

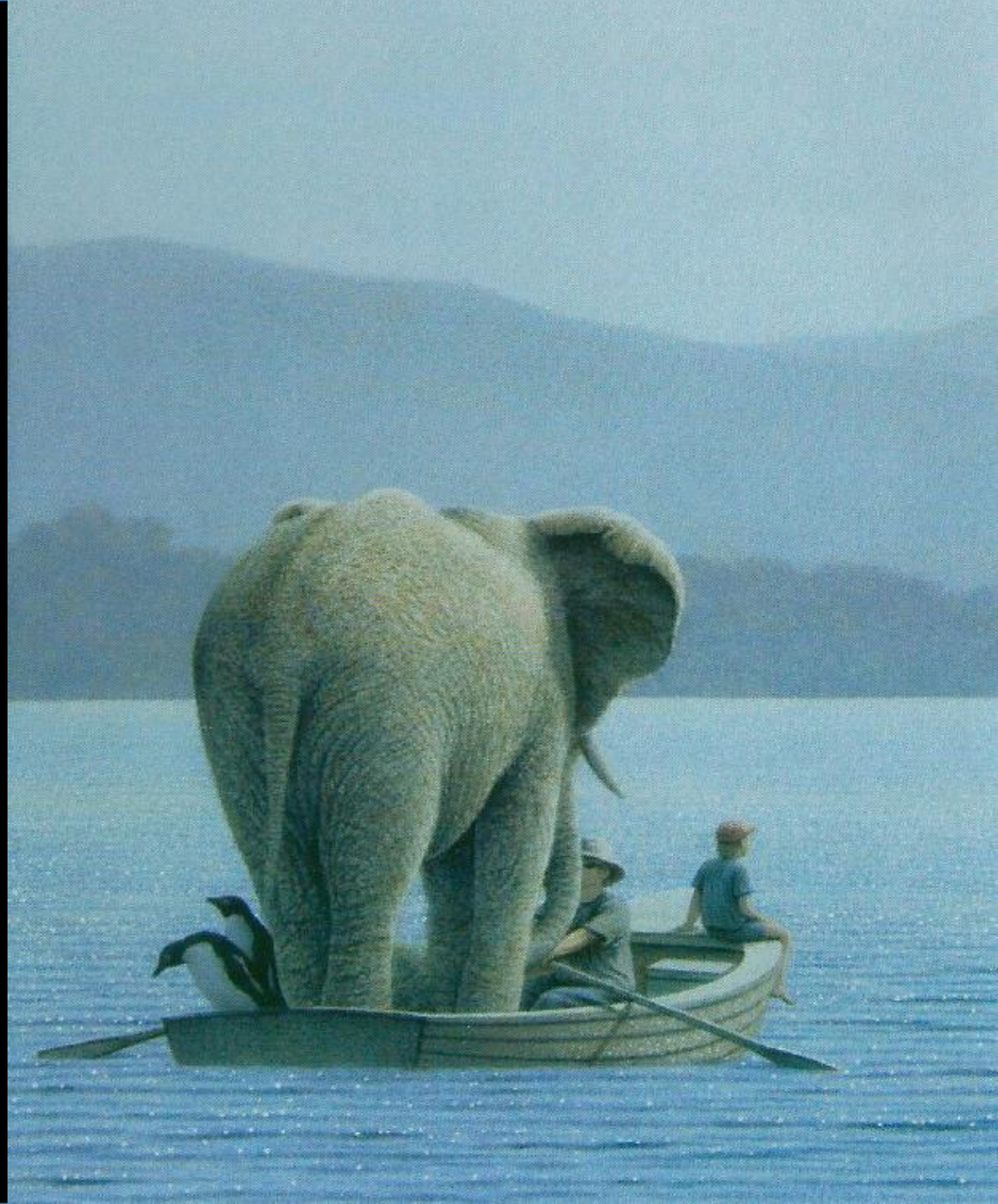
# Neue Antiinfektiva und der Alltag in der Pädiatrie

Neue Entwicklungen in der Infektionsmedizin  
14. Symposium Infektionsmedizin in Tübingen  
04. und 05. März 2016

Dr. med. H. Renk



*Kinderklinik*  
Tübingen



# Neue Antiinfektiva und der Alltag in der Pädiatrie



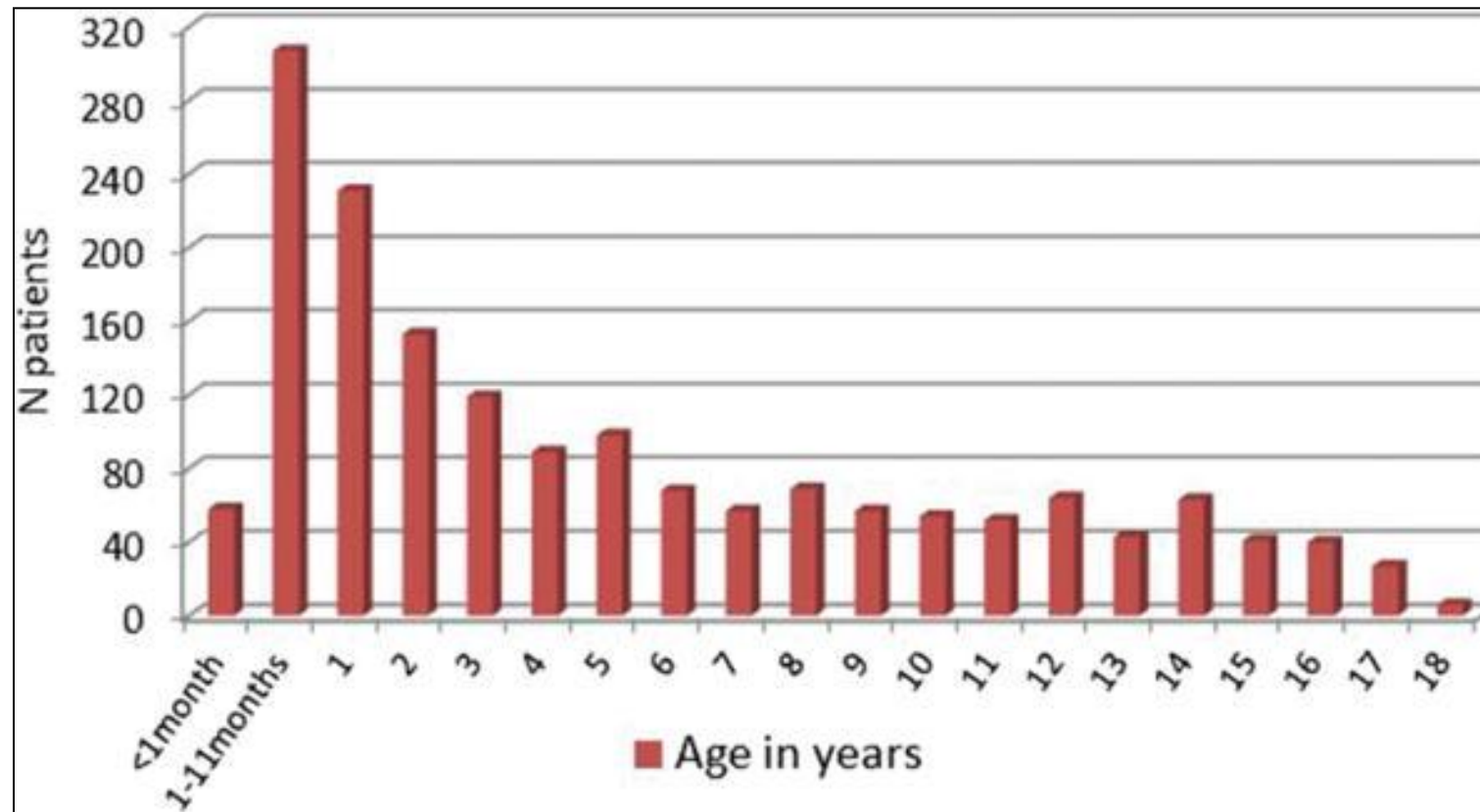
## 1.) Antiinfektiva im pädiatrischen Alltag

- Herausforderungen im ambulanten und stationären Setting

## 2.) Neue Antiinfektiva in der Pädiatrie

- Welche Substanzen, wann und wo ?

Anzahl stationär behandelter Kinder, die mindestens 1 Antibiotikum erhielten, Auflistung nach Alter.

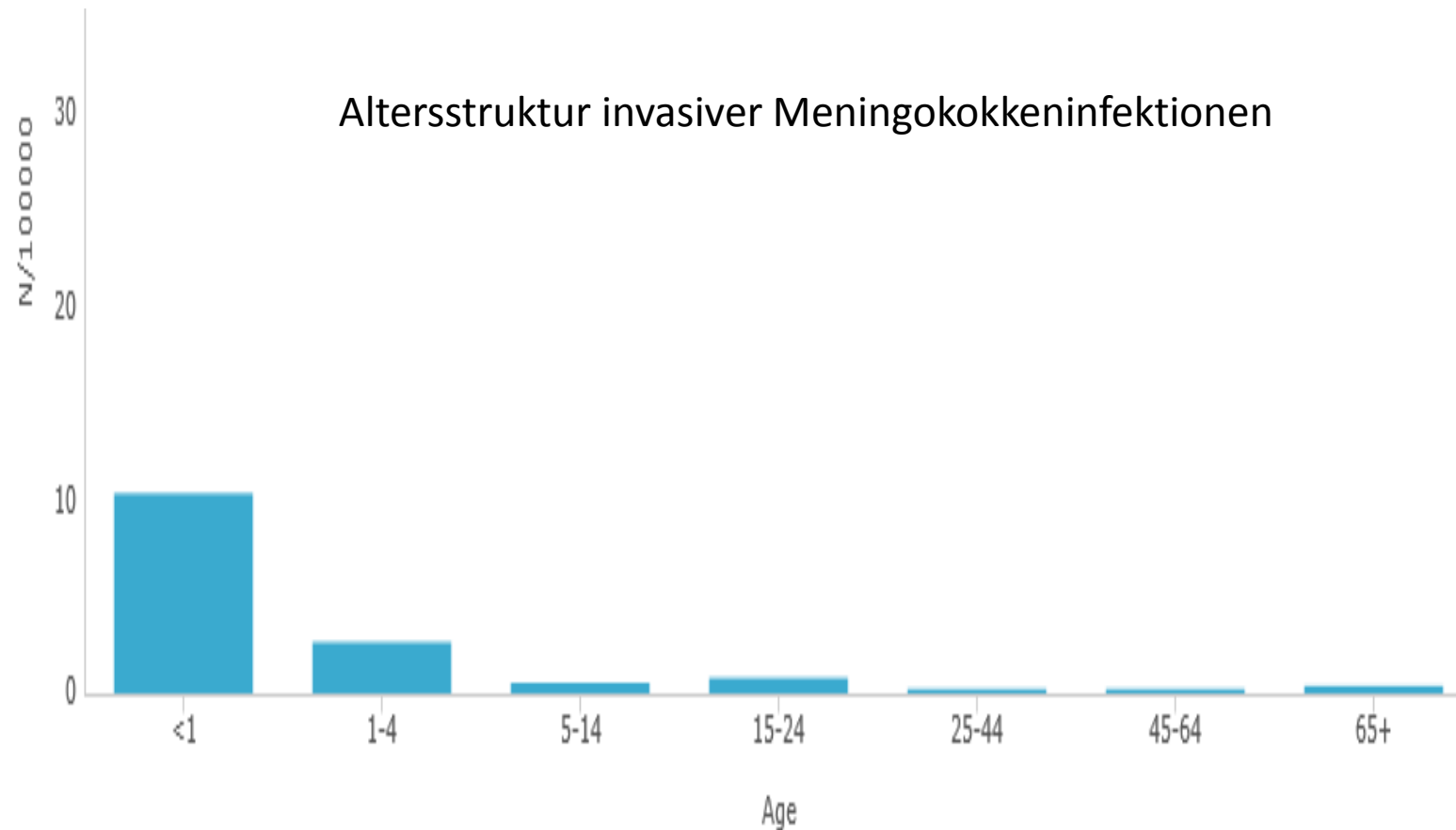


*The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Project: A Neonatal and Pediatric Antimicrobial Web-based Point Prevalence Survey in 73 Hospitals Worldwide. Versporten, Ann; MPH, MEHS; Sharland, Mike; Bielicki, Julia; MD, MPH; Drapier, Nico; Vankerckhoven, Vanessa; Goossens, Herman; MD, PhD, *Pediatric Infectious Disease Journal.* 32(6):e242-e253, June 2013.*

## Prinzipien der antibiotischen Therapie im Kindesalter:

- Klinische Symptome – Fokus der Infektion ?
- Immunstatus – Barrierefunktion der Haut intakt ?
- Umfeld (familiär, Kindergarten, Schule, Migrationshintergrund) ?
- Alter des Kindes – wahrscheinlicher Erreger ?

# Herausforderung 1: Auswahl des Antibiotikums



Gemeldete Fälle, gesamt in Europa 2014, *Quelle: ECDC, Surveillance Atlas of infectious diseases*

→ Empirische Therapie nach wahrscheinlichstem Erreger

# Herausforderung 2: Dosierung + Off label use



Kind =  $\frac{1}{2}$  Erwachsener ?



Säugling =  $\frac{1}{2}$  Kind ?

- Kinder häufig in klinischen Studien nicht vertreten, Erwachsenenendosis wird extrapoliert  
→ unterschiedlicher Metabolismus bei Kindern und Erwachsenen
- Höhere Toxizität, 3-fach höheres Nebenwirkungsrisiko
- Ambulante Pädiatrie: 20% off-label Antibiotika  
Neonaten und pädiatrische Intensivpatienten: 90% off-label Antibiotika
- Erster Schritt: EU „Paediatric Regulation“ 2007 zur Förderung pädiatrischer Medikamentenstudien



# Herausforderung 3: Die Eltern – das Kind



„Wait and watch“ versus „Sicherheitsbedürfnis“

„Ich habe gehört, Antibiotika sind schädlich für Babies“



Compliance

Korrekte Verabreichung

# Herausforderung 3: Die Eltern – das Kind

---

Prospektive Studie in Arztpraxen (USA):

70% der adverse drug events waren auf Verabreichungsfehler zurückzuführen

1/5 vermeidbar

---

90 Kinder, Otitis media, randomisiert:

Gruppe 1: Medikament und mündliche Instruktion	→ 37% korrekte Dosis
Gruppe 2: Medikament und Spritze und Demonstration	→ 83% korrekte Dosis
Gruppe 3: Medikament und Spritze mit Markierung und Demonstration	→ 100% korrekte Dosis

*Kaushal R et al. : Adverse drug events in pediatric outpatients. Ambulatory Pediatrics 2007;7:383–389*

*McMahon SR, et al.: Parents can dose liquid medication accurately. Pediatrics Vol 100 No 3, September 1997.*

# Herausforderung 4: Absetzen einer Antibiose

**Table 1 Characteristics of antimicrobial prescribing practices and knowledge scores**

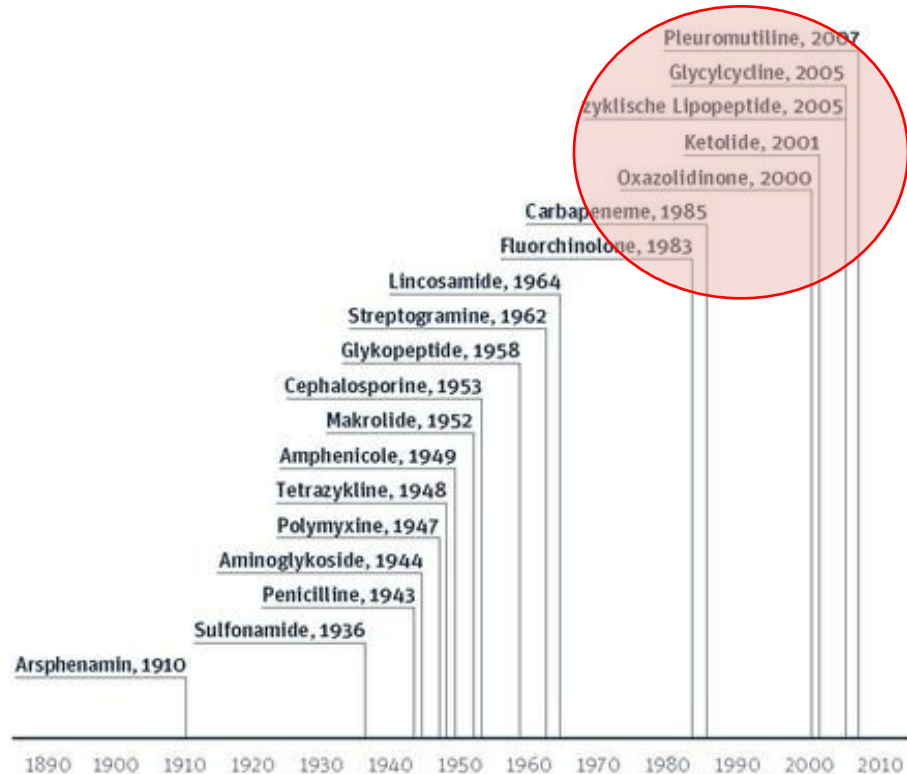
	Staff physician n = 46 (%)	Resident physician n = 31 (%)
<b>Antimicrobial stewardship parameter most difficult to achieve<sup>‡</sup></b>		
Decreasing the length of antimicrobial therapy	9 (20.9)	6 (19.4)
Discontinuing antimicrobials if there is no documented infection	21 (48.8)	9 (29.0)
Early conversion from intravenous to oral therapy	5 (11.6)	5 (16.1)
Narrow spectrum antibiotics versus broad spectrum antibiotics	8 (18.6)	11 (35.5)
<b>Overall Percent correct on antimicrobial resistance knowledge scores (mean ± sd)*</b>	57.5 ± 16.6	43.8 ± 12.6
<b>Percent correct on clinical vignettes questions (mean ± sd)*</b>	46.3 ± 21.3	43.9 ± 13.2

*Bowes J et al.: Antimicrobial stewardship in pediatrics: focusing on the challenges clinicians face  
BMC Pediatrics 2014, 14:212 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/212>*



# Neue Antiinfektiva: Einsatz in der Pädiatrie

## Einführung neuer Antibiotika-Klassen weltweit



Die Jahreszahlen geben an, wann das erste Medikament der genannten Klasse in Deutschland oder andernorts eingeführt wurde. Nicht berücksichtigt sind Medikamente gegen Tuberkulose.

Quelle: vfa, 2014

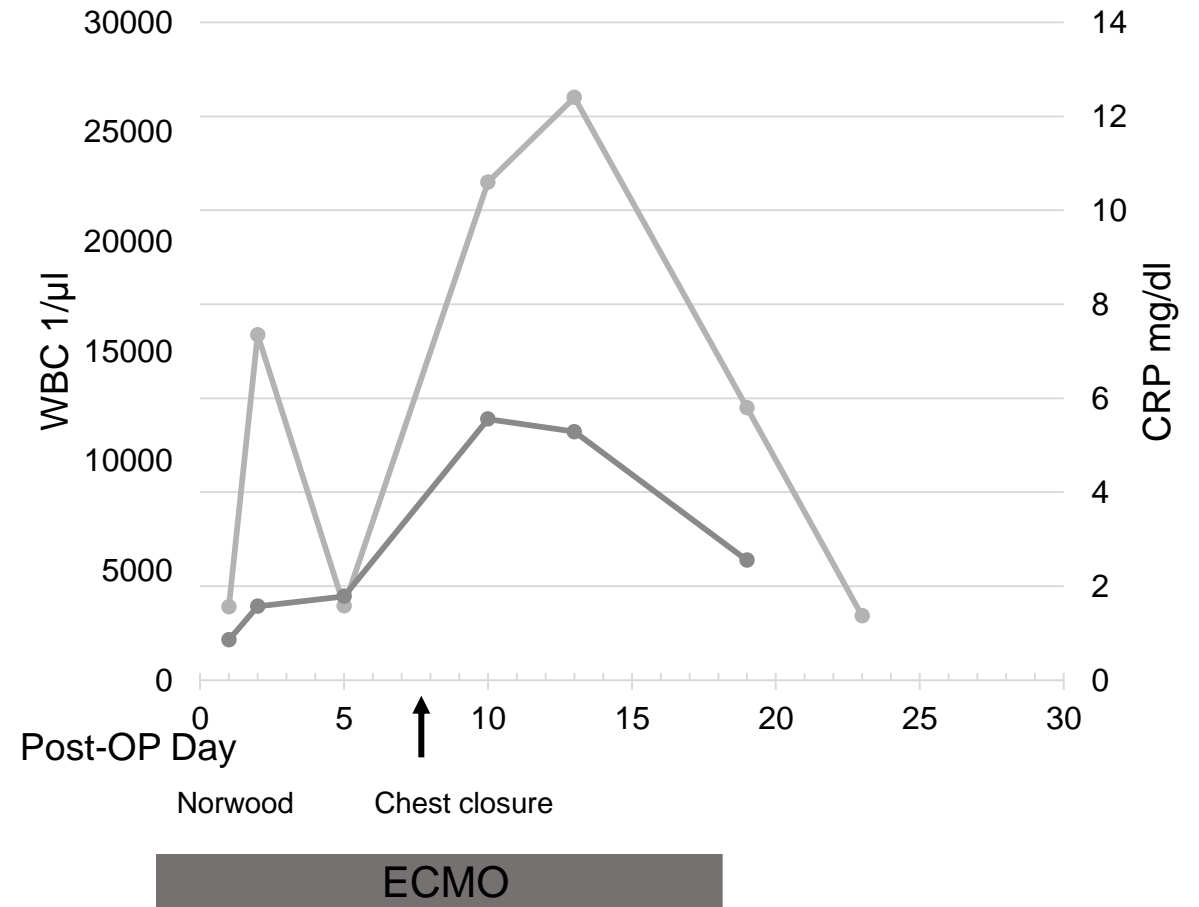
Einsatz neuer Antiinfektiva 2015, Kinderklinik Tübingen:

Linezolid (ZYVOXID®)

Tigecyclin (Tygacil®)

# Neue Antiinfektiva: Fallbeispiel 1

2 Wochen altes reifes Neugeborenes mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom, Norwood-OP, postoperativ ECMO bei low-cardiac output.



Intraoperativer Abstrich: *Enterococcus faecium* :  
Vancomycin 40mg/kg TID und Gentamicin 3mg/kg OD

# Neue Antiinfektiva: Fallbeispiel 1

Anstieg der Entzündungsmarker nach Thoraxverschluß, weiter positiver Wundabstrich

CT: Flüssigkeitsansammlung im oberen Mediastinum

Resistogramm – <i>Enterococcus faecium</i>	
Ampicillin	R
Tigecyclin	S
Ciprofloxacin	R
Vancomycin	S
Gentamicin (high-level)	S
Imipenem	R

**Tigecycline + Vancomycin 60mg/kg TID + Fluconazole**

# Neue Antiinfektiva: Fallbeispiel 2

1 jährige Patientin aus der Ukraine, Kiew: Anlage eines Peritonealdialysekathe bei terminaler Niereninsuffizienz unklarer Genese

Stationäre Aufnahme auf die Kinderintensivstation Tübingen bei dialysepflichtiger akuter Niereninsuffizienz.

Abstriche: Anal und Rachen: *Klebsiella pneumoniae* 4- MRGN

→ Keine Nierentransplantation mit 4-MRGN möglich, Eradikationsversuch mit Colistin erfolglos bisher

→ Tigecyclin noch wirksam

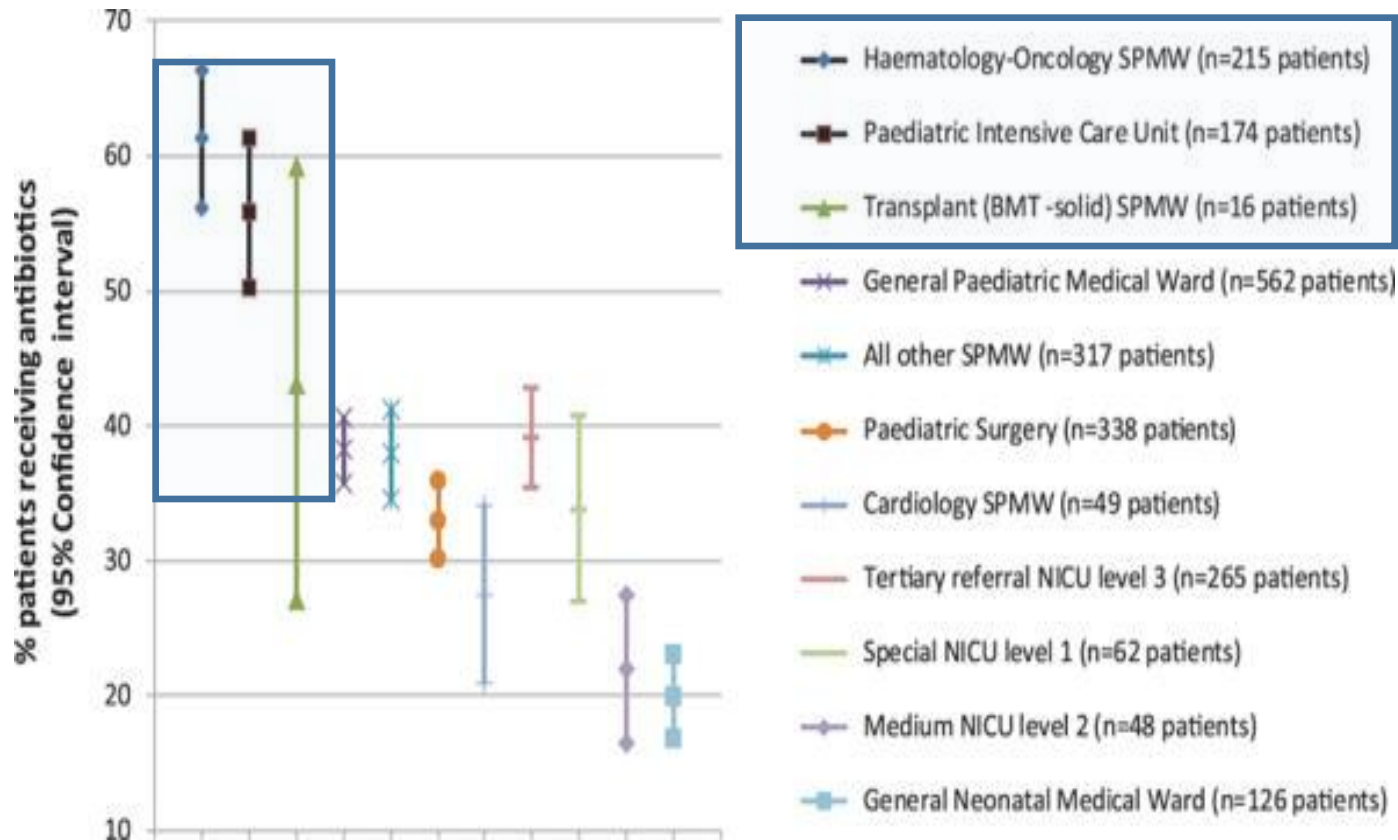
Gentamicin	R
Tobramycin	R
Ampicillin/Sulbactam	R
Piperacillin	R
Piperacillin/Tazobactam	R
Cefuroxim	R
Cefpodoxim	R
Cefotaxim	R
Ceftazidim	R
Tigecyclin	S
Cotrimoxazol	R
Levofloxacin	R
Ciprofloxacin	R
Meropenem	R
Fosfomycin §	R
Aztreonam	R
Colistin §	S
Amikacin	R
Ertapenem	R
ESBL	NB
Amp-C	NB

#### Molekulare Untersuchung:

M.-Betaktamase Typ VIM	N
M.-Betaktamase Typ IMP	N
Carbapenemase Typ OXA-48	N
Carbapenemase Typ KPC	P
M.-Betaktamase Typ NDM	N



# Neue Antiinfektiva: Einsatz in der Pädiatrie



- Spezialbereiche mit komplexen Krankheitsbildern, hohem Risiko für nosokomiale Infektionen (Inzidenz 7-15% auf PICU) und Infektionen durch resistente Erreger
- Einsatz neuer Antiinfektiva meist off-label und auf Grundlage weniger Daten und geringer Erfahrung in der Pädiatrie

Prozentsatz der mit einem Antibiotikum behandelten Patienten / Station. (N = 2172 Kinder mit mindestens 1 Antibiotikum behandelt, N = 50 europäische und 23 nicht europäische Krankenhäuser). SPMW =specialist pediatric medical ward ; BMT-solid, Bone Marrow Transplantation, Solid Organ Transplantation.

## **Pädiatrie – Ambulant**

- Kein Stellenwert neuer Antiinfektiva in der ambulanten Pädiatrie
- Herausforderungen:  
Diagnostische (Un)sicherheit überwinden: keine Antibiose für virale Infektionen  
Dosierung, Compliance und Verabreichung

## **Pädiatrie – Stationär**

- Einsatz neuer Antiinfektiva: off-label und bisher ohne ausreichende pädiatrische Studiengrundlage
- Einsatz in Spezialbereichen
- Herausforderung: Zeitgerechte Anpassung und Absetzen antibiotischer Therapien
- Implementierung eines Antibiotic Stewardship Programms in der Pädiatrie wünschenswert



# Weitere Referenzen

**Bilder Folie 3:** <https://www.google.com/#tbm=isch&q=Kinderintensivstation+t%C>

[http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.scharlach-info.de%2Fwp-content%2Fuploads%2Fscharlach\\_husten.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.scharlach-info.de%2F&h=424&w=283&tbnid=Dn6CjVS-EFrJFM%3A&docid=U33pdLS3JTkqhM&ei=EEXYVviKAoK96AS18Y-4Cg&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=13391&page=3&start=97&ndsp=52&ved=0ahUKEwj40r-e2KTLAhWCHpoKHbX4A6c4ZBCtAwhtMCM3%BCbingen&imgsrc=EzAxrThNS4tQWM%3A](http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.scharlach-info.de%2Fwp-content%2Fuploads%2Fscharlach_husten.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.scharlach-info.de%2F&h=424&w=283&tbnid=Dn6CjVS-EFrJFM%3A&docid=U33pdLS3JTkqhM&ei=EEXYVviKAoK96AS18Y-4Cg&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=13391&page=3&start=97&ndsp=52&ved=0ahUKEwj40r-e2KTLAhWCHpoKHbX4A6c4ZBCtAwhtMCM3%BCbingen&imgsrc=EzAxrThNS4tQWM%3A)

**Folie 7:** <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36&Indicator=106952&GeoResolution=2&TimeResolution=Year&StartTime=1999&EndTime=2014&CurrentTime=2014&Distribution=106967&DistributionRepresentation=B&TimeSeries=106952&TimeSeriesRepresentation=T&FixDataset=1&FixHealthTopic=0>

**Folie 8:** *Dosing of oral penicillins in children: is big child=half an adult, small child=half a big child, baby=half a small child still the best we can do? BMJ 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7803> (Published 15 December 2011) Cite this as: BMJ 2011;343:d7803*

**Folie 9:** [http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fimg.welt.de%2Fimg%2Fgesundheit%2Fcrop133207525%2F983660484-ci3x2s-w300-ai2x3l%2FGirl-montage.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.welt.de%2Fgesundheit%2Farticle133207528%2FDarum-sind-Antibiotika-oft-die-falsche-Medizin.html&h=200&w=300&tbnid=WPdo3uqgBMzfRM%3A&docid=9\\_-sN9BFnxYVvM&ei=g2TUVvS-M8Sk6ASs1KrIDA&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=2308&page=6&start=179&ndsp=37&ved=0ahUKEwi0jPPVpZ3LAhVEEpoKHSyqCsk4ZBCtAwikAjBg](http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fimg.welt.de%2Fimg%2Fgesundheit%2Fcrop133207525%2F983660484-ci3x2s-w300-ai2x3l%2FGirl-montage.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.welt.de%2Fgesundheit%2Farticle133207528%2FDarum-sind-Antibiotika-oft-die-falsche-Medizin.html&h=200&w=300&tbnid=WPdo3uqgBMzfRM%3A&docid=9_-sN9BFnxYVvM&ei=g2TUVvS-M8Sk6ASs1KrIDA&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=2308&page=6&start=179&ndsp=37&ved=0ahUKEwi0jPPVpZ3LAhVEEpoKHSyqCsk4ZBCtAwikAjBg)

**Folie 20:** <http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2F3.bp.blogspot.com%2Fd9VmW8a2pmo%2FUEGHGXvHsjl%2FAAAAAAAAF%2FOHO66cRI8ko%2Fs400%2FM%252525C3%252525A4dchen%252Bund%252BElefant.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fpippib.aerenbande.blogspot.com%2F2012%2F09%2Fimmer-wieder-samstags-33.html&h=400&w=289&tbnid=Xyhycz0gr06-NM%3A&docid=nNsjXE8X8AwBnM&ei=rqrYVsf3A6WR6ATWzLPIAg&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=903&page=1&start=0&ndsp=45&ved=0ahUKEwjHhvqSuaXLAhWICJoKHVbmDCKQrQMIUZAS>

Sarah S. Long, MD, Larry K. Pickering, MD and Charles G. Prober, MD : Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th Edition  
Expert Consult - Online and Print., Chapter 289 Principles of Antiinfective Therapy.