (+ Fosfomycin) Cefotaxim oder Ceftriaxon Flucloxacillin + Fosfomycin Ampicillin + Gentamicin Ceftazidim oder Cefepim + Tobramycin Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim + Gentamicin	Vancomycin + Ceftazidim oder Cefepim – Vancomycin + Rifampicin Vancomycin + Rifampicin Meropenem + Tobramycin Meropenem	IV
Hirnabszess	Staphylokokken, Streptokokken, Anaerobier, Propionibakterien	Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol + Fosfomycin oder Vancomycin	Meropenem + Vancomycin, (Chloramphenicol)	IV

Bemerkungen: Die Mindestdauer der antibakteriellen Therapie beträgt bei der primären Meningitis 4 Tage (N. meningitidis) bzw. 7 (Pneumokokken, H. influenzae, unbekannter Erreger) oder 14 Tage (Neugeborene). Dexamethason: bei HIB- und Pneumokokkenmeningitis, zweimal 0,4 mg/kg/Tag über 2 Tage. Chemoprophylaxe: Rifampicin, zweimal 10 mg/kg/Tag, max. 1 200 mg/Tag, über 2 Tage (N. meningitidis) oder einmal/Tag, max. 600 mg/Tag, über 4 Tage (HIB). – Bei sekundärer Meningitis infolge einer HNO-Infektion ist initial zumeist eine Monotherapie mit Cefotaxim oder Ceftriaxon ausreichend, u. U. plus Fosfomycin oder Vancomycin.

Pneumonien als Folge bestimmter Herpes-Virusinfektionen können mit Aciclovir (Herpes simplex, Zoster) oder Ganciclovir (Zytomegalie) behandelt werden. Bei Influenza wirken Oseltamivir und Zanamivir.

Endokarditis [6, 7]

Die mikrobielle Endokarditis ist strikt von der rheumatischen Endokarditis als immunologische Folgekrankheit einer A-Streptokokken-Infektion zu trennen. Zur mikrobiologischen Diagnostik sind drei venöse Blutkulturen vor Therapiebeginn erforderlich. In kulturnegativen Fällen sind weitere Blutkulturen und mikrobiologische Untersuchungen notwendig, u. a. auf Anaerobier, Bartonellen, Brucellen, Chlamydien, Coxiellen, Legionellen, Rickettsien, defekte Streptokokken (Abiotrophia spp.), Tropheryma und Sprosspilze. Weitere Ursachen für negative Blutkulturen können vorausgegangene Antibiotika-Gaben und eine nicht-infektiöse Genese sein. Diagnostik und Therapie der Endokarditis sind oft kompliziert. Daher sollten Patienten mit einer Endokarditis oder Verdacht darauf möglichst in ein Herz-

zentrum überwiesen werden. Ein Kardiochirurg ist frühzeitig zu konsultieren. Bei seltenen Erregern sollte auch ein Infektiologe zu Rate gezogen werden.

Berücksichtigt werden muss, dass in den endokarditischen Vegetationen nur schwierig ausreichende Antibiotikakonzentrationen erreicht werden können. Deshalb sind bakterizide Antibiotika vorzuziehen. Antikoagulanzen und Corticosteroide sind zu vermeiden. Bei Enterokokken und Streptokokken ist die Kombination mit einem Aminoglykosid besonders wichtig (trotz In-vitro-Aminoglykosid-Resistenz), da ein Synergismus besteht (außer bei High-Level-Resistenz). Bei einer Penicillin-Allergie kann meist mit einem Cephalosporin behandelt werden, bei einer Beta-Lactam-Allergie vom Soforttyp ist Vancomycin geeignet. Bei der Gabe von Aminoglykosiden oder Vancomycin helfen Spiegelbestimmungen toxische Nebenwirkungen zu vermeiden.

Hinweise für ein Therapieversagen sind periphere Embolien (Augenhintergrunduntersuchung), persistierendes Fieber und zunehmende Herzinsuffizienz.

Infektionen beim immuninkompetenten Patienten [5, 6, 8]

Das Risiko für eine Infektion, ein Infektionsrezidiv und eine Reinfektion ist bei immuninkompetenten Kindern und Jugendlichen unterschiedlich groß. Der wichtigste Risikofaktor ist die Neutropenie (< 500 neutrophile Granulozyten/ mm^3 oder $< 1000/\text{mm}^3$ mit einem zu erwartenden Abfall auf $< 500/\text{mm}^3$). Die Infektionsgefährdung steigt mit dem Ausmaß der Neutropenie und ihrer Dauer. Das Risiko wird als hoch beurteilt („high risk“), wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten $< 500/\text{mm}^3$ beträgt und die Dauer der Neutropenie länger als sieben bis zehn Tage erwartet wird. Weitere Risikofaktoren sind Defekte der Granulozytenfunktion (Chemotaxis, Phagozytose, bakterizide Aktivität), der physikalischen Abwehrbarrieren (z. B. Mukositis) oder der endogenen Mikroflora (Kolonisierung des Patienten mit multiresistenten oder nosokomialen Erregern), zentraler Venenkatheter, ausstehende Remission der malignen Grundkrankheit, pathologischer Röntgen-Thorax-Befund und andere Komplikationen.

Tab. 7. Empfehlungen zur parenteralen Therapie von Infektionen des Herzens für Kinder und Jugendliche (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Endokarditis – Kalkulierte Therapie (Erreger ist noch nicht bekannt)				
Endokarditis (Nativklappe)	Streptokokken, <i>S. aureus</i> , Enterokokken, Koagulase-negative Staphylokokken, gramnegative Bakterien (Enterobacteriaceae, HACEK)	Ampicillin + Flucloxacillin + Gentamicin	Ampicillin + Cephalosporin Gruppe 2 + Gentamicin, Ampicillin + Ceftriaxon + Gentamicin (u. U. + Flucloxacillin)	III
Endokarditis (Kunstklappe)	Koagulase-negative Staphylokokken, <i>S. aureus</i> , Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien; Pilze (<i>C. albicans</i> , Aspergillen)	Kalkulierte Therapie nach vermuteten Erregern (s. u.)	–	IV
Endokarditis bei i. v. Drogenabhängigen	<i>S. aureus</i> , Streptokokken, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae	Kalkulierte Therapie nach vermuteten Erregern (s. u.)	–	IV
Endokarditis – Gezielte Therapie (Erreger ist bekannt)				
	Penicillinempfindliche Streptokokken – MHK < 0,1 mg/l	Penicillin G, 2 (–4) Wochen + Gentamicin 2 Wochen	Penicillin G 4 Wochen, Ceftriaxon oder Cefotaxim + Gentamicin (jeweils 2 Wochen), Ceftriaxon oder Cefotaxim 4 Wochen, Vancomycin 4 Wochen	IV
	– MHK 0,1–0,5 mg/l	Penicillin G 4 Wochen + Gentamicin 2 Wochen	Vancomycin 4 Wochen	
	– MHK > 0,5 mg/l, Enterokokken	Ampicillin 4–6 Wochen + Gentamicin 2–4 Wochen	Vancomycin 4–6 Wochen + Gentamicin 2–4 Wochen	
	<i>S. aureus</i> (Nativklappe) – MSSA	Flucloxacillin 4–6 Wochen (+ Gentamicin 3–5 Tage)	Cefazolin 4–6 Wochen (+ Gentamicin 3–5 Tage), Vancomycin 4–6 Wochen (+ Gentamicin 3–5 Tage)	
	– MRSA	Vancomycin 4–6 Wochen (+ Gentamicin 3–5 Tage)	–	
	<i>S. aureus</i> (Kunstklappe) –MSSA	Flucloxacillin ≥ 6 Wochen + Rifampicin ≥ 6 Wochen + Gentamicin 2 Wochen	–	
	– MRSA	Vancomycin ≥ 6 Wochen + Rifampicin ≥ 6 Wochen + Gentamicin 2 Wochen	–	
	HACEK	Ceftriaxon 4 Wochen	Ampicillin 4 Wochen + Gentamicin	
Perikarditis				
	Staphylokokken, Enterobacteriaceae	Cephalosporin Gruppe 3a + Clindamycin	Aminopenicillin + BLI, Cefepim	IV
Bemerkungen: HACEK-Gruppe: <i>Haemophilus</i> spp., <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardibacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Kingella kingae</i> , bei Kindern meist <i>H. influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> oder <i>H. aphrophilus</i>				

Demgegenüber wird das Risiko als niedrig angesehen („low risk“), wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten über $500/\text{mm}^3$ beträgt oder wenn sie $< 500/\text{mm}^3$ ist und die zu erwartende Dauer der Neutropenie kürzer als sieben Tage eingeschätzt wird. Weitere Kriterien für ein niedriges Risiko sind unauf-

fälliger Röntgen-Lungen-Befund, weitgehend normale Untersuchungsbefunde von Leber, Niere und ZNS, keine Katheterinfektion, Remission der Grundkrankheit, Temperaturgipfel $< 39,0^\circ\text{C}$ und keine Komplikationen durch Komorbidität.

Bei Vorliegen einer Neutropenie (Definition s. o.) ist Fieber (einmalig $> 38,5^\circ\text{C}$ oder $> 38,0^\circ\text{C}$ für > 1 Stunde) immer als frühes Zeichen einer Infektion zu werten. Kann weder klinisch noch mikrobiologisch eine Infektion nachgewiesen werden, lautet die Diagnose „Fieber unbekannter Ursache“ (FUO). Beachtet

Tab. 8. Empfehlungen zur parenteralen Therapie intraabdominaler Infektionen für Kinder und Jugendliche (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren)

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Peritonitis, primäre (kein Infektionsherd in der Bauchhöhle), bei Asplenie, beim nephrotischen Syndrom etc.	Streptokokken, seltener Pneumokokken, Yersinien, Anaerobier	Cefotaxim + Metronidazol	Nach Antibiotogramm, Piperacillin + BLI + Aminoglykosid	IV
Peritonitis, sekundäre (Perforation des Appendix, nekrotisierende Enterokolitis etc.)	Meist Mischinfektionen: E. coli u. a. Enterobacteriaceae, Enterokokken, Bacteroides spp. u. a. Anaerobier	Cefotaxim oder Cefazidim oder Cefepim + Metronidazol	Piperacillin + BLI, Carbapenem	IV
Peritonealdialyse-Peritonitis	S. aureus, S. epidermidis, P. aeruginosa, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Candida	Einmalig Glykopeptid und Gentamicin i. v. plus 25 mg Vancomycin/l oder 20 mg Teicoplanin/l und 5 mg Gentamicin oder Tobramycin/l in das Dialysat über 14 Tage geben	Vancomycin + Cefazidim, nach Antibiotogramm	III

Bemerkungen: Primär sind Behandlung des Schocks (Stabilisierung des Kreislaufs etc.) und bei sekundärer Peritonitis die Laparotomie, bei schweren Fällen mit Peritoneallavage. NB: Der isolierte Erreger ist oft nicht der einzige Erreger. – Bei Tunnelinfektion mehrere Tage i. v. behandeln.

Tab. 9. Empfehlungen zur parenteralen Therapie von Neutropenie-bedingten Infektionen für Kinder und Jugendliche

Risiko	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Hochrisikopatient (< 500 Neutrophile/mm ³ und erwartete Dauer der Neutropenie > 7 – 10 Tage; siehe Text)	Grampositive und gramnegative Bakterien, insbes. Staphylokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Viren, Pilze, Parasiten	Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem + Aminoglykosid Bei Nichtentfieberung nach 72 h zusätzlich Glykopeptid. Bei Nichtentfieberung nach weiteren 24 bis 48 h zusätzlich Amphotericin B (+ Flucytosin)	Piperacillin + Aminoglykosid	I
Niedrigrisikopatient (> 500 Neutrophile/mm ³ oder < 500 /mm ³ und erwartete Dauer < 7 Tage; s. Text)	Grampositive und gramnegative Bakterien, insbes. Staphylokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Viren, Pilze, Parasiten	Beginn mit Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem als Monotherapie	Piperacillin + Aminoglykosid	I

Bemerkungen: Siehe Text. Pilzinfektionen sollten bereits bei Verdacht darauf mit Amphotericin B (+ Flucytosin) behandelt werden; Alternative: Fluconazol oder Voriconazol (ab 2 Jahre). – Die Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF können bei Kindern unter Chemotherapie eine Neutropenie nicht verhindern, jedoch deren Ausmaß und Dauer verringern. Diese Therapie ist bei lebensbedrohlichen Infektionen, z. B. Sepsis durch gramnegative Erreger, oder bei protrahierter Neutropenie mit schweren infektiösen Komplikationen, angezeigt.

werden muss, dass Entzündungszeichen bei Patienten mit Neutropenie minimal ausgeprägt sein oder sogar völlig fehlen können, auch Fieber kann fehlen.

Unter Chemotherapie ist die Mundhöhle ein Ort häufiger Infektionen. Stomatitis und Gingivitis können durch aerobe oder anaerobe Erreger der Mundflora, Herpes-simplex-Viren und Candida spp. verursacht werden. Infektionen im Bereich der Nasennebenhöhlen werden häufig durch Pseudomonas spp., Aspergillus spp. und Mucor hervorgerufen (**Tab. 11**).

Eine Meningitis ist ein sehr seltenes Ereignis. Als Erreger kommt auch Listeria monocytogenes in Frage.

Im Bereich des Thorax sind die wichtigsten Infektionskrankheiten Pneumo-

nie und katheterassoziierte Infektionen. Pneumonien können durch viele grampositive und gramnegative Bakterien, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Mykobakterien und Nocardia bedingt sein. Darüber hinaus können Pilze, Viren und Protozoen eine Rolle spielen.

Im Abdomen sind die Typhlitis (Infektion des Colon ascendens und Zökums) mit oder ohne Peritonitis und die Chemotherapeutika- und/oder Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis die häufigsten Infektionen. Als Erreger lassen sich meist Anaerobier bzw. Toxin-produzierende Stämme von Clostridium difficile isolieren.

Neutropenische, immuninkompetente Patienten mit hohem Risiko sollten bei

Fieber (s. o.) sofort intravenös mit Antibiotika behandelt werden, da der klinische Verlauf einer Infektion fulminant sein kann und verlässliche Unterscheidungskriterien zwischen Fieber durch eine bakterielle Infektion und FUO fehlen. Auch fieberfreie neutropenische Patienten mit Zeichen einer Infektion erfordern den raschen Einsatz einer empirischen Antibiotika-Behandlung.

Empfohlen werden verschiedene Antibiotika-Kombinationen, aber auch eine Monotherapie kommt in Betracht. Die Monotherapie mit einem Pseudomonas-wirksamen Cephalosporin oder einem Carbapenem ist in den USA für Kinder und Erwachsene als Option neben der Kombinationstherapie zugelassen. Für „Low-Risk“-Erwachsene ist initial

Tab. 10. Empfehlungen zur parenteralen Therapie der Sepsis für Kinder und Jugendliche

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz
Säuglinge < 3 Monate	Streptokokken incl. Pneumokokken, Staphylokokken, E. coli u. a. Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Listerien; Viren, Candida albicans	Cefotaxim oder Cephalosporin Gruppe 2 + Ampicillin, Ampicillin oder Piperacillin + Aminoglykosid	Ceftazidim oder Carbapenem + Aminoglykosid	I
Kinder ≥ 3 Monate	Streptokokken incl. Pneumokokken, Staphylokokken, Enterokokken, N. meningitidis, E. coli u. a. Enterobacteriaceae	Cephalosporin Gruppe 3 oder 4 + Ampicillin	Cephalosporin Gruppe 2 + Aminoglykosid	I
Fremdkörperinfektion (z. B. Kathetersepsis)	Staphylokokken, P. aeruginosa, Enterokokken, Acinetobacter, Enterobacteriaceae; Candida albicans	Cefotaxim, Ceftazidim oder Cefepim + Glykopeptid	Glykopeptid + Rifampicin	II

Tab. 11. Modifikation der initialen empirischen Therapie bei neutropenischen Patienten

Klinisches Bild	Verdacht auf	Zusatz von
Kopf-Hals-Bereich		
–Gingivitis/Mukositis, nekrotisierende oder vesikuläre/ulzerative – Nasale Läsionen und/oder Sinusitis	Anaerobier-Infektion Herpes-simplex-Virusinfektion Aspergillose, Mucormykose	Clindamycin oder Metronidazol Aciclovir Amphotericin B (hochdosiert), Voriconazol (ab 2 Jahre)
Gastrointestinaltrakt		
–Retrosternaler Schmerz	Candidose Herpes simplex-Virusinfektion	Amphotericin B ± Flucytosin Aciclovir
–Akute Bauchschmerzen	Typhlitis (Anaerobierinfektion)	Metronidazol
–Perianale Zellulitis	Anaerobierinfektion	Metronidazol
Respirationstrakt		
–Neue fokale Veränderungen bei kontinuierlicher Neutropenie (BAL!)	Aspergillose Pneumocystis-jirovecii(früher: carinii)-Pneumonie	Amphotericin B (hochdosiert), Voriconazol (ab 2 Jahre) Diagnostik, evtl. empirisch Co-trimoxazol
–Neue interstitielle Pneumonie (BAL, Sputum)		

auch eine orale Therapie erlaubt. Bisher haben sich in der empirischen Therapie aber weder eine der Antibiotika-Kombinationen noch die Monotherapie als eindeutig überlegen herausgestellt. Wichtige Entscheidungskriterien sollten daher das lokale Erregerspektrum, lokale Resistenzraten, wirtschaftliche Gesichtspunkte und die eigene onkologische Patientengruppe mit ihrer spezifischen Chemotherapie-Intensität und dem damit verknüpften Infektionsrisiko sein. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass bei immuninkompetenten Patienten nicht selten neben Bakterien auch Pilze, Viren und Protozoen ätiologisch für die Infektion verantwortlich sein können, sodass neben der antibakteriellen Therapie auch eine antimykotische,

antivirale und antiparasitäre Behandlung frühzeitig indiziert sein kann. Dementsprechend ist auch die mikrobiologische Diagnostik auszurichten und um bildgebende und weitere Methoden zu ergänzen. Da zudem der Nachweis einer Pilzinfektion häufig Schwierigkeiten bereiten kann, gehört es zum *Standardvorgehen, bei persistierendem Fieber und Neutropenie spätestens nach 96 Stunden eine systemische antimykotische Therapie zu beginnen.*

Vancomycin oder Teicoplanin sollten nur gezielt nach Erregernachweis oder bei klinisch eindeutigem Infektionsverdacht eingesetzt werden. Indikationen sind katheterassoziierte Infektionen, Kolonisierung oder Infektion mit Penicillin-resistenten Pneumokokken

oder MRSA, Infektionen mit Viridans-Streptokokken (schwere Mukosasschäden) und Zeichen der kardiovaskulären Dekompensation.

Tabelle 11 informiert über die Modifikation der Antibiotika-Behandlung.

Die Dauer der Therapie ist grundsätzlich abhängig vom klinischen Zustand, dem Zeitpunkt der Entfieberung und der Normalisierung der neutrophilen Granulozytenzahl. Die Dauer der empirischen Therapie ist variabel. Nach 48-stündiger Fieberfreiheit können Patienten, die initial als Patienten mit niedrigem Risiko eingestuft wurden und keine Komplikation zeigen, p. o. weiter behandelt werden. Bei initial als Hochrisiko-eingestuft Patienten ohne Komplikationen wird die i. v. Therapie fortgesetzt.

Weitere Informationen zu Risikogruppen, Kriterien zur Beurteilung der Therapie, Modifikation der antiinfektiven Therapie, Dauer und Beendigung der Antibiotika-Therapie sowie über den Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren finden sich im Handbuch der DGPI [5, 6].

Sepsis [6]

Jede Sepsis muss sofort empirisch mit Antibiotika behandelt werden. Wenn immer möglich, sollte nach dem Infektionsherd gesucht und eine kalkulierte Antibiotika-Therapie nach dem zu erwartenden Erregerspektrum begonnen werden. Ist dies nicht möglich, muss die Initialtherapie ein breites Spektrum gramnegativer und grampositiver Erreger berücksichtigen. In Frage kommen vor allem Breitspektrum-Penicilline (+

BLI) und Cephalosporine in Kombination mit einem Aminoglykosid sowie Carbapeneme.

Maßnahmen bei drohendem oder bestehendem septischen Schock

Ziel aller Behandlungsmaßnahmen ist das Wiederherstellen bzw. Aufrechterhalten eines ausreichenden Sauerstoffangebots für die Gewebszellen. Für die Effektivität der Therapie sollte das klinisch erkennbare Ansprechen entscheidend sein: Rekapillarierungszeit < 2 s, normaler Blutdruck, Abnahme der Tachykardie, Besserung der Bewusstseinslage, ausreichende Urinausscheidung. Die nachfolgenden Dosisangaben sind deshalb nur als Orientierungshilfe zu verstehen. Eine Therapie ist dann durch eine andere zu ersetzen oder zu ergänzen, wenn sie zu unzureichenden oder negativen Wirkungen führt. Dieses Vorgehen setzt eine kontinuierliche Patientenüberwachung voraus.

Jedes Kind mit drohendem oder bestehendem septischen Schock sollte frühzeitig intubiert und mit ausreichend Sauerstoff und positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) beatmet werden. Besondere Bedeutung kommt der frühzeitigen intravenösen *Volumensubstitution* zu. Neben salinischen Lösungen (Ringer-Lactat, isotone Kochsalzlösung; 20–30 ml/kg KG über 30 min) können auch kolloidale Lösungen (Humanalbumin 5 %, Fresh-frozen-Plasma; 5–10–20 ml/kg KG über 30 min) eingesetzt werden, die allerdings gegenüber salinischen Lösungen keinen nachgewiesenen Vorteil haben (Evidenzgrad I). Eine Bluttransfusion ist nur bei Blutung oder Anämie indiziert.

Im Gegensatz zum Erwachsenen wird bei Kindern die hyperdynamie septische Schockphase nicht so häufig beobachtet. Neben der Fehlverteilung des zirkulierenden Blutvolumens ist der septische Schock auch durch Beeinträchtigung der Myokardfunktion und Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes (Vasokonstriktion) gekennzeichnet. In der Regel ist der Einsatz von *Katecholaminen* erforderlich. Folgende Katecholamine werden einzeln oder in Kombination eingesetzt:

Dopamin besitzt in niedriger Dosis (2–4 µg/kg KG/min) geringe inotrope Wirkung und verbessert die Nierendurchblutung. In mittleren Dosierungen (5–10 µg/kg KG/min) wirkt es inotrop, bathmotrop und chronotrop, der sys-

temische Gefäßwiderstand sinkt eher. Erst bei hoher Dosierung (11–20 µg/kg KG/min) überwiegt die alpha-adrenerge Wirkung, es erhöht sich der gesamte (periphere und pulmonale) Gefäßwiderstand und damit der Blutdruck, parallel dazu aber auch der Sauerstoffverbrauch, z. B. des Myokards.

Dobutamin (5–10–20 µg/kg KG/min) wird bei Kindern mit septischem Schock bevorzugt. Es bewirkt eine Steigerung der Myokardkontraktilität und eine leichte Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (Evidenzgrad II). Dadurch kommt es zu einer dosisabhängigen Verbesserung des Herzzeitvolumens, aber kaum des Blutdrucks.

Noradrenalin, 0,05–0,1 (2–5) µg/kg KG/min, hebt den systemischen Gefäßwiderstand und damit den arteriellen Blutdruck an. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt weniger stark an als bei Gabe von Dopamin. Noradrenalin wird häufig in Kombination mit Dobutamin verabfolgt.

Adrenalin (0,01–2 [–5] µg/kg KG/min) führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdruckes und des Herzzeitvolumens. Durch den Anstieg der Herzfrequenz wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesteigert. Dennoch ist Adrenalin eine sehr effektive und sichere Substanz zur Therapie des septischen Schocks im Kindesalter. Bei Kindern, bei denen kein hyperdynamer septischer Schock besteht, kann manchmal nach erfolgter Volumensubstitution die kardiovaskuläre Funktion durch eine Kombination von Katecholaminen mit einem *Phosphodiesterasehemmer* (z. B. Milrinon) weiter verbessert werden. Über weitere supportive Maßnahmen siehe Handbuch der DGPI [6].

Neuere Therapieansätze

Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks haben zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze geführt. Neben einer allgemeinen antiinflammatorischen Therapie sollen dabei entweder einzelne Entzündungsmediatoren, zum Beispiel durch Anti-Endotoxin-, -TNF- oder -Interleukin-1-Antikörper, oder die Auswirkungen auf die Endorgane, zum Beispiel der Vasomotorentonus durch NO-Antagonisten, beeinflusst werden. Die bisherigen Studien haben mehrheitlich enttäuschende Ergebnisse hinsichtlich Nutzen und Risiken dieser Therapieansätze geliefert, sodass diese derzeit

keine gesicherten spezifischen Behandlungsmöglichkeiten einer Sepsis darstellen. Günstige Erfahrungen mit aktiviertem Protein C oder mit Protein-C-Konzentrat bei disseminierter intravasaler Koagulopathie (Evidenzgrad III) sind bei Patienten > 50 Jahre mit septischem Schock beschrieben [12]. Diese Ergebnisse können nicht auf Kinder übertragen werden.

Katheter-assoziierte Sepsis [6, 11]

Eine bakterielle Besiedelung kann zur Bildung des so genannten Biofilms an der Innenwand eines Katheters führen, in dem sich vitale Bakterien befinden. Vor allem Koagulase-negative Staphylokokken bilden eine extrazelluläre Schleimsubstanz aus Polysacchariden, die ein Diffusionshindernis für Antibiotika darstellt und die Phagozytose der Bakterien durch Leukozyten verhindert.

In solchen Situationen kann eine kombinierte parenterale-lokale Antibiotika-Behandlung nicht selten die Katheterinfektion oder -kolonisation soweit beherrschen, dass der Katheter nicht oder nicht sofort entfernt werden muss. Lokal werden 2 bis 5 ml einer Lösung, bestehend aus einem Antibiotikum (Vancomycin 1–5 mg/ml oder Gentamicin oder Amikacin 1–2 mg/ml) und Heparin (50–100 E) oder NaCl-Lösung, instilliert, verbleiben im Katheter und werden vor der nächsten Infusion entfernt. Diese Behandlung wird für etwa 14 Tage fortgesetzt (Evidenz II).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Antibiotika alternierend zu verabfolgen: 2/3 der Antibiotikadosis wird in 8-h-Intervallen als Bolus und 1/3 der Dosis als kontinuierliche, möglichst konzentrierte Infusion gegeben. Eine Kombination verschiedener Antibiotika ist möglich. Die Bolusinjektionen werden alle vier Stunden im Wechsel vorgenommen. Die Therapie wird über mindestens sechs Tage fortgesetzt (Evidenzgrad IV).

Etwa 90 % der Katheterinfektionen können im Kindesalter erfolgreich ohne Entfernung der Venenkatheter behandelt werden.

Literatur

1. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24: 796–809.

Tab. 12. Dosierung von Antiinfektiva bei Kindern (außer Früh- und Neugeborenen) und Jugendlichen

Antibiotika	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Einzel-dosen	Maximale Tagesdosis
Penicilline					
Benzylpenicillin (Penicillin G)	i. v.	Säuglinge	0,03–0,5 Mio. I. E./kg KG	4–6	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	0,03–0,5 Mio. I. E./kg KG	4–6	
	i. v.	Jugendliche	1–3 Mio. I. E.	4	
		– hohe Dosis	18–24 Mio. I. E.	4	24 Mio. I. E.
Benzylpenicillin-Procaïn ¹	i. m.	Kinder	0,03–0,05 Mio. I. E./kg KG	1–2	
Benzylpenicillin-Clemizol ¹	i. m.	Säuglinge	1 x 0,15–0,25 Mio. I. E.		
		Kleinkinder	1 x 0,25–0,50 Mio. I. E.		
		Schulkinder	1 x 0,50–0,75 Mio. I. E.		
		Jugendliche	1 x 1 Mio. I. E.		
Benzathin-Penicillin ¹	i. m.	Kleinkinder	1–2 x 0,6 Mio. I. E./Mon.		
		Schulkinder, Jugendliche	1–2 x 1,2 Mio. I. E./Mon.		
Aminopenicilline					
Ampicillin	i. v.	Säuglinge	100–300 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	100–300 mg/kg KG	3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	3–4	15 g
Isoxazolypenicilline					
Oxacillin	i. v.	Säuglinge	80–200 mg/kg KG	3–4	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	80–150 mg/kg KG	3–4	
	i. v.	Jugendliche	2–8 g	3–4	12 g
Dicloxacillin	i. v.	Säuglinge	40–100 mg/kg KG	3–4	
Flucloxacillin	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	2–6 g	3–4	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–8 g	3–4	12 g
Acylaminopenicilline					
Mezlocillin	i. v.	Säuglinge	200 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	200 mg/kg KG	3	8 g
	i. v.	Jugendliche	6–12 g	3	15 g
Piperacillin	i. v.	Säuglinge	200 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	200 mg/kg KG	3	8 g
	i. v.	Jugendliche	6–12 g	3	12 g
Penicillinkombinationen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren					
Amoxicillin/ Clavulansäure	i. v.	Säuglinge	60–100 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	60–100 mg/kg KG	3	
	i. v.	Jugendliche	3,6–7,2 g	3	7,2
Ampicillin/ Sulbactam	i. v.	Säuglinge	100–150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Jugendliche	2,25–6,75 g	3	12 g
Piperacillin/ Tazobactam	i. v.	Kinder 2–12 Jahre bis 40 kg	337,5 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder > 40 kg und Jugendliche	13,5 g (–18 g)	3(–4)	18 g
Sulbactam	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	50 (–80) mg/kg KG	2–4	
	i. v.	Jugendliche	1–4 g	2–4	4 g

¹ Depotpenicilline dürfen nicht intravenös oder intraarteriell injiziert werden (cave Hoigné- und Nicolau-Syndrom)

- Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, et al. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:93–100.
- Carapetis JR, Jaquiere AL, Buttery JP, Starr M, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240–6.

- Chapman TM, Perry CM. Cefepime. A review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2003;2:75–107.
- Creutzig U, Belohradsky BH (Hrsg.). Infektionsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. Berichte der Qualitätssicherungsgruppe der GPOH in Zusammenarbeit mit der AG „Infektio-

- nen bei Neutropenie“ der DGPI. *Klin Padiatr* 2001;213(Suppl 1):A1–A114.
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. *Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl. München: Futuramed Verlag, 2003.
- Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002;109:931–43.

Tab. 12. Fortsetzung

Antibiotika	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Einzel-dosen	Maximale Tagesdosis
Parenterale Cephalosporine					
Gruppe 1					
Cefazolin	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	50–100 mg/kg KG	2–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	2–6 g	2–3	8–12 g
Gruppe 2					
Cefotiam	i. v.	Säuglinge	75–150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	75–150 mg/kg KG	3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	3	6 g
Cefuroxim	i. v.	Säuglinge	75–150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	75–150 mg/kg KG	3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	2,25–4,5 g	3	6 g
Gruppe 3					
Cefmenoxim	i. v.	Säuglinge	100–150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	100–150 mg/kg KG	3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	3	12 g
Cefotaxim	i. v.	Säuglinge	100–200 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	100–200 mg/kg KG	2–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	2–3	12 g
Ceftizoxim	i. v.	Säuglinge	100–150 mg/kg KG	3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	100–150 mg/kg KG	3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	3	9 g
Ceftriaxon	i. v.	Säuglinge	50–100 mg/kg KG ²	1	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	50–100 mg/kg KG ²	1	
	i. v., i. m.	Jugendliche	1–2 g	1	4 g
Ceftazidim	i. v.	Säuglinge	100–150 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	100–150 mg/kg KG	2–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	2–6 g	2–3	6 g
Gruppe 4					
Cefepim	i. v.	Kinder 1 Mon.	60–90 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Kinder 2 Mon.–40 kg KG	100–150 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Kinder > 40 kg, Jugendliche	2–4 (–6) g	2	6 g
Gruppe 5					
Cefoxitin	i. v.	Kinder ab 3 Monate Jugendliche	60–150 mg/kg KG 3–8 g	3 3–4	8 g
Monobactame					
Aztreonam	i. v.	Säuglinge > 1 Woche	90–120 mg/kg KG	3–4	
	i. v.	Kinder ab 2 Jahre	150–200 mg/kg KG	3–4	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–6 g	3–4	6 g
Carbapeneme					
Imipenem	i. v.	Säuglinge	60 mg/kg KG	(3–) 4	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	60 mg/kg KG	(3–) 4	
	i. v.	Jugendliche	2–4 g	(3–) 4	4 g
Meropenem	i. v.	Kinder ab 3 Monate	60 mg/kg KG	3	
	i. v.	dito – Meningitis	60–80 mg/kg KG	3	
	i. v.	Jugendliche	1,5–3 g	3	
	i. v.	Jugendliche – Meningitis	6 g	3	6 g

² Bei bakterieller Meningitis am 1. Tag 100 mg/kg KG, ab 2. Tag 75 mg/kg KG/Tag.

Tab. 12. Fortsetzung

Antibiotika	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Einzel-dosen	Maximale Tagesdosis
Aminoglykoside					
Amikacin	i. v.	Säuglinge	15 mg/kg KG	2–3	1,5 g
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	10–15 mg/kg KG	2–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	10–15 mg/kg KG	2–3	
Gentamicin	i. v.	Säuglinge	5–7,5 mg/kg KG	1–3	0,4 g
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	5 mg/kg KG	1–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–5 mg/kg KG	1–3	
Netilmicin	i. v.	Säuglinge	7,5–9 mg/kg KG	1–3	0,4–0,6 g
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	6–7,5 mg/kg KG	1–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	4–7,5 mg/kg KG	1–3	
Tobramycin	i. v.	Säuglinge	5–7,5 mg/kg KG	1–3	0,4 g
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	5 (–10) ⁴ mg/kg KG	1–3	
	i. v., i. m.	Jugendliche	3–5 mg/kg KG	1–3	
Tetracycline⁵					
Tetracyclin	i. v.	Jugendliche	10 (–20) mg/kg KG	1–3	2 g
Doxycyclin	i. v. ⁶	Kinder 8–12 Jahre	2–4 mg/kg KG	1	1–2
	i. v. ⁶	Jugendliche	0,1–0,2 g		
Makrolide/Oxazolidinone					
Erythromycinlactobionat	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	20–50 mg/kg KG	4	4 g
	i. v.	Jugendliche	1,25–3 g	4–6	
Clarithromycin	i. v.	Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche	1 g	2	
Linezolid ³	i. v.	Kinder bis 11 Jahre	30 mg/kg KG	3	1,2 g
	i. v.	Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche	1,2 g	2	
Lincosamide					
Clindamycin	i. v.	Säuglinge	20–40 mg/kg KG	3	3–4
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	20–40 mg/kg KG	3	
	i. v.	Jugendliche	1,8–2,7 g		
Glykopeptide					
Teicoplanin	i. v.	Kinder ab 3 Monate – mit Endokarditis	Initial 20, dann 10 mg/kg KG 20 (–30) mg/kg KG	1 1	1
	i. v., i. m.	Jugendliche	0,4–0,8 g	1	
Vancomycin	i. v.	Kinder ab 3 Monate	40 mg/kg KG	2–3	3 g
	i. v.	– mit Meningitis	60 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Jugendliche	2 g	2–3	
	i. v.	– mit Meningits	3	3	

³ Nicht zugelassen für Kinder

⁴ Die hohe Dosierung gilt für Kinder mit Mukoviszidose; auch für die anderen Aminoglykoside kann bei dieser Krankheit die Maximaldosis überschritten werden

⁵ Für Kinder ab 9 Jahren

⁶ Bei i. v. Gabe am 1. Tag 4 mg/kg KG bzw. bei Jugendlichen 200 mg/Tag.

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.
- Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacother* 2003;23:44–56.
- Krivoy N, Postovsky S, Elhasid R, Weyl Ben, et al. Pharmacokinetic analysis of amikacin twice and single daily dosage in immunocompromised pediatric patients. *Infection* 1998;26:396–8.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249–72.
- Reinhardt K, Brunkhorst FM, Bloos F. Fortschritte in der Therapie der Sepsis. *Dtsch Arztebl* 2003;100:1731–6.
- Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Critical Care Med* 1999;27:2678–83.
- Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, et al. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemotherapy* 1998;44:142–7.
- Scholz H, Vogel F, et al. Rationaler Einsatz oraler Antinfektiva bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemother J* 2002;11:59–70.

Tab. 12. Fortsetzung

Antibiotika	Applikation	Patienten	Dosis in 24 h	Einzel Dosen	Maximale Tagesdosis
Antibiotika unterschiedlicher chemischer Struktur					
Metronidazol	i. v.	Säuglinge, Kinder 1–12 Jahre:	15–30 mg/kg KG	3	
	i. v.	– Anaerobierinfektion	30 mg/kg KG	3	
	i. v.	– Amöbiasis	30 mg/kg KG	3	
	i. v.	Jugendliche	1–2 g	2–3	4,5 g
Rifampicin	p. o. (i. v.)	Kinder ab 3 Monate	10–20 mg/kg KG	1–2	
	p. o. (i. v.)	Jugendliche	450–600 mg	1–2	0,6 g
Fosfomycin	i. v.	Säuglinge	200 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Kinder 1–12 Jahre	200–300 mg/kg KG	2–3	
	i. v.	Jugendliche	6–15 g	2–3	20 g
Fluorchinolone^{3, 7}					
Ciprofloxacin	i. v.	Kinder	10–20 mg/kg KG	2	
	i. v.	Jugendliche	0,4–1,2 g	2–3	1,2 g
Levofloxacin	i. v.	Kinder	10–20 mg/kg KG	2	
	i. v.	Jugendliche	0,25–0,5 g	1–2	1 g
Sulfonamide – Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMZ Co-trimoxazol)					
TMP/SMZ	i. v.	Kinder	10–20 mg TMP/kg KG	2–3	

³ Nicht zugelassen für Kinder⁷ Siehe Text (Fluorchinolone)