



**UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM** **FREIBURG**

**ZKJ** ZENTRUM FÜR KINDER-  
UND JUGENDMEDIZIN

# Antibiotikatherapie im Kindesalter

PD Dr. med. Markus Hufnagel, DTM&H

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

*Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie*



# Antibiotikaverbrauch in Deutschland <sup>1</sup>

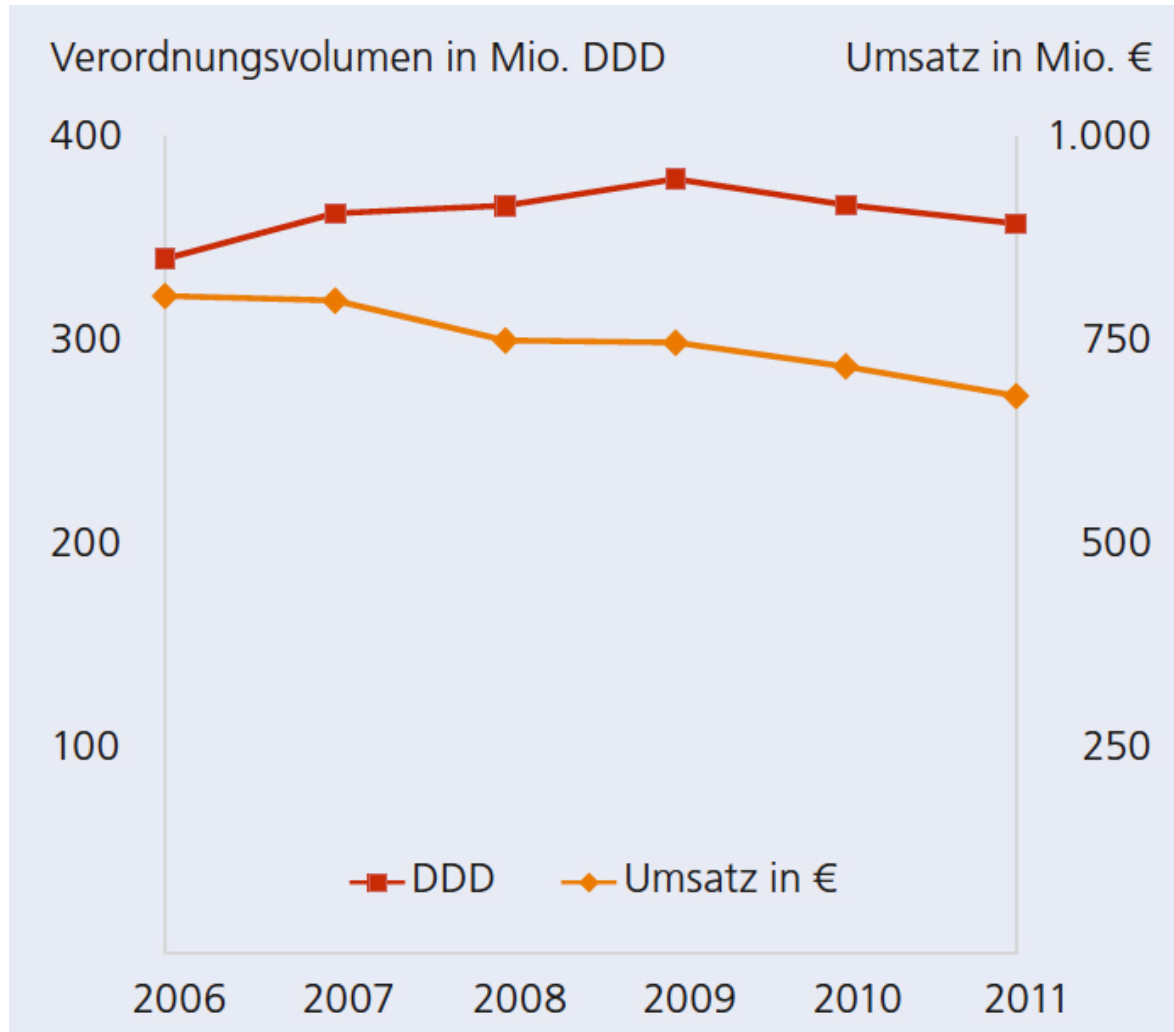
---

- **200 - 300 Tonnen** pro Jahr (Humanmedizin)
  - **85 - 90%** ambulanter Bereich
  - **10 - 15%** stationärer Bereich
- **750 - 800 Tonnen** pro Jahr (Veterinärmedizin)
- **13.400 Tonnen** pro Jahr in der *EU*

<sup>1</sup> GERMAP 2012

# Antibiotikaverbrauch in Deutschland

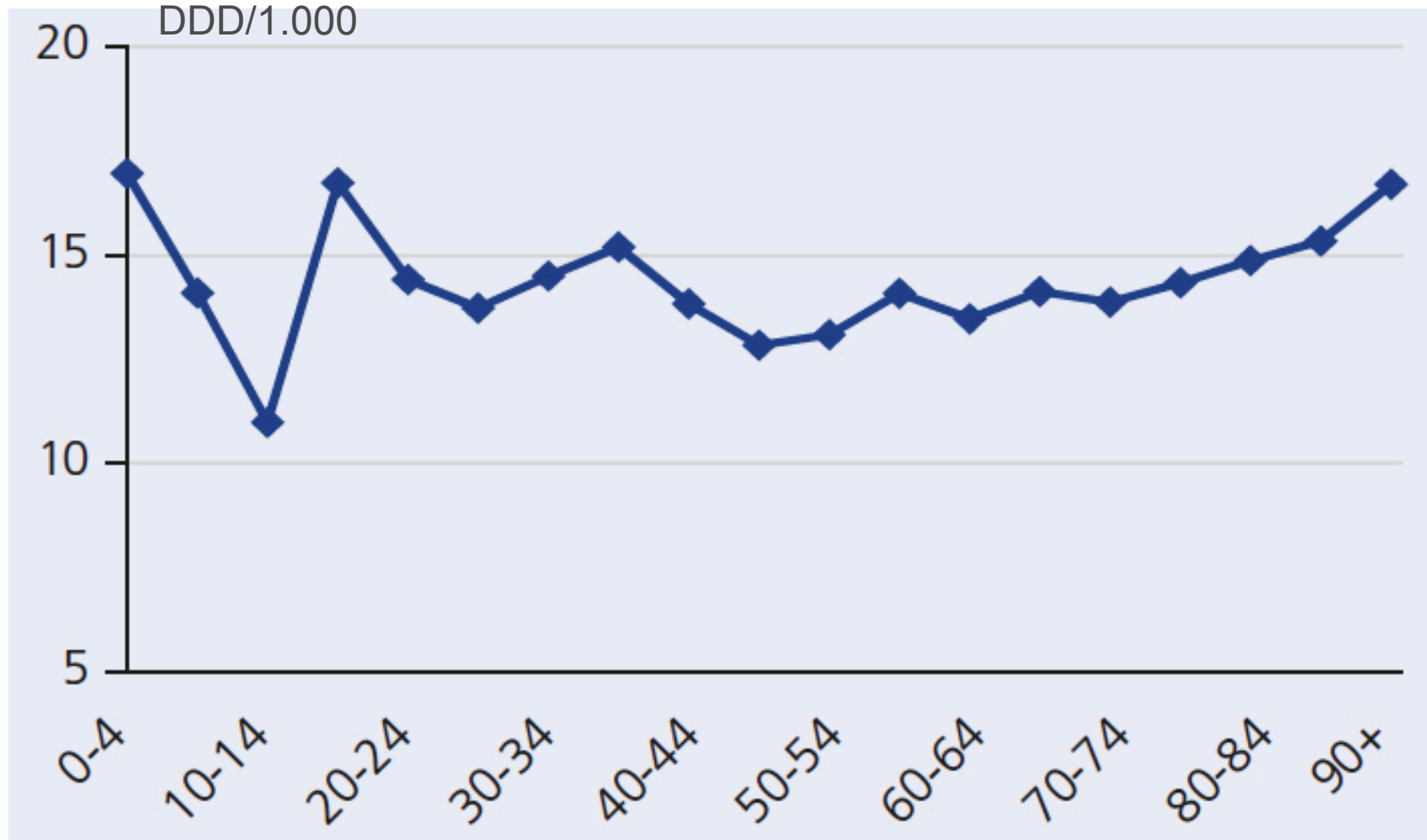
➤ **Verordnungen: Trend – ↑ bis 2009; seitdem ↓**



WIdO 2011, GKV-  
Arzneimittelindex  
(GERMAP 2012)

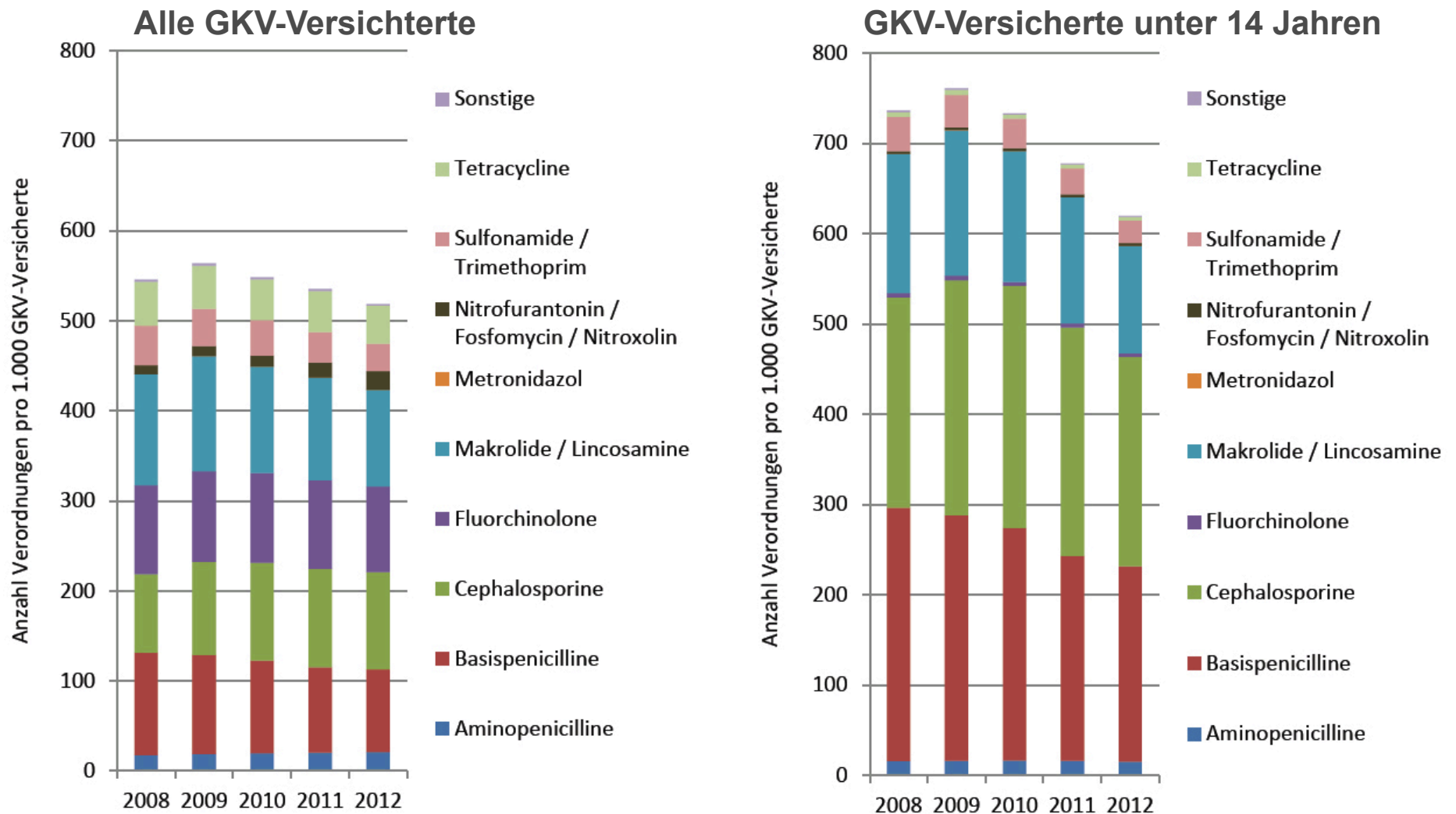
# Antibiotikaverbrauch in Deutschland

➤ Altersgruppen: **v.a. Kleinkindesalter**



# Antibiotikaverbrauch in Deutschland

## ➤ Antibiotikaklassen: **Basispenicilline** ↓

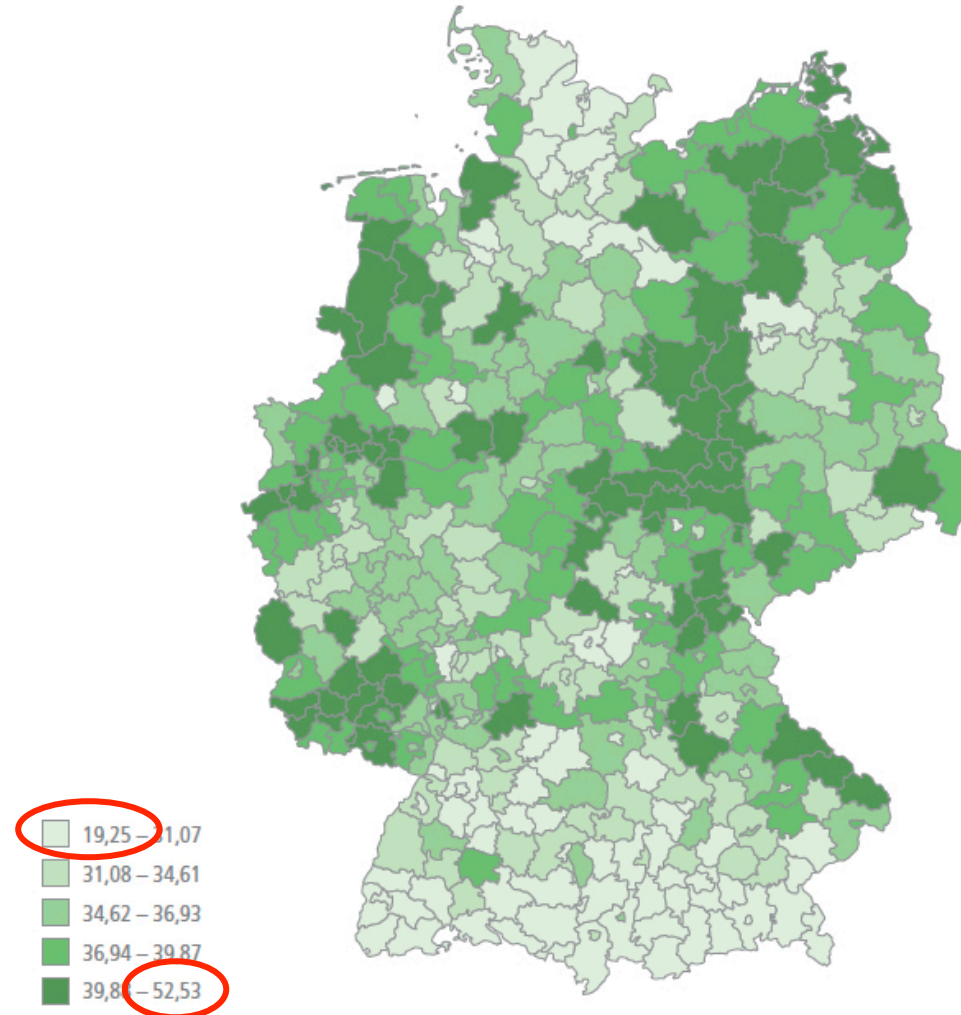


# Antibiotikaverbrauch im Kindesalter in D

➤ **Verordnungen:**  
**regionale Unterschiede**

Abbildung 11: Verordnungshäufigkeit für Kinder und Jugendliche nach Kreisen 2010

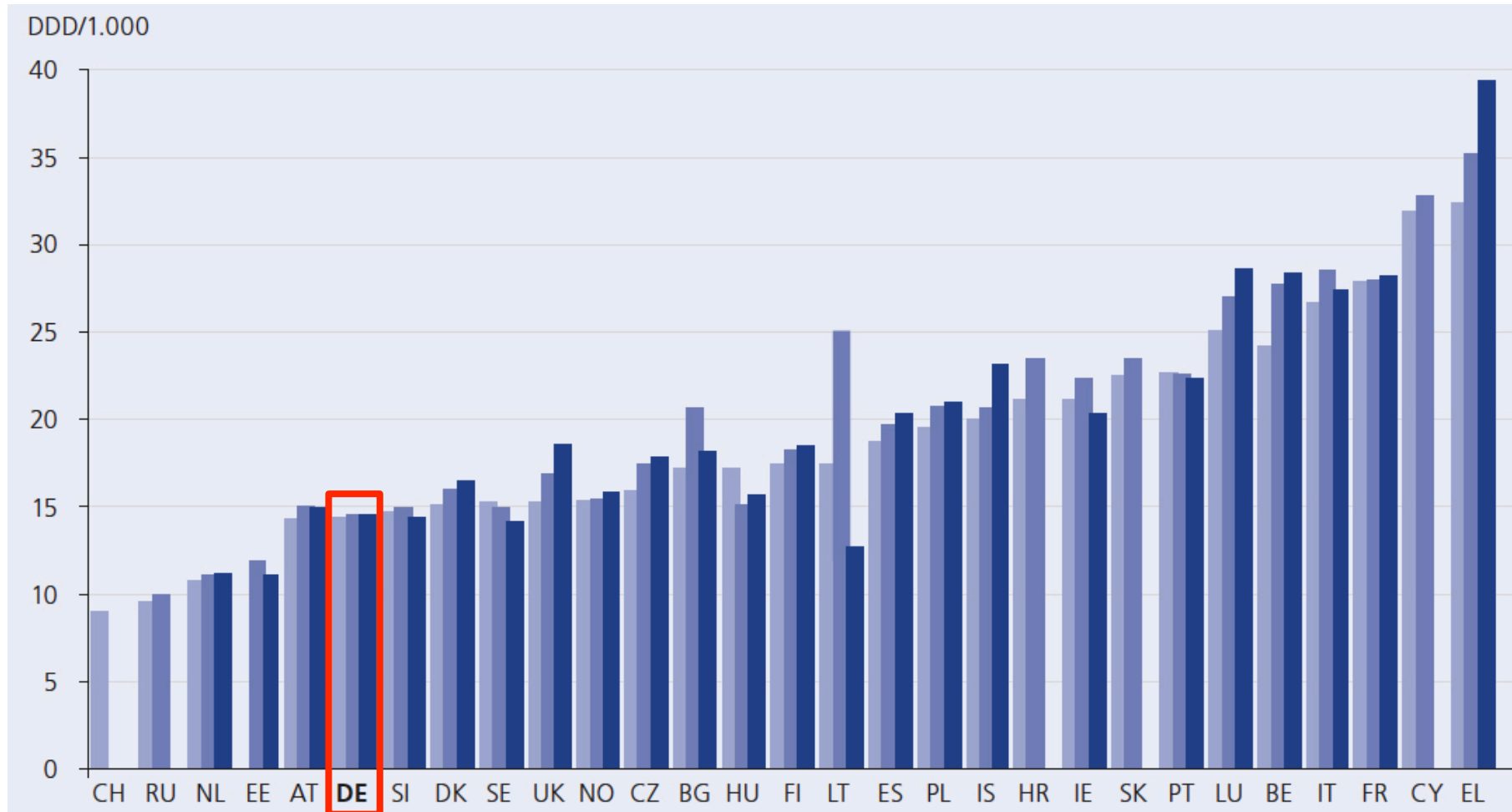
Prävalenz in Prozent



Quelle: BARMER GEK-Daten 2010, eigene Berechnung (ZeS 2011).

BertelsmannStiftung

# Antibiotikaverbrauch in Europa



GERMAP 2012

# Risiken einer Antibiotikatherapie

---

1. verursachen **Nebenwirkungen**
  - häufigste Ursache für Vorstellung in Notfallpraxen wegen Medikamenten-Nebenwirkungen <sup>1</sup>
2. Auslöser von **Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe** durch *C. difficile* oder *Candida* spp.
3. erhöhtes Risiko einer **chronisch-entzündlichen Darmerkrankung** bei Gabe im frühen Kindesalter
  - Risiko für IBD 2,8x bei ATB-Gabe vor 5. LJ i.R. AOM <sup>2</sup>
4. induzieren **Resistenzen**, incl. multiresistenter Erreger (MRE)
  - signifikante **Morbidität** und **Letalität** für den einzelnen Patient
  - zusätzliche **Kosten** für Krankenhaus, Gesundheitssystem, Gesellschaft

<sup>1</sup>Shehab N et al., *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43

<sup>2</sup>Shaw SY et al. *J Pediatr* 2013;162:510-4



# Antibiotika-Resistenzentwicklung

- **Azithromycin-Resistenz** von *S. pneumoniae* nach **Einzeldosis Azithromycin** zur Trachom-Behandlung

	Besiedelung mit Pneumokokken (%)	Azithromycin-Resistenz (%)
vor Behandlung	54/79 (68)	1/54 (2)
nach 2-3 Wochen	11/38 (29)	6/11 ( <b>55</b> )
nach 2 Monaten	29/37 (78)	10/29 ( <b>35</b> )
nach 6 Monaten	34/39 (87)	2/34 (6)

→ **schnelle** Resistenzentwicklung vs. **langsamer** Resistenzverlust

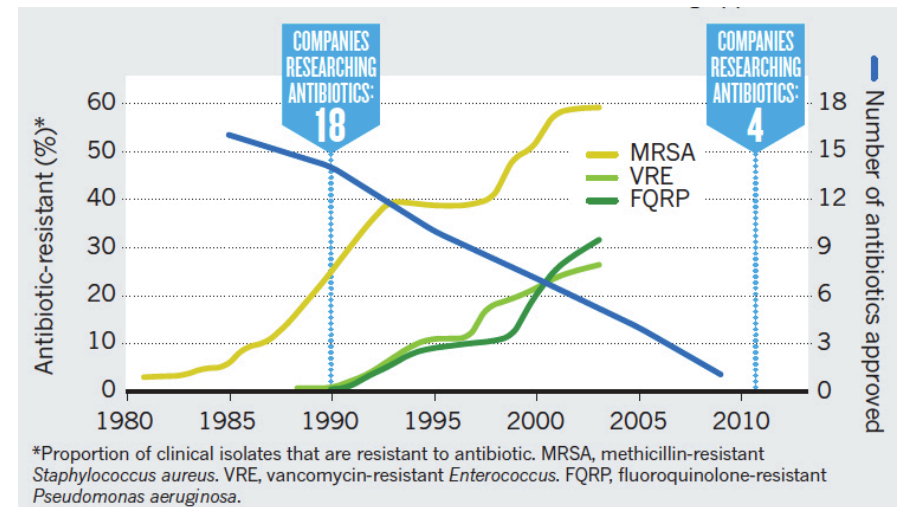
# "Postantibiotische Ära" (WHO 2014)



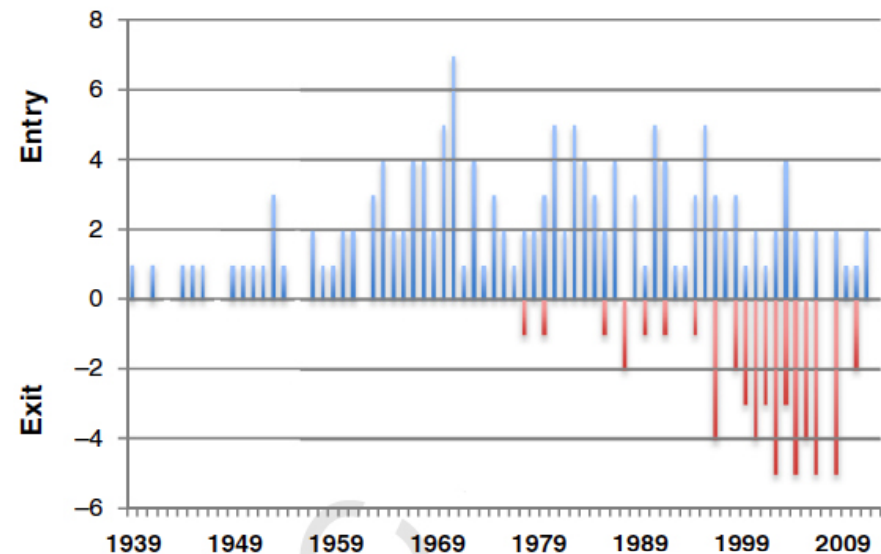
- **Zunahme multiresistenter Erreger** <sup>1</sup>

- Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- Extended-spectrum Beta-Laktamase-Bildner (ESBL),
- Carapenem-resistente Organismen (CRO)
- Fluoroquinolon-resistente Pneumokokken (FQRP)

- **Pipeline für neue Antibiotika ist ausgetrocknet** <sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Cooper MA, Shlaes D, *Nature* 2011;472:32



<sup>2</sup> Kinch MS et al. *Drug Discov Today* 2014 S1359-6446(14)00276-1

# Neue Antibiotika gegen gram-positive Bakterien

Antibiotika-klasse	Antibiotikum	Pro	Contra
Oxazolidinone	<b>Linezolid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gute Gewebegängigkeit in vitro (z.B. intraalveolar)</li> <li>- gute orale Bioverfügbarkeit</li> <li>- wirksam gegen <b>MRSA, VRE</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>nur bakteriostatisch</i></li> <li>- kein klinischer Vorteil i. Vgl. zu Glykopeptiden</li> <li>- Knochenmarkstoxizität</li> <li>- <i>nicht</i> im KA zugelassen</li> </ul>
Lipopeptide	<b>Daptomycin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bakterizid (inkl. <b>MRSA, VRE</b>)</li> <li>- Aktivität in Biofilmen</li> <li>- guter klinischer Effekt bei MRSA-Bakteriämie, -Osteomyelitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inaktivierung durch Surfactant</li> <li>- Neurotoxizität im TV</li> <li>- <i>nicht</i> im KA zugelassen</li> </ul>
Glycylcycline	<b>Tigecyclin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- breite Wirksamkeit gegen <b>gram-positive</b> und <b>-negative</b> Erreger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>nicht</i> im KA zugelassen</li> </ul>

KA = Kindesalter; MRSA = Methicillin-resistenter *S. aureus*; VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken;  
 TV = Tierversuch

# Neue Antibiotika gegen gram-negative Bakterien

Antibiotika-klasse	Antibiotikum	Pro	Contra
Glycylcycline	<b>Tigecyclin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- breite Wirksamkeit gegen <b>gram-positive</b>, und <b>-negative</b> (auch <b>MDR-GNB</b>) und <b>anaerobe</b> Erreger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>bakteriostatisch</b></li> <li>- keine Dosisempfehlungen im KA</li> <li>- Zahnverfärbung &lt; 8 Jahre</li> <li>- Resistenzentwicklung unter Therapie</li> <li>- <i>nicht</i> im KA zugelassen</li> </ul>
Zellwand-Enzym-Inhibitor	<b>Fosfomycin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- breite Wirksamkeit gegen <b>gram-positive</b>, und <b>-negative</b> (auch <b>MDR-GNB</b>) Erreger</li> <li>- <b>bakterizid</b></li> <li>- gute Gewebegängigkeit (inkl. ZNS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rasche Resistenzentwicklung in vitro</li> <li>- <i>nur</i> in Kombinationstherapie einsetzen</li> </ul>
Polymyxin	<b>Colistin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- konzentrationsabhängig <b>bakterizid</b></li> <li>- Wirksamkeit auch gegen <b>MDR-GNB</b> und <b>Anaerobier</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- potentielle Nephrotoxizität</li> <li>- <i>keine</i> guten PK-Daten i. KA</li> <li>- Resistenzentwicklung unter Therapie</li> </ul>

KA = Kindesalter; GNB = Gram-negative Bakterien; PK = Pharmakokinetik

# Obere Atemwegsinfektionen im Kindesalter

---

- Tonsillopharyngitis
  
- Akute Otitis media (AOM)
  
- Akute Rhinosinusitis

→ **25%** aller ambulanten Antibiotikatherapien <sup>1</sup>

# Rationale Antibiotikatherapie – Prinzipien

---

1. Bestimmung der **Wahrscheinlichkeit** einer **bakteriellen Infektion**
  - an strikten **klinischen Kriterien** orientieren
  - ggfls. optimale **mikrobiologische Diagnostik** wählen
2. Abwägen des **Nutzen vs. Schaden** einer Antibiotikatherapie unter Kenntnis von
  - hoher Spontanheilung
  - Unsicherheit der bakteriellen Ätiologie
3. Implementierung einer **optimalen Antibiotika-Verschreibung**
  - richtige Antibiotikaauswahl
  - richtige Dosis
  - richtige Dauer

# Akute Tonsillopharyngitis

---

## ➤ Bedeutung von Halsschmerzen

- **1,3%** aller ambulanten Vorstellungen <sup>1</sup>
- **15 Mio.** ambulante Besuche in den *USA* in 2006 <sup>1</sup>
- **Inzidenz** von ca. **30%** im Alter von 3-12 Jahren <sup>2</sup>
- **A-Streptokokken** in **20-30%** im Kindesalter verantwortlich <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wessels MR, *N Engl J Med* 2011;364:648-55

<sup>2</sup> McIsaac MJ et al., *J Fam Pract* 1998;47:366-9

# Bakterielle vs. virale Tonsillopharyngitis

---

## ➤ V.a. A-Streptokokken:

### Halsschmerzen *plus*:

- **plötzlich** einsetzend  
+ Schluckbeschwerden
- hochrote Rachenhinterwand, Einblutungen, Tonsillenbeläge  
(**Exsudat + Schwellung**)
- **Fieber**
- vergrößerte **anteriore Hals-Lymphknoten**
- Kopfschmerzen, Bauchschmerzen



# Diagnose der GAS-Tonsillopharyngitis

---

## ➤ Rachenabstrich:

	Sensitivität	Spezifität
• <b>Kultur</b> (Goldstandard):	<b>90%</b>	<b>95-99%</b>
• <b>Antigen-Schnelltest:</b>	<b>90%</b>	<b>&gt; 90%</b>

# Diagnose der GAS-Tonsillopharyngitis

## ➤ Erhöhung der Vortest-Wahrscheinlichkeit:

### Mclsaac-Score

Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat.  $\geq 3$  J. (GAS-Prävalenz von 17%)

#### 6 Kriterien:

Fieber in Anamnese oder Temperatur $> 38^\circ$	1
Fehlen von Husten	1
Schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1
Tonsillenschwellung oder -exsudate	1
Alter $< 15$ Jahre	1
Alter $\geq 45$ Jahre	-1

Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio	
4 oder 5	~ 50%	LR 4,9
3	~ 35%	LR 2,5
2	~ 17%	LR 0,95
1	~ 10%	LR 0,52
-1 oder 0	~ 1%	LR 0,05

# Therapie der GAS-Tonsillopharyngitis

---

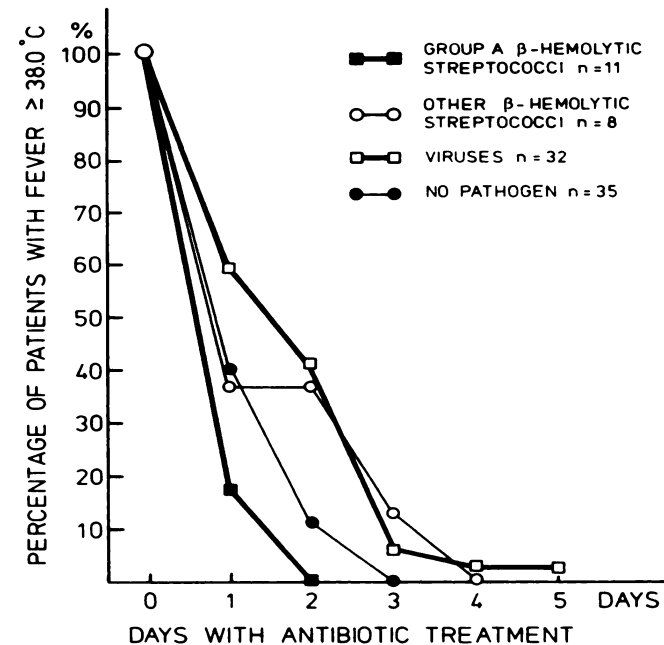
## ➤ Ziele:

- Linderung der **akuten Symptome** (Halsschmerzen, Fieber ...)
- Schutz vor **Streptokokken-Folgeerkrankungen**
  - Rheumatisches Fieber,
  - Post-Streptokokken-GN
- Schutz vor **Komplikationen**
  - Peritonsillarabszess,
  - Retropharyngealabszess
- Schutz vor **Übertragung**

# Effekt Antibiotikatherapie bei GAS-Tonsillitis

## ➤ Symptomatik

- hohe Rate an Spontanheilung
- schneller asymptomatisch
- früherer Schulbesuch



aber: Effekt marginal

Putto A et al. *Pediatrics* 1987;280:6-12

Culture	No of patients	Duration of penicillin treatment per group		
		Seven days	Three days	Placebo group
All	156	3.8 (3.2 to 4.4)	4.6 (4.0 to 5.2)	3.8 (3.3 to 4.3)
Positive for group A streptococci	96	3.0 (2.4 to 3.6)	4.8 (4.0 to 5.6)	3.5 (2.9 to 4.1)
Other or negative	60	4.9 (4.1 to 5.7)	4.4 (3.6 to 5.4)	4.7 (3.5 to 5.9)

Zwart S et al. *BMJ* 2003;326:1324-8

# Therapie der GAS-Tonsillopharyngitis

## ➤ Schutz vor Akutem Rheumatischem Fieber (ARF):

- einziges Antibiotikum mit präventivem Effekt  
= **Penicillin G i.m.** <sup>1</sup>
- zum Zeitpunkt der Studie war die Prävalenz des ARF **100x** höher als heute <sup>1</sup>
- **NNT** um 1 Fall eines **ARF** heutzutage zu verhindern <sup>2</sup>:
  - Afrika: **300 - 400 : 1**
  - W-Europa: **> 7.000 : 1**

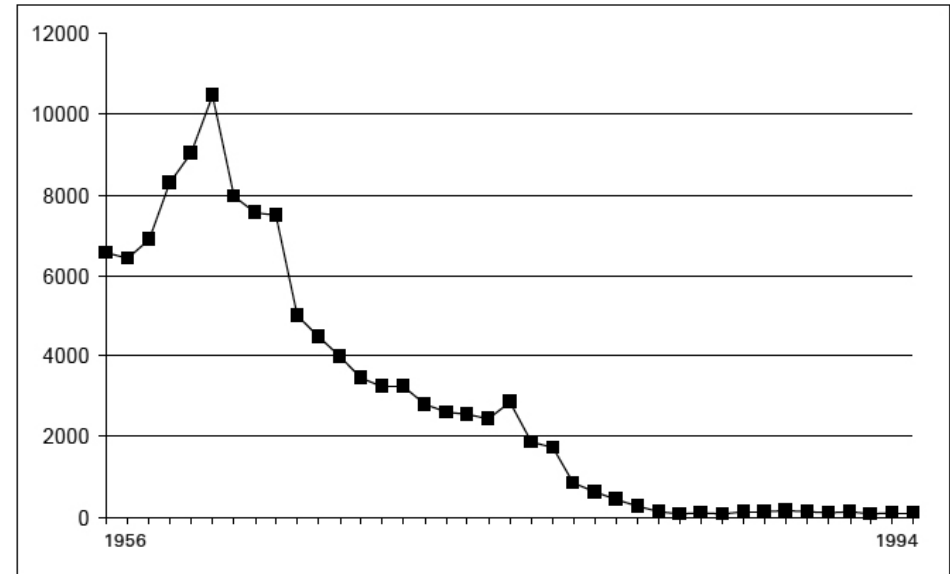


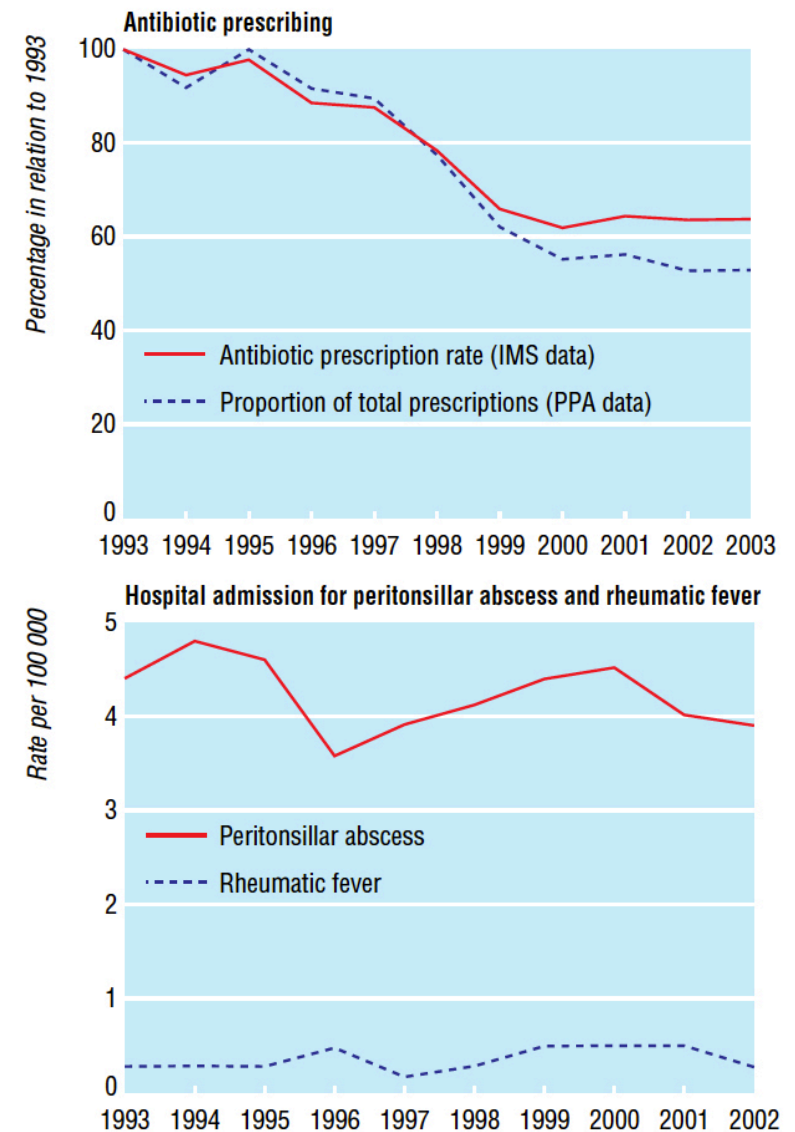
Abbildung 2: Gemeldete Fälle von ARF in den USA 1956 - 1994

<sup>1</sup> Wannamaker LW et al. *Am J Med* 1951;10:673-95  
<sup>2</sup> Carapetis JR et al., *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94

# Therapie der GAS-Tonsillopharyngitis

## ➤ Schutz vor Komplikationen:

- Rückgang der Antibiotikatherapie in UK seit 1993
- keine Zunahme der Fallzahlen an
  - Peritonsillar-Abszesse
  - Akutem Rheumatischen Fieber



# Antibiotika-Therapie der GAS-Tonsillopharyngitis

---

## Standardtherapie:

- **Penicillin V** 100.000 E/kg/d in 3 ED p.o. für **7 Tage**
- **Benzathin-Penicillin** 50.000 E/kg/d in 2 ED p.o. für **7 Tage**

## Alternative:

- Cephalosporine 1. Generation z.B. Cefadroxil für **5 Tage**
- Erythromycin bei Penicillin-Allergie
- **keine** Tetrazykline oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol

# Akute Otitis media

---

## ➤ Bedeutung

- **häufigste Indikation** für Antibiotikatherapie im Kindesalter <sup>1</sup>
- trotz Rückgang der **Inzidenz** (u.a. Effekte der PCV-Impfung) <sup>2</sup>
- immer noch **Todesfälle** in unterentwickelten Ländern (**50.000**/Jahr *weltweit* nach WHO-Schätzung) <sup>2</sup>
- dauerhafte **Hörminderung** in **65 – 330 Mio.** Kindern pro Jahr *weltweit* <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grijalva CG et al, *JAMA* 2009;302:758-66

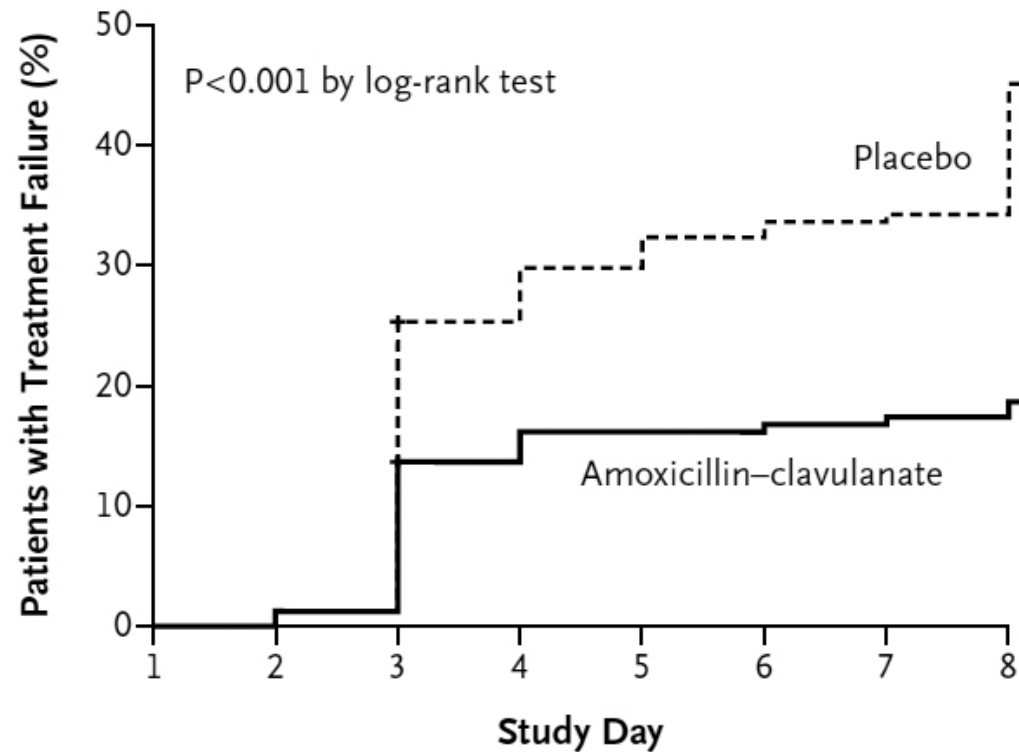
<sup>2</sup> Vergison A et al., *Lancet Infect Dis* 2010;10:195-203



# Akute Otitis media

## ➤ Effekt der Antibiotikatherapie

A Time to Treatment Failure



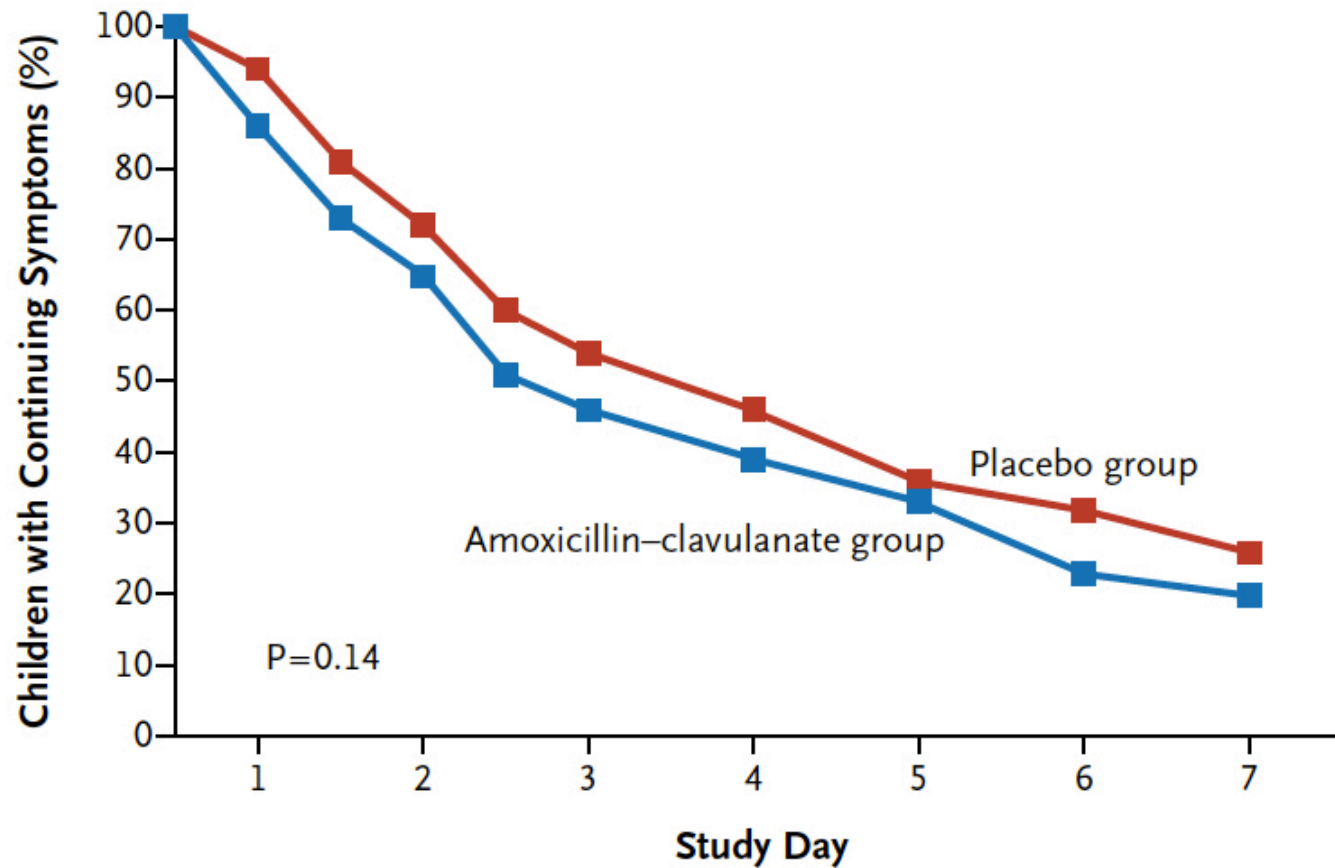
**No. at Risk**

Amoxicillin-clavulanate	161	159	138	134	134	133	132	130
Placebo	158	156	117	110	106	104	103	86

# Akute Otitis media

## ➤ Effekt der Antibiotikatherapie

A First Recording of AOM-SOS Score of 0 or 1



# Antibiotikatherapie bei Akuter Otitis media

---

## ➤ Problem

- **Wirkung** der Antibiotikatherapie überschätzt
- häufige (ca. **50%**) **Spontanheilung**
- exakte **Diagnosestellung** voraussetzen (AOM vs. OME)
- richtige **Zielgruppe** finden
- **Therapieziel** definieren und bewerten
- **Nebenwirkungen** der Antibiotikatherapie bedenken  
(z.B. gastrointestinal, Allergien, Antibiotikaresistenz)

# Klinische Diagnose der akuten Otitis media

---

## 1. akuter Beginn

- Ohrenschmerzen
- evtl. Fieber, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit

## 2. Symptome und Zeichen einer **Inflammation** des *Mittelohres*

- Ohrenschmerzen
- **Rötung** des Trommelfells

## 3. Nachweis eines **Mittelohrergusses**

- **Vorwölbung** des Trommelfells
- verringerte Trommelfellbeweglichkeit
- Luftblasen oder Flüssigkeitsspiegel hinter dem Trommelfell

# Antibiotikatherapie bei Akuter Otitis media

## ➤ Indikation

- (1) **Sicherheit** der Diagnose; (2) **Schweregrad** der Erkrankung;  
 (3) **Lebensalter**; (4) Ein- vs. Beidseitigkeit

Alter	Sichere Diagnose	Fragliche Diagnose
< 6 Monate	Antibiotikum	Antibiotikum
6 – 23 Monate	Antibiotikum	- Antibiotikum bei <b>schwerer</b> AOM - Beobachten bei <b>leichter</b> AOM
> 24 Monate	- Antibiotikum bei <b>schwerer</b> AOM - Beobachten bei <b>leichter</b> AOM	Beobachten für <b>48-72h</b>

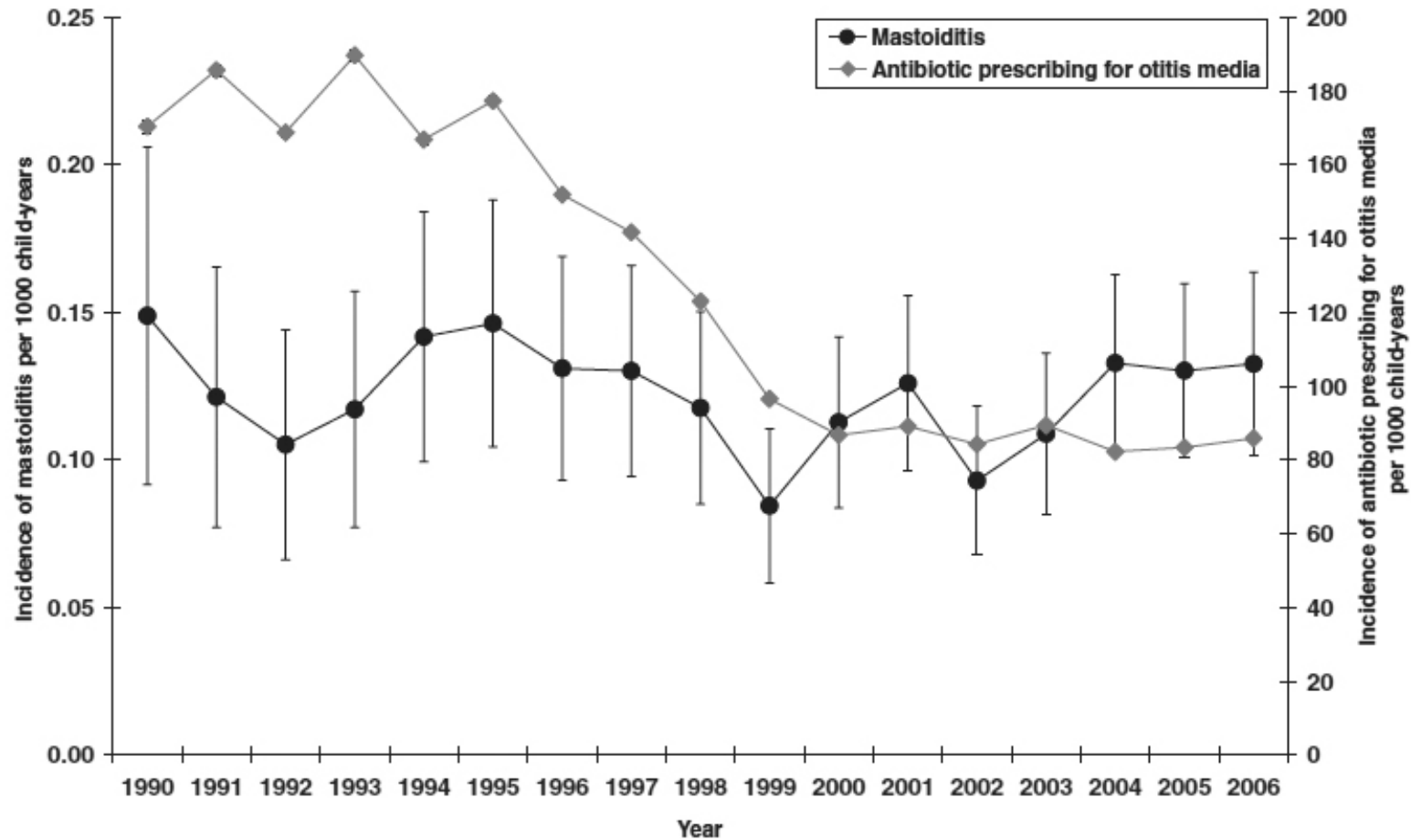
# Komplikationen der akuten Otitis media

---

- Persistenz **Mittelohrerguss** (OME) → Hörminderung
- **chronische Otitis media** → Hörminderung
  
- **Meningitis,  
Hirnabszess,  
Fazialisparese**
  
- **Mastoiditis** (1 - 4 : 10.000)
  - oft chirurgische Vorgehen nötig
  - Hörschädigung bis **25%**
  - intrakranielle Komplikation bis **15%**

# Reduzierter Antibiotikaeinsatz bei AOM

➤ stabile Mastoiditis-Inzidenz → **NNT ≈ 5.000 – 10.000**



# Antibiotikatherapie bei Akuter Otitis media

## ➤ Auswahl

Antibiotikum der 1. Wahl	Reserve-Antibiotika (auch bei Versagen Antibiotika 1. Wahl)
<b>Amoxicillin</b> 50 mg/kg/d in 2-3 ED p.o.	<b>Amoxicillin/Clavulansäure</b> 50 – (80 – 90) mg/kg/d in 2-3 ED p.o.
	<b>Cefuroxim</b> 30 mg/kg/d in 2 ED p.o.
	<b>Loracarbef</b> 15 – 30 mg/kg/d in 2 ED p.o.
	<b>Cefpodoxim</b> 10 mg/kg/d in 2 ED p.o.
	<b>Ceftriaxon</b> 50 mg/kg/d in ED i.v. evtl. + <b>Clindamycin</b> (30-40 mg/kg/d in 3 ED)

DGPI Handbuch 2013





# Akute Rhinosinusitis

---

## ➤ Bedeutung

- **6-8%** aller oberen Atemwegsinfekte mit Rhinosinusitis
- genaue Inzidenz nicht bekannt
- **20 Mio. Antibiotika-Verschreibungen** pro Jahr in den *USA* (5. häufigste Indikation)
- **\$1,8 Mio. Kosten** pro Jahr in den *USA*
- 2 wichtigsten **Risikofaktoren**:
  - viraler oberer Atemwegsinfekt
  - Allergie
- **Spontanheilung** in **80%**

# Akute bakterielle (Rhino-)Sinusitis

---

## ➤ Klinische Kriterien

### 1. persistierende Symptome

- nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Husten **≥ 10 Tage** Dauer ohne Besserungstendenz

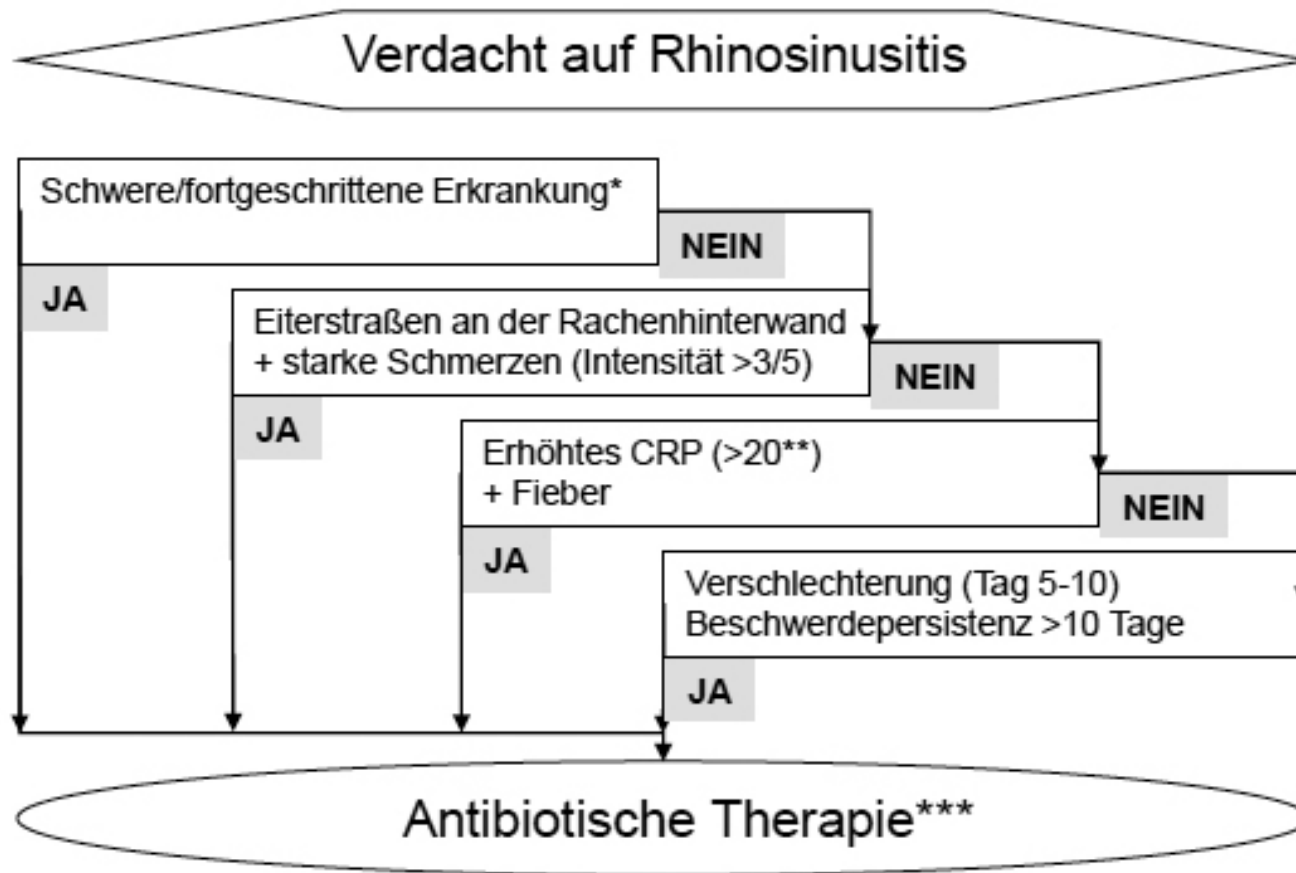
### 2. schwere Symptome

- Fieber **≥ 38,5°C** für **3-4 Tage**
- purulente Rhinorrhoe für **3-4 Tage**

### 3. komplizierende Symptome

- erneute Beschwerden nach initialer Besserung
- erneutes Fieber, zunehmende Rhinorrhoe, Husten

# Vorgehen bei Rhinosinusitis



\* bei schwerer/fortgeschrittener Erkrankung HNO-fachärztliche Mitbehandlung.

\*\* Normalwert: <5 mg/L

\*\*\* Amoxicillin (oral) für 5 (-7) Tage ist die Therapie der Wahl, bei schwerer/fortgeschrittener Erkrankung sollte eine initiale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden.

# Antibiotic Stewardship (Programm = ASP)

---

1. Antibiotische Therapie nur nach **korrekter Indikationsstellung**
  - geeignete **bakterielle Kulturen** abnehmen
  - **Virusdiagnostik** mit klinischer Konsequenz
2. Abwägen **Nutzen vs. Risiken** einer Antibiotikatherapie
3. Einsatz einer **Leitlinien-gerechten** Antibiotikatherapie
  - **Einsparung** von **Breitspektrum- / Reserve-Antibiotika** wie Cephalosporinen, Quinolone, Carbapeneme, Glykopeptide
  - **Deeskalation** bei Erregernachweis
  - möglichst **rascher Wechsel** von i.v. auf p.o. Therapie
  - möglichst **kurze Therapiedauer**