

Diplomarbeit

Bakterielle Infektionen im Kindes- und Jugendalter

Ursachen, Diagnostik und klinischer Krankheitsverlauf
mit Evaluierung aktueller Studien und therapeutischer Möglichkeiten.

eingereicht von

Andreas Pototschnig

Geb. Datum: 27.11.1982

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Graz, im September 2013

(Andreas Pototschnig)

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im September 2013

(Andreas Pototschnig)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer, **Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl** herzlich bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat dieses Thema zu bearbeiten und mir während dieser Zeit unkompliziert und verlässlich zur Seite gestanden hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern **Franz** und **Johanna**, welche mich von Beginn an über die gesamte Zeit des Studiums in allen Lebenslagen mit ganzer Kraft unterstützt und an mich geglaubt haben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Schwester **Ulrike**, die mir immer mit Tipps und Tricks sowie Ratschlägen aller Art geduldig (manchmal auch zu späterer Stunde) zur Seite gestanden hat.

Ein dankbares Andenken sei an dieser Stelle auch meinem Großvater **Josef** (†) gewidmet, der mich nachhaltig in vielen Gesprächen für die Wahl eines Medizinstudiums begeistert und inspiriert hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei allen Freunden und Kollegen bedanken, die mir die Zeit des Studiums in Graz unvergesslich gemacht haben.

Vielen lieben Dank Euch allen!

VORWORT

Die Idee eine Diplomarbeit über die Aktualität bakterieller Infektionen im Kindes- und Jugendalter zu verfassen entstand während meiner Allgemeinmedizin-Famulatur im Rahmen des sechsten Studienjahres in der Praxis bei Herrn Dr. Dieter Schmidt.

Die Behandlung und Therapie bakterieller Infektionen wird in Hinblick auf gegenwärtige (voranschreitende) Resistenzbildungen diverser Erreger eine immer wichtigere Rolle spielen und sollte daher mit großer Sorgfalt, sehr gezielt und mit der Abwägung einer tatsächlichen Notwendigkeit erfolgen.

Die Ausgangssituation in der Bewertung von relevanten und aktiv richtig getätigten therapeutischen Maßnahmen hält sich seit Jahren trotz einschlägiger Richtlinien und sehr guten vorgesehenen Guidelines in Grenzen. Antibakterielle Antiinfektiva werden nach wie vor sehr oft falsch oder zur vermeintlichen Eindämmung diverser Infektionen eingesetzt und verfehlen letztendlich ihren Zweck.

Hinweis: In dieser Diplomarbeit wurde aus Gründen der leichten Lesbarkeit auf die geschlechtsgerechte Form verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Bakterielle Infektionen im Kindes- und Jugendalter sind allgegenwärtig. Sie können je nach verursachendem Erreger, Schweregrad sowie klinischem Verlauf und letztlich passender therapeutischer Maßnahmen rasch beseitigt werden - oder aber sehr schwerwiegend und leider auch letal verlaufen. Infektionen bakterieller Genese treten bei Kindern und Jugendlichen in verschiedenen Ausprägungen und Variationen auf und werden oft empirisch diagnostiziert und therapiert (leider auch häufig falsch und ohne erkennbare Wirkung). Nicht selten werden einfach Therapieschemata von Erwachsenen adaptiert und lediglich die Dosierung angepasst, wobei eine zielgerichtete Therapie mit adäquater Dosierung und entsprechender Applikationsdauer immer sehr entscheidend für den Therapieerfolg ist. Einheitliche Diagnoseverfahren und Therapien werden nicht überall in sinnvollem Ausmaß angewandt, was sich bei einigen »kleinen« Patienten recht problematisch auswirken kann. Die Bildung von AB-Resistenzen sowie eine eventuelle Beeinträchtigung des Immunsystems stehen im Raum.

Material und Methoden: In dieser Diplomarbeit wird mit genauer und zielgerichteter Literaturrecherche versucht, die aktuelle Situation bakterieller Infektionen im Kindes- und Jugendalter und deren bestmögliche antibakterielle Bekämpfung darzustellen.

Im ersten Teil der Arbeit wird zunächst Hintergrundwissen vermittelt sowie eine Übersicht über derzeit aktuelle antibiotische Therapieoptionen geschaffen.

Im Mittelteil der Arbeit werden die im Kindes- und Jugendalter relevanten bakteriellen Infektionen je nach betroffenen Körperregionen aufgegliedert. Dabei werden auch angewandte therapeutische Maßnahmen analysiert und näher beleuchtet. Zusätzlich konnten auch noch einige aktuelle Richtlinien und Informationen aus Guidelines berücksichtigt werden und in diesen Teil der Arbeit mit einfließen.

Im letzten Teil der Arbeit werden schließlich ausgewählte Studien und Reviews vorgestellt, die mit ihren Ergebnissen unterschiedliche Sichtweisen in der Therapie bakterieller Infektionen darstellen. Herausgearbeitete relevante Aspekte werden jeweils im Anschluss kritisch analysiert und bewertet.

Ergebnisse: Aus den erfassten therapeutischen Möglichkeiten der jeweiligen Erkrankungen konnten bei einigen (im Vergleich mit aktuellen Guidelines, neuen Erfahrungsberichten und verschiedenen Richtlinien) Unterschiede gefunden und herausgearbeitet werden.

Die im letzten Kapitel vorgestellten und untersuchten Studien und Reviews machen deutlich, warum es recht schwierig ist, Therapien bei bakteriellen Infektionen einheitlicher zu gestalten und Medikamente somit auch bewusst präziser einzusetzen.

Zudem weisen aktuelle Studien auf interessante Assoziationen zwischen dem Einsatz von Antibiotika im frühen Kindesalter und der späteren Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) hin.

Bei einigen bakteriellen Infektionen im Kindesalter sind nach wie vor die mangelnde Berechenbarkeit und das oftmalige Fehlen von markanten prädiktiven Kriterien schuld am suboptimalen Therapieansatz und dem eventuell ausbleibenden gewünschten Behandlungserfolg. Die Individualität bakterieller Infektionen stellt im Krankheitsverlauf sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt eine Herausforderung dar.

Conclusio: Der Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen sollte ganz konkret nur bei bakteriellen Infektionen bzw. bei bakteriell bedingten Komplikationen anderer Erkrankungen erfolgen, was aus behandelnder Sicht eine Gratwanderung sein kann. Eine sorgfältig durchgeführte klinische Untersuchung mit entsprechender Anwendung diagnostischer Möglichkeiten ist für den individuellen Verlauf, das Outcome für den Patienten und die Wahl passender Medikamente von großer Bedeutung. Die Gefahr möglicher Resistenzbildungen kann mit deren zielgerichtetem Einsatz minimiert werden.

Schlagwörter: Bakterielle Infektionen, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Antibiotika, Verabreichung von Antibiotika bei Kindern, Antibiotikaresistenz, Resistenzbildung bei Bakterien

ABSTRACT

Background: Bacterial infections in childhood and adolescence are ubiquitous. Depending on the causative bacterial organism, the severity, the clinical course, and last but not least a suitable treatment, bacterial infections can quickly be eliminated or might continue with serious consequences and even cause death. Infections of bacterial genesis in children and adolescents occur with different characteristics and variations. They will often be diagnosed and treated empirically (in many cases wrong and without any perceivable effect). Treatment-schemas of adults sometimes get adapted and simply the dosage is adjusted. The decision of a target-oriented therapy with appropriate dosing and a suitable application-period is very important for treatment success. Unified diagnostic methods and therapies do not exist, which can have a problematic impact on »little« patients. The emphasis is on the creation of antibiotic resistance as well as the possible damage to the immune system.

Materials and Methods: This diploma thesis is trying, with exact and specific literature research, to describe the current situation of bacterial infections and their best possible antibacterial treatment in childhood and adolescence.

The first part of the thesis imparts background knowledge and gives a summary of the current antibiotic therapeutic options.

The middle part of the thesis structures relevant bacterial infections in childhood and adolescence depending on body areas affected. Applied therapeutic measures get analyzed and examined more closely. Additionally, some updated guidelines and information has been considered and integrated in this part of the thesis.

The last part of the thesis introduces some selected clinical trials and reviews which represent different results and different points of view concerning the treatment of bacterial infections. Afterwards, relevant aspects get critically analyzed and rated.

Results: Differences between some therapeutic possibilities of respective diseases (in comparison with substantiated actual guidelines, new field reports and different references) have been detected and processed.

The clinical trials and reviews introduced in the last part of the thesis present why it is difficult to create standard treatments consciously apply medicines more precisely.

Furthermore, some current clinical trials show interesting associations between childhood exposure to antibiotics and the risk of developing inflammatory bowel disease (IBD) later.

With some bacterial infections in childhood their unpredictability and the frequent absence of distinctive criteria are responsible for the suboptimal therapeutic approach and the missing treatment success. The individuality of bacterial infections represents a challenge for the patient as well as the attending physician during the course of the disease.

Conclusion: Antibiotics in childhood and adolescence should only be applied against bacterial infections or bacterial-associated complications of other diseases, which could be a »tightrope walk« from a medical point of view. A carefully conducted clinical research with appropriate applied diagnostic options is very important for the individual course, the outcome for the patient and the convenient selection of drugs. The hazard of possible resistances could be minimized with specific application of these selected antibiotic drugs.

Keywords: bacterial infections, infections in childhood and adolescence, antibiotics, antibiotic application in children, antibiotic resistance, bacterial resistance

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
VORWORT	IV
ZUSAMMENFASSUNG	V
ABSTRACT	VII
INHALTSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XIII
TABELLENVERZEICHNIS	XIV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XVI
GLOSSAR	XVII
1 EINLEITUNG	1
2 MATERIAL UND METHODEN.....	2
3 HINTERGRUND.....	3
3.1 Allgemeines und Wissenswertes über Bakterien	4
3.1.1 Aufbau und Morphologie von Bakterien	4
3.1.2 Physiologische und pathophysiologische Aspekte von Bakterien.....	6
3.1.3 Grundlagen der bakteriellen Genetik	7
3.1.4 Grundlagen und Wirkmechanismen in der Antibiotikatherapie.....	8
3.2 Ursachen und Entstehung von bakteriellen Infektionen	11
3.2.1 Bakterien als Krankheitserreger	11
3.2.2 Ätiopathogenese von bakteriellen Infektionen	11
3.3 Epidemiologische Aspekte bakterieller Infektionen	12
3.4 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter	19
3.4.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern.....	20
3.4.2 Dosierung bei Kindern	21
3.5 Klinische Zeichen und Früherkennung bakterieller Infektionen	22
3.6 Diagnostik von bakteriellen Infektionen	22
3.6.1 Indikationen.....	23
3.6.2 Ursachenfindung am Patienten	23
3.6.3 Labordiagnostik bei bakteriellen Infektionen	24
3.6.4 Makroskopische und mikroskopische Diagnostik - Histologie	25
3.6.5 Bildgebende Diagnostik	25

3.6.6	Mikrobiologische Diagnostik.....	25
3.7	Auswahl und therapeutische Eigenschaften von Antibiotika	27
3.7.1	β-Lactam-Antibiotika	29
3.7.1.1	Penicilline.....	29
3.7.1.2	β-Lactamase-Inhibitoren	34
3.7.1.3	Kombinationen.....	34
3.7.1.4	Cephalosporine	36
3.7.1.5	Carbapeneme.....	38
3.7.1.6	Monobactame.....	39
3.7.2	Gyrasehemmer - Chinolone (Fluorochinolone)	40
3.7.3	Tetracycline	41
3.7.4	Makrolide (Azalide,Ketolide)	41
3.7.5	Aminoglykoside	43
3.7.6	Antimikrobielle Folat-Antagonisten.....	44
3.7.6.1	Sulfonamide.....	44
3.7.6.2	Diaminopyrimidine.....	45
3.7.6.3	Co-Trimoxazol	45
3.7.7	Glyko-, Lipo- und Polypeptid-Antibiotika	46
3.7.7.1	Glykopeptidantibiotika.....	46
3.7.7.2	Lipopeptidantibiotika	47
3.7.7.3	Polypeptidantibiotika	47
3.7.8	Chloramphenicol.....	48
3.7.9	Fusidinsäure.....	48
3.7.10	Lincosamide	48
3.7.11	Oxazolidinone	49
3.7.12	Nitroimidazole und Nitrofurane	49
3.7.13	Antimykobakterielle Mittel.....	50
3.8	Probiotika	54
3.9	Resistenzmechanismen.....	54
3.10	Präventive Maßnahmen und Alternativen	57
4	BAKTERIELLE INFEKTIONEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	59
4.1	Bakterielle Infektionen des ZNS	59
4.1.1	Bakterielle Meningitis	59
4.1.2	Bakterielle Enzephalitis.....	63
4.1.3	Lyme-Borreliose.....	64
4.1.4	Hirnabszess, subdurales Empyem und Epiduralabszess	66
4.2	Bakterielle Infektionen der Augen.	67
4.2.1	Orbitainfektionen	67
4.2.2	Lidinfektionen	68
4.2.3	Erkrankungen der Tränenwege.....	69
4.2.4	Bindehautinfektionen	70
4.3	Bakterielle Infektionen des HNO-Bereichs	70
4.3.1	Rhinitis und Sinusitis.....	70
4.3.2	Tonsillitis/Pharyngitis.....	71
4.3.3	Scharlach.....	73
4.3.4	Angina tonsillaris	74

4.3.5	Otitis media und Otitis externa.....	75
4.3.6	Mastoiditis	79
4.3.7	Diphtherie	80
4.3.8	Epiglottitis	82
4.4	Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes	82
4.4.1	Bronchitis	82
4.4.2	Mukoviszidose	83
4.4.3	Bakterielle Pneumonien	84
4.4.4	Tuberkulose	89
4.4.5	Pertussis - Keuchhusten.....	93
4.5	Bakterielle Infektionen des Herzens	94
4.5.1	Rheumatisches Fieber.....	94
4.5.2	Endokarditis	96
4.5.3	Myokarditis	99
4.5.4	Perikarditis.....	100
4.6	Bakterielle Infektionen des Gastrointestinaltraktes	101
4.6.1	Gastritis.....	101
4.6.2	Infektiöse akute Gastroenteritis - Enterokolitis	102
4.6.3	Peritonitis und Peritonealabszesse	103
4.6.4	Clostridium-difficile-assoziierte Enterokolitis	104
4.6.5	Infektionen durch Enterobakterien	105
4.7	Bakterielle Infektionen des Urogenitaltraktes	111
4.7.1	Akute postinfektiöse Glomerulonephritis.....	111
4.7.2	Harnwegsinfektionen.....	112
4.7.2.1	Pyelonephritis	114
4.7.2.2	Zystourethritis / Zystitis	115
4.7.2.3	Asymptomatische Bakteriurie	116
4.8	Bakterielle Infektionen der Knochen und Gelenke	116
4.8.1	Osteomyelitis	116
4.8.2	Die kindliche Arthritis	118
4.9	Bakterielle Infektionen der Haut- und Weichteile	120
4.9.1	Primäre Infektionen der Haut	120
4.9.2	Folikulitis, Furunkel	123
4.9.3	Paronychie	125
4.9.4	Dermatitis exfoliativa neonatorum – Staphylogenes Lyell-Syndrom	125
4.10	Sonstige bakterielle Infektionen	127
4.10.1	Bissverletzungen	127
4.10.2	Tetanus (»Wundstarrkrampf«).....	128
4.10.3	Die Katzenkratzkrankheit (KKK)	129
4.10.4	Botulismus	130
4.11	Sepsis und toxisches Schocksyndrom (TSS)	131
4.11.1	Sepsis	131
4.11.2	Toxisches Schocksyndrom (TSS).....	133

5	ERGEBNISSE AKTUELLER STUDIEN UND REVIEWS	135
5.1	Systematischer Review (Coker T. R., et al.)	135
5.2	Retrospektive Kohortenstudie (Kronman Matthew P., et al.)	136
5.3	Randomisierte Studie (Le Saux Nicole, et al.)	137
5.4	Beobachtungsstudie (Van den Bruel Ann, et al.)	139
5.5	Randomisierte, kontrollierte Studie (Montini Giovanni, et al.)	140
5.6	Fall-Kontroll Studie (Virta Lauri, et al.)	141
6	DISKUSSION.....	143
6.1	Conclusio	145
	LITERATURVERZEICHNIS.....	XIII

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Wechselbeziehungen zwischen Patient, Erreger und Antibiotikum	3
Abbildung 2: Bakterienformen	5
Abbildung 3: Störung der Zellwandsynthese	9
Abbildung 4: Störung der Folsäurebiosynthese	9
Abbildung 5: Inzidenzen wichtiger invasiv-bakterieller Erreger in Österreich.....	15
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz für <i>Campylobacter</i> spp.....	17
Abbildung 7: Humane <i>Salmonella</i> Erstisolate von 1983-2011.....	18
Abbildung 8: Ambulanter Antibiotikaverbrauch in Europa	19
Abbildung 9: Orbitaphlegmone bei Kindern	68
Abbildung 10: Links: klassische »Himbeerzunge«, rechts: Petechien am weichen Gaumen	74
Abbildung 11: Subperiostalabszess bei Mastoiditis.....	80
Abbildung 12: Impetigo contagiosa	121
Abbildung 13: Dermatitis exfoliativa neonatorum - Staphylogenes Lyell-Syndrom.....	126

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Resistenzentwicklungen invasiver bakterieller Erreger (2011)	14
Tabelle 2: Resistenzentwicklungen nicht-invasiver bakterieller Erreger (2011).....	16
Tabelle 3: Wichtige Fragestellungen in der Anamnese	23
Tabelle 4: Beurteilungen im Antibiogramm.....	28
Tabelle 5: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen der Penicilline	30
Tabelle 6: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Penicillin G	30
Tabelle 7: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Penicillin V.....	31
Tabelle 8: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Isoxazolympenicillinen	32
Tabelle 9: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Aminopenicillinen	33
Tabelle 10: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Acylaminopenicilline.....	33
Tabelle 11: β -Lactamase-Inhibitoren.....	34
Tabelle 12: Mechanismus, Neben- u. Wechselwirkungen von Kombinationen	34
Tabelle 13: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Kombinationen	36
Tabelle 14: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Cephalosporinen	36
Tabelle 15: Wichtige Vertreter der Cephalosporine.....	38
Tabelle 16: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Carbapenemen	39
Tabelle 17: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Monobactamen.....	39
Tabelle 18: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Ciprofloxacin.....	40
Tabelle 19: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Tetracyclinen	41
Tabelle 20: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Makroliden	42
Tabelle 21: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Aminoglykosiden	44
Tabelle 22: Mechanismus, Neben- u. Wechselwirkungen von Sulfamethoxazol	44
Tabelle 23: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Co-Trimoxazol	45
Tabelle 24: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Glypeptid-AB	46
Tabelle 25: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Daptomycin	47
Tabelle 26: Indikationen von Bacitracin	47
Tabelle 27: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Daptomycin	48
Tabelle 28: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen der Fusidinsäure	48
Tabelle 29: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Clindamycin	49
Tabelle 30: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Linezolid	49
Tabelle 31: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von M. u. N.....	50
Tabelle 32: Antimykobakterielle Mittel	51
Tabelle 33: Häufige Erreger, deren Vorkommen, Erkrankungen und Antibiotika.....	53
Tabelle 34: Mechanismen der Antibiotikaresistenz	56
Tabelle 35: Formen der Prophylaxe.....	58
Tabelle 36: Korrelation Patientenalter - Erregerhäufigkeit bei Meningitis	60
Tabelle 37: Initiales Therapieschema der bakteriellen Meningitis	62
Tabelle 38: Notfallmaßnahmen und Therapie der bakteriellen Meningitis	63

Tabelle 39: Therapieschema bei der Lyme-Borreliose	65
Tabelle 40: Behandlung der Lyme-Borreliose.....	66
Tabelle 41: Bakterielle Erreger der Pneumonie bei Säuglingen und Kindern.....	85
Tabelle 42: Antibiotikatherapie der Pneumonie bei Kindern	88
Tabelle 43: Differentialdiagnose bakterielle vs. virale Pneumonie	89
Tabelle 44: Formen der Tuberkulose.....	91
Tabelle 45: Die antibiotische Therapie bei Endokarditis im Kindesalter	98
Tabelle 46: Infektionen durch Escherichia coli	109
Tabelle 47: Dosierungen zur Behandlung der Osteomyelitis	118
Tabelle 48: Dosierungen zur Behandlung der kindlichen Borrelienarthritis	119
Tabelle 49: Sepsis - Beziehungen zwischen Eintrittspforte und jeweiligem Erreger	131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhö	KKK	Katzenkratzkrankheit
AB	Antibiotika	l	Liter
Ak	Antikörper	LJ	Lebensjahr
AOM	Akute Otitis media	LPS	Lipopolysaccharid
AOME	Akute Otitis media mit Erguss	MBK	Minimale bakterizide Konzentration
ARF	Akutes rheumatisches Fieber	Mb.	Morbus
ASS	Acetylsalicylsäure	MCU	Miktionszystourethrographie
BB	Blutbild	M.	Metronidazol
BD	Blutdruck	mg	Milligramm
BGA	Blutgasanalyse	MHK	Minimale Hemmkonzentration
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	ml	Milliliter
CDC	Center for Disease Control	mRNA	messenger ribonucleic acid
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung	MRT	Magnetresonanztomographie
CEOM	Chronische eitrige Otitis media	MRSA	Methicilin-resistenter Staphylokokkus aureus
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	mmol	Millimol
COME	Chronische Otitis media mit Erguss	NaCl	Natrium-Chlorid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	N.	Nitrofurantoin
CRP	C-reaktives Protein	NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
CT	Computertomographie	OME	Otitis media mit Erguss
C.	Campylobacter	p.o.	peroral
d	day	pH	potentia hydrogenii
DNA	Desoxyribonucleic acid	PCR	Polymerase chain reaction
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	PZA	Pyrazinamid
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid	RMP	Rifampicin
EEG	Elektroenzephalographie	RNA	Ribonucleic acid
EK	Erythrozytenkonzentrat	S	Svedberg-Einheit
EKG	Elektrokardiogramm	sog.	sogenannt
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	spec.	species
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption	ssp.	subspecies
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase	SSSS	Staphylococcal Scalded Skin Syndrom
et al.	et alii (m), et aliae (f)	spp.	species pluralis
etc.	et cetera	S.	Salmonella
EMB	Ethambutol	TNF	Tumor necrosis factor
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	TSS	Toxisches Schocksyndrom
evtl.	eventuell	TSST-1	Toxic shock syndrome Toxin 1
h	hour	TTE	Transthorakale Echokardiographie
H.	Haemophilus	u.	und
H.p.	Helicobacter pylori	u.v.a.	und vor allem
HNO	Hals-Nasen-Ohren	v.a.	vor allem
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom	Vd.	Verdacht
HWI	Harnwegsinfektion	vs.	versus
HZV	Herzzeitvolumen	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
IE	Internationale Einheit	VUR	Vesikoureteraler Reflux
IL	Interleukin	WHO	World Health Organisation
INH	Isoniazid	z.B.	zum Beispiel
i.m.	intramuskulär	ZNS	Zentrales Nervensystem
i.v.	intravenös	z.T.	zum Teil
kg	Kilogramm	µg	Mikromol
KG	Körpergewicht	µmol	Mikrogramm
KH	Krankenhaus	%	Prozent

GLOSSAR

AB-Abusus	Antibiotika-Missbrauch
Antibiogramm	Labortest zur Bestimmung der Sensibilität von Erregern gegenüber Antibiotika. Es ist das Ergebnis einer AB-Resistenzbestimmung.
Apoptose	Programmierter Zelltod
Bakteriostase	Eigenschaft eines Antibiotikums, das Wachstum bzw. die Vermehrung von Erregern reversibel zu hemmen.
B-Symptomatik	Symptomtrias aus: Unklarem Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust
Brudzinski-Zeichen	Neurologische Untersuchung: Ventralflexion des Kopfes im Nacken; zieht der Patient die Knie an, ist das Brudzinski-Zeichen positiv. Es weist aufs Vorliegen einer Meningitis hin.
Compliance	Mitarbeit bzw. Kooperation des Patienten bei einer medizinischen Behandlung
DNA-Polymerase	Enzymkomplex, der bei der DNA-Replikation während der S-Phase des Zellzyklus eine wichtige Rolle spielt.
DNA-Replikation	Produktion einer DNA-Kopie.
Douglas-Raum	Stellt eine taschenförmige Einsenkung des Peritoneum zwischen dem Rektum und dem Uterus dar. Tiefster Punkt der Bauchhöhle im weiblichen Körper.
Eukaryonten	Lebewesen, die einen Zellkern besitzen.
Exophthalmus	Der Bulbus des Auges tritt aus der Augenhöhle hervor. Die Lidspalte ist erweitert.
foudroyant	Ein stark beschleunigter Verlauf einer Erkrankung wird so bezeichnet.
Glucuronidasen	Enzyme, die β -Glucuronide spalten.
Gyrase	Enzym, das zuständig für die Verkleidung und Trennung bakterieller DNA-Stränge ist.
Homöostase	Physiologisches Streben nach Einhaltung eines lebenserhaltenden Gleichgewichts im Organismus.
hämato-gen	Wenn etwas über den Blutweg entsteht, bzw. sich ausbreitet.
Komplementsystem	Teil des unspezifischen humoralen Immunsystems, dass die Beseitigung zellulärer Antigene wie Bakterien unterstützt.
Lavage	Spülung (Peritoneallavage beispielsweise)
Leukozyten	Träger der Abwehrfunktionen gegen eingedrungene Mikroorganismen bzw. Fremdkörper.
Leukozytose	Erhöhung der Anzahl der Leukozyten im Blut (Gegenteil wäre die Leukopenie)
Lysotypie	Ist die Eigenschaft bestimmter Bakterienstämme, durch Bakteriophagen lysiert zu werden.
Makrohämaturie	Die mit bloßem Auge erkennbare Ausscheidung von Blut im Urin (rötlich-braun verfärbter Urin).
Mureinschicht	Zellwand aus Peptidoglykanen
Peptid-Synthetase	Auch Peptidyltransferase genannt; Ist das ribosomale Enzym der Proteinbiosynthese.
Permeabilität	Ist die Durchlässigkeit einer organischen oder anorganischen Struktur.
perioperativ	Zeitliches Umfeld während einer Operation
Phytotherapeutikum	Heilmittel (Arznei) auf pflanzlicher Basis.
Pleozytose	Das Auftreten einer erhöhten Zellzahl in einem bestimmten Medium (z.B. im Liquor).
Prokaryonten	Verfügen im Gegensatz zu den Eukaryonten über keinen Zellkern.
prototroph	Lebewesen, welche alle ihre benötigten Wachstumsfaktoren selbst herstellen können.
Purinnukleotide	Chemischer Grundbaustein für die DNA und RNA
Resistogramm	Siehe Antibiogramm.
RNA-Polymerase	Enzym, das bei der Genexpression in der Transkriptionsphase eine wichtige Rolle spielt.
suprapubisch	Anatomische Lagebezeichnung für die Stelle oberhalb des Schambeins.
Transpeptidase	Ist ein bakterieneigenes Enzym, das für die Festigkeit und Quervernetzung der Zellwand zuständig ist.
Überempfindlichkeitsreaktion	Allergie
Zytokine	Regulatorische Peptide (Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, etc.), die bei der Steuerung der Immunantwort dienen.

1 Einleitung

Das Erkennen sowie der anschließende richtige Umgang in der Therapie und Behandlung von bakteriellen Infektionen im Kindes- und Jugendalter sind Voraussetzungen für eine weitgehend unproblematische Heilung und Rekonvaleszenz junger Patienten.

Ausgangssituation und Problemstellung

Diese Diplomarbeit beleuchtet Hintergrundwissen, den Status quo sowie das mögliche zukünftige Geschehen rund um bakterielle Infektionen im Kindes- und Jugendalter sowie deren bestmöglichen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Des Weiteren werden auch gesicherte evaluierte Studien mit einbezogen und analytisch in die Diplomarbeit eingebunden.

Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es Ursachen, Diagnostik, typische Krankheitsverläufe (mit Folgen und Auswirkungen) klassischer bakterieller Infektionen im Kindes- und Jugendalter sowie anschließende therapeutische Möglichkeiten in einer Literaturrecherche festzuhalten und näher zu beleuchten. Das Erfassen und Vergleichen aktueller therapeutischer Optionen bildet den theoretischen Kern der Arbeit.

2 Material und Methoden

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Situation bakterieller Infektionen im Kindes- und Jugendalter zu geben, sowie einen aktuellen Stand über deren bestmögliche antibakterielle Bekämpfung mit dazugehörigen Vor- und auch Nachteilen zu skizzieren. Neben der Darstellung von wichtigem Hintergrundwissen wurde versucht auf relevante bakterielle Infektionen und deren sinnvolle Behandlung einzugehen. In der Arbeit werden neue Erkenntnisse in der Anwendung, dem Einsatz und der Applikation von AB aus gesicherten evaluierten Studien sowie aktuellen Guidelines und Leitlinien herausgearbeitet und analysiert. Die Ergebnisse werden mit bestehenden Optionen verglichen und anschließend herausgearbeitet.

Bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche in aktueller medizinischer Fachliteratur, in Fachbüchern, in aktuellen wissenschaftlichen Berichten und Fachzeitschriften sowie auf einigen Datenbanken im Internet -allen voran Pubmed- auch mit Suche über MeSH-Terms durchgeführt.

Für das dargestellte Hintergrund- und Basiswissen in Kapitel 3 sowie für spezifischere Informationen einzelner Erkrankungen und therapeutischer Möglichkeiten in Kapitel 4 der Arbeit wurden neben aktuellen Publikationen, Studien und Reviews auch zur Thematik passende Fach- und Lehrbücher aus unterschiedlichsten medizinischen Fachbereichen verwendet. Weiters konnten in Kapitel 3 auch noch einige aktuelle Richtlinien und Informationen aus aktuellen Guidelines mit einfließen und auf diesem Weg therapeutische Ansätze bestmöglich herausgearbeitet werden. Im letzten Teil der Arbeit werden ausgewählte gesicherte Studien und Reviews präsentiert, die mit ihren Ergebnissen verschiedene Sichtweisen in der Therapie bakterieller Infektionen bei Kindern und Jugendlichen aufzeigen. Dabei wird auch analysiert, warum es trotz häufig durchgeführter Studien über bakteriell-bedingte Erkrankungen immer wieder so schwierig ist, einheitliche und angemessene Therapiemöglichkeiten festzuhalten und anschließend richtig einzusetzen.

Bei der Suche und Recherche nach passenden Studien und Publikationen wurde in Bezug auf die Aktualität darauf geachtet, lediglich Veröffentlichungen, die nach dem Jahr 2000 entstanden sind, zu verwenden.

3 Hintergrund

Im Körper des Menschen herrscht durch die Existenz einer physiologischen Bakterienflora ein Gleichgewicht zwischen der Immunabwehr und diverser Mikroorganismen. Um dieses Gleichgewicht zu kippen und somit eine Infektion auszulösen bedarf es einer erhöhten Toxigenität und Invasivität der Erreger. Insuffiziente Abwehrmechanismen können ebenso zu einer Infektion beitragen und dieses Gleichgewicht stören. Unsere Umwelt beinhaltet eine recht große Anzahl infektiöser, bakterieller Mikroorganismen die pathogen wirken und eine Infektion auslösen können. Zunächst müssen diverse Erreger aber erst einen Weg finden in den Körper zu gelangen um sich dort zu vermehren, was durch Schutzbarrieren verhindert wird. Bakterien können über die Haut, über den Respirationstrakt, über den Gastrointestinaltrakt, die Harnröhre oder über die Vagina in den menschlichen Organismus gelangen. Zilien, Härchenbewegungen sowie das Husten und Niesen bilden im Respirationstrakt eine weitere Barriere für Mikroorganismen. Die intakte Haut sowie die Schleimhäute bilden die erste Barriere von außen die das Eindringen von Keimen erschweren. Wird diese mechanische Barriere beispielsweise durch Traumata überwunden, stellt eine zweite Barriere, die Leukozyten, ein weiteres Hindernis für Keime dar. Unterschieden werden dabei die angeborene unspezifische und die erworbene spezifische Abwehr. Dringen Bakterien in den Körper ein, werden sie so schnell wie möglich von Phagozyten und Granulozyten vernichtet. Die antimikrobielle Therapie ist bei fehlender Immunabwehr allerdings nicht wirksam, sie unterstützt lediglich die Abwehrmechanismen des Körpers [3-4, 30].

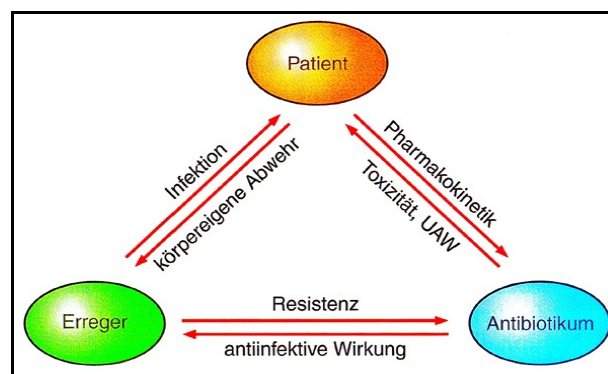


Abbildung 1: Wechselbeziehungen zwischen Patient, Erreger und Antibiotikum

Quelle: [25]

3.1 Allgemeines und Wissenswertes über Bakterien

3.1.1 Aufbau und Morphologie von Bakterien

Bakterien sind einzellige Mikroorganismen die den Prokaryonten angehören. Die DNA liegt (im Unterschied zu den Eukaryonten) frei im Zytoplasma und ist nicht innerhalb eines Zellkerns eingeschlossen. Bakterien enthalten im Zytoplasma unabhängig vom Nukleoid kleinere ringförmige DNA-Stränge, sog. »Plasmide«, auf welchen unterschiedlichste Eigenschaften kodiert sind. Weitere Bestandteile im Zytoplasma sind unter anderem Ribosomen, Strukturproteine, Enzyme, RNA, Granula mit Polymetaphosphaten, Lipide und Polysaccharide. Die Zytoplasmamembran wird aus einer Phospholipiddoppelschicht und darin eingelagerten Proteinen gebildet. Bakterien sind zur selbstständigen Vermehrung durch Zellteilung fähig und schützen sich zusätzlich zu einer Membran auch noch mit einer Zellwand. Der Raum zwischen Zytoplasmamembran und der Zellwand ist lediglich bei Gram-negativen Bakterien besonders ausgeprägt. In diesem Raum halten sich Enzyme wie auch Binde- und Transportproteine auf. Gram-positive Bakterien verfügen über eine einfache Zellwand aus Peptidoglykanen. An der Außenseite können sich Bakterien zusätzlich unterscheiden: Sie können eine Kapsel aufweisen die antiphagozytäre Beschaffenheiten besitzt, oder etwa Flagellen (Geißeln, Kinozilien) die den Bakterien Bewegungsmöglichkeit verleiht sowie Fimbrien (Pili) die adhäsive Eigenschaften besitzen. Weiters können sie sogenannte Fertilitätspili besitzen, über welche Erbmerkmale (DNA) übertragen werden. Da keine Mitochondrien vorhanden sind, laufen energieliefernde Prozesse in der Zellmembran ab [1-2, 5, 10, 23].

Die Einteilung der Bakterien erfolgt unter anderem nach Ihrer äußeren Form [1, 5, 9-10]:

- **Kokken:** Sind kugelförmige Bakterien, die in allen möglichen Varianten verkettet vorkommen können. Streptokokken sind passende Beispiele dafür.
- **Stäbchen:** Bilden die zweite große Gruppe unter den Bakterien. Sie sind zylinderförmig aufgebaut und können wie auch die Kokken verkettete Strukturen bilden. Escherichia coli - Bakterien sind ein typisches Beispiel.
- **Andere:** Die dritte Gruppe umfasst Bakterien die einen heterogeneren Aufbau (wendelförmige, gestielte, mit Anhängen versehene Gebilde mit unregelmäßig angeordneten Zellen) besitzen und somit nicht in die ersten beiden Unterteilungen passen. Als Beispiel etwa seien Spirochäten genannt.

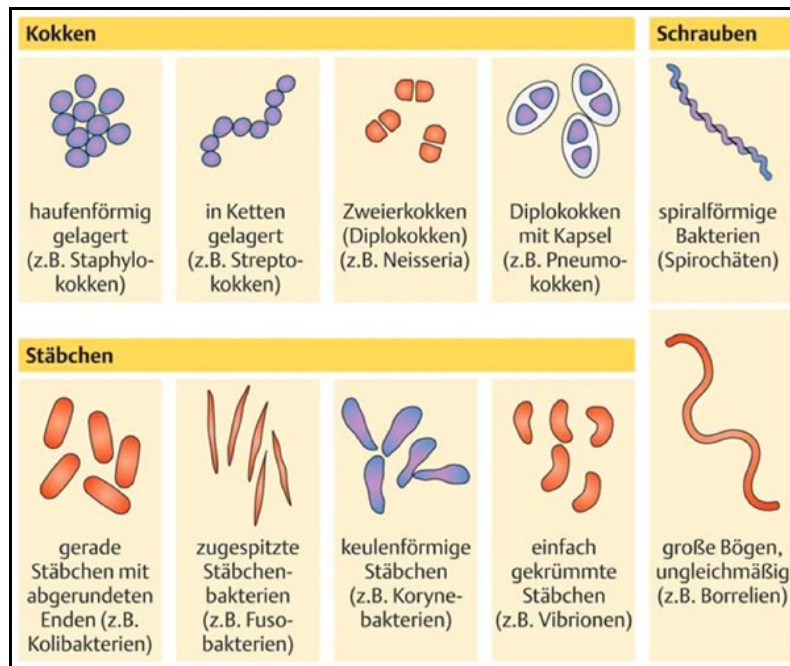


Abbildung 2: Bakterienformen

Quelle: [9]

Weitere Kriterien zur Einteilung [13]:

- Anfärbeverhalten (siehe Gram-Färbung)
- Wachstumsbedingungen bezogen auf optimale Temperatur und Umgebungsmilieu
- Verhalten und Aussehen auf Nährböden
- Biochemische Merkmale (z. B.: Abbau von Strukturen)
- Serotypie (Eigenschaften an der Oberfläche gegenüber Antikörpern)
- Resistotypie (Verhalten gegenüber AB)
- Sporenbildung (Bildung von resistenten Dauerformen)
- Lysoptypie

Die Gram-Färbung: Die Färbung von Bakterien ist das zweitwichtigste Kriterium der Einteilung. Die im Jahr 1884 nach dem Arzt Hans Christian Gram benannte Methode zielt auf die Möglichkeit des unterschiedlichen Anfärbens der Bakterien ab. Bakterien lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Zellwandstruktur rot (Bakterien mit dünnerer Mureinschicht) oder blau-violett (Bakterien mit dicker, mehrschichtiger Mureinschicht) anfärben. Dabei werden die am Objektträger fixierten Bakterien zunächst mit einem blauen und nach einer Waschphase mit einem roten Farbstoff eingefärbt. Anschließend lassen sich Bakterien unter dem Mikroskop je nach Farbe in Gram-negative (rot) oder Gram-positive (blau-violett) Bakterien einteilen. Die Unterscheidung beider Gruppen ist

wichtig, da neben unserem Immunsystem auch einige Medikamente aufgrund der jeweils verschiedenen Oberfläche der Bakterien anders wirken bzw. reagieren [1, 9-10, 23].

3.1.2 Physiologische und pathophysiologische Aspekte von Bakterien

Der Mensch beherbergt in seinem Körper eine natürliche Bakterienflora von mehreren hundert verschiedenen Arten. Die Ansiedelung auf der Haut und auf Schleimhäuten besteht aus etwa 10^{15} Bakterienzellen. Die physiologische Besiedlung mit Bakterien bei Neugeborenen erfolgt unmittelbar nach der Geburt. Die vorhandene Mehrzahl an apathogenen Keimen ist besonders wichtig, da sie potentiell pathogene Keime durch Nährstoffentzug, durch die Absenkung des pH-Wertes sowie durch die Produktion antimikrobieller Wirkstoffe verdrängen und in Schach halten können. Bakterien per se gewährleisten die Homöostase der Flora und die Suppression eingedrungener Fremdkörper. Mit der gezielten Auswahl einiger Nahrungsmittel kann ein probiotischer Effekt erzeugt werden mit dem die Darmflora so begünstigt werden kann, dass potentiell »gute« Darmbakterien gefördert werden. Viele Bakterien sind prototroph und können wichtige Stoffwechselaufgaben, die für die Aufrechterhaltung und Gestaltung der Zellstruktur notwendig sind, durch ihre enzymatische Ausrüstung durchführen. Somit sind sie nicht auf die Versorgung von kompletten Teilprodukten von außen angewiesen [9-10].

Die optimale Temperatur bei den meisten pathogenen Bakterien liegt bei 37°C. Dementsprechend besiedeln unterschiedliche Mikroorganismen mit einem Vermehrungsoptimum um 37°C den menschlichen Körper. Höhere Temperaturen beispielsweise bei Fieber wirken inhibitorisch auf die Vermehrung und dämpfen so das Wachstum einiger Erreger ein. Viele Bakterien bevorzugen im günstigsten Fall einen neutralen pH-Wert. Saure pH-Werte (< 4,5) wirken eliminierend auf pathogene Bakterien, was auch der Grund ist warum beispielsweise der Magen sehr keimarm ist und nur ganz besondere Keime wie etwa *Helicobacter pylori* überleben. Sinkt die Säuresekretion im Magen können oral aufgenommene Erreger weniger effektiv eliminiert werden und es kommt häufiger zu Magen-Darm-Infektionen. Das physiologisch saure Milieu der Scheide sowie der Säuremantel der Haut bilden Barrieren für pathogene Eindringlinge [6, 9-10].

Der menschliche Körper profitiert von den positiven Auswirkungen auf die Darmflora [9]:

- Vitamin K wird im Dickdarm von Anaerobiern hergestellt.
- Enterozyten können sich über bakterielle Metabolite ernähren.
- Die Entgiftung kanzerogener Stoffe erfolgt über Bakterien (wobei Bakterien andererseits auch dafür verantwortlich sein können, dass aus präkanzerogenen Stoffen toxische Derivate entstehen).
- Die von einigen Darmbakterien produzierten Glucuronidasen beeinflussen die Pharmakologie von Medikamenten.

3.1.3 Grundlagen der bakteriellen Genetik

Bakterien besitzen wie bereits erwähnt keinen Zellkern, sondern lediglich ein Nukleoid welches aus einem ringförmigen Chromosom besteht. Dadurch gibt es bei ihnen keine Trennung der DNA vom Translationssystem. Die DNA enthält etwa 10^6 Basenpaare. Da diese, im Gegensatz zu menschlichen Genen, bis auf ein paar Ausnahmen singulär auftreten, kann bei einem Ausfall der Schaden nicht ausgeglichen werden. Weiters besitzen einige Bakterien (wie bereits im Kapitel 3.1.1 angeführt) noch kleinere DNA-Fäden, sog. Plasmide. Es sind ringförmige, übertragbare, extrachromosomale DNA-Ketten die durch Konjugation auf andere Bakterien übertragen werden können. Plasmide tragen häufig Gene mit Informationen mit sich, die bei der Virulenz sowie bei Resistenzen gegen AB eine große Rolle spielen [1, 5, 9, 28].

Bakterien besitzen für die Transkription der Gene lediglich eine einzige DNA-Polymerase. Prozessierungsvorgänge sind viel einfacher als beim Menschen, daher ist die bakterielle mRNA sofort voll funktionstüchtig. Die Herstellung ribosomaler RNAs unterscheidet sich ebenso im Vergleich zu Eukaryonten. Bakterien verfügen über ein vergleichsweise kleines Genom und kommen bei der DNA-Replikation mit nur einem einzigen Replikationsursprung aus. Das gesamte Ribosom ist ein 70 S-Ribosom. Die zwei Untereinheiten besitzen Sedimentationskonstanten von 50 S und 30 S. In der AB-Therapie wird auf Möglichkeiten zur selektiven Hemmung dieser anderen Ribosomen zurückgegriffen [1, 9].

3.1.4 Grundlagen und Wirkmechanismen in der Antibiotikatherapie

AB sollen selektiv nur Bakterien bekämpfen, möglichst ohne den Wirtsorganismus zu beeinträchtigen oder zu schädigen.

Zunächst ist die Unterscheidung zwischen bakterizid wirkenden und bakteriostatisch wirkenden AB wichtig. Bakterizid wirkende AB schädigen und töten Bakterien irreversibel. Bei bakteriostatisch wirkenden AB wird das Wachstum und die weitere Vermehrung (reversibel) gehemmt, wobei aber die Keime nicht abgetötet werden. Die Bakteriostase hält so lange an, wie die Konzentration eines Wirkstoffes am Wirkort vorhanden ist [1, 9, 23, 28-29].

Weiters wird noch zwischen primär und sekundär bakterizid wirkenden AB unterschieden: Primär bakterizide AB wirken auch gegen ruhende, starre Erreger und sekundär bakterizide AB wirken nur bei proliferierenden Bakterienpopulationen [10].

Die Wirkmechanismen gliedern nach den jeweiligen Angriffsorten [1, 9-10, 23, 29-30]:

- ✓ **Schädigung der Zellmembran:** Die Zytoplasmamembran wird von einigen AB primär bakterizid geschädigt. Dabei wird der Aufbau der Phospholipid-Doppelschicht gestört. Vertreter sind beispielsweise AB der Gruppe der Polypeptide.
- ✓ **Störung der Zellwandsynthese:** Die Zellwandsynthese der Mureinschicht kann auf unterschiedlichen Stufen gehemmt werden (Abbildung 3). β -Lactam-Antibiotika inhibieren die Transpeptidase. Dadurch fehlt den Bakterien ihr stabilisierendes Gerüst. Die Zelle platzt schließlich auf und stirbt somit sekundär bakterizid. Vertreter dieser Gruppe sind β -Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme), Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) und Polypeptide (wie Bacitracin).

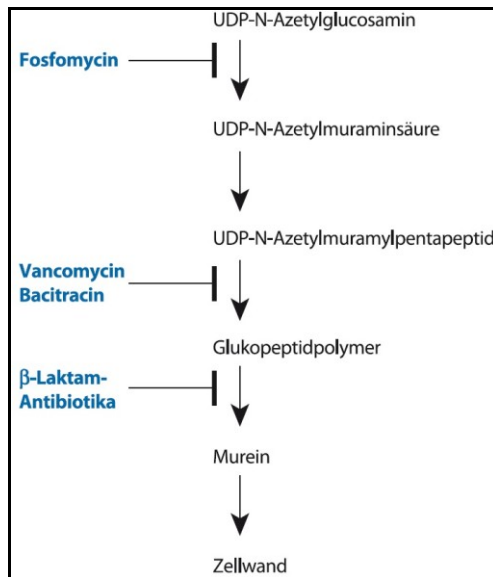


Abbildung 3: Störung der Zellwandsynthese
Quelle: [10]

- ✓ **Störung der Folsäure-Biosynthese:** Folsäure ist essentiell für die DNA-Synthese. Die Folsäuresynthese wird gehemmt und somit auch die Bereitstellung von Purinnukleotiden. Vertreter dieser bakteriostatisch wirkenden Gruppe sind Sulfonamide und Trimethoprim (Diaminopyrimidin-AB). Durch die Kombination beider erhält man eine beträchtliche Wirkungssteigerung, weil diese beiden Vertreter die Folsäuresynthese an unterschiedlichen Stellen (siehe Abbildung 4) hemmen.

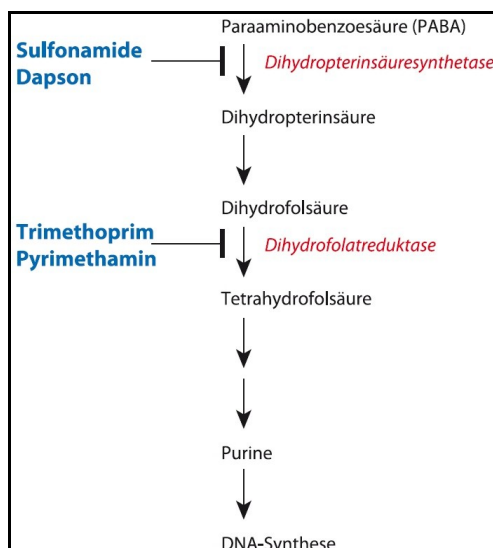


Abbildung 4: Störung der Folsäurebiosynthese
Quelle: [10]

- ✓ **Störung der Transkription (Nukleinsäuresynthese):** Die bakterielle Transkription, also die DNA-abhängige RNA-Polymerase wird von Nitroimidazolen (Metronidazol) oder etwa durch die antimykobakteriellen Medikamente Rifampicin und Rifabutin bakterizid gehemmt.
- ✓ **Störung der DNA-Replikation:** Die bakterielle Topoisomerase II, auch Gyrase genannt, wird irreversibel bakterizid von Gyrasehemmern, den sogenannten Chinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) blockiert.
- ✓ **Störung der Proteinbiosynthese (Translation):** Die Störungen finden direkt am bakteriellen Ribosom statt. Da die Angriffsmöglichkeiten vielfältig sind, wird zwischen der Hemmung der 30 S-Untereinheit und der Hemmung der 50 S-Untereinheit am bakteriellen Ribosom unterschieden:
 - Bei der Hemmung der 30 S-Untereinheit wirken die Gruppe der Tetracycline und die Gruppe der Aminoglykoside.
 - **Tetracycline** sind Breitbandantibiotika die bakteriostatisch auf viele Bakteriengruppen wirken, indem sie die Anlagerung von Aminoacyl-tRNA an die mRNA der 30 S-Untereinheit verhindern und dadurch die Translation stoppen.
 - **Aminoglykoside** gelangen über ein Transportsystem in die Bakterienzelle, docken an der 30 S-Untereinheit an und verursachen dort mit der Ausbildung falscher Aminoacyl-tRNA Ablesefehler der mRNA. Das Ergebnis ist die Ausbildung fehlerhafter Proteine, die ihre Funktion verlieren. Die Herkunft der AB wird je nach Bakteriengattung unterschieden. Bakterien aus der Gattung der Streptomyces werden mit dem Suffix -mycin (z.B. Streptomycin) bezeichnet, während jene aus der Gattung der Micromonospora mit dem Suffix -micin (z.B. Gentamicin) bezeichnet werden. Aminoglykoside sind bakterizid wirksam.
 - Bei der Hemmung der 50 S-Untereinheit greifen die Gruppe der Makrolide und die Gruppe mit Chloramphenicol als alleinigen Vertreter ein.
 - **Makrolide** wirken (in therapeutischen Konzentrationen) bakteriostatisch und behindern den Syntheseprozess von Proteinen (Hemmung der Peptidyltransferase) während der Transkriptionsphase indem das Weiterücken des Ribosoms unterbunden wird. Kommen sehr hohe Konzentrationen zum Einsatz kann die Wirkung auch bakterizid sein. Der älteste Vertreter ist Erythromycin, dessen Nebenwirkungen relativ gering sind und das auch ein beliebtes Medikament im pädiatrischen Bereich geworden ist.

- **Chloramphenicol** ist der einzige Vertreter der zweiten wichtigen Gruppe. Es ist ein Breitbandantibiotikum und wirkt blockierend auf die Peptid-Synthetase. Chloramphenicol wirkt bakteriostatisch.

3.2 Ursachen und Entstehung von bakteriellen Infektionen

Das Vorhandensein von Bakterien führt solange nicht zur Erkrankung, solange das Gleichgewicht in dieser Wechselbeziehung bestehen bleibt. Wird dieses Gleichgewicht nun seitens der Mikroorganismen oder seitens des Wirtsorganismus (etwa durch Reduktion der Abwehrfunktionen) gestört, sind vorhandene Erreger nun in der Lage eine Infektionserkrankung auszulösen [5, 23].

3.2.1 Bakterien als Krankheitserreger

Von sehr vielen Keimen, die den menschlichen Körper kolonisieren, sind lediglich wenige davon gefährlich. Um eine Krankheit auszulösen, reicht oft bereits eine kurze Expositionszeit mit einem sehr kontagiösen Keim. Die minimale Infektionsdosis stellt ein Maß für die Gefährlichkeit von Keimen dar [9].

Drei wichtige Reaktionen können durch pathogene Keime ausgelöst werden [9]:

- **Intoxikation:** Der menschliche Organismus wird durch die Aufnahme von bakteriell sezernierenden Toxinen geschädigt. Die Erreger führen auf diese Weise zu einer Erkrankung ohne dass sie selbst in den Organismus eingreifen.
- **Infektion:** Keime exogener oder endogener Herkunft können Erkrankungen auslösen. Wesentlich dabei sind der Grad der Pathogenität des Erregers sowie die Suszeptibilität des Patienten.
- **Unverträglichkeitsreaktion:** Das angeborene und das erworbene Immunsystem werden von Keimen aller Art zu andauernder Leistungsbereitschaft herausgefordert. Ab und an kann diese Reaktion sehr heftig oder auch fehlerhaft ausfallen, woraus sich dann keine schützende Immunität sondern eine allergische Reaktion ergibt.

3.2.2 Ätiopathogenese von bakteriellen Infektionen

Am Beginn einer Infektion ist die Adhäsion von besonderer Bedeutung, da die beteiligten Adhäsine ständig mit den Oberflächenstrukturen der Bakterien interagieren. Spezielle

Rezeptoren an der Oberfläche von Zellen sind in der Lage erregerspezifische Adhäsine zu erkennen, was die Fähigkeit von Erregern erklärt bestimmte Zellen bzw. bestimmtes Gewebe zu infizieren [10].

Enzyme, Toxine und Adhäsionsfaktoren sind entscheidend dabei beteiligt, wie stark sich Erreger im menschlichen Körper verbreiten und festsetzen können. Keime die mit vielen verschiedenen Virulenzfaktoren ausgerüstet sind und sich trotz äußerster Gegenwehr im menschlichen Organismus verbreiten und Infektionen auslösen, werden als obligat-pathogene Keime bezeichnet. Keime, die eine Krankheit nur unter den für sie bestmöglichen Gegebenheiten auslösen können, werden als fakultativ-pathogene Keime oder auch Opportunisten bezeichnet [5, 9, 23].

Bei der Invasion und Ausbreitung der Keime spielen Enzyme eine bedeutende Rolle. Das jeweilige Enzymmuster eines Erregers prägt das örtlich entstehende Krankheitsbild wesentlich mit. Endotoxine sind Bestandteile der äußeren Zellmembran in der Zellwand von Gram-negativen Bakterien. Bei Zellteilung oder Lyse der Bakterien werden temperaturstabile (endo-) toxische Lipidteile der wärmestabilen LPS-Komplexe frei. Sie wirken wenig immunogen und induzieren neutralisierende Antikörper. Exotoxine sind bakterielle Proteine die von Gram-negativen als auch Gram-positiven Bakterien in die Umgebung abgesondert werden. Sie wirken stark immunogen und induzieren neutralisierende Antikörper. Unterschiedliche Angriffspunkte und Wirkungen machen sie hochtoxisch. Einige Exotoxine, Oberflächenproteine und auch die Kapsel wirken dabei phagozytosehemmend, warum bei einigen Keimen die Infektabwehr versagt [5].

3.3 Epidemiologische Aspekte bakterieller Infektionen

Weltweit stellen bakterielle Infektionen noch immer eine große Gefahr dar und sind laut WHO-Statistik eine nicht zu unterschätzende Bedrohung, wobei die Problematik nicht nur in weniger gut entwickelten Ländern (welche stärker betroffen sind) sondern auch in gut entwickelten Ländern und Industrienationen gegeben ist [33].

Epidemiologische Gesichtspunkte korrelieren bei bakteriellen Infektionen, die von diversen Erregern mit Pathogenitätseigenschaften ausgelöst werden, auch immer mit den jeweils existierenden AB-Resistenzen. Die Nutzung von AB geht Hand in Hand mit dem Nachteil der Resistenzentwicklung. Der nicht unkritische Einsatz von AB in den letzten Jahren zeigt wie wichtig evidenzbasierte Therapien bei Infektionserkrankungen sind.

Die aktuelle Resistenzsituation in Österreich ist, verglichen mit anderen europäischen Nachbarländern, als recht gut zu bezeichnen [31-32].

Laut dem Überwachungsbericht der ECDC, indem die Entwicklungen von AB-Resistenzen in Europa gelistet sind, nimmt das Auftreten resistenter überwachter Gram-negativer Erreger europaweit zu, wobei wiederum das Auftreten resistenter Gram-positiver Erreger in einigen Ländern stabil bleibt oder überhaupt leicht abnimmt. Die Zunahme der AB-Resistenzen bei den gängigsten Gram-negativen Keimen könnte dazu führen, dass bei gewissen Infektionen bisherige Therapieoptionen nur mehr vermindert zur Anwendung kommen werden. Die Anzeichen für eine wachsende AB-Resistenz bei der kombinierten Resistenz (Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglykoside) von E.coli und K. pneumoniae im Jahr 2011 waren recht bedenklich. Mehr als ein Drittel aller 29 beteiligten Länder meldeten einen starken Anstieg kombinierter Resistenzen in den letzten vier Jahren. Bei unterschiedlichen Antibiotika- und Pathogenkombinationen existiert scheinbar ein Nord-Süd-Gefälle in Europa: Es sieht so aus als ob allgemein niedrige Resistenzraten im Norden - und höhere Resistenzraten im Süden vorherrschen. Ein Grund dafür dürfte sein, dass je nach Lage eines Landes auch unterschiedliche Methoden bei der Infektionsbekämpfung bzw. auch verschiedene Anwendungsmöglichkeiten von AB praktiziert werden [32].

Stammt ein Kind aus einem Land ab, in dem andere epidemiologische Rahmenbedingungen als bei uns vorherrschen und die Resistenzlage auch eine völlig andere ist, kann die Situation aus therapeutischer Sicht recht kompliziert werden und erfordert gewisses Fingerspitzengefühl bei der adäquaten Auswahl [39].

Die Tabelle 1 stellt eine Übersicht über die aktuelle Resistenzentwicklung in Österreich bei wichtigen humanpathogenen, invasiven bakteriellen Erregern dar [31]:

Erreger	Häufigkeit nach Alter und Geschlecht	Resistenzsituation
Staphylokokkus aureus	Die Häufigkeit betrifft Männer (vor allem Männer) und Frauen über der 5. Lebensdekade. Kinder und Jugendliche sind zwar gefährdet, die Häufigkeit ist jedoch deutlich geringer.	Die MRSA-Rate liegt 2011 bei 7,2% und war vorher seit 2007 stabil auf 7,4%. Eine herabgesetzte Empfindlichkeit auf Vancomycin (MHK 6mg/dL; high level vanA-Resistenz) ist im Jahr 2011 bei keinem invasiven Isolat des Staphylokokkus aureus gefunden worden.
Streptokokkus pneumoniae	Die Häufigkeit von invasiven Pneumokokken-Infektionen ist im Kleinkindalter (um das 2. Lebensjahr herum) sowie im höheren Lebensalter (> 90. Lebensjahr) im Vergleich zur restlichen Bevölkerung erhöht.	Die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin war im Jahr 2011 bei lediglich 7 Isolaten (1,7%) herabgesetzt. Auch bei der Wahl von Makroliden war die Resistenzsituation 2011 mit 11% regressiv. Bei Kleinkindern ≤ 2 Jahren war das Isolat mit Typ 14 das Häufigste.

Enterokokken: Enterokokkus faecalis und Enterokokkus faecium	Bei Kleinkindern und Kindern wie auch Jugendlichen nicht allzu häufig vorkommend, tritt die höchste Inzidenz von Enterokokkeninfektionen bei Männern im höheren Lebensalter (etwa in der 8. Lebensdekade) auf. Weit weniger häufig betroffen sind Frauen.	Die hohe Resistenz gegenüber Aminoglykosidantibiotika ist in den letzten Jahren in etwa gleich geblieben, wobei sich im Jahr 2009 bei E. faecalis und E. faecium ein Anstieg abgezeichnet hat. Die Empfindlichkeit von E. faecium gegenüber Aminoglykosiden ist 2011 nochmals deutlich gesunken (Resistenz also angestiegen). Deutlich unter 1% ist die reduzierte Empfindlichkeit bei Enterokokkus faecalis gegenüber Aminopenicillinen gesunken. Die VRE-Rate bei E. faecalis liegt bei 0,6% (im internationalen Vergleich im oberen Drittel) und bei E. faecium bei 4,5% (europäisches Mittelfeld). Viele nosokomiale Infektionen basieren auf Enterokokken.
Escherichia coli	Infektionen beruhend auf E. coli kommen in Österreich schon mal im Kleinkindalter vor und tauchen dann im höheren Alter (über der 8. Lebensdekade) vor allem bei Männern wieder häufiger auf. Grundsätzlich können aber bei beiden Geschlechtern und in jedem Alter vereinzelt E.coli-Infektionen auftreten.	Ein Problem, das mit dem AB-Verbrauch in Österreich Hand in Hand geht ist, dass die Resistenz von E. coli gegenüber Aminopenicillinen, Fluorchinolonen, Cephalosporinen der 3. Generation sowie Aminoglykosiden in den Jahren 2001-2007 bedenklich angestiegen ist. Die Resistenzraten wurden in den Jahren 2008 und 2009 etwas rückläufiger wobei die Situation im Jahr 2011 gegenüber Aminopenicillinen mit 51% und Chinolonen mit 22% unverändert geblieben ist. Die Resistenzraten von E. coli gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und Aminoglykosiden sind im Vergleich zu 2010 auf jeweils 8,9% und 6,3% angestiegen. Die ESBL-Rate betrug im Jahr 2011 11,8%.
Klebsiella pneumoniae	Infektionen kommen in jedem Alter und Geschlecht vereinzelt vor. Das Altersmaximum liegt jedoch jenseits der 8. Lebensdekade.	Bei Klebsiella pneumoniae stiegen die Resistenzraten im Jahr 2011 bei den Cephalosporinen der 3. Generation und Aminoglykosiden minimal auf jeweils 13,1% und 5,4% (zum Vorjahr) an. Die Resistenzrate bei den Fluorchinolonen ging 2011 auf 16,1% zurück. Die ESBL-Rate kam 2011 auf den Höchststand von 13%.
Pseudomonas aeruginosa	Fälle mit Pseudomonas aeruginosa treten in jedem Alter vereinzelt auf und können wegen ihrer besonderen Resistenzeigenschaften besonders schwer verlaufen. Bei Männern werden häufiger Bakteriämien mit P. aeruginosa festgestellt als bei Frauen. Das Altersmaximum liegt wieder bei etwa 85 Jahren.	Hier sind im Jahr 2011 die Resistenzraten bei den Aminoglykosiden auf 11,4%, den Fluorchinolonen auf 18,4%, bei Ceftazidim auf 10,5% und bei Piperacillin/Tazobactam auf 13% gestiegen. Lediglich auf die Gruppe der Carbapeneme ist die Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa angestiegen und die Resistenzrate somit dezent auf 14,8% gefallen.

Tabelle 1: Resistenzentwicklungen invasiver bakterieller Erreger (2011)

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [31]

Zusammenfassend ergibt sich in Österreich vor allem bei den nosokomialen Gram-positiven Erregern wie MRSA und VRE eine stabile Resistenzsituation. Die Raten sind im europäischen Vergleich relativ niedrig. Gram-negative Erreger stellen weiterhin ein Problem dar [31].

In Abbildung 5 werden die Inzidenzen wichtiger invasiv-bakterieller Erreger in Österreich vom Jahr 2011 dargestellt [31]:

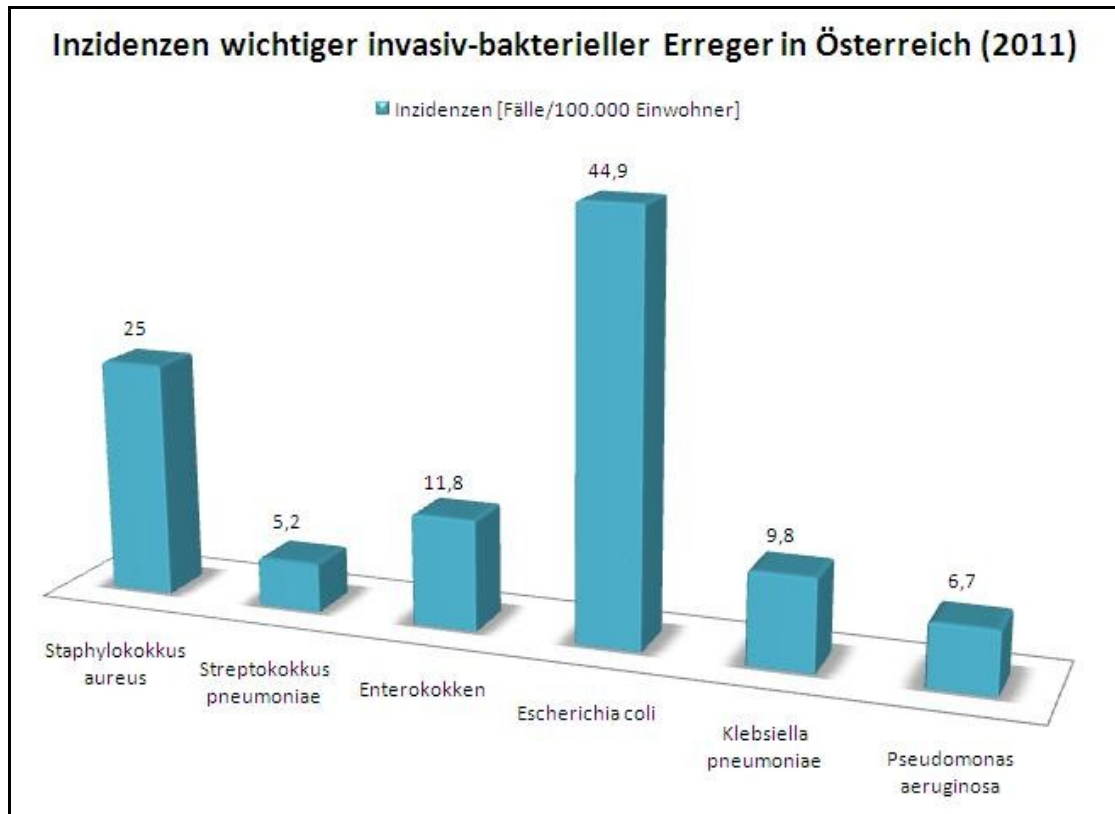


Abbildung 5: Inzidenzen wichtiger invasiv-bakterieller Erreger in Österreich
Quelle: [31]

Die Tabelle 2 stellt eine Übersicht über die aktuelle Resistenzentwicklung in Österreich bei wichtigen humanpathogenen, nicht-invasiven bakteriellen Erregern dar [31]:

Erreger	Resistenzsituation
β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A	Die Makrolidresistenz der β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A (4,2% im niedergelassenen Bereich und 7,4% im Krankenhausbereich) ist sowohl im niedergelassenen Bereich als auch im Krankenhausbereich wesentlich geringer als bei Pneumokokken (16% im niedergelassenen, und 19,2% im Krankenhausbereich).
Streptokokkus pneumoniae	
Haemophilus influenzae	Bei Infektionen dieses Erregers werden in der Regel β-Laktame eingesetzt. Die Auswertungen 2011 zeigen eine zunehmend limitierte Wirksamkeit von Aminopenicillinen mit einer steigenden Resistenzrate von 17,8% im Krankenhausbereich und 11,4% im niedergelassenen Bereich. Die Resistenzrate bei den Kombinationen von Penicillinen mit β-Laktamase-hemmern weist im Krankenhausbereich eine noch recht milde prozentuelle Zahl von 3,2% und im niedergelassenen Bereich von 0,7% auf. Fluorchinolone wirken in der Auswertung 2011 resistenzlos gegen den Erreger Haemophilus influenzae (also 0% im niedergelassenen und im Krankenhausbereich).

ESBL-bildende Escherichia coli im Harn	Hier beträgt die Resistenzrate gegen Cephalosporine der 3. Generation im niedergelassenen Bereich wie auch im Krankenhausbereich jeweils genau 6,5%. Bei E. coli sowie bei der separaten Beobachtung von ESBL-bildenden E. coli zeigen Fluorchinolone (bei E.coli: Mit 19,8% im Krankenhausbereich und 18,8% im niedergelassenen Bereich und bei ESBL-bildenden E. coli: Mit 77,3% im Krankenhausbereich und 81,4% im niedergelassenen Bereich) sowie Sulfamethoxazol/Trimethoprim (bei E.coli: Mit 27,6% im Krankenhausbereich und 26,1% im niedergelassenen Bereich und bei ESBL-bildenden E. coli: Mit 76% im Krankenhausbereich und 76,3% im niedergelassenen Bereich) die maximalsten Resistenzraten- allerdings beide mit fallender Tendenz.
Proteus mirabilis	Die β -Laktam-Resistenz bildet ein Plateau bei 33%. Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen ist seit 2008 relativ gleichbleibend.
Klebsiella pneumoniae	Die Resistenzrate der Cephalosporine der 3. Generation liegt 2011 (seit 2008 fortwährend gesteigert) bei 12,2% und die Resistenzrate der Carbapeneme erreicht 2011 1%.
Staphylokokkus aureus/MRSA	Die MRSA-Rate ist im Krankenhausbereich seit dem Jahr 2010 etwa gleichgeblieben (von 5,6% im Jahr 2010 auf 5,8% im Jahr 2011). Im niedergelassenen Bereich ist eine Zunahme der MRSA-Rate seit dem Jahr 2010 zu verzeichnen (von 2,7% im Jahr 2010 auf 3,7% im Jahr 2011). Bei den Antibiotika Vancomycin und Linezolid bestehen weder im Krankenhausbereich, noch im niedergelassenen Bereich keine Resistenzentwicklungen.
Pseudomonas aeruginosa	Ein hohes Plateau an Resistenzen aller Indikatorsubstanzen (Antibiotika) herrscht im Trachealsekret vor (insbesondere gegenüber Piperacillin/Tazobactam). Die Resistenzrate gegen Carbapeneme liegt 2011 bei 16,6%. Eine gleichgebliebene Resistenzrate von etwa 5% liegt im Ohrabstrich gegen Aminoglykosiden vor. Weiters besteht im Ohrabstrich eine dezent ansteigende Resistenzrate für Ciprofloxacin (von 3,8% im Jahr 2010 auf 5,5% im Jahr 2011).

Tabelle 2: Resistenzentwicklungen nicht-invasiver bakterieller Erreger (2011)

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [31]

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Resistenzsituation bei dieser Auswahl an nicht-invasiven Erregern grundsätzlich eine stabile ist, auch wenn bereits einige Behandlungsoptionen zunehmend vermindert sind. Die Resistenzraten bei E. coli im Harn, bei Staphylokokkus aureus/MRSA und bei β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A sind sich im Krankenhausbereich als auch im niedergelassenen Bereich sehr ähnlich. Bei Pneumokokken weichen die Resistenzraten deutlich voneinander ab [31].

Weitere wichtige Resistenzentwicklungen sind [31]:

- ✓ **Resistenzentwicklung bei Neisseria meningitidis:** Im Einsatz bei der Therapie von invasiven Meningokokken-Infektionen werden in Österreich häufig Cephalosporine der 3. Generation verwendet. Von 69 eingesandten Meningokokken-Isolaten im Jahr 2011 waren 35 davon invasiv. Gemäß den EUCAST-Grenzwerten bestand bei zwei Isolaten eine Penicillinresistenz. 13 weitere Stämme wurden als leicht Penicillin-resistent eingestuft. Gegenüber dem Cephalosporin Ceftriaxon und dem Fluorchinolon Ciprofloxacin konnten keine Resistenzen der Meningokokkenstämme erfasst werden [31].

- ✓ **Resistenzentwicklung bei *Campylobacter*:** In Österreich sind im Jahr 2011 5130 Fälle von *Campylobacter*-Infektionen verzeichnet worden. Die Inzidenz, der durch *Campylobacter* spp. bedingten Bakteriosen, entfällt im Jahr 2011 auf 61,2 Fälle/100.000 Einwohner. Der überwiegende Teil der *Campylobacter*-Infektionen basiert auf *C. jejuni*, der zweitgrößte Teil auf *C. coli*. Bei *C. coli* können Resistenzen gegen ≥ 3 AB bestehen. Untersuchungen ergaben hohe Resistenzraten bei diesen beiden Erregern gegenüber Fluorchinolonen und Tetrazyklinen. Die häufigste Resistenz bei *Campylobacter* spp. besteht gegenüber Fluorchinolonen, welche seit Jahren zunimmt (siehe Abbildung 6). Eine Empfindlichkeit bei *C. jejuni* und *C. coli* gegen die AB Gentamicin, Imipenem sowie der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure besteht nach wie vor. Die Resistenzrate gegenüber Tetrazyklinen ist mit jährlichen Schwankungen durchwegs stabil (siehe Abbildung 6). Auf gleichbleibendem aber minimalem Niveau befinden sich die Resistenzen gegenüber Makrolidantibiotika (siehe Abbildung 6) [31].

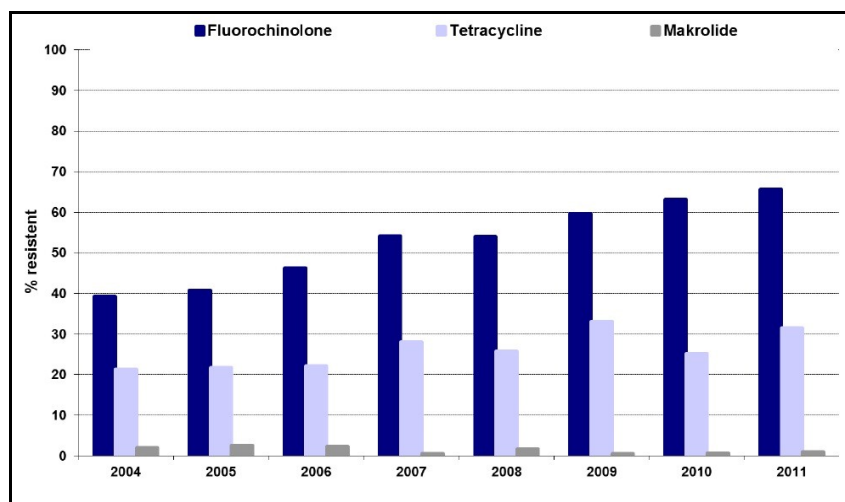


Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz für *Campylobacter* spp.
Quelle: [31]

- ✓ **Resistenzentwicklung bei *Salmonella*:** Ein erkennbarer Rückgang an Erstisolaten bzw. an infizierten Personen war in den letzten Jahren (Jahr 2002: 8405 Erstisolierte und 8352 Infizierte; Jahr 2011: 2235 Erstisolate und 2193 Infizierte) in Österreich zu beobachten (siehe Abbildung 7). Deutlich erhöht haben sich in Österreich in den letzten Jahren die Resistenzraten der humanen *Salmonella*-Stämme, was auf die heftige Abnahme der in der Regel voll empfindlichen *S. enteritidis* Isolate zurückzuführen ist. Die höchsten Resistenzraten lassen sich gegen Ampicillin, Streptomycin, Sulfonamiden, Tetrazyklinen sowie bei Nalidixinsäure (welche mit einigen resistenten Phagentypen

von *S. enteritidis* in Verbindung steht) bei den -für multiresistente *S. typhimurium*- typischen Resistenzen erkennen [31].

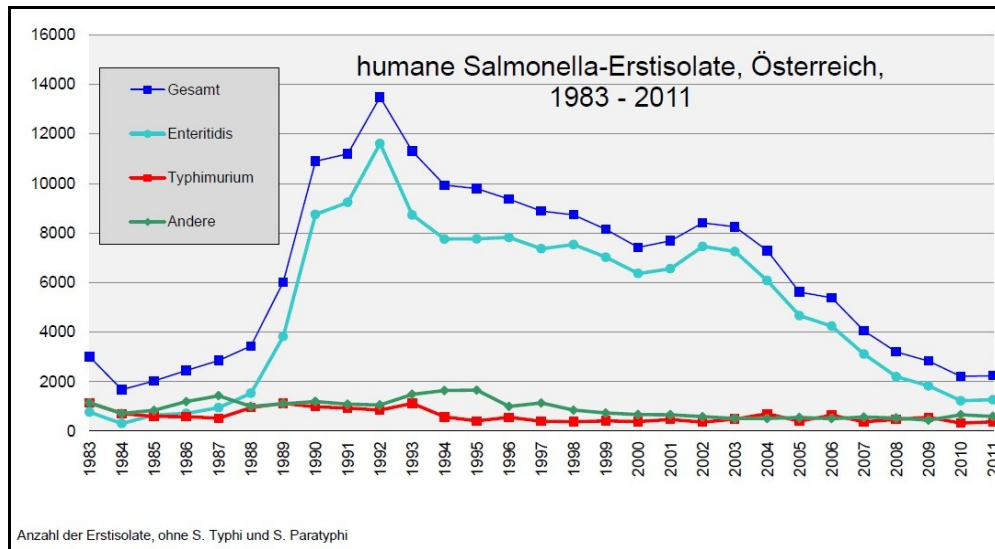


Abbildung 7: Humane Salmonella Erstisolate von 1983-2011

Quelle: [31]

AB werden in allen Regionen Europas nicht optimal eingesetzt. Irrationaler AB-Verbrauch ist in besser entwickelten Ländern recht weit verbreitet. Somit besitzen Länder mit einer AB-Anwendung auch höhere Resistenzraten. In einigen Ländern wird pro Kopf für die gleichen Erkrankungen eine bis zu dreifach höhere Menge, im Vergleich mit anderen Ländern innerhalb Europas, verwendet. In Entwicklungs- und Schwellenländern werden etwa die Hälfte aller viral-bedingten Infektionen unzweckmäßig mit AB behandelt [48].

Die Abbildung 8 aus dem ESAC-Projekt von Ferech M. et al. [50] zeigt den Vergleich von ambulantem AB-Verbrauch aus 25 verschiedenen Ländern. Deutlich erkennbar sind dabei die großen Abweichungen der AB-Anwendungen quer durch alle europäischen Länder [50].

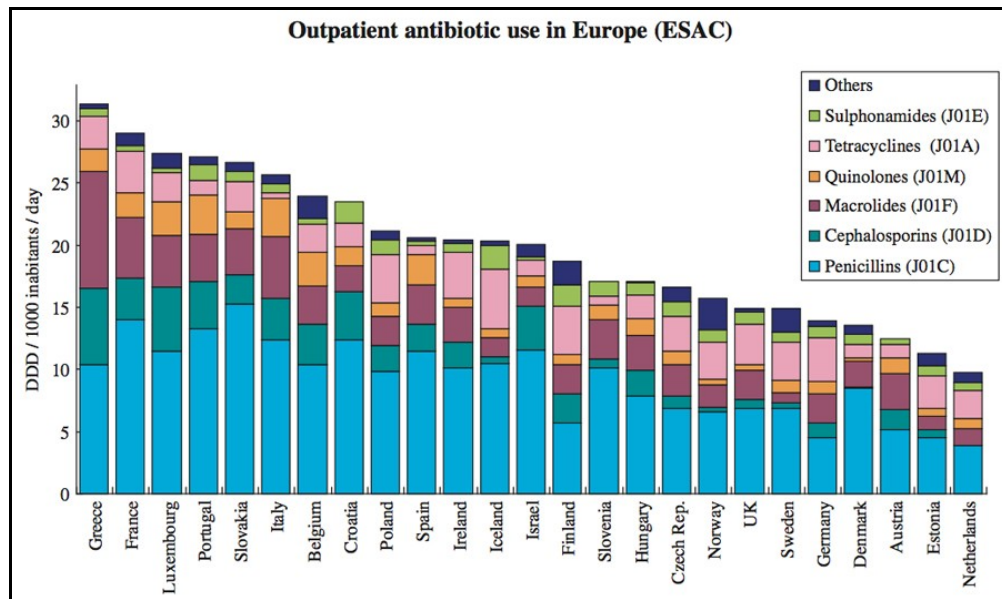


Abbildung 8: Ambulanter Antibiotikaverbrauch in Europa

Quelle: [31]

Die Zahl der Tagesdosen pro 1000 Einwohner liegt in Griechenland und Frankreich etwa bei 30, während in den Niederlanden beispielsweise weniger als die Hälfte dieses Volumens verbrauchen. Neben dem Unterschied in der Dosierung variieren auch die jeweils eingesetzten Wirkstoffe von Land zu Land. Aus Abbildung 8 ist ersichtlich, dass in Griechenland viel öfter Makrolide verschrieben werden als in den Niederlanden. Man kann sagen, dass AB bei Erkrankungen in Europa oft unzweckmäßig, zu häufig, mit unterschiedlichen Wirkstoffen und in unterschiedlicher Menge angewendet werden [50].

Die derzeit am häufigsten verwendeten AB am Markt sind zu 27% Cephalosporine (erhöhte ESBL-Raten kein Zufall!), zu 20% Makrolide und zu 18% Fluorochinolone gefolgt von Penicillinen mit 17%. Wobei speziell die Verwendung von Penicillin G gegen den derzeitigen Trend spricht [37].

3.4 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

Kinder sind nun einmal keine kleinen Erwachsenen und sollten aus pharmakotherapeutischer Sicht demnach auch nicht so behandelt werden. Die medikamentöse antibakterielle Therapie im Kindesalter kann aus vielen verschiedenen Gründen nicht immer mit ähnlichen Medikamenten wie bei Erwachsenen, nur in einer an die kleineren Körper angepassten geringeren Dosierung durchgeführt werden.

Neben den allgemein gültigen Voraussetzungen für ein bei Kindern eingesetztes Antibiotikum ist folgendes wichtige Kriterium zu erfüllen: Es sollte schmecken, um über den notwendigen Zeitraum auch adäquat eingenommen zu werden [21].

3.4.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern

Je nach Lebensabschnitt existieren große Unterschiede bei der Resorption, der Verteilung und im Metabolismus von AB. Somit kann im Kindes- und Jugendalter nicht mit derselben Pharmakodynamik wie bei Erwachsenen (mit definierter Tagesdosis und entsprechenden Dosisintervallen) gerechnet werden. Werte zur Organverteilung von AB (Serumkonzentrationen, Galle-, Harn- und Liquorkonzentrationen), die ausschließlich bei Erwachsenen gewonnen wurden, sollten auf keinen Fall ohne weiteres auf Säuglinge, (Klein-)Kinder und Jugendliche übertragen werden. Verzögerte klinische Remissionen, Übergänge in chronische Infektionen und die induzierte Selektion von Resistenzen sind die Folge falscher AB-Konzentrationen. Bei der antibiotischen Behandlung von Kindern sollte darauf geachtet werden, Wirkstoffkonzentrationen über einen adäquaten Zeitraum am Ort der Infektion aufrecht zu halten. Im Kindesalter sind Wirkstoffkonzentrationen über einem MHK-Wert von 75-90% (also in der Zeit bis zur nächsten Dosis) sehr empfehlenswert für eine zweckmäßige Therapie [14, 62]. Bei Kindern haben neben krankheitsbezeichnenden Faktoren auch der Verlauf von Reifung und Entwicklung einen entscheidenden Einfluss auf die Pharmakokinetik [28]. Pharmakokinetische Parameter weichen im Zuge einer AB-Therapie bei Kindern aufgrund unterschiedlicher physiologischer Zusammenhänge von den bei Erwachsenen üblichen Werten ab. Eine genaue Auswahl der Dosierung, den Intervallen sowie eine Serumspiegelkontrolle sind für eine durchs junge Alter bzw. krankheitsbedingte verminderte Nieren- und Leberfunktion unerlässlich. Eine exakte Dosierung im Kindesalter ist sehr bedeutend [69].

Ein wichtiger relevanter Faktor für die Wirksamkeit eines AB ist die Bioverfügbarkeit des jeweiligen Medikaments, welche durch Konzentrationsmessung im Serum bzw. im Gewebe mit Auswirkungen von Resorptions- und Diffusionsprozessen ermittelt werden kann. Eine Rolle spielen dabei auch die unterschiedliche Sensibilität des jeweiligen Mikroorganismus, die Entzündungsreaktion, die körpereigene Abwehr sowie Unterschiede in der Zusammensetzung von Verteilungsräumen und deren Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration. Kleinkinder weisen, im Unterschied zu Jugendlichen und Erwachsenen, anteilig mehr Gesamtkörperwasser und weniger Fett im Körper auf [14, 69].

Die AB-Konzentration am Infektionsgebiet ist viel essentieller als jene im Serum [69].

Durch die verlangsamte Resorption bei jüngeren Kindern dauert es länger bis maximale Plasma-Wirkstoffspiegel erreicht werden. Natürlich spielt auch die Applikationsform (parenteral, peroral, topisch oder rektal) eine Rolle und kann je nach Beschwerdebild und Kooperationsfähigkeit des Kindes variieren. Bei Säuglingen und kleinen Kindern unterscheidet sich das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpergewicht stark gegenüber dem der Erwachsenen. Bei großflächiger lokaler Applikation von Wirkstoffen (an der Oberfläche) kann dies schneller toxische Effekte hervorrufen als etwa bei Jugendlichen bzw. Erwachsenen. Bei der Metabolisierung von Medikamenten ist bedeutend, dass Phase-I- und Phase-II-Enzyme nicht von Beginn an voll funktionsfähig sind, sondern sich erst im Laufe der Zeit entwickeln. Bei jüngeren Kindern kann dies zu einer erhöhten Toxizität einiger Pharmaka beitragen. Kinder zeigen bei hepatisch metabolisierten Arzneimitteln eine erhöhte Plasma-Clearance im Vergleich zu Erwachsenen, was insgesamt höhere Dosen notwendig macht. Medikamente rufen also im kindlichen Organismus nicht unbedingt dieselben Effekte wie bei Erwachsenen hervor [22].

3.4.2 Dosierung bei Kindern

Die Effektivität antibiotischer Arzneien ist abhängig von der Konzentration am Wirkungs-ort und somit auch von der jeweiligen Dosierung und Pharmakokinetik.

Pädiatrische Dosierungen können nicht von Erwachsenen dosierungen übernommen werden, sondern bedürfen separater pharmakokinetischer Erhebungen in allen für eine Substanz relevanten Altersstufen. Bei manchen Substanzen sind für die pädiatrische Dosierung die Körperoberflächen zu ermitteln [28].

Genaue und vor allem ausreichende AB-Dosierungen sind bei Kindern und Jugendlichen von Bedeutung. Substanzen mit geringer therapeutischer Breite sollten immer mit Spiegelbestimmungen überwacht werden. Zur Bestimmung des Talspiegels wird direkt vor der AB-Applikation Blut entnommen und zur Bestimmung des Spitzenspiegels etwa 15-30 min nach der Applikation des AB [69].

Studien zu Dosierungsempfehlungen in der AB-Gabe von Kindern und Jugendlichen sind sehr wichtig und in regelmäßigen Abständen erforderlich [69].

3.5 Klinische Zeichen und Früherkennung bakterieller Infektionen

Die Anamnese spielt wie immer eine tragende Rolle beim Erkennen und Entdecken einer bakteriellen Infektion und ist somit der erste Schritt zur Diagnose. Zu den wichtigen Anzeichen zählen neben dem bisherigen Verlauf auch subjektive Beschwerden des Patienten. Wichtige Ausgangspunkte sind zunächst das Alter des Patienten, diverse genetische bzw. physiologische Prädispositionen, der Impfstatus, eine eventuell vorangegangener Aufenthalt im Krankenhaus, der Kontakt mit erkrankten Personen, eine Reiseanamnese sowie der soziale Status des Patienten. Einige bakterielle Infektionen können aufgrund ihrer Charakteristika (diverse Hauteffloreszenzen, stakkato-artiger Husten bei Pertussis oder etwa der Beschaffenheit des Stuhles bei Enteritiden, etc.) bzw. ihrer typischen Symptome erkannt werden. Natürlich existieren auch bakterielle Infektionen die keinen klassisch erkennbaren Verlauf haben. In diesen Fällen wird die Bestätigung einer Verdachtsdiagnose durch entsprechende Diagnostik notwendig.

Klassische Merkmale bei Infektionen sind [5-6, 9]:

- Eine Lymphknotenschwellung und eventuelle Vergrößerung der Milz
- Gastrointestinale Beschwerden
- Fieber zählt bei einigen Infektionen zu den Leitsymptomen, wobei das Warnsignal Fieber unter antipyretischer Therapie fehlen kann (die Temperaturmaxima sowie der jeweilige Verlauf des Fiebers sind bedeutend)
- Die Kardinalsymptome der Entzündung: Rubor, Calor, Tumor, Dolor, Funktio laesa

3.6 Diagnostik von bakteriellen Infektionen

Neben einer ausführlichen Anamnese, klinischen Untersuchung sowie viel Erfahrung ist häufig auch ein hoher technischer Aufwand für die Diagnose von bakteriellen Infektionen erforderlich.

Die Diagnostik bei bakteriellen Infektionen kann man in drei Phasen einteilen. Zuerst erfolgt die klinische Analyse in der die Anamnese und die körperliche Untersuchung stattfinden. In dieser Phase wird auch entschieden, welche Laboruntersuchungen weiters erforderlich sind. In der zweiten Phase, der Analytik, erfolgen die notwendigen Laboruntersuchungen. In der letzten Phase erfolgt noch die Befundbeurteilung, in der Verdachts-

diagnosen bestätigt bzw. verworfen wird und in der das weitere therapeutische Vorgehen geplant wird [10].

3.6.1 Indikationen

Beim Vorliegen einer akuten Infektion ist ein Erregernachweis mittels entsprechender Diagnostik wichtig für eine adäquate Therapie. In manchen Fällen erfolgt die Feststellung des Trägerstatus einer Infektion ohne bewusstes Vorhandensein einer Infektion oder ohne Auftreten einer klinischen Symptomatik. Das Überprüfen des Immun- bzw. Impfstatus ist ein weiterer wichtiger Punkt in der Infektionsdiagnostik. Auch für spätere epidemiologische Erkenntnisse (Häufigkeit, verwendete AB oder Impfstoffe, etc.) oder retrospektive Analysen sind gesicherte diagnostische Angaben bestimmter Erkrankungen sehr wichtig und stellen ebenso eine Indikation für die entsprechende Diagnostik dar [10].

3.6.2 Ursachenfindung am Patienten

Um die verschiedene Auswirkungen von Erregern in die Beurteilung einer möglichen Ursache eines Krankheitsbildes einfließen zu lassen, bedarf es einiger klinischer Erfahrung sowie eine Reihe abzuklärender Punkte (siehe Tabelle 3).

Beim Verdacht infektiöser Erkrankungen sollten folgende Fragen abgeklärt werden [9]:

Symptome? Evtl. Fieber? Fiebert Verlauf?
Welches Organsystem ist betroffen? Lokalisation?
Akuter oder chronischer Verlauf?
Erstmalig auftretend oder Rezidiv?
Alter des Patienten? Sozialer Status und Umweltbedingungen?
Gehäuftes Auftreten der Erkrankung im Umfeld?
Reiseanamnese?
Familiäre Disposition?
Prädisponierende Grunderkrankungen? Stoffwechselerkrankungen?
Impfstatus?
Anatomische Besonderheiten? Immunsuppression? Tumorleiden?

Tabelle 3: Wichtige Fragestellungen in der Anamnese

Quelle: [9]

3.6.3 Labordiagnostik bei bakteriellen Infektionen

Zu den wichtigsten Parametern in der Labordiagnostik zählen [9]:

Akute-Phase-Proteine: Neben den Akute-Phase-Proteinen Serumamyloid A, Haptoglobin, α -Antitrypsin, Fibrinogen, Coeruloplasmin sowie den Komplementfaktoren C3 und C4 ist das CRP das Ausdruckvollste von allen. Bei Kontakt mit Bakterien entstehen Entzündungsreaktionen. Makrophagen geben beispielsweise die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF ab, die wiederum in den Hepatozyten der Leber binnen weniger Stunden eine erhöhte Synthese und Freisetzung von CRP bewirken. Die Vermittlung dieser Zytokine induziert im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion auch Fieber. Das CRP opsonisiert das Oberflächengefüge auf Bakterien und kennzeichnet diese für das Komplementsystem. Die Verstärkung der unspezifischen Infektabwehr mit Aktivierung des Komplementsystems bewirkt dann die Lyse der Bakterien. Die Serumspiegel vom CRP reagieren parallel zur Ausdehnung der Gewebeschäden und sind auch bedeutender als die der BSG, weil die BSG hinter dem CRP nachhinkt. Zu bedenken ist, dass das CRP auch bei nicht erregerbedingten (z.B. bei rheumatoider Arthritis, Mb. Crohn, ...) oder nicht entzündlichen Vorgängen (etwa bei chirurgischen Eingriffen) synthetisiert werden und erhöht sein kann, was dann den Verlauf einer Infektion verschleiern kann. Die Bestimmung vom CRP im Serum ist jedenfalls eine sehr aufschlussreiche Möglichkeit bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle (unter AB-Therapie) von Infektionen [3-4, 6, 9].

Eisenspiegel: Der Eisenspiegel im Serum ist erniedrigt, weil ein Teil davon aus dem Kreislauf in die Gewebsmakrophagen befördert wird, um unter anderem den Bakterien einen bedeutenden Wachstumsfaktor zu entziehen. Der Normalwert im Serum beträgt etwa 10-30 $\mu\text{mol/l}$. Eine Hypersiderinämie (z.B. durch EK-Gabe) kann zu gesteigerter Infektanfälligkeit führen, die Hyposiderinämie steigert hingegen die unspezifische Infektabwehr [6, 9].

Prokalzitonin: Bei akuten bakteriellen Infektionen wird das Prokalzitonin als Marker herangezogen. Der Serumwert (Normalwert: 0,1 $\mu\text{g/l}$) kann zwei bis sechs Stunden nach einem bakteriell erfolgten Reiz auf bis zu 20 $\mu\text{g/l}$ ansteigen [9].

Wichtige Hinweise im Differentialblutbild: Einige wenige Stunden nach bakteriellem Stimulus kann sich im Differentialblutbild eine Leukozytose mit Linksverschiebung offenbaren. Einige andere Infektionen treten oft typischerweise zusammen mit einer Leukozy-

topenie auf. Eine Veränderung in der Morphologie und Zahl der Lymphozyten tritt bei absoluter und relativer Lymphozytose auf [9].

3.6.4 Makroskopische und mikroskopische Diagnostik - Histologie

Infektionserreger und dessen Reaktionen hinterlassen Spuren in infizierten Organen. Diese Spuren sind makroskopisch wie mikroskopisch (z.B. durch Biopsie) analysierbar [9]:

- Die Permeabilität der Kapillarwand ist nach dem Reiz eines Erregers erhöht und es gelangt vermehrt Flüssigkeit ins Gewebe. Die Folge ist eine Schwellung mit Ödembildung, die lokale Strukturen beeinträchtigen kann.
- Charakteristisch für bakterielle Entzündungen ist die Entstehung von Eiter der ins infizierte Gewebe eingedrungen ist. Bakterienprodukte prägen die Farbe, Konsistenz und den Geruch von Eiter sodass auch diese Eigenschaften bei genügend klinischer Erfahrung in die Diagnose miteinfließen können.
- Bei länger andauernden, chronischen Reizen durch bestimmte Erreger ist die Ausbildung von Granulomen bezeichnend.
- Im histologischen Schnitt sind manchmal auch typische Formen oder auch speziell angefärbte Keime nachweislich zu erkennen. Einige Keime können die Zellen im umliegenden infiltrierten Gewebe derart deutlich umbauen, dass diese histologisch gut zu erkennen sind.

3.6.5 Bildgebende Diagnostik

An infizierten Gebieten finden im Verlauf oft Umstrukturierungen im Gewebe statt. Diese können bildgebend via Röntgen- , CT/MRT- , Ultraschalluntersuchung und Szintigrafie hinsichtlich der Ursachen, Ausdehnung, Folgen und weiteren Entwicklung der Erkrankung beobachtet und analysiert werden [9].

3.6.6 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik stellt die Basis zur endgültigen Bestimmung einer Diagnose dar und hilft in weiterer Folge eine Auswahl bei der jeweiligen antiinfektiven Thera-

pie zu treffen. Die Qualität einer gewonnenen Probe ist sehr entscheidend für die erfolgreiche mikrobiologische Labordiagnostik.

Es gibt die Möglichkeit der direkten Materialentnahme [9]:

- **Tupferabstrich:** Diese Möglichkeit der Probenentnahme ist einfach und kann den Zugang zu kleineren Körperhöhlen, wie etwa dem Ohr oder der Nase, erleichtern.
- **Entnahme von Blutproben:** Je nach Verwendungszweck wird nach der Entnahme entweder eine Blutkultur (aerober oder anaerober Erregernachweis, Verdacht auf Bakteriämie oder Sepsis) oder eine Serumprobe zum Nachweis spezifischer Antikörper bzw. Antigenen angelegt sowie Blut für die PCR abgenommen.
- **Lungensekret:** Als Probe bei Verdacht auf Anaerobierinfektionen werden hier Lungenpunktionsmaterial, bronchoalveoläre Lavage, bronchoskopisch entnommenes Sekret oder transtracheales Aspirat verwendet. Auch Sputum kann verwendet werden - es wird jedoch aufgrund der Kontamination mit der Mundflora häufig nicht auf Anaerobier untersucht.
- **Urin- und Stuhlproben:** Bei Urinproben wird die Probe am besten durch suprapubisch punktierten Blasenurin oder durch Mittelstrahlurin gewonnen. Wobei Mittelstrahlurin häufig kontaminiert und fehlerhaft ist. Anschließend wird dann ein Objektträger mit einem Nährmedium eingetaucht und bebrütet. Danach geben die Koloniezahlen und der Nachweis nicht-physiologischer Keime Auskunft über einen möglichen Harnwegsinfekt. Bei Stuhlproben ist der rasche Transport ins Labor entscheidend für die mikrobiologische Diagnostik pathogener Keime.
- **Eiter, Wundsekrete, Punktate, Transsudate und Liquor:** Bei der Probenentnahme sollte hier ganz besonders auf Sterilität geachtet werden um zu hinreichenden mikrobiologischen Ergebnissen zu kommen.
- **Duodenalsekret und Galle:** Können in sterilen Röhrchen aufgefangen werden.
- **Gewebe:** Gewebeproben werden in sterilen Gefäßen ohne Fixiermaterial aufbewahrt.
- **Abklatsche:** Nährböden werden dabei auf kontaminiertes Gebiet gedrückt, die anschließend im Labor bebrütet und analysiert werden.

Bei der indirekten Materialentnahme erfolgt die Probengewinnung durch Spülungen [9].

3.7 Auswahl und therapeutische Eigenschaften von Antibiotika

Die Auswahl eines passenden Antibiotikums ist mit der Berücksichtigung einiger unterschiedlicher Kriterien assoziiert. Bezeichnend bei der Auswahl sind ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis welches neben der Wahl und Dosierung der AB auf folgende Faktoren beruht [9-10, 23, 26, 28]:

- Zunächst sollte laut Anamnese und klinischem Befund der Verdacht einer Infektion gegeben sein.
- Eine nachgewiesene mikrobiologische Abklärung (und das eventuelle Abwarten der Laborergebnisse) bzw. eine passende Verdachtsdiagnose in Bezug auf den jeweiligen typischen Erreger (viral vs. bakteriell) und dessen Sensitivität.
- Die Dringlichkeit einer antibiotischen Therapie in Bezug auf das objektive und (v.a. bei Kindern und Kleinkindern) subjektive Befinden.
- Die Resistenzsituation der Erreger bzw. Resistenzbarrieren der AB.
- Die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Applikationsform (wie muss das Mittel appliziert werden, damit die MHK einerseits zum richtigen Zeitpunkt am Infektionsort ankommt und andererseits auch überschritten wird) der jeweiligen antibiotischen Wirkstoffe.
- Die Auswahl der Dosisintervalle, der Behandlungsdauer, den möglichen Neben- und Wechselwirkungen sowie der Berücksichtigung ökonomische Gesichtspunkte.
- Die eventuelle Interaktion mit verschiedenen Begleitmedikationen.
- Die Toxizität des jeweiligen Wirkstoffes ist therapieentscheidend für den Patienten. Gewünscht ist ein großer Abstand zwischen antibakterieller und toxisch wirkender Dosis -also eine möglichst große therapeutische Breite.
- Die klinische Erfahrung des Arztes ist ein entscheidender Punkt.

In der Therapie der bakteriellen Infektionen ist es von Bedeutung zu wissen, ob bakterizid wirkende oder bakteriostatisch wirkende AB zu Anwendung kommen. Bakterizide Wirkstoffe sind indiziert, wenn körpereigene Abwehrmechanismen eines Patienten abgeschwächt sind [10, 23].

Auch einige Kombinationsmöglichkeiten machen, sofern richtig angewandt, Sinn. Aktuell ist die Verordnung der Gyrasehemmer leicht rückläufig. Weiters sind Sulfonamide und

Sulfonamid-Diaminopyrimidin-Kombinationen (Co-Trimoxazol) immer weniger in Verwendung. Die am häufigsten verordneten AB sind β -Lactame, Tetracycline sowie Makrolidantibiotika [26].

Um die Wirkung eines Antibiotikums auf einen Erregerstamm auszutesten wird eine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt. Je nach klinischen Anzeichen und angezüchteter Erregerart wird eine ganze Reihe von vorgesehenen AB überprüft. Um die Sensibilität bestimmter Erreger auf bestimmte antimikrobielle Substanzen bestimmen und testen zu können, werden sog. Antibiogramme angefertigt. Mit ihnen ist es möglich herauszufinden, welche Substanzen nun in die engere Auswahl als passende Therapeutika kommen und welche Substanzen absolut ungeeignet sind [10]. Im Ergebnis des Antibiogramms wird dann ersichtlich ob ein Erregerstamm als empfindlich, intermediär oder resistent gegen AB eingestuft wird (siehe Tabelle 4). Möglichkeiten quantitative Angaben zu beschaffen, bieten Reihenverdünnungstests (Bouillondilutions-, Agardilutionstest), der Agardiffusionstest sowie weitere automatisierte Methoden mittels dafür vorgesehener Geräte. Bei der Auswertung spielt die MHK mit quantitativen Angaben in [mg/l] eine wichtige Rolle. Die MHK ist die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffes, mit der das Wachstum und die Vermehrung der Keime unterbunden werden kann [29]. Sie steht in Beziehung zur notwendigen „Wirkstoff-Konzentration in vivo“. Um die MHK zu erzielen ist die Reaktion des Wirkstoffes bei der Aufnahme, bei Resorption und Ausscheidung (dabei nicht zu vergessen das Ausmaß einer eventuellen Inaktivierung) sowie der Infiltration erkrankter Areale von Bedeutung [23].

Beurteilungen in einem Antibiogramm

Sensibel (S)	Die MHK ist so niedrig (also $\leq$ einer ausgewählten Grenzkonzentration), dass mit geeigneter Indikation und bei einer Behandlung mit üblicher Dosierung ein Therapieerfolg voraussehbar ist.
Intermediär (I)	Die MHK liegt in einem Bereich, für den keine Beurteilung bezogen auf einen vorhersehbaren Behandlungserfolg möglich ist.
Resistent (R)	Die MHK ist so hoch (liegt also über einer Grenzkonzentration), dass selbst beim Einsatz der zugelassenen höchstmöglichen Dosierung ein Behandlungserfolg nicht voraussehbar oder zu erwarten ist.

Tabelle 4: Beurteilungen im Antibiogramm

Quelle: [29]

Im Labor lässt sich auch die MBK bestimmen. Während bei erreichter MHK lediglich die weitere Vermehrung der Erreger gestoppt wird, kommt es bei Erreichen der MBK zur Abtötung der Erreger. Die Sensitivität gegenüber AB kann richtungsweisend in der Erregerdiagnostik sein. Bei einigen Erregern sind vorhandene natürliche Resistenzen bekannt, bei anderen kommen gewisse Resistenzen nur sehr selten vor. Das Antibiotogramm kann auf diesem Weg die Erregerbestimmung untermauern oder aber in Zweifel stellen. Der Abgleich zwischen dem Antibiotogramm und dem Ergebnis der Erregeridentifikation kann diagnostische Analysen stützen [10].

Hinweis: Die auf den folgenden Seiten unter den einzelnen AB-Gruppen gelisteten Wirkstoffe entsprechen den derzeit in Österreich gängigsten und wichtigsten AB-Vertretern bei Kindern und Jugendlichen.

3.7.1 β -Lactam-Antibiotika

Die gute Verträglichkeit und die hohe therapeutische Breite zählen sicher zu den Vorteilen vieler β -Lactam-Antibiotika. Sie sind nach wie vor sehr wichtige Medikamente bei der Behandlung bakterieller Infektionen in der Kinderheilkunde [62].

Zu den β -Lactam-Antibiotika zählen folgende:

3.7.1.1 Penicilline

Mechanismus	Penicilline stören die Zellwandsynthese der Bakterien durch die Hemmung der bakteriellen Transpeptidase und wirken bakterizid. Die Quervernetzung einzelner Mureinstränge wird verhindert [10].
Indikationen	Penicilline finden Anwendung bei Infektionen des Mund- und Rachenraumes, des Respirationstraktes, der Haut sowie der Geschlechtsorgane. Die für Penicilline bedeutendsten Erreger sind Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Borrelien [17, 26].

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Grundsätzlich sind Penicilline auch in hohen Dosen gut verträglich. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann durch Penicilline beeinträchtigt werden. Eine weitere wichtige Komplikation ist die Penicillinallergie, welche etwa bei 3% aller Patienten auftritt. Einige Bakterien besitzen die Fähigkeit β-Lactamase zu bilden, die in der Lage ist Penicilline zu beseitigen. Die Kombination von Penicillinen mit β-Lactamase-Inhibitoren ist nun eine gute Möglichkeit diesen, seitens der Bakterien initiierten Beseitigungsprozess zu stoppen und Penicilline somit wirksamer zu machen. Eine Kombination mit bakteriostatisch wirkenden AB hätte wenig Sinn und sollte vermieden werden. Neurotoxische Symptome nach der Applikation sehr hoher Dosen (insbesondere nach intravenöser Gabe) können direkte Nebenwirkungen der Penicilline sein. Allergische Kreuzreaktionen aufgrund von Penicillin-Überempfindlichkeit sind eine Kontraindikation für Penicilline [10, 23, 26]. Die lokale Applikation von Penicillin an Wunden, Hautinfektionen sowie Schleimhäuten des Mundes ist nicht angebracht, weil bei jeder Anwendung das Risiko einer Sensibilisierung erhöht ist [23].
--	---

Tabelle 5: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen der Penicilline

Penicilline besitzen trotz der Entwicklung von β -Lactamase-Hemmern, Cephalosporinen, Carbapenemen und Monobactamen eine Aktualität in der Anwendung wie nie zuvor und werden auch in der Zukunft unverzichtbar sein. Die Behandlung vieler klassischer Infektionen ist ohne Penicilline einfach undenkbar [55].

Die wichtigsten Vertreter der Penicilline werden hier aufgelistet [17, 23, 26, 28-29]:

Benzylpenicillin:

- Penicillin G

Tagesdosis für Kinder: 40-120.000 IE/kg KG parenteral [27]

Indikationen	Penicillin G wirkt gut gegen diverse Strepto-, Pneumo-, Gono- und Meningokokken, Diphtheriebakterien, Spirocheten und Anaerobier. Weiters besteht eine (wenn auch nicht ganz so starke) Wirkung gegen Staphylokokkus aureus, Listerien, Clostridien und Campylobacter-Erreger. Viele andere Erreger wie etwa Salmonellen sowie diverse Staphylokokken-Stämme haben allerdings bereits Resistenzen entwickelt [25-26]. Benzylpenicillin ist systemisch wirksam und wird intramuskulär oder intravenös appliziert, da es nicht säurestabil ist und somit nach oraler Applikation unwirksam werden würde [23, 25]. Benzathin-Penicillin G hingegen ist ein Depotpenicillin das auch oral angewendet werden kann und gern bei der Therapie der Syphilis sowie bei der Prophylaxe des rheumatischen Fiebers eingesetzt wird [10].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Orale Kontrazeptiva, Thrombozytenaggregationshemmer und diverse Antikoagulantien können in ihrer Wirksamkeit bei der Kombination mit Penicillin G eingeschränkt sein [26].

Tabelle 6: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Penicillin G

Phenoxymethylpenicilline:

- Penicillin V

Tagesdosis für Kinder: 25-50.000 IE/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]

Indikationen	Sie decken wie Penicillin G die gleichen Erreger ab, die antibakterielle Wirkung ist jedoch etwas geringer ausgeprägt. Penicillin V findet Anklang bei etwas leichteren Infektionen wie Scharlach, der klassischen Streptokokken-Angina, bei einer Borrelien- oder einer Harnwegsinfektion. Weiters wird Penicillin V auch als Endokarditis-Prophylaxe eingesetzt. Phenoxymethylpenicilline sind oral applizierbar, da sie säurestabil (im pH-Bereich von 1 bis 5) sind [10, 17, 23, 25-26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Die Sensibilisierungsgefahr von Penicillin V hält sich in Grenzen. Allerdings sind gastrointestinale Störungen keine Seltenheit. Phenoxymethylpenicilline sollten bei einer Meningitis, bei einer Sepsis und auch bei einer Endokarditis keine Anwendung finden [26].

Tabelle 7: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Penicillin V

Isoxazolympenicilline:

- Flucloxacillin

Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG peroral, oder

Tagesdosis für Kinder: 100-200 mg/kg KG parenteral [27]

- Oxacillin

Tagesdosis für Kinder: 1-2g, verteilt auf 4-6 Einzeldosen pro Tag [40]

Indikationen	Isoxazolympenicilline sind penicillinaseresistent, säurefest und somit oral applizierbar. Sie sind gegen Gram-positive Erreger mit β -Laktamase-Produktion einsetzbar [17, 23, 26]. Flucloxacillin ist gut einsetzbar gegen Penicillinase-bildende Staphylokokken [10, 25-26]. Die Wirkung auf Penicillin G-empfindliche Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken sowie andere Gram-positive Keime ist nur so effektiv wie bei Penicillin G [28].
---------------------	---

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei Flucloxacilin sehr selten, wobei gelegentlich gastrointestinale Störungen (wie Übelkeit und Durchfall, selten auch Colitiden), Phlebitiden sowie Erhöhungen der Serumtransaminasen auftreten können. Orale Kontrazeptiva sollten in Kombination vermieden werden, da sie ihre Wirkung verlieren können. Eine Kombination mit bakteriostatisch wirkenden AB wie Tetracyclinen oder Makroliden soll vermieden werden. Beim Auftreten allergischen Kreuzreaktionen bzw. einer Penicillinallergie ist der Einsatz von Isoxazolylpenicillinen kontraindiziert. Isoxazolylpenicilline sind heftige Initiatoren der bakteriellen β-Laktamase-Bildung, weshalb auch schnell Resistenzbildungen gegenüber Penicillinen erkennbar sind und diese wirklich nur gezielt und in richtiger Dosierung zum Einsatz kommen sollten. Bei einer Applikationsdauer von über zwei Wochen kann es zur Hepatotoxizität kommen [10, 23, 26].
--	--

Tabelle 8: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Isoxazolylpenicillinen

Aminopenicilline:

- Ampicillin
Tagesdosis für Kinder: 100-400 mg/kg KG parenteral [27]
- Amoxicillin
Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
- Bacampicillin
Tagesdosis für Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren: 2-3 $\times$ 400 mg peroral [40]

Indikationen	Aminopenicilline besitzen ein erweitertes Wirkspektrum und sind oral applizierbar [25].	
	Ampicillin	Die Wirkung ist ähnlich der bei Penicillin G, wobei die Resistenzausbildungen unterschiedlich sind. Ampicillin ist zwar säurestabil, allerdings nicht β-Laktamase-fest und wird lediglich langsam und unsicher resorbiert (20-40%) [23]. Eine Wirksamkeit gegen Enterokokken (<i>Enterokokkus faecalis</i>, <i>E. coli</i>), <i>H. influenzae</i>, Listerien und einigen wenigen Gram-negativen Erregern ohne β-Laktamase-Produktion ist gegeben [10]. Bei Staphylo-, Strepto- und Pneumokokkeninfektionen, Anaerobiern mit β-Laktamase-Produktion sowie Angina, Pneumonie und Wundinfektionen ist Ampicillin kontraindiziert [17, 26].
	Amoxicillin	Die Wirkung ist ähnlich der bei Penicillin G. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen, die Otitis media, die Sinusitis und Bronchitis sind Anwendungsbereiche der Therapie mit Amoxicillin [26].

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Bis auf gelegentliche gastrointestinale Beschwerden, wie Durchfälle mit Brechreiz und Übelkeit sowie Hautreaktionen in Form von masernähnlichen Hautexanthenen ist Ampicillin und Amoxicillin recht gut verträglich. Bei der Behandlung mit Clostridium difficile ist eine pseudomembranöse Enterokolitis möglich die mit Glykopeptiden (Vancomycin) behandelt werden kann [10, 25]. Die Gefahr des »Infektionswandels« ist gegeben, bei der die Besiedelung der Schleimhäute, durch die zuvor stattfindende Eliminierung der natürlichen Keimflora mit pathogenen Keimen, vereinfacht werden kann. Eine entsprechende Dosisanpassung sollte im Falle einer ausgeprägten Niereninsuffizienz erfolgen [23]. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, Thrombozytenaggregationshemmern und Antokoagulantien kann durch Aminopenicilline vermindert werden. Eine Kreuzresistenz besteht mit Amoxycillin und Penicillin G [26].
--	--

Tabelle 9: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Aminopenicillinen

Acylaminopenicilline:

- Piperacillin
Tagesdosis für Kinder: 100-300 mg/kg KG parenteral [27]
- Azlocillin
- Mezlocillin
Tagesdosis für Kinder: 225-300 mg/kg KG parenteral [27]

Indikationen	Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und somit nur systemisch wirksam [23, 26]. Sie sind wirksam bei Gram-positiven Erregern und gut bei Infektionen des Urogenitaltrakts sowie der Gallenwege einsetzbar. Piperacillin und Mezlocillin sind gut wirksame Mittel gegen Enterobakterien [10], Anaerobier und Haemophilus-Erreger [26]. Sie besitzen im Vergleich zu den Aminopenicillinen ein breiteres Wirkungsspektrum und wirken gut bei Problemkeimen wie Pseudomonas aeruginosa [10, 17, 23].
Nebewirkungen und Wechselwirkungen	Acylaminopenicilline können die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern und oralen Antokoagulantien beeinflussen [26]. Die Nebenwirkungen entsprechen denen von Penicillin G [10].

Tabelle 10: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Acylaminopenicilline

Acylaminopenicilline werden sinnvollerweise gelegentlich auch in Kombination mit β -Lactamase-Hemmern (Sulbactam, Tazobactam) oder etwa Nitroimidazolen (Metronidazol) verwendet um die Wirkbandbreite zu steigern [26].

3.7.1.2 β -Lactamase-Inhibitoren

- Clavulansäure
- Sulbactam
Tagesdosis für Kinder: 50 mg/kg KG parenteral, aufgeteilt auf 2-4 Dosen [40]
- Tazobactam

Die molekulare Struktur der einzelnen β -Lactamase-Inhibitoren ähnelt der Grundstruktur der Penicilline. Der alleinige Einsatz von β -Lactamase-Hemmern verspricht, bis auf die Ausnahmen Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam, keine bemerkenswerte antibakterielle Wirkung. Die Wirkung entsteht durchs Blockieren eines Bestandteiles der bisher bekannten β -Lactamasen. Die Inhibitoren werden von den β -Lactamasen gebunden, anschließend in Untereinheiten zerlegt, die dann aber wiederum gebunden und dadurch irreversibel inaktiviert werden (dieser Vorgang wird auch als »Suizidhemmung« bezeichnet, da der Inhibitor und das Enzym dabei zugrunde gehen) [29].

Clavulansäure	Die Clavulansäure hemmt stark und irreversibel bestimmte β -Lactamasen. Bei höherer Dosierung der Clavulansäure sind gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Leberfunktionsstörungen bzw. ein Ikterus möglich [25-26].
Sulbactam	Sulbactam hemmt auf Gewichtsbasis etwas weniger als Clavulansäure, was durch entsprechende Dosierung wieder ausgeglichen wird [29].
Tazobactam	Tazobactam hemmt viele β -Lactamasen und auch einige Cephalosporinasen [26].

Tabelle 11: β -Lactamase-Inhibitoren

3.7.1.3 Kombinationen

Mechanismus	Die Resistenzen bei Bakterien gegenüber einiger AB sind durchwegs durch β -Lactamasen bedingt. Da viele Penicilline durch β -Lactamasen ihre Wirkung verlieren, werden Penicilline gern mit β -Lactamase-Hemmern kombiniert, womit sich dann das Wirkpektrum der Penicilline erweitern lässt [26, 55].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Aus klinischer Sicht ist man in Bezug auf diese Kombinationen unterschiedlicher Meinung, da einige β -Lactamase-Hemmer selbst Nebenwirkungen haben und im schlechtesten Fall β -Lactamase induziert wird [26].

Tabelle 12: Mechanismus, Neben- u. Wechselwirkungen von Kombinationen

Kombinationen aus Penicillinen und β -Lactamase-Hemmern:

- Amoxicillin + Clavulansäure
Tagesdosis für Kinder: 38-75 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
Tagesdosis für Kinder: 110-220 mg/kg KG parenteral [27]
- Piperacillin + Tazobactam
Tagesdosis für Kinder: 300/37.5 mg/kg KG parenteral [27]
- Ampicillin + Sulbactam (»Sultamicillin«)
Tagesdosis für Kinder: 25-50 mg/kg KG peroral [27]
Tagesdosis für Kinder: 150 mg/kg KG parenteral [27]

Amoxicillin + Clavulansäure	Indikation	In dieser Kombination wirkt die Clavulansäure bevorzugt an Amoxicillin-resistenten Stämmen von Staphylokokken, Haemophilus influenzae und weiteren Erregern und macht diese verwundbarer für Penicilline [26].
	Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) durch die Clavulansäure sowie Leberfunktionsstörungen durch eine mögliche, ausgeprägte Hepatotoxizität mit Gelbsucht sind als Nebenwirkungen nachgewiesen worden. Aus diesem Grund sollte die Dosierung recht niedrig gehalten werden. Bei Leberfunktionsstörungen bzw. einer Intoleranz gegenüber β -Lactam-Antibiotika ist diese Kombination kontraindiziert und sollte nicht verabreicht werden. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien kann durch die Kombination vermindert werden [10, 26].
Piperacillin + Tazobactam	Indikation	In dieser Kombination wirkt Piperacillin gut gegen die sonst resistenten Staphylokokken (v.a. gegen Staphylokokkus aureus), Haemophilus influenzae, E. coli und noch einigen anderen Erregern [10, 26].
	Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Krämpfe, evtl. auftreten einer pseudomembranösen Colitis) prägen auch bei dieser Kombination die Nebenwirkungen. Außerdem sind Leberfunktionsstörungen mit Anstieg der Leberenzyme, Veränderungen im Blutbild sowie kardiovaskuläre Beschwerden nennenswerte Nebenwirkungen, die auftreten können [26].
Ampicillin + Sulbactam (»Sultamicillin«)	Indikation	Diese Kombination findet bei β -Lactamase-bildenden Stämmen von Staphylokokkus aureus und epidermis, bei E. coli und diversen Enterokokken, bei Klebsiella pneumoniae sowie noch einigen anderen Erregern Anwendung [17, 26].

	Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Zu beobachten sind Veränderungen im Blutbild und vereinzelt erhöhte Werte der Leberenzymparameter. Bakteriostatisch wirkende AB wie Tetracycline bzw. Makrolide sollten mit dieser Kombination nicht gleichzeitig angewandt werden. Weiters sollte diese Kombination wegen der auftretenden Hautreaktionen nicht bei lymphatischer Leukämie oder infektiöser Mononukleose Anwendung finden. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva und Thrombozytenaggregationshemmern kann im Zusammenhang mit dieser Kombination abgeschwächt sein [26].
--	-------------------------------------	--

Tabelle 13: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Kombinationen

3.7.1.4 Cephalosporine

Mechanismus	Die bakterielle Zellwandsynthese kann auch durch Cephalosporine gestört werden (Hemmung der Transpeptidase). Diese besitzen lediglich in der Entwicklungs- bzw. Zuwachsphase eine bakterizide Wirkung [10, 26].
Indikation	Anwendung findet die große Gruppe der Cephalosporine bei einigen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien [17, 25-26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Bei systemischer intravenöser Applikation ist die Thrombophlebitis eine nennenswerte Nebenwirkung. Nach einer intramuskulären Injektion können Gewebeschäden und Schmerzen auftauchen. Unverträglichkeits- sowie Kreuzreaktionen mit Penicillinen sind seltener als bei der Verwendung anderer Penicilline. Bei oraler Applikation können gastrointestinale Beschwerden auftauchen. Die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien ist bei der Verwendung von Cephalosporinen herabgesetzt [26]. Eine vermehrte Verwendung von Cephalosporinen der dritten Generation kann zu einem Zuwachs von problematischen ESBL-Keimen führen, was wiederum zur vermehrten Anwendung von Carbapenemen und somit auch zu möglichen Carbapenem-resistenten Erregern führen kann [35].

Tabelle 14: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Cephalosporinen

Übersicht über die wichtigsten Vertreter der Cephalosporine [10, 26]:

Systemisch anwendbare Cephalosporine

<i>Generation</i>	<i>Vertreter</i>	<i>Eigenschaften</i>
1. Generation	Cefazolin (Tagesdosis für Kinder: 60-100 mg/kg KG parenteral [27])	Standardcephalosporin gegen Staphylokokken (stabil gegenüber deren Penicillinasen); Eingeschränkte Wirksamkeit bei Gram-negativen Bakterien [10]. Nur intravenöse Verabreichung. Cefazolin ist nicht β -Lactamase-stabil.

2. Generation	<u>Cefuroxim</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG parenteral [27]) <u>Cefotiam</u>	Beide Vertreter sind wirksam gegen Gram-negative Stäbchen, besonders gegen Haemophilus influenzae und Enterobakterien. Sie besitzen auch eine gute Wirksamkeit gegen Staphylo- und Streptokokken [10]. Eine β -Lactamase-Stabilität ist gegeben. Weiters sind sie stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken.
	Cefoxitin	Cefoxitin ist β -Lactamase-stabil (insbesondere gegen Anaerobier).
3. Generation	<u>Cefotaxim</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-200 mg/kg KG parenteral [27]) <u>Ceftriaxon</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-80 mg/kg KG parenteral [27]) <u>Ceftazidim</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-150 mg/kg KG parenteral [27]) <u>Cefepim</u> (Tagesdosis für Kinder: 100-150 mg/kg KG parenteral [27])	Breitband-Cephalosporine, die gegen Gram-negative Erreger deutlich besser wirken, als Cephalosporine der 1. und 2. Generation. Sie sind allerdings unwirksam gegen Enterokokken und lediglich schwach wirksam gegen Staphylokokken. Eine gute Wirksamkeit bieten sie gegen Pseudomonas-Erreger (speziell Ceftazidim und Cefepim). Weiters sind sie hoch wirksam gegen typische Meningitiserreger (Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus), Borrelia burgdorferi und Gonokokken.

Oral anwendbare Cephalosporine

<i>Generation</i>	<i>Vertreter</i>	<i>Eigenschaften</i>
1. Generation	<u>Cefalexin</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]) <u>Cefaclor</u> (Tagesdosis für Kinder: 30-50 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]) <u>Cefadroxil</u> (Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27])	Sie sind gegen Strepto- und Pneumokokken sowie gegen Haemophilus influenzae anwendbar. Cefalexin weist die höchste Aktivität gegen Staphylokokken auf [10]. Weiters besteht eine Wirksamkeit gegen Gram-negative Stäbchen.
2. Generation	<u>Cefuroxim (Cefuroximaxetil)</u> (Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27])	Ist gegen Strepto- und Pneumokokken sowie Haemophilus influenzae anwendbar. Weiters besteht eine gute Wirksamkeit gegen Gram-negative und Gram-positive Erreger.

3. Generation	Cefixim (Tagesdosis für Kinder: 8 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]) Cefpodoxim-Proxetil (Tagesdosis für Kinder: 5-12 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]) Ceftibuten (Tagesdosis für Kinder: 9 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27])	Siehe 1. Generation, nur viel stärker wirksam. Cefixim und Cefpodoxim-Proxetil besitzen die höchste Aktivität gegen Gram-negative Erreger [10].
----------------------	--	--

Tabelle 15: Wichtige Vertreter der Cephalosporine
 Quelle: Verfasser in Anlehnung an [10, 17, 26-27]

3.7.1.5 Carbapeneme

- Imipenem
Tagesdosis für Kinder: 60-100 mg/kg KG parenteral [27]
- Meropenem
Tagesdosis für Kinder: 30-60-120 mg/kg KG parenteral [27]
- Ertapenem
Tagesdosis für Kinder: Ab dem 3. Lebensmonat: 2 × 15 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Carbapeneme stören mit der Hemmung der Peptidoglykansynthese ebenso die bakterielle Zellwandsynthese und wirken schon in niedrigen Konzentrationen stark bakterizid in der Vermehrungsphase [10]. Sie assoziieren die günstige Wirkung der (Breitband-)Penicilline und die Wirkung der Cephalosporine und eignen sich sehr gut bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen [26, 62].
Indikation	Carbapeneme decken die Behandlung einer großen Bandbreite von Erregern ab. Auch β-Lactamase-bildende Stämme können effektiv behandelt werden. Carbapeneme sind bei mittelschweren bis schweren Infektionen (Mischinfektionen), bei einer Sepsis sowie bei intraabdominellen und gynäkologischen Infektionen indiziert. Weitere Anwendung finden sie etwa bei Meningitiden, die durch resistente Keime verursacht wurden, sowie bei komplizierten Harnwegsinfektionen und schweren Zahninfektionen (Ertapenem). Carbapeneme werden gern eingesetzt wo Penicilline und Cephalosporine auf der Strecke bleiben und versagen [17, 26].

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen sowie zentralnervöse Störungen, Thrombophlebitiden und Veränderungen des Blutbilds kommen selten bis gelegentlich vor. Im Großen und Ganzen kann man sagen das Carbapeneme relativ gut verträglich sind. Carbapeneme können mit Glykopeptiden (Vancomycin), Nitroimidazolen (Metronidazol), Aminoglykosiden oder auch mit Gyrasehemmern (Ciprofloxacin) kombiniert werden. Allerdings ist bei den Kombinationen auch Vorsicht geboten. Imipenem und Meropenem sind starke β-Laktamase-Induktoren und können andere parallel applizierte β-Laktam-Antibiotika, wie z.B. Breitbandpenicilline oder Cephalosporine, inaktivieren bzw. antagonisieren [10, 26]. Das neurotoxische Imipenem wird zunehmend durch Meropenem ersetzt. Ertapenem erlebt aktuell ein Revival durch problematische ESBL-Keime [35].
--	---

Tabelle 16: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Carbapenemen

3.7.1.6 Monobactame

- Aztreonam

Tagesdosis für Kinder: 120-200 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Aztreonam hemmt die bakterielle Zellwandsynthese. Es besitzt aufgrund der starken Bindung am Penicillin-Bindeprotein 3 und der Stabilität gegenüber β -Lactamasen eine starke Wirkung gegen Gram-negative Bakterien [62].
Indikation	Es kann bei fast allen aeroben Gram-negativen Erregern einschließlich Pseudomonas sowie auch resistenten Haemophilus-Stämmen zum Einsatz kommen. Aztreonam ist unwirksam gegen Gram-positive Erreger und wird parenteral als Kurzinfusion über 30min appliziert. Aztreonam kommt bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Erregern nach eventuellen Vorbehandlungen sowie urodynamischen Problemen zur Anwendung. Die fehlende Kreuzreaktion mit anderen β -Lactam-AB ist ein großer Vorteil dieses Monobactams [26, 62].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Neben den klassischen Überempfindlichkeitsreaktionen entsprechen die Nebenwirkungen von Aztreonam im Wesentlichen denen anderer β -Lactam-AB [62].

Tabelle 17: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Monobactamen

3.7.2 Gyrasehemmer - Chinolone (Fluorochinolone)

- Ciprofloxacin

Tagesdosis für Kinder: 30-40 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]

Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Gyrasehemmer wirken bakterizid indem sie die DNA-Replikation, die DNA-Transkription und die Reparatur bakterieller DNA stören [10]. Die DNA-Gyrase (Enzym Topoisomerase II), welche nur in Bakterien vorkommt und für die effektive Zusammenstellung des Erbgutes nach der bakteriellen Zellteilung und somit für die Vermehrung der Bakterien zuständig ist, wird gestört und blockiert [26].
Indikation von Ciprofloxacin	Die Anwendungsmöglichkeiten von Ciprofloxacin sind durch die Wirkung gegen viele Gram-positive und Gram-negative Erreger recht breit aufgestellt. Bekannten Erregern wie Haemophilus influenzae, Campylobacter und Pseudomonas kann damit Einhalt geboten werden. Infektionen der Harnwege, der Gallengänge und des Darmtraktes oder auch die Mukoviszidose werden nicht selten mit Ciprofloxacin behandelt. Bei besonderen Erkrankungen wie der Prostatitis, der Gonorrhoe, der Legionellose, bei Milzbrandinfektionen sowie diversen Salmonellosen, Gastroenteritiden (systemischer Salmonellose oder Shigellose) und Reisediarrhöen wird ebenso häufig und gern auf Ciprofloxacin zurückgegriffen. Bei Salmonelleninfektionen (im speziellen bei Typhus abdominalis) ist Ciprofloxacin das Mittel der Wahl. Erreger, die Resistenzen gegen Penicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside aufweisen, können meist wirkungsvoll mit Ciprofloxacin behandelt werden [10, 17, 26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gyrasehemmer besitzen einige nennenswerte Nebenwirkungen. Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Kreislaufbeschwerden und ein vermindertes Reaktionsvermögen kommen gelegentlich vor. Seltener sind zentral-nervöse Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Unruhe und Schlaflosigkeit. Infektionen durch Gram-positive Kokken (Staphylokokkus aureus, Pneumokokken) sind falsche Indikationen für Ciprofloxacin [10]. Die Kombination mit anderen AB wie β -Lactamen oder Aminoglykosiden (v. a. bei Pseudomonas aeruginosa Infektionen [10]) ist grundsätzlich möglich. Einige Medikamente können die Resorption von Gyrasehemmern in Mitleidenschaft ziehen. Die Blutspiegel diverser Medikamente können umgekehrt durch Gyrasehemmer erhöht werden und zu negativen Effekten führen. Die Beseitigung von Theophyllin und Koffein wird durch parallele Applikation von Ciprofloxacin verzögert, wodurch die Blutspiegel dieser Substanzen erhöht sein können [10, 25-26].

Tabelle 18: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Ciprofloxacin

3.7.3 Tetracycline

- Doxycyclin
Tagesdosis für Kinder ab dem 9. Lebensjahr: 2 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
Tagesdosis für Kinder ab dem 9. Lebensjahr: 2-4 mg/kg KG parenteral [27]
- Tigecyclin (Glycylcyclin, neu)
Ist aufgrund von fehlenden Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert [40].

Mechanismus	Tetracycline gehören zu den Breitbandantibiotika und wirken bakteriostatisch. Sie stören die ribosomale Proteinbiosynthese (die Translation) und wirken so einer bakteriellen Vervielfältigung entgegen [10, 26].
Indikation	Erreger wie Strepto-, Pneumo- und Meningokokken, Campylobacter jejuni, Listerien, Yersinien, Borrelien, Chlamydien, Legionellen sowie Mycoplasma pneumoniae (Bronchitis) und noch andere können mit Tetracyclinen wirksam in Schach gehalten werden [17, 26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gastrointestinale Reizungen können vorkommen. Es besteht das Risiko eines »Infektionswandels«, weil nach der Zerstörung der physiologischen Flora die pathogene Keimbeseidlung der Schleimhäute vereinfacht werden kann [23]. Weiters kann es zu irreversiblen Zahnveränderungen (Gelbfärbung der Zähne bei Kindern), zu Nagelschäden, ZNS-Reaktionen, gastrointestinalen Störungen, Wachstumsstörungen sowie einer Photosensibilisierung kommen. Grundsätzlich sind Tetracycline recht gut verträglich. Zu beachten wäre, dass die Wirkung oraler Antidiabetika und Antikoagulantien (veränderte Gerinnungsparameter) durch die Einnahme von Tetracyclinen verstärkt werden kann. Die Resorption von Tetracyclinen können durch Antacida herabgesetzt werden. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Einnahme von Tetracyclinen beeinträchtigt sein. Tetracycline sind kontraindiziert bei Kindern (Doxycyclin ist kontraindiziert bei Kindern unter dem 9. Lebensjahr, Tigecyclin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter dem 18. Lebensjahr), bei Leberfunktionsstörungen und schweren Leberschäden. Die Kombination mit β -Lactam-Antibiotika sollte vermieden werden [10, 25-26].

Tabelle 19: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Tetracyclinen

3.7.4 Makrolide (Azalide, Ketolide)

- Erythromycin
Tagesdosis für Kinder: 30-50 mg/kg KG parenteral [27]
- Clarithromycin
Tagesdosis für Kinder: 15 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
Tagesdosis für Kinder: 15 mg/kg KG parenteral [27]

- Roxithromycin
Tagesdosis für Kinder: 5 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
- Azithromycin
Tagesdosis für Kinder: 10 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
Tagesdosis für Kinder: 10 mg/kg KG parenteral [27]
- Josamycin
Tagesdosis für Kinder: 20-50 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
- Telithromycin (Ketolid)
Tagesdosis für Kinder ab dem 12. Lebensjahr: 800 mg/kg KG peroral [27]

Mechanismus	Makrolide (Azalide, Ketolide) sind zyklisch aufgebaute AB mit einem Laktonring (bzw. einer Ketogruppe bei Ketoliden), deren Wirkungsbandbreite ähnlich der des Penicillin G ist. Makrolide werden extra- und intrazellulär in Geweben gespeichert. Der Blutspiegel und die Wirksamkeitsdauer können somit nicht in Wechselwirkung stehen [10], [26]. Sie stören die bakterielle Proteinbiosynthese und wirken bakterio­statisch auf sich vermehrende Erreger. Eine bakterizide Wirkung wird nur bei gesteigerten Konzentrationen und bei ganz bestimmten Bakterien erreicht [26].
Indikation	Makrolide entfalten ihre Wirkung gegen aerob und anaerob wachsende Gram-positive, intrazelluläre Erreger und auf Spirochäten. Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken sowie Erkrankungen des Respirationstraktes mit Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionellen und Chlamydien sind auf der Einsatzliste der Makrolide anzutreffen. Sie finden auch immer wieder Anwendung bei Penicillin-resistenten Erregern. Der Wirkstoff Azithromycin besitzt eine hohe Gewebefindung. Dies bedeutet dass eine Applikation von drei Tagen ausreicht um eine 14-tägige Wirkung zu erzielen [10, 17, 26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Vor allem bei höherer Dosierung können gastrointestinale Störungen (Übelkeit, dünne Stühle, etc.) sowie Leberschädigungen vorkommen. Der Wirkstoff Erythromycin kann EKG-Veränderungen bewirken. Makrolide (Erythromycin und Clarithromycin) sind in der Lage Cytochrom P450 Enzyme in der Leber zu hemmen, welche für den Abbau verschiedener Medikamente von Bedeutung sind. Es kann also resultieren, dass die Wirkung anderer Medikamente verstärkt wird und es somit auch vermehrt zu Nebenwirkungen kommt. Da Makrolidantibiotika die Wirkung von β -Lactam-Antibiotika bremsen, ist eine parallele Einnahme von Makrolidantibiotika mit β -Lactam-Antibiotika nicht zweckmäßig. Kontraindiziert sind Makrolide bei Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenschäden sowie bei der Einnahme von Substanzen die die QT-Zeit im EKG verlängern. Clarithromycin besitzt teratogenes Potential. Sehr rasch verabreichte Infusionen mit Makrolidantibiotika können zu Thrombosen und Thrombophlebitiden führen. Makrolide können auch eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö bzw. eine Kolitis induzieren [10, 25-26].

Tabelle 20: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Makroliden

Zum Ketolid-Antibiotikum Telithromycin: Es stört die bakterielle Proteinbiosynthese an zwei Stellen. Das Wirkspektrum ist ähnlich wie bei Makroliden jedoch mit verbesserter Wirkung gegen Gram-positive Erreger, gegen Streptokokken der Gruppe A und Pneumokokken einschließlich Penicillin- und Erythromycin-resistenter Stämme. Anwendung findet dieser Vertreter bei leichten bis mittelschweren Infektionen der Atemwege sowie bei akuten Infektionen des oberen Respirationstraktes. Vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhöen sowie zentral-nervöse Störungen mit Kopfschmerzen und Schwindel können als Nebenwirkungen auftauchen [25-26, 65].

3.7.5 Aminoglykoside

- Gentamicin
Tagesdosis für Kinder: 3-7,5 mg/kg KG parenteral [27]
- Amikacin
Tagesdosis für Kinder: 15 mg/kg KG parenteral [27]
- Tobramycin
Tagesdosis für Kinder: 3-7,5 mg/kg KG parenteral [27]
- Neomycin
Tagesdosis für Kinder: 2-3 × am Tag bei topische Anwendung; peroral: 30-60 mg/kg KG, verteilt auf vier bis sechs Einzelgaben [40]

Mechanismen	Aminoglykoside stören die bakterielle Proteinbiosynthese und wirken bakterizid. Diese Wirkung wird durch AB die die Zellwandsynthese stören verstärkt [25]. Aminoglykoside weisen eine große Bandbreite an antimikrobieller Wirkung auf. Es bestehen bereits auch einige Resistenzen gegen diese AB [26].
Indikation	Aminoglykoside verfügen also über eine große Erregerbandbreite und sind bei Staphylokokken, Enterobakterien und Pseudomonas (Tobramycin) gut einzusetzen. Sie finden ihre Verwendung oft dann, wenn andere AB bei komplizierten Infektionen oder einer Sepsis auf der Strecke bleiben. Amikacin besitzt eine besonders große Bandbreite. Es wirkt meist auch noch dann, wenn bereits Resistenzen gegen andere Vertreter der Aminoglykoside existieren. Neomycin wird gern lokal bei Infektionen der Haut, der Augen und der Ohren eingesetzt. Es wird oral nicht resorbiert, kann aber zur Desinfektion des Darmes vor anstehenden Operationen verwendet werden. Die Applikationsformen sind unterschiedlich: So werden Gentamicin, Amikacin und Tobramycin systemisch appliziert. Gentamicin und Neomycin gibt es in verschiedenen Formen (Lösungen, Puder, Salben, Tropfen, Cremes, Lutschtabletten oder Zäpfchen, tec.) [10, 17, 25-26].

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Nierenschäden und Gehörschäden stehen im Vordergrund. Weiters bestehen mögliche Seh-, Gleichgewichts- und Geruchsinnsstörungen sowie Unverträglichkeitsreaktionen, gastrointestinale Beschwerden und Läsionen der Haut. Kombinationen von Aminoglykosiden mit anderen Zellwand-beeinträchtigenden AB wie β-Lactamen oder Glykopeptiden (Vancomycin) sind gängig. Vorsicht ist bei Kombinationen mit anderen nephrotoxischen oder gehörschädigenden Medikamenten geboten, da sich die Wirkung leicht potenzieren und Nebenwirkungen schädigend verstärken können. Diuretika wie Furosemid sind kontraindiziert. Kontraindiziert sind Aminoglykoside auch bei bestehender Niereninsuffizienz und bei bereits existierenden Gehörschäden [10, 25-26].
--	--

Tabelle 21: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Aminoglykosiden

3.7.6 Antimikrobielle Folat-Antagonisten

3.7.6.1 Sulfonamide

- Sulfamethoxazol

Verwendung lediglich in Kombination mit Trimethoprim als Co-Trimoxazol (siehe Punkt 3.7.6.3)

Mechanismus	Sulfamethoxazol hemmt die, von den Bakterien zum Aufbau der Hydrofolsäure verwendete, Paraaminobenzoessäure um die bakterielle Dihydrofolsäuresynthese (Dihydropteroinsäure-Synthetase [10]) zu stören. Sulfamethoxazol wirkt auch in hoher Konzentration bakteriostatisch [26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Veränderungen des Blutbildes (Leuko- und Thrombozytopenie) bilden einen überwiegenden Teil der Nebenwirkungen. Weiters treten auch gastrointestinale Beschwerden und weitaus seltener Leberschädigungen, Neuropathien und Stoffwechselstörungen auf. Das Cytochrom P450 System kann durch Sulfonamide und deren Derivate beeinflusst werden, was wiederum dazu führen kann dass sich auch die Wirkungen anderer Medikamente ändern. Zur gleichen Zeit applizierte Antikoagulation vom Cumarin-Typ können beispielsweise die Blutungszeit erhöhen, bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfonamiden kann eine Hypoglykämie entstehen. Bei schweren Niereninsuffizienzen, Leberschäden und Bluterkrankungen sind Sulfonamide kontraindiziert [25-26].

Tabelle 22: Mechanismus, Neben- u. Wechselwirkungen von Sulfamethoxazol

Sulfonamide haben mittlerweile wegen der Resistenzentwicklung und der Nebenwirkungen an Bedeutung verloren [10, 26].

3.7.6.2 Diaminopyrimidine

- Trimethoprim

Tagesdosis für Kinder: $2 \times 100\text{mg}$ peroral [27]

Die bakterielle Folsäuresynthese wird an einer anderen Stelle als bei den Sulfonamiden gehemmt. Trimethoprim inhibiert die Dihydrofolatreduktase [10].

3.7.6.3 Co-Trimoxazol

Als Co-Trimoxazol (Cotrimoxazol) wird die Kombination von Sulfamethoxazol und dem Diaminopyrimidin Trimethoprim bezeichnet [10]. Es wird als Tablette, Sirup, Suspension oder i.v.-Infusion appliziert [26].

Tagesdosis für Kinder im Alter vom 6. Monat bis zum 5. Lebensjahr: $2 \times 40/200\text{ mg}$ peroral [40]

Tagesdosis für Kinder vom 6. bis zum 12. Lebensjahr: entweder $2 \times 80/400\text{ mg}$ peroral; oder auch $6/30\text{ mg/kg KG}$ peroral. [27, 40]

Tagesdosis für Kinder vom 6. bis zum 12. Lebensjahr: entweder $6/30\text{-}9/45\text{ mg/kg KG}$ parenteral; oder auch $2 \times 6/30\text{ mg/kg KG}$ parenteral. [27, 40]

Indikation	Es findet Anwendung bei akuten und chronischen Harnwegsinfektionen [10], bei chronisch bakterieller Prostatitis sowie beim Prostataabszess. Weiters wirkt die Kombination bei chronischer (eitriger) Bronchitis, bei Sinusitis sowie gegen Haemophilus, Moraxella und Pneumokokken. Und auch bei Typhus sowie Paratyphus ist Co-Trimoxazol nützlich und wirksam. Bei Enteritiden wie Ruhr, Cholera, Salmonellose, Yersiniose und anderen Infektionen dieser Art wirkt Co-Trimoxazol mäßig. Die Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-jiroveci (einer Lungenentzündung), welche häufig bei Immunsupprimierten und HIV-Patienten auftreten, ist eine bedeutende Indikation für Co-Trimoxazol [10, 26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Siehe Neben- und Wechselwirkungen bei Sulfonamid-Antibiotika (Punkt 3.7.6.1) [26].

Tabelle 23: Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Co-Trimoxazol

3.7.7 Glyko-, Lipo- und Polypeptid-Antibiotika

3.7.7.1 Glykopeptidantibiotika

- Vancomycin
Tagesdosis für Kinder: 20-40 mg/kg KG parenteral [27]
- Teicoplanin
Tagesdosis für Kinder: 12-15 mg/kg KG parenteral [27]
- Fosfomycin
Tagesdosis für Kinder: 100-400 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Glykopeptide stören die bakterielle Zellwandsynthese (Blockierung der Transglykosylierungsreaktion, die für die Quervernetzung der Mureinzellwand notwendig ist) und wirken bakterizid [10, 26].
Indikation	Vancomycin stellt, wie alle Glykopeptidantibiotika, ein Reserveantibiotikum dar und sollte nur bei schweren Infektionen eingesetzt werden. Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken können wirksam mit Vancomycin und Teicoplanin bekämpft werden. Weiters wirken sie gegen Clostridium difficile, Diphtheriebakterien und Gram-positive Anaerobier. Beide Wirkstoffe sind nach oraler Applikation lediglich örtlich im Darm wirksam, da sie nicht resorbiert werden. Ist eine systemische Anwendung eines Glykopeptid-Antibiotikums gewünscht, muss dieses intravenös zugeführt werden. Teicoplanin kann in der ambulanten Therapie der Endokarditis und Osteomyelitis eingesetzt werden. Fosfomycin findet intravenös Anwendung in der Intensivmedizin und peroral appliziert bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Anwendung. Weiters wirkt Fosfomycin auch gegen Salmonellen, Shigellen, Pseudomonas und bei Anaerobiern [10, 17, 26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Die drei wichtigsten Vertreter der Glykopeptidantibiotika besitzen recht unterschiedliche Nebenwirkungen. Vancomycin kann Veränderungen im Blutbild, diverse Gehörschäden und das Risiko einer reversiblen Nephrotoxizität bewirken. Die Verträglichkeit von Teicoplanin ist recht gut, wobei selten auch Gehörschäden und Gleichgewichtsstörungen vorkommen können. Fosfomycin kann als Nebenwirkung gastrointestinale Beschwerden aller Art hervorrufen. Große Vorsicht ist bei Kombinationen mit anderen ototoxischen sowie nephrotoxischen Medikamenten geboten! Bei akutem Nierenversagen bzw. einer Niereninsuffizienz sollte keine Applikation von Glykopeptidantibiotika erfolgen. Neben den genannten Nebenwirkungen können auch immer wieder diverse Überempfindlichkeitsreaktionen (BD-Abfall, Hauterytheme) bei zu schneller Infusion auftreten. Glykopeptidantibiotika werden auch in Kombination mit Aminoglykosidantibiotika (Gentamicin) oder mit antimykobakteriellen AB (Rifampicin) verwendet [10, 25-26].

Tabelle 24: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von Glypeptid-AB

Beim Einsatz von Vancomycin und Teicoplanin ist die Dosis sehr entscheidend. In der Vergangenheit wurden beide Glykopeptidantibiotika zu gering dosiert, wobei sich bei zu hoher Dosierung die Nebenwirkungen erhöhen [35].

3.7.7.2 Lipopeptidantibiotika

- Daptomycin

Tagesdosis für Kinder: 6-8 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Daptomycin bindet sich an die Zellmembran von Bakterien ohne ins Innere der Zelle einzudringen. Anschließend werden mit der lipophilen Seitenkette dieses Wirkstoffes Ionenkanäle gebildet, die zu einem Kaliumverlust mit Depolarisierung der Zellmembran führen und schließlich den Zelltod bewirken. Daptomycin wirkt bakterizid. Bei der Tötung der Bakterien findet also keine absolute Zersetzung der Zellmembran statt, weshalb im Gegensatz zu anderen AB weniger Toxine freigesetzt werden [26, 28].
Indikation	Daptomycin wirkt gegen Gram-positive Erreger. Schwere Haut- und Weichteilinfektionen können mit Daptomycin behandelt werden. Auch bei Endokarditiden findet Daptomycin Anwendung [26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Daptomycin ist prinzipiell gut verträglich. Es ist wegen seiner Interaktion mit Surfactant in den Alveolen nicht für respiratorisch erworbene Pneumonien geeignet [28]. Muskelschmerzen, Muskelschädigungen sowie die Rhabdomyolysen zählen zu den Nebenwirkungen von Daptomycin [26].

Tabelle 25: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Daptomycin

Über eine passende Dosierung bei Daptomycin herrscht noch Uneinigkeit. Bei schweren Infektionen sollten auch entsprechend höhere Dosierungen Anwendung finden [35].

3.7.7.3 Polypeptidantibiotika

- Bacitracin

Tagesdosis für Kinder: 1-4 malige lokale Applikation [40]

Indikation	Es wirkt auf Gram-positive Erreger, allen voran gegen Staphylokokken und Enterokokken. Verwendung findet es in Kombination mit dem Aminoglykosidantibiotikum Neomycin in allen möglichen lokalen Anwendungsformen (Lösungen, Puder, Salben, etc.) [26]. Bacitracin ein recht toxisches, bakterizid wirkendes Antibiotikum, welches ausschließlich lokale Anwendung findet [26].
-------------------	--

Tabelle 26: Indikationen von Bacitracin

3.7.8 Chloramphenicol

- Chloramphenicol

Tagesdosis für Kinder: 50-100 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Chloramphenicol stört die Proteinbiosynthese und ist bakteriostatisch wirksam. Es ist ein schwach wirkendes Antibiotikum und wird recht selten verwendet [26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Es kann zu hämatotoxischen Formen (einer dosisunabhängigen aplastischen Anämie, bzw. zu einer dosisabhängigen reversiblen Depression der Hämatopoese), zu einer Glukuronidierungsschwäche bei Neugeborenen sowie zu neurotoxischen Reaktionen und Schäden kommen [25].

Tabelle 27: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Daptomycin

3.7.9 Fusidinsäure

- Fusidinsäure

Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]

Mechanismus	Fusidinsäure stört die bakterielle Proteinbiosynthese und wirkt bakteriostatisch [26].
Indikation	Fusidinsäure wirkt bei schweren Staphylokokkeninfektionen als Antibiotikum 2. Wahl [26].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Fusidinsäure kann bei oraler Applikation zu gastrointestinalen Beschwerden führen. Leberschäden sind sehr selten [26].

Tabelle 28: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen der Fusidinsäure

3.7.10 Lincosamide

- Clindamycin

Tagesdosis für Kinder: 10-40 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]

Tagesdosis für Kinder: 15-40 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Clindamycin stört die bakterielle Proteinbiosynthese (Hemmung der Peptidyltransferase) und wirkt bakteriostatisch oder bakterizid [26].
Indikation	Schwere Staphylokokken- und Anaerobierinfektionen sowie Knochen- und Gewebsinfektionen (gute Eignung) sind Einsatzgebiete von Clindamycin. Aber auch gegen Pneumokokken, Streptokokken und Diphteriebakterien ist Clindamycin gut einsetzbar. [10, 26]

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Die durch toxinbildende Clostridien ausgelöste pseudomembranöse Enterokolitis ist die bedeutendste Nebenwirkung welche mit Vancomycin (oral) oder Metronidazol behandelt werden kann. Weiters können hämatologische Veränderungen oder auch Herzrhythmusstörungen sowie ein Blutdruckabfall auftreten. Beim Bestehen chronischer Darmerkrankungen sollte der Einsatz von Lincosamiden genau abgewogen werden [25-26]. Unverträglichkeitsreaktionen sind relativ selten [10].
--	--

Tabelle 29: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Clindamycin

3.7.11 Oxazolidinone

- Linezolid

Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]

Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG parenteral [27]

Mechanismus	Linezolid ist ein relativ neues AB, das die bakterielle Proteinbiosynthese stört und bakteriostatisch wirkt [26].
Indikation	Linezolid wird gern bei Infektionen mit stark resistenten Gram-positiven Erregern einschließlich MRSA und MRSE, Penicillin-resistenter Pneumokokken und Vancomycin-resistenter Enterokokken eingesetzt [26, 65]. Ein Vorteil von Linezolid ist die perorale (die orale Verfügbarkeit beträgt nahezu 100%) und intravenöse Darreichungsform [35, 65].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Bluthochdruck, Kopfschmerzen, gastrointestinale Irritationen können auftreten. Da Linezolid die Monoaminoxidase hemmt (Serotoninspiegel im ZNS können sich verändern und steigen), ergeben sich einige Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. mit SSRIs!). Linezolid besitzt auch hämatotoxisches Potential (Cave: Myelosuppression). Auch die Fertilität kann durch Linezolid vermindert sein [25-26].

Tabelle 30: Mechanismus, Indikation, Neben- u. Wechselwirkungen von Linezolid

3.7.12 Nitroimidazole und Nitrofurane

- Metronidazol

Tagesdosis für Kinder: 20-30 mg/kg KG peroral [27]

Tagesdosis für Kinder: 30 mg/kg KG parenteral [27]

- Nitrofurantoin

Tagesdosis für Kinder: 3-5 mg/kg KG peroral [27]

Mechanismus	Nitrofurantoin wirkt schwach bakteriostatisch und reagiert ähnlich wie Metronidazol nach der Reduktion der Nitrogruppe im bakteriellen Stoffwechsel [25]. Nitroimidazole stören die bakterielle Nukleinsäuresynthese und besitzen eine stark bakterizide Wirkung [26].
Indikationen	Protozoen, Entamoeba histolytika, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia und einige weitere anaerobe Bakterien können mit Metronidazol behandelt werden. Weiters ist Metronidazol bei der Behandlung von Helicobacter pylori und Campylobacter fetus wirksam. Es sind auch einige Resistenzen gegen Trichomonas vaginalis und Helicobacter bekannt. Metronidazol kann auch mit Breitbandantibiotika wie Piperacillin, Cephalosporinen und Ciprofloxacin appliziert werden. Die Eradikation der Helicobacter pylori Infektionen kann mit der Kombination Metronidazol + Penicillinen oder Clarithromycin + Omeprazol durchgeführt [26]. Antibakteriell wirksame Konzentrationen werden durch Nitrofurantoin im Gewebe und im Plasma nicht erreicht, weshalb sich Nitrofurantoin nur zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angeboten hat. Aus heutiger Sicht sollte Nitrofurantoin aufgrund deutlich wirksamerer und besser verträglicherer Medikamente bei der Cystitis nicht mehr zum Einsatz kommen [25].
Nebenwirkungen und Wechselwirkungen	Gastrointestinale Beschwerden, ein metallischer Geschmack sowie die subjektive Unverträglichkeit können sich bei der Behandlung in den Weg stellen. Weiters problematisch bei der Einnahme sind Neuropathien, zentral-nervöse Beschwerden, hämatologische Veränderungen, Exantheme und Juckreiz sowie die charakteristische Alkoholintoleranz. Die parallele Einnahme von Alkohol führt zu unvollständigem Abbau von Alkohol, was einer Art Aldehydvergiftung nahekommt und mit verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen einhergehen kann. Die Wirkung oraler Antikoagulantien kann bei paralleler Einnahme verstärkt werden [25-26].

Tabelle 31: Mechanismus, Indikationen, Neben- u. Wechselwirkungen von M. u. N.

3.7.13 Antimykobakterielle Mittel

- Isoniazid (INH)
Tagesdosis für Kinder: $1 \times 10-20$ mg/kg KG in 1-3 Dosen bis 300 mg, peroral oder parenteral appliziert [40]
- Rifampicin (RMP)
Tagesdosis für Kinder: 10-20 mg/kg KG peroral, auch als Saft erhältlich [27]
Tagesdosis für Kinder: 10-20 mg/kg KG parenteral [27]
- Rifabutin
Bei Kindern **kontraindiziert!** [27]
- Rifaximin
Tagesdosis für Kinder ab dem 2. Lebensjahr: 10-40 mg/kg KG peroral [27]

- Ethambutol (EMB)
Tagesdosis für Kinder: 15-20 mg/kg KG peroral [27]
Tagesdosis für Kinder: 15-20 mg/kg KG parenteral [27]
- Pyrazinamid (PZA)
Tagesdosis für Kinder: 15-30 mg/kg KG peroral [27]

Die weltweit verbreitete und immer noch viel zu viele Menschenleben fordernde Tuberkulose wächst nach wie vor. Schätzungen der WHO (Global tuberculosis report 2012) besagen, dass jährlich noch immer mehr als etwa zwei Millionen Menschen daran sterben. Tuberkulose ist mit einer Kombinationstherapie recht gut bezwingbar [26].

Die Behandlung der Tuberkulose wird mit der kombinierten Applikation von Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid über einen Zeitraum von etwa zwei Monaten (und bei möglicher Resistenz zusätzlich mit Ethambutol) durchgeführt. Danach wird die Therapie mit der Applikation von Isoniazid mit Rifampicin weitere vier Monate weitergeführt. Sind die Knochen bzw. die Meningen befallen, wird die Therapie weiter verlängert [25-26].

Isoniazid	Das an sich bakteriostatisch wirkende Isoniazid hat bei Mykobakterien die sich gerade in Teilung befinden eine bakterizide Wirkung. Hautreaktionen und Fieber kommen gelegentlich vor und sind die wichtigsten Nebenwirkungen. Isoniazid kann die Blutspiegel einiger anderer Medikamente erhöhen und somit Nebenwirkungen erzeugen [26].
Rifampicin und Rifabutin	Beide antimykobakteriellen Vertreter stören die Nucleinsäuresynthese und wirken extra- und intrazellulär bakterizid. Hautreaktionen und Fieber sind neben gastrointestinalen Störungen die wichtigsten Nebenwirkungen. Der durch Enzyminduktion beschleunigte Abbau oraler Kontrazeptiva, oraler Antidiabetika, Cumarinen und Glucocortikoiden kann diese wirkungslos machen [26].
Rifaximin	Stört wie Rifampicin die bakterielle Nucleinsäuresynthese. Rifaximin wird oral appliziert und besitzt eine sehr hohe Verträglichkeit weil es nahezu nicht resorbiert wird. Es kann beispielsweise zur Behandlung einer Reisediarrhö, einer pseudomembranösen Colitis sowie bei präoperativen Darmkontaminationen verwendet werden [26].
Ethambutol	Es stört das Wachstum der Mykobakterien durch Störungen des Stoffwechsels und der Zellwandsynthese. Das gut verträgliche Ethambutol kann als Nebenwirkung bei Überdosierung Sehstörungen (N. opticus Schädigungen, etc.) hervorrufen. Daher sollte vor Therapiebeginn eine Visuskontrolle durchgeführt werden. Regelmäßige augenärztliche Kontrollen sind sehr wichtig. Die Visusschäden sind in seltenen Fällen irreversibel [25].
Pyrazinamid	Die Wirksamkeit von Pyrazinamid beruht aufs saure intrazelluläre Milieu phagozytierter Mykobakterien. Gastrointestinale Beschwerden, Fieber und Uratablagerungen in den Gelenken sind als Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Pyrazinamid kann bei hohen Konzentrationen lebertoxisch wirken [26].

Tabelle 32: Antimykobakterielle Mittel

In Tabelle 33 sind häufige bakterielle Erreger mit den jeweils betroffenen Gebieten und den durch sie verursachten Erkrankungen sowie dazugehörigen AB aufgelistet [28]:

Name des Erregers	Vorkommen	Erkrankungen	Antibiotika
Staphylokokkus aureus Methicillin-empfindlich	Haut, oberer Respirationstrakt	Furunkel, Wundeiterungen, Mastitis, eitrige Parotitis, abszedierende Pneumonie, Fremdkörperinfektionen, Osteomyelitis	Cefazolin, Clindamycin , Imipenem, bei Sensibilität Penicillin G, evtl. in Kombination mit Rifampicin, Fusidinsäure oder Fosfomycin
Staphylokokkus aureus Methicillin-resistent (= MRSA)			Vancomycin , Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, Telavancin (Ceftarolin), z. T. auch Rifampicin und Co-Trimoxazol
Staphylokokkus epidermidis	Haut, Nasenschleimhaut	Endokarditis, Fremdkörperinfektionen	Wie bei Infektionen durch Staphylokokkus aureus bzw. MRSA
Streptokokkus pyogenes (A-Streptokokken)	Rachen	Erysipel, Scharlach, Angina, rheumatisches Fieber, Puerperalfieber, Phlegmone, Sepsis	Penicillin G oder V , bei Allergie Clarithromycin, Cefazolin, ein Oral-Cephalosporin
Streptokokkus pneumoniae (Pneumokokken)	Oberer Respirationstrakt	Lobarpneumonie, Bronchitis, Nebenhöhleninfektionen, Ulcus corneae, Meningitis, Pleuraempyem, Sepsis, Otitis media	Wie bei Infektionen durch Strptokokkus pyogenes, bei Meningitis und Penicillin-G-Resistenz Ceftriaxon, Vancomycin
Streptokokken der Gruppe B (B-Streptokokken)	Genitaltrakt, Intestinaltrakt, Erreger von Tierinfektionen	Neonatale Sepsis und Meningitis, gynäkologische Infektionen, Pyelonephritis	Penicillin G (evtl. + Gentamicin), Cefuroxim, Cefotaxim
Enterokokkus faecalis , Enterokokkus faecium	Intestinaltrakt, Urethra	Harnwegsinfektionen, vom Darm ausgehende Mischinfektionen, Sepsis, Endokarditis	Amoxicillin , Mezlocillin, Vancomycin, bei E. faecium auch Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, evtl. auch Co-Trimoxazol
Andere aerobe Streptokokken	Oberer Respirationstrakt, Intestinaltrakt	Subakute bakterielle Endokarditis, Organabszesse, Sepsis bei Neutropenie	Penicillin G , Cefazolin, Clindamycin, Vancomycin
Anaerobe Streptokokken	Intestinaltrakt, Mundhöhle, Vagina	Vom Darm oder Genitale ausgehende Mischinfektion, Zahninfektionen, Hirn-, Lungenabszess	Penicillin G oder Clindamycin (bei Mischinfektion mit Staphylokokken)
Neisseria meningitidis (Meningokokken)	Respirationstrakt	Meningitis, Sepsis, Bronchitis	Penicillin G , Ceftriaxon, Cefotaxim
Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken)	Genitaltrakt, Mundhöhle	Zervizitis, Endometritis, Salpingitis, Urethritis, Proktitis	Ceftriaxon , Gyrase-Hemmer, Cefotaxim

Escherichia coli	Intestinaltrakt, evtl. auch Mund, Vagina, aber auch bei Haustieren	Harnwegsinfektionen, Urosepsis, Säuglingsmeningitis, Cholangitis, Diarrhö	Ciprofloxacin, Piperacillin , Co-Trimoxazol, Cephalosporine, Gentamicin, Carbapeneme
Klebsiella pneumoniae	Intestinaltrakt, auch Respirationstrakt	Wie durch E. coli (aber keine Diarrhö), auch als Klebsiellen-Pneumonie	Ceftriaxon, Imipenem, Ciprofloxacin , Co-Trimoxazol, Colistin
Enterobacter cloacae	Intestinaltrakt, Umwelt	Nosokomiale Infektionen (z. B. Pneumonie)	Meropenem, Ciprofloxacin , Amikacin
Proteus mirabilis	Intestinaltrakt	Unkomplizierte Harnwegsinfektionen	Amoxicillin , Co-Trimoxazol, Ciprofloxacin
Proteus vulgaris	Intestinaltrakt	Harnwegsinfektionen, seltener Urosepsis, Verbrennungen, Wundinfektionen, chronische Otitis	Mezlocillin, Cefoxitin, Ceftriaxon , Amikacin, Gentamicin, Co-Trimoxazol, Ciprofloxacin
Providencia	Intestinaltrakt, Umwelt	Endokarditis, eitrige Thrombophlebitis, Harnwegsinfektion	Cefotaxim, Piperacillin, Meropenem, Gentamicin , Ciprofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Normalerweise nicht auf Haut oder Schleimhaut, häufig in Abwasser und Schmutz, z. T. auch Intestinaltrakt	Wundinfektionen, besonders Verbrennungen, chronische Otitis, Harnwegsinfektionen, Sepsis, Ecthyma gangraenosum	Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Ciprofloxacin , Doripenem, Tobramycin, Amikacin (Colistin)
Serratia marcescens	Intestinaltrakt, Umwelt (Wasser)	Harnwegs-, Wundinfektion, Sepsis, Pneumonie	Meropenem, Piperacillin, Ciprofloxacin , Amikacin
Haemophilus influenzae	Respirationstrakt	Chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, HNO-Infektionen, Konjunktivitis, Meningitis, Sepsis	Ceftriaxon, Moxifloxacin , Amoxicillin, Cefixim, Cefpodoxim, Doxycyclin
Prevotella melaninogenica	Oberer Respirationstrakt, selten auch Darm	Zahnerkrankungen, Lungenabszess, Pleuraempyem, Hirnabszess	Penicillin G, Metronidazol , u. v. a.
Bacteroides fragilis	Intestinaltrakt, Mundhöhle	Vom Darm ausgehende Mischinfektion, Appendizitis, Pylephlebitis, septische Thrombophlebitis, Genitalinfektionen, Abszesse mit fötitem Eiter	Metronidazol, Cefoxitin, Clindamycin, Imipenem , Piperacillin/Tazobactam, evtl. auch Moxifloxacin

Tabelle 33: Häufige Erreger, deren Vorkommen, Erkrankungen und Antibiotika

Quelle: [28]

3.8 Probiotika

Lebende mikrobielle Kulturen (Zellbestandteile bzw. Stoffwechselprodukte) werden als Medikamente verschrieben. Dabei sollten Probiotika neben einer Steigerung des Wohlbefindens und der Prophylaxe von Infektionserkrankungen (Reduktion der Diarrhö-Episoden beispielsweise bei AB-assoziiierter Diarrhö) auch als Therapeutika (bei verschiedenen Formen der Diarrhoe, bei unspezifischen Entzündungszuständen des Darms, zur Besserung bei der atopischen Dermatitis) Anwendung finden. Der aufgrund fehlender klinischer Studien umstrittene Einsatz von (per definitionem apathogenen und scheinbar ungefährlichen) Probiotika kann in Einzelfällen durchs Beinhaltens antibiotischer Resistenzgene oder bestimmter Virulenzen, auch recht bedenklich sein [10].

3.9 Resistenzmechanismen

Bakterien sind dann als resistent zu bezeichnen, wenn die MHK so hoch ist, dass auch bei der Applikation der maximal zugelassenen Dosierung kein therapeutischer Effekt eintritt [10].

Die problematische Entstehung von bakteriellen Resistenzen gegenüber AB kann sehr vielfältig sein und auf unterschiedliche Ursachen beruhen. In der Behandlung mit AB ist es relevant, lange genug und in gebührenden Dosen zu therapieren, da der starke Selektionsdruck zu einer erhöhten Mutationsrate führt und somit das Einsetzen von Resistenzentwicklungen fördert. Während der Herstellung unterschiedlichster antibakterieller Wirkstoffe in den letzten Jahren konnten viele Erkrankungen sehr erfolgreich eingedämmt werden. Dennoch haben sich in diesen Jahren auch Resistenzen diverser Erreger gegenüber AB gebildet, die vorher nicht existent waren. Einige vermeidbare Ursachen sind nach wie vor die falsche (fehlender Erregernachweis, mangelnde Patientencompliance) oder unnötige Applikation sowie die Verordnung viel zu geringer Dosierungen antibakterieller Wirkstoffe [1, 23].

Grundlegend wird zwischen einer natürlichen und einer erworbenen Resistenz unterschieden [1, 23, 29]:

Natürliche (primäre) Resistenzen: Von einer natürlichen Resistenz ist die Rede wenn beispielsweise der Aufbau einiger Bakterien diverse AB daran hindert diese zu eliminieren. Bakterien, die gar keine Zellwand besitzen, sind für AB, die die Zellwandsynthese

stören könnten, auch nicht angreifbar. Primäre Resistenzen basieren also auf bestehenden, genetisch-bedingten Unempfindlichkeiten gegen antibakterielle Mittel [10].

Erworbene (sekundäre) Resistenzen: Sekundäre Resistenzen bilden sich auf evolutionärem Weg durch Mutation. Sie entstehen bei empfindlichen Erregern durch die Selektion resistenter Stämme, welche in jeder großen Erregerkolonie in kleiner Zahl vorkommen, unter Einwirkung eines Antibiotikums, das empfindliche Mitglieder der Kolonie abtötet. Resistente Erreger, die unter AB-Einwirkung selektioniert wurden, entstehen durch Mutationen (Chromosomenmutation oder auch beim Transfer von Resistenzgenen- also der Aufnahme von DNA, die für Resistenzfaktoren verantwortlich ist) [10].

Bei erworbenen Resistenzen existieren beispielsweise folgende Möglichkeiten:

- Die Geschwindigkeit der Aufnahme des Antibiotikums wird verzögert bzw. die Ausscheidung des Antibiotikums wird schneller vorangetrieben und erzeugt somit eine Resistenz.
- Bakteriell erzeugte Enzyme (β -Lactamasen, sog. »ESBL-Bildner«, etc. ...), die diverse AB spalten und Wirkstoffe somit direkt deaktivieren, stellen ein weiteres Problem in der Resistenzentwicklung dar [10].
- Die einfache Änderung der Position eines Angriffsortes kann Resistenzen erzeugen und das jeweilige Antibiotikum in Schach halten.
- Das Eindringen des Antibiotikums in den Erreger ist aufgrund veränderter Permeabilität der Zellhülle vermindert oder gar unmöglich [10].
- Eventuelle Angriffsorte -also die Zielmoleküle- sind verändert. Beispiel: die Penicillin-Binde-Proteine (PBP) [10].
- Alternative Stoffwechselwege werden geschaffen um die Hemmung eines Antibiotikums zu umgehen [10].

Resistenzen bei Bakterien entstehen wie bereits angedeutet durch eine erhöhte Rate an chromosomalen Mutationen oder aber durch Plasmide. Bei Mutationen erfolgen meist Rearrangements größerer DNA-Abschnitte oder Punktmutationen [29].

Plasmid-vermittelte AB-Resistenzen basieren meist am Umbau von enzymatisch wirkenden Proteinen, oder am Umbau von Proteinen, die die bakteriellen Zellwände so verändern können, dass ein Antibiotikum nicht mehr eindringen kann. Übertragbare Resistenzen erfolgen meist still. Dabei wird extrachromosomales Genmaterial durch Konjugation unter Verwendung eines »Resistenz-Transfer-Faktors« von einer Bakterienart zur anderen weitergegeben. Die Übertragung von Resistenzen ist nicht nur zwischen Erregern der

gleichen Art denkbar. Verfügt eine Bakterienart am Anfang einer antibiotischen Therapie über eine plasmidkodierte Resistenz gegen dieses AB, so können im Verlauf der Therapie auch andere Bakterienarten die sich im Wirtsorganismus befinden resistent werden. Alle Erreger, die so ein Plasmid beinhalten, haben also einen Selektionsvorteil. Bei häufiger Applikation eines bestimmten AB kann es nun zu einer rasanten Ausbreitung eines resistenz-vermittelnden Plasmids kommen. Krankenhauskeime weisen häufig plasmidkodierte Eigenschaften auf. Wird ein AB mit falscher Indikation oder falscher Dosierung eingesetzt, treten auch häufiger resistente Stämme auf [9, 28].

Kreuzresistenz: Entwickelt sich eine Erregerresistenz gegen ein bestimmtes AB, so bleibt meistens die ganze AB-Gruppe wirkungslos- sofern diese auch auf simultane Wirkmechanismen zurückgreift. Somit kann ein Resistenzmechanismus nicht nur gegen unterschiedliche AB, sondern überhaupt gegen ganze AB-Gruppen wirksam sein [10, 23].

Transitorische Resistenz: Bakteriell erworbene Resistenzen können auch wieder verloren gehen. Diese Veränderung tritt allerdings nur ein, wenn die Anwendung von AB, gegen die Resistenzen bestehen, über längere Zeit zur Gänze vermieden wird [23].

In Tabelle 34 werden wichtige Mechanismen der Antibiotika-Resistenz dargestellt [28]:

<i>Antibiotikum</i>	<i>Resistenzmechanismus</i>
β-Laktam-Antibiotika	• Verändertes Penicillin-Bindeprotein • Verminderte Permeabilität • Bildung von β-Laktamasen und Carbapenemasen
Aminoglykoside	• Verminderte Ribosomenbindung • Verminderte Permeabilität • Inaktivierende Enzyme
Chloramphenicol	• Verminderte Ribosomenbindung • Verminderte Permeabilität • Chloramphenicol-Acetyltransferase
Tetrazykline	• Ribosomresistenz • Aktive Effluxpumpe
Gyrase-Hemmer	• DNA-Gyrase-Resistenz • Aktiver Efflux
Rifampicin	• Verminderte DNA-Polymerase-Bindung
Sulfonamide, Trimethoprim	• Dihydropteroat-Synthetase-Resistenz bzw. Dihydrofolat-Reduktase-Resistenz • Verminderte Permeabilität

Tabelle 34: Mechanismen der Antibiotikaresistenz

Quelle: [28]

3.10 Präventive Maßnahmen und Alternativen

Vorbeugende Maßnahmen bei bakteriellen Infektionen sind auch aus ökonomischer Sicht ein wesentlicher Bestandteil im Gesundheitssystem.

Die primäre Prävention stellt Maßnahmen dar, die eine Infektion im Vorfeld verhindern soll. Dazu zählen Impfungen, antimikrobielle Chemoprophylaxen, AB-Prophylaxen (auch perioperativ), Maßnahmen nach vermeintlichem Erregerkontakt oder nach Aufenthalt in Endemiegebieten, aseptische Maßnahmen (Sterilisation, Wasser- sowie Luftfilter, etc.) und die Desinfektion [10].

Die sekundäre Prävention stellt eine möglichst frühe Erkennung in den Mittelpunkt und soll die Weiterverbreitung bzw. das Übergreifen von Erregern verhindern. Mikrobiologisches Screening und Monitoring sind hier die angewandten Maßnahmen [10].

Die tertiäre Prävention umfasst schadensbegrenzende Maßnahmen aller Art und kommt dann zum Einsatz, wenn bereits manifeste, chronische bzw. nicht kurativ behandelbare Infektionen vorliegen. Maßnahmen der Prävention sind in erster Linie die Händehygiene, geeignete Schutzbekleidung (Handschuhe, Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz), Isolation (Patienten mit hochkontagiösen Erkrankungen und schwer therapierbaren Erregern), Flächendesinfektion und die passende Chemoprophylaxe (postexpositionell, bei ungeschütztem Kontakt zu einem exponierten Patienten) [10].

Alternativen in der AB-Therapie bieten auch ältere in Vergessenheit geratene AB wie diverse Aminoglykoside, Trimethoprim, Aztreonam oder beispielsweise Fosfomycin (gute Wirkung gegenüber ESBL-produzierenden Erregern). Infizierte Wunden und Wundgeschwüre, die schwer verheilen, werden durch »Biosurgery«, also der Therapie durch Maden behandelt. Außerdem kommen neuerdings auch brauchbare Phytotherapeutika mit antibakterieller Wirkung zum Einsatz [35].

In Tabelle 35 werden wichtige Formen der Prophylaxe dargestellt [28]:

Infektionsprophylaxe (nach Ansteckung)	Zum Beispiel Keuchhusten, Tuberkulose, Lues, Scharlach, Meningokokken-Meningitis, Haemophilus-influenzae-Meningitis, etc.
Rezidivprophylaxe (bei Krankheiten mit Rezidivneigung)	Bei rheumatischem Fieber, Endokarditis, Harnwegsinfektionen, rezidivierendem Erysipel, Tuberkulose, opportunistische Infektionen bei AIDS, etc.
Komplikationsprophylaxe (bei gefährlichen Infektionen)	Bei kontaminierten Wunden, Kolonchirurgie, Aspiration von Erbrochenem, Ertrinken, perioperative Prophylaxe (z. B. bei Operationen in infiziertem Gebiet), Gasbrand, etc.
Immunprophylaxe (Impfung)	Bei Haemophilus-Infektionen, Keuchhusten, Diphtherie, Tetanus, u. a.

Expositionsprophylaxe	Maßnahmen bei Erkrankung: Isolierung, Hygiene, Moskitonetze u. a.
------------------------------	---

Tabelle 35: Formen der Prophylaxe

Quelle: [28]

4 Bakterielle Infektionen bei Kindern und Jugendlichen

In diesem Kapitel werden wichtige bakterielle Infektionen, die bei Kindern und Jugendlichen eine große Rolle spielen und auch immer wieder vorkommen, eingeteilt nach Körperregionen, aufgelistet. Nach kurzer Beschreibung liegt das Hauptaugenmerk auf Eigenheiten und Besonderheiten der jeweiligen Erkrankung sowie den derzeit vorgesehenen Therapiemöglichkeiten. Die Auflistung beschränkt sich primär auf bakteriell-induzierte Erkrankungen bzw. auf Erkrankungen die in ihrem Verlauf mit bakteriellen Komponenten über Superinfektionen oder Sekundärinfektionen in Verbindung stehen. Sofern möglich und sinnvoll, sind aktuelle antibiotische Therapiemöglichkeiten aus unterschiedlichen Guidelines und Leitlinien jeweils im Anschluss an die gelisteten bakteriellen Infektionen erkennbar in **Rot**, bzw. in **rot gekennzeichneten Tabellen** markiert.

4.1 Bakterielle Infektionen des ZNS

4.1.1 Bakterielle Meningitis

Die bakterielle Meningitis ist eine sehr gefährliche Entzündung der Hirn- bzw. Rückenmarkshäute (Meningen) die vorwiegend durch Meningokokken (der Gruppe B und C) und Pneumokokken ausgelöst wird und weltweit vorkommt [10, 12, 19].

Primäre bakterielle Meningitiden entstehen hämatogen. Die hämatogene Invasion diverser Erreger erfolgt meistens ausgehend von anderen Infektionsquellen. Die hämatogen ankommenden Bakterien (bzw. deren Bestandteile) invadieren über den Plexus choroideus in den Liquorraum und lösen vor Ort im Subarachnoidalraum Entzündungsreaktionen aus [20].

Sekundäre bakterielle Meningitiden entstehen bei der direkten Ausbreitung von Infektionen (Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis, etc. [17]) bzw. posttraumatisch oder auch nach operativen Eingriffen [10].

Die Diagnostik und Therapie sollten so schnell als möglich erfolgen. Das Alter der jungen Patienten korreliert mit der Häufigkeit bestimmter Erreger (siehe Tabelle 36). Je nach möglichen Dispositionen (Vorerkrankungen, Immundefekte, Traumata, operative Eingriffe, nosokomiale Infektionen) tauchen auch andere Erreger auf, die dann zu rezidivierenden Meningitiden führen können. Meningitiden können durch Staphylokokken, Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae (bei nicht vorhandenem Impfschutz), Listerien, Pseudomonas aeruginosa, Treponema pallidum oder durchs Mycobacterium tuberculosis

ausgelöst werden [11, 17, 19]. Der fulminant foudroyante Verlauf einer systemisch-bakteriellen Meningitis (Meningokokkensepsis) nennt sich *Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom* und kann sich innerhalb weniger Stunden entwickeln [8].

Zusammenhang Patientenalter mit der Häufigkeit bestimmter Erreger der Meningitis

Alter	Erreger die in diesem Alter häufig auftauchen
Erstes bis drittes Lebensmonat	Streptokokken der Gruppe B, Gram-negative Enterobakterien wie <i>Escherichia coli</i> und <i>Listerien</i>
Säuglinge ab dem vierten Monat und Kleinkinder	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptokokkus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b
Schulkinder und Jugendliche (> 6 Jahre)	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptokokkus pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> und <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (meist nosokomial erworben), (<i>Haemophilus influenzae</i>)

Tabelle 36: Korrelation Patientenalter - Erregerhäufigkeit bei Meningitis

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [10, 17, 19-20]

Aus klinischer Sicht macht sich die Meningitis mit hohem Fieber, Erbrechen, Meningismus, Kopfschmerzsymptomatik, reduziertem und gestörtem Allgemeinbefinden bemerkbar und kann schleichend oder auch akut erfolgen. Weitere typische Charakteristika sind petechiale oder auch größere, bereits flächenhafte Hautblutungen am Stamm und Extremitäten, eine Purpura, Lichtscheu, Verwirrtheit und Bewusstseinsstörungen (Somnolenz), eventuell Krampfanfälle sowie Hirnnervenausfälle [8, 10, 17].

Meningitische Zeichen (typische Nackensteife, Kernig-Zeichen, Brudzinski-Zeichen) können bei ganz jungen Patienten fehlen und tauchen meistens erst ab dem Kleinkindalter auf. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind Berührungsempfindlichkeit, schrilles Schreien, Trinkverweigerung, eine gespannte Fontanelle sowie hohes Schlafverlangen häufige Erstsymptome [12, 20].

Bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern kann das Krankheitsbild oft ein wenig verzerrt und atypisch sein. Im klinischen Verlauf kommen zwei unterschiedliche Verlaufsformen vor. Im akut-fulminanten Verlauf kommt es innerhalb weniger Stunden zu Anzeichen einer Sepsis und Meningitis. Bei der subakuten Verlaufsform treten zunächst Fieber und sehr unspezifische Symptome über mehrere Tage auf, wobei der Beginn der Meningitis sich nicht genau eruieren lässt. Bei beiden Verläufen kann es bis zum septischen Schock, zu Hirninfarkten und Hirnabszessen, subduralen Ergüssen sowie zum Hirnödem kommen. Im Labor finden sich allgemeine Entzündungszeichen wie ein erhöhtes CRP, eine erhöhte BSG sowie eine Leukozytose. Neben diagnostischen Maßnahmen wie dem Anlegen einer Blutkultur, der Gewinnung von EDTA-Blut oder Serum für eine PCR-Analyse, der Gewin-

nung von Abstrichen bzw. Punktaten und Biopsien, dem Abklären einer Stauungspapille mit der Spiegelung des Augenhintergrunds, einer sonographischen Untersuchung, eventueller CT/MRT- oder auch EEG-Untersuchung ist die wichtigste der Untersuchungen die Lumbalpunktion mit anschließender Analyse des Liquor cerebrospinalis. Ausführliche Untersuchungen sind vor der Punktion zum Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks sehr wichtig [17-20].

Ist die Glukose im Liquor niedriger als die Blutglukose und das Laktat im Liquor höher als jenes im Blut, sind damit neben einigen anderen relevanten Kriterien die wichtigsten Hinweise einer bakteriellen Infektion gegeben [8].

Die Prognose bei der bakteriellen Meningitis richtet sich nach dem Zeitpunkt der Diagnostik, dem Zeitpunkt der begonnenen Therapie sowie nach dem Typ und der Virulenz des jeweiligen Erregers. Spätfolgen bei Kindern, die eine Meningitis durchgemacht haben sind recht wahrscheinlich. Entsprechende Hygienemaßnahmen, eine Chemoprophylaxe bei engem Kontakt mit infizierten Personen sowie die aktive Immunisierung bei entsprechendem Risiko (Reise, Risikogruppen, postexpositionelle Prophylaxe) sind von besonderer Bedeutung [11, 18-19].

Jene Kinder, die in ihrem ersten Lebensjahr eine bakterielle Meningitis überstanden haben, besaßen laut einer Studie im fünften Lebensjahr ein 10-fach erhöhtes Risiko mittelschwere bis schwere neurologische Verluste zu erleiden [36].

Therapie: Als erste Maßnahme nach supportiver Sicherung der Vitalfunktionen und dem Anlegen einer Blut- und Liquorkultur ist die unverzügliche, möglichst frühzeitige AB-Applikation. Die AB-Therapie kann umgehend nach dem bekannt werden der Blut- und Liquorkultur sowie nach der Auswertung des Antibiotogramms modifiziert und Erregerspezifisch fortgeführt werden [10].

Dabei sind Cephalosporine der 3. Generation, also **Cefotaxim** oder **Ceftriaxon** (als Kurzinfusion), die relativ hohe Liquorkonzentrationen erreichen können, die Mittel der Wahl (siehe Tabelle 37). **Cefotaxim** kann bei Bedarf eventuell mit **Ampicillin**, **Tobramycin**, Gentamicin oder Piperacillin kombiniert werden kann. **Chloramphenicol** kommt als Reserveantibiotikum in Frage. Bei Pneumokokken und Meningokokken kommt auch gezielt **Penicillin G** wegen der bakteriziden Wirkung zum Einsatz [8, 11, 18-19, 34, 40].

Therapieschema der bakteriellen Meningitis

Substanz	Dosierung		
	Alter < 1 Jahr	Alter > 1 Jahr	Max. Tagesdosis (ab dem 7. Lebensjahr)
Cefotaxim	3-4 × 50 mg/kg KG	4 × 50 mg/kg KG	3-4 × 2 g
Ceftriaxon	1 × 100 mg/kg KG, danach 1 × 75 mg/kg KG	1 × 75-100 mg/kg KG	1 × 2 (-4) g

In der Initialbehandlung einer bakteriellen Meningitis (bei unbekannter Resistenz- und Erregerlage) sind die AB der ersten Wahl die Cephalosporine Cefotaxim und Ceftriaxon. Die minimale Behandlungsdauer liegt bei 7 Tagen und kann je nach dem bis 21 Tage ausgeweitet werden. Beim Vorliegen einer Erregerresistenz kann alternativ auch Penicillin G (Kinder: Etwa 0,5 Mio. (200.000-300.000) IE/kg KG pro Tag, verteilt auf etwa vier Einzeldosen über einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen) zum Einsatz kommen.

Tabelle 37: Initiales Therapieschema der bakteriellen Meningitis

Quelle: [11, 19, 53]

Die Dauer der Therapie schwankt je nach klinischem Verlauf und jeweiligem Erreger. Da die Bolusgabe des Antibiotikums zur Freisetzung von Endotoxinen führen kann, welche dann für entzündliche Mechanismen im Gehirn verantwortlich sind (resultierender Anstieg des Hirndrucks mit irreversiblen Folgeschäden bis hin zum Tod), sollte die Therapie langsam und in entsprechend niedriger Dosierung begonnen werden [12].

Nach der ersten Wirkstoffgabe kann sich der Zustand vorübergehend, aufgrund der Freisetzung bakterieller Toxine, verschlechtern [38].

Die Applikation von Dexamethason in den ersten zwei Tagen kann die Gefahr von Folgeschäden (neurologische Schäden, Hörschäden, etc.) laut einer Studie von Peltola Heikki et al. [46] verringern. Es werden 4 × 0,15 mg/kg für zwei Tage empfohlen, wobei die erste Applikation unbedingt vor der initialen AB-Gabe erfolgen sollte [47]. Eine antibakterielle Prophylaxe der Kontaktpersonen mit Rifampicin (4 Dosen á 10 mg/kg peroral alle 12h, bzw. bei Erwachsenen: Ciprofloxacin 1 × 250 mg p.o.) ist vor allem bei Haemophilus influenzae- oder Meningokokken-Meningitis indiziert [8, 18-20, 29, 34, 46].

In der Tabelle 38 sind die Erstmaßnahmen und die Therapie der bakteriellen Meningitis laut Ebm-Guidelines beschrieben [38]:

Schockbekämpfung und Flüssigkeitstherapie	Sofortige Infusion einer sterilen Ringer-Lösung mit 20 ml/kg, Dosierung der Ringer-Lösung bei Kindern max. bis zu 70-90 ml/kg! Alternative zur Ringer-Lösung: 10-20 ml/kg einer 4%igen Albuminlösung. Flüssigkeitstherapie: 5%ige Glukoselösung mit 0-20 mmol/l NaCl und 20-50 mmol/l KCl (nach Dauer des Zustands), CAVE: Die alleinige Glukoselösung könnte, bedingt durch Hyponatriämie, ein Hirnödem verstärken!
--	--

Behandlung von Krämpfen	Diazepam: 0,5 mg/kg ad 10 mg, als i.v.-Injektion oder als rektal applizierte Lösung
AB-Therapie	Nach der Applikation von 0,15 mg/kg Dexamethason i.v., kann mit einer langsamen Penicillin-G-Infusion mit 0,5-1 Mio IE pro Stunde begonnen werden. Wichtig ist, vor der Einleitung der Antibiose, eine Probe für eine Bakterienkultur zu entnehmen und wenn möglich auch eine Lumbalpunktion durchzuführen. Entsprechende Änderungen der Therapie erfolgen nach genauer Erregeridentifikation.

Tabelle 38: Notfallmaßnahmen und Therapie der bakteriellen Meningitis

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [38]

4.1.2 Bakterielle Enzephalitis

Enzephalitiden sind viel häufiger viral als bakteriell verursacht. Die Entzündung wird durch Erreger ausgelöst, die auf hämatogenem Weg oder auch durch direktes Eindringen ins Gewebe verursacht werden. Der klinische Verlauf ist meist sehr akut geprägt mit hohem Fieber, Erbrechen, heftigen Kopfschmerzen, wechselnde Bewusstseinsstörungen von Somnolenz bis hin zum Koma, generalisierte oder fokale Anfälle und Meningismus. Schleichende Prozesse mit uncharakteristischen Symptomen sind die diagnostische Herausforderung bei der Enzephalitis. Der Liquor zeigt meist eine Pleozytose mit Eiweißvermehrung. Bei einer reinen Enzephalitis ist die Pleozytose geringer, bei meningealer Beteiligung stärker ausgeprägt. Ein diagnostisches EEG zeigt eine Störung mit allgemeiner oder fokaler Verlangsamung sowie epilepsie-typische Potentiale. Typische enzephalische Herde, Demyelinisierungen und Hinweise auf Ödeme werden am besten mittels MRT oder CT erfasst. Die bakteriologische Untersuchung, Viruskultur und PCR können zum Erregernachweis beitragen. Der Ausblick einer Enzephalitis im akuten Stadium ist abhängig vom Heilungsprozess. Es ist recht schwierig in dieser Phase den weiteren Genesungsverlauf zu prognostizieren. Ungünstig wirken sich junges Alter, lange Bewusstlosigkeit und oft auftretende Anfälle aus. Auch bei einer scheinbar auf ganzer Linie geglückten Restitution bleiben oft Verhaltens- oder Teilleistungsstörungen zurück. Zu bleibenden neurologischen Schäden kommt es bei weniger als einem Drittel der Patienten [18-19, 38]. Bei der Meningoenzephalitis handelt es sich um bakterielle oder virale Meningitiden bei denen es zu einer Mitbeteiligung des Gehirns kommt [19].

Therapie: Bei der Behandlung bakterieller Enzephalitiden kommen spezifisch AB zum Einsatz, bei der Behandlung viraler Enzephalitiden wird meist Aciclovir eingesetzt. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis sollte unverzüglich eine Therapie mit Ceftriaxon i.v. und

Aciclovir i.v. erfolgen solange unklar ist ob diese bakteriell- oder viral-bedingt ist. Im Säuglingsalter kommt meist entweder Penicillin-G oder eine Kombination aus Ampicillin und einem Aminoglykosid zum Einsatz. Die Therapie erfolgt ansonsten weitgehend symptomatisch [18-19, 38].

4.1.3 Lyme-Borreliose

Die Lyme-Borreliose wird durch die bewegliche Gram-negative Spirochäte *Borrelia burgdorferi* ausgelöst. Das Erregerreservoir besteht aus infizierten Wild- und Haustieren, die teilweise auch selbst daran erkranken. Die wichtigsten Überträger dieser Erkrankung sind vor allem Zecken, die ja weit verbreitet sind. Die Borrelien gelangen von der Haut in regionale Lymphknoten und erreichen über Invasion in Blutgefäße die Leber, die Milz, Gelenke (Lyme-Arthritis), das ZNS und noch weitere Organsysteme in denen sie dann über Monate bis Jahre verweilen [5, 10, 18-19].

Im klinischen Verlauf der Erkrankung werden ein akutes und ein chronisches Stadium unterschieden. Im akuten Stadium (Stadium I) kommt es etwa ein bis vier Wochen nach dem Zeckenbiss an der Bissstelle zunächst zu einem ringförmigen Erythem, dem sogenannten »Erythema chronicum migrans« welches sich zentrifugal ausbreitet. Begleitsymptome der Borreliose können Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Arthralgien und Myalgien sowie Lymphknotenschwellungen sein. In den ersten Wochen nach dem Erythema migrans kann die »Lymphadenosis cutis benigna«, ein Lymphozytom das sich bei Kindern häufig als solitärer bläulich-roter Knoten am Ohrläppchen oder an der Mamille zu erkennen gibt, auftreten (gehört zum Stadium I). Bei Kindern tritt beim Übergang vom Stadium I zum Stadium II nicht selten die frühe Neuroborreliose mit lymphozytärer Meningitis (mögliche Hirnnervenlähmungen bzw. erkennbare Fazialisparese) auf. Weiters sind kardiale und ophthalmologische Symptome möglich. Im chronischen Stadium (Stadium II) kann es Monate oder Jahre nach der Infektion zu neurologischen Symptomen (Meningoradikulitis, Meningitis, Meningoenzephalitis, lymphozytäre Leptomeningitis, periphere Neuropathie, Polyneuritis) kommen. Sehr häufig ist die Lyme-Arthritis, die sich in Folge nach Tagen verflüchtigt und nach einigen Wochen aber wieder auftauchen kann. Im Stadium III sind neben der Lyme-Arthritis (meist chronisch, mit Synovialitis und Gelenkergüssen) weitere Veränderungen des Nervensystems (Polyneuropathie, chronischer Enzephalomyelitis) sowie atrophische Hautveränderungen möglich, die als »Acrodermatitis chronica atrophicans« bezeichnet werden. Die Anamnese und das klinische Bild sind

maßgebend für die Diagnose der Borreliose. Der serologische Nachweis ist unzuverlässig und für die frühe Diagnose bei einem Erythema migrans nicht zweckmäßig. Ein Erregernachweis mittels Kulturanlage, Antikörpertest (ELISA), PCR-Test bzw. aus anderen speziellen Tests ist recht schwierig und bringt oft keinen entscheidenden Vorteil beim Versuch eines direkten Nachweises. Zusätzliche Informationen aus dem klinischen Verlauf sind sehr wichtig für die Diagnose. Die Prognose ist, je früher und schneller die Behandlung beginnt, recht gut [5, 10-11, 18-20, 28].

Therapie: Die antibiotische Therapie richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung sowie der jeweiligen Organbeteiligung. Nach der Infektion besteht keine Immunität, Rezidive sind also im Bereich des Möglichen. Chronische Arthritiden entstehen trotz antimikrobieller Therapie in etwa 3% der Fälle [18-20].

Die folgenden Tabellen (Tabellen 39 und 40) zeigen Therapievorschläge bei der Lyme-Borreliose:

Symptome	Mittel der Wahl	
	Kinder > 9 Jahre	Kinder < 9 Jahre
Erythema migrans	Doxycyclin ist das Mittel der Wahl; 2 × 100mg täglich über einen Zeitraum von 2-3 Wochen (bei Kindern unter 9 Jahren kontraindiziert!). oder Amoxicillin 3 × tgl. 250-1000mg über einen Zeitraum von 2-3 Wochen	Amoxicillin 3 × 20-50 mg/kg KG pro Tag) für 2-3 Wochen peroral. Bei einer Allergie oder Unverträglichkeit (gegen Penicillin oder Amoxicillin) kann Cefuroxim-Axetil mit 2 × 125mg täglich oral für 2 Wochen oder Erythromycin 3 × 250mg täglich (bzw. 30 mg/kg KG pro Tag) peroral über einen Zeitraum von 2-3 Wochen
Neuroborreliose	Ceftriaxon (Kinder < 15 Jahre: 80 mg/kg), Cefotaxim (3 × 2g täglich) ber 2-4 Wochen) oder Penicillin G (systemisch mit 4 × 75 E./kg) ber einen Zeitraum von etwa 2 Wochen	
Im chronischen Stadium	Erfolgt entweder eine 4-wöchige perorale oder eine 2-wöchige systemische Behandlung	

Tabelle 39: Therapieschema bei der Lyme-Borreliose

Quellen: Verfasser in Anlehnung an [11, 18-19, 28]

Behandlung der Lyme-Borreliose	
Behandlung im Primärstadium	Im Primärstadium liegt ein Erythema migrans oder ein Lymphozytom vor. Das Medikament der Wahl ist Amoxicillin, das bei Kindern in einer Dosierung von 50 mg/kg KG pro Tag - verteilt auf drei Dosen täglich, über einen Zeitraum von etwa zwei bis drei Wochen verabreicht wird. Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber Amoxicillin, wird bei Kindern über 8 Jahren Doxycyclin in einer Dosierung von 2 mg/kg - zwei mal täglich (max. 100 mg per Dosis) über einen Zeitraum von 10-21 Tagen empfohlen. Als Zweitlinientherapie wird auch Azithromycin oder Cefuroxim über 21 Tage empfohlen. Laut der österreichischen Leitlinie vom Hauptverband der SV-Träger kann bei Kindern in der Frühphase der Erkrankung auch Penicillin V mit einer Dosierung von 30-60 mg (50.000-100.000) IE/kg pro Tag verabreicht werden.
Behandlung im Spätstadium	- Ceftriaxon i. v., bei Kindern in einer Dosierung von 100 mg/kg pro Tag. - Amoxicillin, bei Kindern in einer Dosierung von 50 mg/kg KG pro Tag, verteilt auf drei Dosen täglich, über einen Zeitraum von drei Wochen. - Doxycyclin in einer Dosierung von 2 mg/kg - zwei mal täglich, über einen Zeitraum von drei Wochen. Die Neuroborreliose im Frühstadium scheint (besonders bei Kindern) besser auf eine orale AB-Therapie anzusprechen als andere Formen der Lyme-Borreliose.

Tabelle 40: Behandlung der Lyme-Borreliose

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [38, 47]

4.1.4 Hirnabszess, subdurales Empyem und Epiduralabszess

Intrakranielle Raumforderungen in Form von **Hirnabszessen** entstehen durch: [10, 18-20, 28]

- Fortgeleitete Infektionen aus der HNO-Region (Sinusitis, Mastoiditis, Otitis)
- Septische Erkrankungen (Thrombophlebitis, Osteomyelitis, Endokarditis, Salmonellose oder Tuberkulose)
- Lokale Einschmelzung umschriebener bakteriell bedingter Enzephalitiden
- hämato-gen von pulmonal, mediastinal oder kardial verschleppten Infektionen
- Schädeltraumata, offene Hirnverletzungen, postoperativ

Raumfordernde Prozesse stellen sich im klinischen Verlauf durch Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Erbrechen, fokalen neurologischen Symptomen (eventuelle Anfälle und Lähmungen) sowie Fieber dar. Ein erhöhtes CRP deutet auf Entzündungsreaktionen hin. Vor der Lumbalpunktion sollte am Augenhintergrund eine Stauungspapille ausgeschlossen werden und ein Kontrastmittel-MRT sowie eine Blutkultur angefertigt werden. Die Abszesskapsel ist durch die Kontrastmittelanreicherung am MRT-Bild gut erkennbar. Im Liquor kann nach einer erfolgten Punktion eine Pleozytose bestätigt werden. Das EEG deutet auf Verlangsamungen hin [19].

Zu den typischen Erreger zählen anaerobe Streptokokken, Clostridien, Staphylokokkus aureus, Bacteroides, Fusobakterien, sowie Mischinfektionen mit E. coli, Proteus, Klebsiella und Pseudomonas [28].

Therapie: Je nach gefundenem Erreger, erfolgt eine passende antibiotische Therapie. Meist wird Penicillin G, aktuell auch oft ungezielt Ceftriaxon i.v. in Kombination mit Metronidazol (aufgrund der guten Durchdringungswirkung ins Hirngewebe) verwendet. Das Abszessareal wird nach der Abszessentleerung über eine Punktion oder Drainage häufig zum passenden Zeitpunkt, vor allem wenn eine AB-Therapie persistiert, exziiert. Große Raumforderungen werden meist neurochirurgisch entfernt. Eine Heilung durch rein konservative Maßnahmen ist gelegentlich möglich. Prognostisch können natürlich einige Residualsymptome bestehen bleiben [10, 19, 28, 38].

4.2 Bakterielle Infektionen der Augen.

4.2.1 Orbitainfektionen

Die Ursache von entzündlichen Orbitainfektionen ist zu über 70% auf fortgeleitete Infektionen der Nasennebenhöhlen zurückzuführen. Weiters kann eine fortgeleitete Otitis media oder auch Verletzungen durch Fremdkörper Infektionen in der Orbita auslösen. Aufgrund der Gefahr einer zerebralen Ausbreitung (Sinus-cavernosus-Thrombose!) sowie einer möglichen Erblindung sind Orbitainfektionen stets als sehr akut und somit als Notfall einzustufen. Im klinischen Verlauf werden bei den entzündlichen Orbitaerkrankungen die orbitale Zellulitis bzw. die Orbitaphlegmone (siehe Abbildung 9) unterschieden. Der entzündliche Vorgang bei der orbitalen Zellulitis (erkennbare Kardinalsymptome mit evtl. leichter Druckdolenz) findet vorm Septum orbitale statt. Die orbitale Zellulitis kann im Rahmen einer Sinusitis entstehen. Bei den Orbitaphlegmonen hingegen ist meist die ganze periorbitale Region infektiös betroffen [10, 19].

Die bakteriellen Erreger sind hier meist Pneumokokken, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis. Streptokokken sowie Staphylokokken kommen seltener vor [10].



Abbildung 9: Orbitaphlegmone bei Kindern
 Quellen: Abbildung links [18], Abbildung rechts [15]

Bei Orbitaphlegmonen besteht neben hohem Fieber und Unwohlsein auch eine starke, druckdolente Schwellung des Lids und dessen Umgebung. Infektionen die zu Orbitaphlegmonen führen können, aszendieren meist von den Sinus ausgehend und tauchen häufiger bei Kindern auf. Die Fortleitung einer bakteriellen Infektion durch die dünne Knochenlamelle der Siebbeinzellen ist häufig die Ursache für Orbitaphlegmone [10, 15, 18]. Durch die heftige Schwellung des orbitalen Gewebes kann es zu Exophthalmus und zu Motilitätsstörungen kommen. Orbitaphlegmone bergen das Risiko eines bleibenden Visusverlusts [10, 19].

Therapie: Kinder mit Orbitainfektionen werden stationär und meist parenteral antibiotisch behandelt. Dabei können beispielsweise Aminopenicillin ± ein β -Lactamasehemmer oder das Cephalosporin Cefuroxim verwendet werden. Die parenterale Gabe von **Cefuroxim in einer Dosierung von 100 mg/kg pro Tag** ist hier aktuell angezeigt. Die Anlage einer Blutkultur ist sehr wichtig. Orbitaphlegmone sollten unbedingt fachärztlich behandelt werden. Neben bildgebenden Untersuchungen können bei Bedarf auch operative Sanierungen wie beispielsweise Kieferhöhlendrainagen nötig sein [18-19, 38].

4.2.2 Lidinfektionen

Neben dem Hordeolum (»Gerstenkorn«) und dem Chalazion (»Hagelkorn«) gehört auch die Blepharitis zu den häufigeren bakteriellen Entzündungen des Augenlides. Das Hordeolum entsteht durch eine akute Entzündung bzw. Verlegung des Meibom-Drüsenausführungsgangs (Hordeolum internum) welche schmerzhaft und druckdolent ist. Die lokale Rötung und Schwellung sind außerdem charakteristisch. Seltener betroffen sind die Zeis- oder Moll-Drüsen (Hordeolum externum) [19]. Ausgelöst wird das Hordeolum

durch eine akute Staphylokokkeninfektion der Lidranddrüsen, seltener durch eine Infektion mit Streptokokken [10, 15]. Diese akute Form geht dann meist in eine chronische-granulomatöse, also in ein sog. Chalazion, über die dann lediglich durch eine meist schmerzlose Schwellung charakterisiert ist. Nach Abklingen der Entzündung kann bei Bedarf eine operative Entfernung erfolgen [19].

Die Blepharitis (Lidkantenentzündung) kann akut oder chronisch verlaufen, und wird durch Staphylokokken oder Streptokokken ausgelöst und kann auch viral bedingt sein [28].

Therapie: Lokale AB-Präparate werden zwar empfohlen [38], meistens aber erfolglos angewendet. Eine lokale Behandlung kann auch mit warmen Kompressen bzw. trockener Wärme erfolgen. Tritt keine Perforation ein, kann das Hordeolum bei Bedarf inzidiert werden [28].

4.2.3 Erkrankungen der Tränenwege

Die Dakryozystitis ist eine Entzündung des Tränensacks, die meist durch Tränenabflussbehinderungen, oder sekundären Erregern wie Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Neisserien oder E. coli hervorgerufen wird. Sie kann einen akuten oder chronischen Verlauf nehmen [10, 19].

Eine Stenose des Ductus nasolacrimalis bewirkt bei Neugeborenen oft eine Dakryozystitis. Im klinischen Verlauf sind ein Temperaturanstieg sowie ein herabgesetztes Allgemeinbefinden möglich. Kinder unter 2 Jahren fallen ganz besonders durch eine schmerzhaft, gerötete Schwellung nasal unterhalb des Lidwinkels auf. Ein großes Risiko birgt die Ausbreitung der Entzündung, welche Orbitaphlegmone, eine Sepsis oder eine Sinus-cavernosus-Thrombose hervorrufen können [19, 28].

Therapie: Um gezielt systemisch- oder lokal-antibiotisch behandeln zu können wird vorher ein Abstrich zur mikrobiologischen Diagnostik erstellt. Die akute Form wird je nach Erreger mit Penicillin G, Cefazolin, Ceftriaxon oder Cefotaxim therapiert. Die orale Behandlung kann mit Cefadroxil oder Clindamycin erfolgen. Nach der Abheilung erfolgt eine operative Sanierung der Tränenwegstenose [19, 28].

4.2.4 Bindehautinfektionen

Die häufigsten Erreger der bakteriellen eitrigen Konjunktivitis (Entzündung der Bindehaut) sind Gram-positive Staphylokokken und Streptokokken sowie Pneumokokken, Haemophilus, Chlamydien, Meningokokken, Gonokokken, Moraxella, E. coli [10, 28, 38].

Die Entzündung beginnt akut und dauert meist nur ein paar Tage. Eine akute Konjunktivitis geht selten in eine chronische über. Kortison-haltige AB-Präparate dürfen nicht angewendet werden bevor eine Herpesvirus-Infektion nicht mithilfe einer Spaltlampenuntersuchung ausgeschlossen wurde. Ein Abstrich mit anschließendem Antibiotogramm zeigt bei erfolgloser Behandlung die richtige AB-Therapie an [19, 28].

Therapie: Vor dem Beginn einer Therapie ist die Reinigung des betroffenen Auges sehr wichtig. Je nach Erreger kann die Erkrankung durch eine entsprechende AB-Applikation verkürzt werden. Das Mittel der Wahl ist **Chloramphenicol**. Weiters kann **Fusidinsäure** zweimal täglich zum Einsatz kommen. Die Dauer der Behandlung sollte solange fortgeführt werden, bis der Patient mehr als zwei Tage lang beschwerdefrei ist [19, 28, 38].

Eine eitrige bakterielle Konjunktivitis sollte laut einer Studie von Sheikh A. et al. [44] bis zu einer Woche mit topischen AB behandelt werden, da die Therapie in dieser Studie positive klinische Effekte mit einer Remission bakteriell-bedingter Symptome verglichen mit Placebos ergab [44].

Da laut Everitt H. A. et al. [57] bei eitrigen bakteriellen Konjunktivitiden oft spontane Abheilungen möglich sind, können AB auch verzögert verordnet werden und erst bei weiterem Anhalten der Symptome (zwei bis drei Tage) vom Patienten selbst zum Anwendung kommen. Die Form der verzögerten Verschreibung ist sicher kritisch zu betrachten [57].

4.3 Bakterielle Infektionen des HNO-Bereichs

4.3.1 Rhinitis und Sinusitis

In den meisten Fällen sind Viren an einer akuten Rhinitis bzw. Sinusitis beteiligt. Pneumokokken zählen zu den häufigsten bakteriellen Erregern bei der akuten Sinusitis. Weiters können Erreger wie Staphylokokken (Staphylokokkus aureus), Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis (vorwiegend Kinder), seltener Streptokokken (Gruppe A) die Auslöser primärer bakterieller Infektionen sein [10, 20-21].

Betroffen sind die Schleimhäute des oberen Respirationstrakts. Neben hohem Fieber können auch Symptome wie Husten, Kopfschmerzen, Niesreiz, Halsschmerzen, eitriger Fließschnupfen sowie ein Klopfbzw. Druckschmerz über der betroffenen Nasennebenhöhle das Krankheitsbild prägen. Halten die Symptome unvermindert länger als etwa eine Woche an, kann man von einer bakteriellen Superinfektion ausgehen. In diesem Fall wäre dann ein adäquater AB-Einsatz (Breitbandpenicilline, Cephalosporine oder Makrolide) von Vorteil. Zusätzlich können auch abschwellende Nasentropfen verwendet werden, die aber nicht dauerhaft Verwendung finden sollten. In Röntgenaufnahmen ist eine Verschattung der vereiterten Nasennebenhöhlen erkennbar [10, 19-20]. Aufgrund der physiologischen Keimbeseidung des oberen Respirationstrakts sind Nasenabstriche in der Diagnostik der Sinusitis ungeeignet [47].

Dauert die Erkrankung über drei Monate lang an, spricht man von einer chronischen Rhinitis, die bei Kindern oft durch eine eitrige Infektion der Nasennebenhöhlen bzw. durch vergrößerte Rachenmandeln hervorgerufen wird [7].

Therapie: Sobald die Rhinitis abklingt und sich die Ziliarfunktion wieder normalisiert, geht die Sinusitis in der Regel wieder zurück. In diesem Fall ist auch keine besondere Therapie notwendig. Vor allem Bettruhe und eine Verbesserung der mukoziliären Clearance sind sehr wichtig. Bei einer notwendigen Therapie kommen AB sowie abschwellende Nasentropfen zum Einsatz. In der Regel wird Amoxicillin in einer Dosierung von 40-50 mg/kg pro Tag in zwei Einzelgaben oder Penicillin V in einer Dosierung von 100.000 IE/kg pro Tag in zwei Einzeldosen über einen Zeitraum von einer Woche angewandt. Auch die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure bietet eine wirksame Alternative bei unzureichender Wirkung von Amoxicillin. Beim Bestehen einer Penicillin-Unverträglichkeit werden meist Makrolidantibiotika mit breitem Wirkspektrum oder Trimethoprim eingesetzt [21, 38, 52, 65].

4.3.2 Tonsillitis/Pharyngitis

Die akute Tonsillitis (Tonsillopharyngitis) kann durch virale als auch bakterielle Erreger ausgelöst werden und tritt gern zusammen mit einer Entzündung der Rachenschleimhaut, der Pharyngitis, auf. Die bakterielle Tonsillopharyngitis tritt häufig bei Kindern im Alter zwischen fünf und elf Jahren auf und wird in der Regel durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (15-20% aller Tonsillopharyngitiden) ausgelöst. Ältere Kinder und

Jugendliche sind vor allem von Streptokokken der Gruppe C und G betroffen. Weitere bakterielle Erreger einer Tonsillitis können auch das *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria meningitidis* sowie Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* sein. Die Ausbreitung von *Streptococcus pyogenes* erfolgt aerogen via kontaminierter Tropfen oder Sekrete und wird gern in der Schule oder auch in der Familie weiterverbreitet. Im klinischen Verlauf treten am Beginn Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden, plötzliches Fieber sowie heftige Allgemeinsymptome auf. Die Tonsillen, wie auch der Gaumenbogen können sich angeschwollen und intensiv gerötet zeigen. Weiters können Exsudate an der Oberfläche der Tonsillen, Petechien am Gaumen und eine sog. »Erdbeerzunge«, gekennzeichnet durch Rötung und Schwellung der Zungenpapillen, auffallend sein. Außerdem sind druckdolente, geschwollene zervikale Halslymphknoten zu tasten. Geringe Halsschmerzen, subfebrile Temperaturen zwischen 37,5°C und 38°C, geringes Abgeschlagenheitsgefühl, leichte Lymphknotenschwellung bei gleichzeitigem Persistieren von Husten, Heiserkeit, seröser Rhinitis, dem gleichzeitigen Erkranken mehrerer Familienmitglieder sowie einem unauffälligen Blutbild sprechen für eine virale Form der Erkrankung. Allein anhand dem klinischen Bild (welches selten den klassischen Symptomen entspricht) der Infektion ist die Möglichkeit der Unterscheidung einer viral- oder bakteriell-bedingten Infektion sehr schwierig bis unmöglich. Laboruntersuchungen, wie das Anlegen einer Kultur eines Rachen- oder Tonsillenabstriches oder etwa der A-Streptokokken-Antigenschnelltest, können bei dieser Feststellung hilfreich sein [10, 19-21, 47].

Therapie: Zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung können Paracetamol, Naproxen, Ibuprofen oder andere zugelassene NSARs zum Einsatz kommen. Werden bei einer Laboruntersuchung Streptokokken der Gruppe A bestätigt wird eine Behandlung mit Penicillin (Mittel der Wahl: peroral Penicillin V 50.000-100.000 IE/kg KG pro Tag aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen, über eine Dauer von zehn Tagen), bzw. Penicillin V-Benzathin-Penicillin begonnen. Scheitert die Therapie, ist häufig eine mangelhafte Patienten-Compliance der Grund. Cephalosporine (Cephalexin 50 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Gaben, über einen Zeitraum von etwa 10 Tagen), Kombinationen aus Aminopenicillinen und β -Laktamase-Hemmern bzw. Makrolidantibiotika (Cave Makrolidresistenz!) können im Falle einer Unverträglichkeit zum Einsatz kommen. Die Symptome klingen bei entsprechender Therapie innerhalb einiger Tage komplikationslos ab. Die antibiotische Therapie mindert eitrige Komplikationen und beendet vor allem innerhalb eines Tages die Kontagiosität. Peritonsillarabszesse, die Entwicklung des rheumatischen Fiebers oder einer Sepsis sind recht selten [19-20, 38, 65].

Eine aktuelle Studie von van Driel M.L. et al. [49], die den Penicillin-Einsatz bei einer Tonsillopharyngitis die durch Streptokokken der Gruppe A ausgelöst wurde, mit dem Einsatz anderer AB wie z.B. Makrolide oder Cephalosporine verglichen hat, hat ergeben, dass dabei keine nennenswerten klinischen Unterschiede auffindbar waren. Weiters wurde genannt, dass Makrolide schneller zu Resistenzen führen können, als bei der Anwendung des Penicillins. Penicillin kann bei der Tonsillopharyngitis laut dieser Studie also durchaus als Mittel erster Wahl angewendet werden [49].

4.3.3 Scharlach

Scharlach ist eine klassische Infektion im Kindesalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem dritten bis zehnten Lebensjahr. Sie wird durch β -hämolsierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptokokkus pyogenes*), selten auch der Gruppe C und D ausgelöst, die für die Produktion der erythrogenen Scharlach-Toxine verantwortlich sind. Die Übertragung erfolgt meist via Tröpfcheninfektion. Im klinischen Verlauf tauchen nach einer zwei- bis fünftägigen Inkubationszeit zunächst Frühsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, eine belegte Zunge, eventuelles Erbrechen, Schüttelfrost, Halsschmerzen mit geschwollenen Tonsillen, vergrößerte zervikale Lymphknoten, eine Tonsillopharyngitis (Streptokokkenangina) und pathognomonisch Petechien am weichen Gaumen (siehe Abbildung 10) auf. Nach etwa 12-48 Stunden bilden sich typische kleinfleckige, dicht beieinanderstehende, erst leicht rosa und dann hochrot gefärbte Exantheme aus, die ganz leicht über dem Hautniveau liegen. Die kennzeichnenden Exantheme können mit typischer Wangenrötung und perioraler Blässe (Aussparung des Mund-Kinn-Dreiecks) am ganzen Körper auftauchen. Das Bild der klassischen »Himbeer- bzw. Erdbeerzunge« (siehe Abbildung 10) entsteht, wenn der Zungenbelag sich nach einigen Tagen ablöst und rote, geschwollene Papillen zum Vorschein kommen. Die Haut- und Schleimhautveränderungen klingen nach dem Temperaturabfall ab und die Haut kann sich an den Händen und Füßen ablösen. Labordiagnostisch können bei Scharlach im Erregernachweis (bakteriologischer Nachweis aus Rachenabstrich oder Strep-A-Schnelltest) β -hämolsierende Streptokokken der Gruppe A nachgewiesen werden. Meist reicht jedoch die Blickdiagnose. Weiters sind eine Leukozytose, später eine Eosinophilie, eine BSG-Erhöhung und Leukozyten mit toxischer Granulation im Labor erkennbar. Im Ak-Nachweis herrscht ein über vierfach erhöhter Titeranstieg von Antistreptolysin vor [8, 16-17, 19, 62].



Abbildung 10: Links: klassische »Himbeerzunge«, rechts: Petechien am weichen Gaumen

Quelle: [62]

Therapie: Die Therapie bei Scharlach erfolgt gleich wie bei der Tonsillopharyngitis mit Streptokokkeninfektion der Gruppe A (siehe Punkt 4.3.2) [8, 16].

Prognostisch verläuft Scharlach meist komplikationslos und ohne Folgen. Die Patienten sind bereits nach ein bis zwei Tagen wieder fieberfrei. Eine Urinkontrolle auf Hämaturie ist zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung ratsam, da eine postinfektiöse Mikrohämaturie auf eine akute Glomerulonephritis hinweisen kann [17, 19].

4.3.4 Angina tonsillaris

Diese akute Entzündung der Gaumenmandeln und ihrer Krypten bzw. Follikel (Angina catarrhalis, Angina lacunaris, Angina follicularis) wird meist via Tröpfcheninfektion durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptokokkus pyogenes*), seltener durch *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken oder auch Viren ausgelöst. Betroffen sind vor allem Kinder über dem sechsten Lebensjahr, Jugendliche und Erwachsene. Im klinischen Verlauf kommt es nach einer Inkubationszeit von etwa drei Tagen zunächst zur Rötung und Schwellung der Gaumenmandeln bzw. derer Follikel. Es folgen Fibrinbeläge (Stippchen, Pfropfe) in den Krypten, bzw. auf die Gaumenbögen ausbreitende Beläge bei Pneumokokken-induzierter Angina. Neben druckdolenten zervikalen Lymphknoten und ödematösen Gaumenmandeln treten typische Symptome wie Schluckbeschwerden, Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Hypersalivation und auch Erbrechen in Erscheinung [7-8, 10].

Die Stippchen können am gesamten Gewebe des Waldeyerschen Rachenrings, also an der Rachentonsille, Zungentonsille und den Seitensträngen, auftauchen. Im weiteren Verlauf klingen die Schluckbeschwerden und das Fieber allmählich ab. Die Sicherung der Diagnose

erfolgt via Rachenabstrich mit dem anschließend der jeweilige Erreger nachgewiesen und bei Bedarf das richtige Antibiotikum ausgewählt werden kann [8].

Weitere Komplikationen können Endo-, Peri- und Myokarditiden, bzw. rheumatisches Fieber sein. Auch anschließende Peritonsillarabszesse und Retropharyngealabszesse stellen mögliche Komplikationen dar. Nach Beendigung der Antibiose bei einer Angina sollte aufgrund der Gefahr einer Nierenbeteiligung (einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis, siehe Punkt 4.7.1.) auch eine Urinkontrolle erfolgen [7-10].

Therapie: Neben Bettruhe, Maßnahmen zur Fiebersenkung und der Einnahme von Analgetika sind Halswickel und Mundspülungen mit Salbeitee gute Behandlungsoptionen. Sind AB notwendig, kommen bei der Angina tonsillaris orales bzw. parenterales Penicillin bzw. Makrolidantibiotika zur Anwendung. Das Mittel der Wahl bei der Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken wäre **Penicillin V in einer Dosierung von 50.000-100.000 IE/kg KG pro Tag, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen, über eine Dauer von zehn Tagen** [7-8, 38].

Eine weitere Form der Angina ist die sog. Angina Plaut-Vincent (Angina ulceromembracea). Diese ulzerös-nekrotisierende Form der Angina äußert sich durch einseitige Schluckbeschwerden, druckdolente Lymphknoten am Kieferwinkel, Ulzeration einer Tonsille, kraterförmigem Ulkus am oberen Tonsillenpol und Foetor ex ore. Die Auswertung des Abstrichs bestätigt mit den Erregern *Borrilia vincentii* und *Fusobacterium fusiforme* diese Form der Angina [7, 9].

Therapie: Die Behandlung der Angina Plaut-Vincent erfolgt durchs Säubern des Ulkus mit einer antibiotischen Lösung, Policresulen oder mit 5%iger Chlorsäure. Bei einem schweren Verlauf können Penicillin V oder Erythromycin zum Einsatz kommen [7].

4.3.5 Otitis media und Otitis externa

Otitis media: Über ein Drittel der Besuche beim Kinderarzt erfolgen vor allem im Winter und Frühling aufgrund einer vermuteten Otitis media. Die Häufigkeit der Erkrankung ist zwischen dem sechsten Monat und dem zweiten Lebensjahr der jungen Patienten am höchsten. Symptome bei Kindern sind Fieber, häufiges »ans Ohr fassen«, Schlafstörungen

und Otagie. Der Begriff Otitis media umfasst einige Stadien die je nach Beginn, Symptomatik, Verlauf und Klinik der Entzündung eingeteilt werden können [20].

Die Otitis media ohne Erguss (AOM) stellt eine Entzündung der Schleimhäute des Mittelohrs dar, bei der das Trommelfell gerötet und matt sein kann aber weiterhin bewegbar bleibt. Die akute Otitis media mit Erguss (AOME) ist durch plötzlich einsetzende Symptome, wie Schmerzen im Ohr, Hörminderung, Fieber, Allgemeinsymptome, Vorwölbung des evtl. geröteten und vermindert beweglichen Trommelfells sowie eitriges Exsudat und typischer Klinik einer Mittelohrentzündung charakterisiert [10, 20].

Prädisponierende Erreger aus dem oberen Respirationstrakt, wie etwa Streptokokkus pneumoniae, sind häufig Auslöser der AOME. Neben Streptokokkus pneumoniae und Haemophilus influenzae zählt Moraxella catarrhalis zu den häufigsten Erregern [8, 21]. Sie gelangen meist während der Infektion des Nasopharynx über die Tuba auditiva, seltener hämatogen bzw. nach Trommelfellperforation, ins Mittelohr [5].

Die klinische Symptomatik rekonvalesziert schnell, der Erguss kann jedoch länger andauern. Die Otitis media mit Erguss (OME) ist asymptomatisch, tritt meist rezidivierend oder nach einer symptomatischen AOME auf und wird auch stille, sekretorische Otitis media genannt. Sie kommt häufig nach einer Infektion des oberen Respirationstrakts oder einer nasalen Überempfindlichkeitsreaktion vor. Ein Erguss im Mittelohr, der länger als drei Monate andauert und dessen Konsistenz schleimähnlich bis schleimig ist, wird als chronische Otitis media mit Erguss (COME) bezeichnet. Die beteiligten Erreger sind meist ähnliche wie bei der AOME. Die Mehrheit der Ergüsse ist allerdings keimfrei. Die chronisch eitrig Otitis media (CEOM) ist durch eine über sechs Wochen andauernde Drainage durchs zuvor perforierte Trommelfell charakterisiert. Im Sekret der CEOM können neben einer ganzen Reihe von Erregern vor allem Gram-negative Erreger wie Pseudomonas spp. bestätigt werden [10, 20].

Neben angeborenen und erworbenen Faktoren, die bei der Genese der Otitis media relevant sind, können auch physiologische, anatomische und mikrobiologische Eigenschaften des Nasopharynx von besonderer Bedeutung sein. Die Tube, die im Mittelohr auch Schutzfunktionen aufweist, kann bei Fehlfunktion prädisponierend für eine AOME sein. Virale Infektionen können die Mukosa schädigen und eine Ansiedlung von Bakterien positiv beeinflussen [5, 20].

Eine Otitis media wird zunächst anhand der Anamnese und Symptomatik prognostiziert und nach genauer otoskopischer Untersuchung beider Ohren (bilaterale Erkrankung) diagnostiziert. Typisch für die AOME ist ein vorgewölbtes Trommelfell mit fehlendem

Lichtreflex. Ein bewegliches Trommelfell deutet auf einen Erguss des Mittelohrs hin. Ein perforiertes Trommelfell kommt bei einer bakteriellen AOME vor und heilt meist innerhalb von zwei bis drei Wochen. Die OME und die COME sind oft asymptomatisch und werden deshalb häufig verspätet erkannt. Bei länger andauernder Perforation bzw. COME kann eine chirurgische Intervention notwendig sein. Eine zuverlässige Analyse des Ergusses bei der AOME erfolgt nach einer typanometrischen Untersuchung oder nach Typanozentese. Letztere Intervention erfolgt vornehmlich bei notwendiger Identifikation der Pathogene und zur Schmerzlinderung. Laboranalysen (CRP, Blutbild) sind bei der Diagnose einer AOME weniger hilfreich [7, 10-11, 20].

Komplikationen tauchen recht selten auf, sind aber durchaus recht gefürchtet und können insbesondere bei Kindern von Trommelfellperforationen, Hör- und Sprachstörungen, einer Mastoiditis, Fazialisparese, oder Thrombose des lateralen Venensinus bis hin zum Hirnabszess und zur Meningitis reichen. Speziell nach einer COME und CEOM können bei nicht-adäquater Therapie Schäden im Mittelohr persistieren und so die Sprachentwicklung beim Heranwachsen beeinträchtigen [5, 8, 10, 20].

Therapie: Je nach Erreger können bei der Otitis media rasche Spontanheilungen (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) eintreten, oder aber auch längere Verläufe (*Streptokokkus pneumoniae*, Streptokokken der Gruppe A) der Erkrankung folgen. Eine symptomatische Analgetikatherapie (Paracetamol 15-20 mg/kg, 4 × täglich oder Naproxen 5 mg/kg, 2 × täglich oder Ibuprofen 10 mg/kg, 3 × täglich) bildet zunächst den wichtigsten und zentralsten Teil der Therapie einer akuten Otitis media. Ohrentropfen sollten wegen der Verschleierung des Trommelfellbildes und der verschwindend geringen Wirksamkeit vermieden werden [7].

Grundsätzlich wird die AB-Therapie bei der Otitis media aufgrund der Nebenwirkungen, wie Durchfälle und vermehrter Resistenzbildungen, seit Jahren sehr umstritten betrachtet [8, 45].

Eine initiale Therapie mit AB muss allerdings nicht notwendigerweise erfolgen. Wichtig sind Nachkontrollen und die Reevaluation der Erkrankung im klinischen Verlauf. Verzögerte Verschreibungen von AB können in speziellen Fällen angewandt werden, sollten aber laut Spiro DM et al. [56] keine routinemäßigen Formen der Behandlung werden [56].

Im Fall einer AB-Anwendung ist für die AOM und AOME als Mittel der Wahl oral appliziertes Amoxicillin in einer Dosierung von 40-50 mg/kg/Tag in zwei bis drei Einzeldosen, bei Kindern über zwei Jahren über eine Dauer von fünf Tagen sowie bei Kleinkindern unter zwei Jahren über eine Dauer von zehn Tagen oder Penicillin V mit 100.000 IE/kg/Tag, über

einen Zeitraum von einer Woche vorgesehen. Das Mittel zweiter Wahl wäre die Kombination Amoxicillin-Clavulansäure mit 40-50 mg/kg/Tag in zwei bis drei Einzeldosen, über einen Zeitraum von einer Woche. Die Mittel dritter Wahl (bei Unverträglichkeitsreaktionen) wären Cefuroximaxetil oder Cefaclor mit 40 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen über einen Zeitraum von einer Woche, Trimethoprim-Sulfamethoxazol (8+25 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen, über einen Zeitraum von einer Woche, Cefpodoximproxetil, Azithromycin oder auch Clarithromycin. Bei der Behandlung der CEOM kommen häufig topische AB zum Einsatz, die Erreger im ausfließenden Sekret eliminieren sollen. Eine systemische AB-Therapie kann beim resistenten Staphylokokkus aureus, bei Pseudomonas spp. und bei diversen Gram-negativen Erregern relevant sein [20, 38, 65].

Otitis externa: Die klassische Otitis externa stellt eine bakterielle Entzündung der Haut sowie Subkutis des äußeren Gehörganges (Gehörgangsekzem, Otitis externa diffusa) dar. Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokkus aureus oder Proteus spp. zählen zu den häufigsten Erregern. Diese Infektion kann durch Manipulation während der Gehörgangsreinigung, durch kontaminiertes Wasser (»Badeotitis«), Gehörgangsexostosen, durch Diabetes mellitus oder aber auch durch chronische Mittelohrentzündungen hervorgerufen werden. Im klinischen Verlauf macht sich diese Form der Erkrankung durch eine dolente Schwellung des Gehörgangs, durch Sekretion, evtl. gleichzeitiger Absonderung von Sekret aus dem Mittelohr, Juckreiz sowie einer konkomitierenden periaurikulären (dolenten) Lymphadenitis bemerkbar. Eine exakte Anamnese mit genauer klinischer Untersuchung (Otoskopie) ist wichtig für eine adäquate Therapie [7].

Therapie: Die erste und auch wichtigste Behandlung der Otitis externa stellt eine gründliche Gehörgangsreinigung dar. Die Entwicklung von Resistenzen ist bei topischen Behandlungsformen recht selten [38].

Laut den Clinical-practice-guidelines von Rosenfeld Richard M. et al. [60] können in der etwa sieben- bis zehntägigen Therapie der akuten Otitis externa mit lokalen Ohrentropfen (z.B. getränkte eingesetzte Gazestreifen) je nach Schweregrad und Wirkstoffen gute antiseptische und entzündungshemmende Wirkungen bzw. hohe AB-Konzentrationen erreicht werden. Parenteral wirkende AB sind lediglich bei der Ausweitung der Entzündung auf umliegende Hautareale indiziert [60].

Nach Entnahme eines Abstrichs und dem Erregernachweis kann eine passende Therapie mit antimikrobiellen Salben bzw. Tropfen erfolgen. Im Rahmen der Erkrankung auftreten-

de Lymphadenitiden sollten systemisch mit Cephalosporinen bzw. Gyrasehemmern behandelt werden. Bei der trockenen Form der Otitis externa diffusa können auch Glukokortikoide zur Behandlung eingesetzt werden [7].

4.3.6 Mastoiditis

Die Mastoiditis ist eine seltene, aber gefürchtete Komplikation der akuten eitrigen Otitis media, wenn diese nach längerer Zeit nicht ausheilt [38].

Erreger wie Streptokokkus pneumoniae, Streptokokkus pyogenes, Staphylokokkus aureus, Enterobakterien, Pseudomonas sowie Anaerobier spielen bei dieser Erkrankung eine bedeutende Rolle. Die Basis für die Entwicklung einer Mastoiditis bilden die Anatomie und Physiologie von Tube, Mittelohr und Mastoid. Die umstrittene, aber leider oft nicht adäquate AB-Therapie der Otitis media, die Erregervirulenz, ein beeinträchtigter Sekretabfluss und eine eventuelle Immunschwäche des Patienten können die Genese der Mastoiditis fördern [20].

Die Entzündung bei einer AOM breitet sich aufs Epithel des Mastoids aus. Knöcherne Zellen schmelzen eitrig im pneumatischen Fortsatz ein. Gelegentlich sind auch knöcherne Zellen des Jochbogenansatzes bzw. der Felsenbeinspitze beteiligt. Nach einigen destruktiven Prozessen einer persistierenden Entzündung kann sich ein subperiostaler Abszess bilden. Die Symptomatik ist vom Stadium der Erkrankung und dem Alter des Kindes abhängig und durch Otalgie, retroaurikuläre Schmerzen, Entzündungszeichen sowie Fieber, einer erkennbar abstehenden Ohrmuschel und einer gesenkten hinteren oberen Gehörgangswand charakterisiert. Diagnostisch können Laborveränderungen wie eine erhöhte BSG, ein erhöhtes CRP sowie eine Leukozytose mit Linksverschiebung festgestellt werden. Auch bildgebende Verfahren wie Röntgenaufnahmen, CT und Knochenszintigrafie kommen häufig zur Anwendung. Bei einem Eiterdurchbruch kann es zum Subperiostalabszess (siehe Abbildung 11), zur Bezold-Mastoiditis, zur Zygomatizitis oder zur Petroapizitis sowie zu einer Labyrinthitis, Sinusvenenthrombose, Sepsis, Fazialisparese bis hin zu gefährlichen endokraniellen Komplikationen kommen. Eine Ausheilung mit normalem Hörvermögen ist, ohne Auftreten von Komplikationen, gut möglich [7, 20].



Abbildung 11: Subperiostealabszess bei Mastoiditis

Quelle: [62]

Therapie: Durch die antibiotische Behandlung der Otitis media ist diese Erkrankung in den letzten Jahren rückläufiger geworden. Grundsätzlich ist bei einer Einsschmelzung des Knochens im pneumatischen System des Mittelohrs keine konservative Therapie vorgesehen. Unkomplizierte Formen der akuten Mastoiditis können allerdings mit systemischer AB-Gabe, einer Myringotomie und der Einlage von Paukenröhrchen behandelt werden. Für die anfängliche Therapie bieten sich Amoxicillin-Clavulansäure, Cephalosporine oder Clindamycin an. Die Therapie sollte unbedingt nach Resistenzbestimmung und Antibiotogramm entsprechend modifiziert werden. Bei chronischer Mastoiditis kommen täglich topische AB und Ohrtoiletten zum Debridement zur Anwendung. Systemische AB sollten eingesetzt werden, wenn die topische Behandlung scheitert. Im Falle einer weiteren Persistenz (nach systemischer AB-Gabe) muss nach spätestens ein bis zwei Tagen schließlich eine Mastoidektomie erfolgen [7, 20, 38].

4.3.7 Diphtherie

Die Inzidenz der Diphtherie ist im mitteleuropäischen Raum recht niedrig. Der Erreger ist ein Gram-positives keulenförmiges Stäbchenbakterium namens *Corynebacterium diphtheriae*. Es existieren sowohl Toxin-bildende Stämme als auch Stämme ohne Toxinbildung. Die entscheidenden krankheitserregenden Symptome der Diphtherie setzen durchs Exotoxin Diphtherie-Toxin ein. Eine Übertragung der Erreger ist durch Kontakt von Mensch zu Mensch via Tröpfcheninfektion und Schmierinfektion möglich. Die Erreger können durch Erhitzen, bei 58°C über 10 min, bzw. durch Desinfektionsmittel, sicher abgetötet werden. Das Diphtherie-Toxin kann in unterschiedlichen Organen zu Entzündungen und Nekrosen führen. Im klinischen Verlauf zählen nach einer Inkubationszeit von etwa zwei bis etwa

sieben Tagen plötzlich einsetzende Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Allgemeinsymptome, Fieber, vergrößerte zervikale Lymphknoten, Pseudomembranen, Stridor und auffällige systemisch-toxische Zeichen zu den typischen Symptomen. An den geröteten und geschwollenen Schleimhäuten können sich eitrige Stippchen bilden, die sich dann zu membranartigen Belegen (sog. Pseudomembranen) ausbilden und sich anschließend von den Tonsillen auf den Rachen ausbreiten können. Bei Patienten, die eventuell nicht geimpft sind bzw. bei denen der Impfstatus unklar ist, kann mit diesen Symptomen eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung sind analysierte Rachenabstriche der Pseudomembranen und die untersuchte Toxizität (ELEK-Immundiffusionstest, PCR des Diphtherietoxin-Gens) der Erreger sehr wichtig für die Diagnosesicherung. Bei der Diphtherie werden mehrere Verlaufsformen unterschieden: Die Rachendiphtherie (Gefahr einer schlaffen Lähmung des weichen Gaumens und der Schlundmuskulatur), die Nasendiphtherie, die Kehlkopfdiphtherie (Gefahr einer zunehmenden inspiratorischen Atemnot) sowie die Haut- (Dermatosen, Verletzungen der Haut) und Nabeldiphtherie. Bei allen Formen sind schwere Komplikationen (Myokarditiden, toxische Schädigung der Herzmuskelzellen, Schäden des peripheren Nervensystems, akutes Nierenversagen) möglich [10, 17, 19-20].

Therapie: Zu Beginn der Erkrankung ist bei Kindern darauf zu achten, dass die Atemwege frei sind [38]. Wichtig bei Verdacht dieser Erkrankung ist eine umgehende Isolation des Patienten und eine sofortige i.m. bzw. i.v. Applikation eines neutralisierenden Diphtherieantitoxins, ohne das Ergebnis der laufenden bakteriologischen Untersuchung abzuwarten. Je nach Lokalisation und Schweregrad erfolgt die Applikation in einer Dosierung von 500-2000 IE/kg KG [17]. Die Gabe des Diphtherietoxins wird NICHT bei Kontaktpersonen, Keimträgern und bei Patienten mit Wunddiphtherie angewandt [10].

Zeitgleich zur Antitoxingabe wird zusätzlich eine notwendige und präventive Behandlung mit Penicillin G oder einem passenden Makrolidantibiotikum (Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin i.v., später evtl. peroral) über etwa zwei Wochen eingeleitet. Bei Unverträglichkeit können auch Rifampicin oder Clindamycin zum Einsatz kommen. Die eingesetzten AB bekämpfen den Erreger und nicht das Toxin! Angehörige von Patienten, die in engem Kontakt standen, sollten ebenfalls prophylaktisch antibiotisch behandelt werden. Die aktive Immunisierung ist die bestmögliche Prophylaxe. Etwa 10-20% der Fälle enden letal [10, 19-20, 38].

4.3.8 Epiglottitis

Häufig kommt es bei jüngeren Kindern, vor allem im Alter zwischen drei bis sieben Jahren, im Verlauf einer Infektion mit Gram-negativen Erregern zum gefährlichen Ödem bzw. Abszess der Epiglottis (Angina laryngis). Die Epiglottitis ist ein Notfall und verlangt eine stationäre Behandlung [7, 8].

Neben Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken sind bei Kindern vorwiegend Haemophilus influenzae Typ B verantwortlich für diese Erkrankung. Im klinischen Verlauf liegt eine ödematöse Schwellung der Epiglottis vor und es tauchen Symptome wie inspiratorischer Stridor, Schluckbeschwerden und Schluckschmerzen, hohes Fieber, eine veränderte kloßige Stimme, Speichelfluss und zunehmende Atemnot auf. Prophylaktisch sollten Kinder gegen Haemophilus influenzae geimpft werden [10].

Therapie: Die Atmung muss überwacht und im Notfall eine endotracheale Intubation erfolgen. Weiters sollten Blutkulturen angelegt werden, um den beteiligten Erreger zu identifizieren. Aufgrund der komplizierten Symptomatik sollte man auch immer auf eine chirurgische Versorgung (Tracheotomie, Koniotomie) der Atemwege vorbereitet sein. Eine umgehende i.v. Behandlung mit Kortikosteroiden, sollte zunächst zur Abschwellung des Kehlkopfs und zur Entzündungshemmung führen. Weiters sollte auch eine hoch dosierte systemische AB-Applikation mit Cephalosporinen der zweiten (Cefuroxim 50-100 mg/kg KG i.v.) bzw. dritten Generation erfolgen [7-8, 27, 38].

4.4 Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes

4.4.1 Bronchitis

Die obstruktive Bronchitis die zum Großteil viral bedingt ist, wird sehr selten primär durch bakterielle Erreger ausgelöst. Eine unkomplizierte, nicht-bakteriell bedingte Bronchitis wird lediglich symptomatisch und ohne antibiotische Therapie behandelt [19].

Die akute bakteriell-bedingte Bronchitis kommt häufig in den Herbst- und Wintermonaten vor. Die Infektion erfolgt meist über Aerosol- und Schmierinfektion. Erste Symptome sind ein Hustenreiz (mit retrosternalen Schmerzen), zäher Auswurf (eitrig bei bakterieller Superinfektion), serös-schleimige Sekretion, Fieber, eine katarrhalische Entzündung mit Hyperämie, Stromaödem, Kopfschmerzen und Arthralgien. Im Labor sind bei sekundär bakterieller Infektion meist eine CRP- und Procalcitonin-Erhöhung sowie eine Leukozytose

erkennbar. Diese Form der Bronchitis wird selten durch bestehende Erkrankungen der Lunge, durch sekundäre und nosokomiale Infektionen sowie durch Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Mykoplasmen, Chlamydien, Enterobakterien, Moraxella catarrhalis, Staphylokokkus aureus und Pseudomonas aeruginosa hervorgerufen. Die Infektion erfolgt meist über Aerosol- und Schmierinfektion. Erste Symptome sind ein Hustenreiz (mit retrosternalen Schmerzen beim Husten), zäher Auswurf (eitrig bei bakterieller Superinfektion), serös-schleimige Sekretion, Fieber, eine katarrhalische Entzündung mit Hyperämie, Stromaödem, Kopfschmerzen und Arthralgien. Im Labor sind bei sekundär bakterieller Infektion meist eine CRP- und Procalcitonin-Erhöhung und eine Leukozytose erkennbar [5, 10, 17].

Therapie: Zunächst ist bei der akuten bakteriell-bedingten Bronchitis abzuklären, ob überhaupt Indikationen für einen AB-Einsatz vorliegen. Bei Verdacht einer bakteriellen Superinfektion, einer vorbestehenden Lungenerkrankung oder auch der Gefahr einer Bronchopneumonie sollten AB verabreicht werden. Makrolide, Cephalosporine sowie Aminopenicilline in Kombination mit β -Laktamase-Hemmern stehen zur Auswahl [17, 65]. Sollten im Rahmen einer Bronchitis tatsächlich AB indiziert sein, kann eine Behandlung mit Amoxicillin in einer Dosierung von 50-100 mg/kg KG pro Tag bzw. bei einer Penicillinallergie eine Behandlung mit Doxycyclin in einer Dosierung von 2 mg/kg KG pro Tag (ab dem 9. Lebensjahr!) erfolgen. Doxycyclin eignet sich in der Therapie, wenn Mykoplasmen bzw. Chlamydien im Spiel sind [27, 38].

4.4.2 Mukoviszidose

Die Prognose dieser autosomal-rezessiv vererbten lebensbedrohlichen Erkrankung hat sich durch neuere therapeutische Möglichkeiten (auch in der AB-Therapie) deutlich verbessert. Im klinischen Verlauf ist die Ausprägung der Erkrankung je nach CFTR-Mutation sehr unterschiedlich. Im Laufe der Zeit entsteht bei nahezu allen Patienten eine chronische Bronchialinfektion mit Bronchiektasien, wobei es im Verlauf individuelle Unterschiede gibt, die das Fortschreiten der Lungenveränderungen mitbestimmen. Akute Schübe dieser chronischen Infektion der Lunge müssen sofort mit AB therapiert werden. Klassische Erreger im Frühstadium sind Staphylokokken, Haemophilus und Pneumokokken. Im späteren Stadium sind fast immer Gram-negative Stäbchen (Pseudomonas-, Klebsiella-, Enterobacter-Arten) die Auslöser [17, 19, 28].

Therapie: Die Mukoviszidose wird nur symptomatisch behandelt, da es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine kausale Therapie dafür gibt. Werden im Sputum oder im Rachenabstrich bei einer Lungeninfektion diverse Erreger nachgewiesen, kommen ganz gezielt AB zum Einsatz. Orale AB kommen meist bei Infektionen mit Staphylokokken und Haemophilus zur Anwendung. Bei einer chronischen Infektion mit Pseudomonas kann durch die stetige Applikation inhalativer AB wie Tobramycin (hohe lokale Konzentrationen in den Atemwegen werden erreicht) eine gegenwärtige Infektion abgeschwächt und eine plötzliche Verschlechterung eingedämmt werden. Eine systemische Applikation ist bei überaus starken Symptomen bzw. bei fehlendem Ansprechen auf orale oder etwa inhalative AB indiziert [19].

4.4.3 Bakterielle Pneumonien

Grundsätzlich werden primäre und sekundäre Pneumonien unterschieden. Primäre Pneumonien werden außerhalb des Krankenhauses erworben (»community acquired pneumonia«, CAP) und besitzen keine zugrunde liegende Erkrankung. Die oft auftretenden sekundären Pneumonien sind meist nosokomialer Herkunft (»nosocomial acquired pneumonia«, NAP). Eine grundlegende Erkrankung sowie resistenzdämpfende Umstände bei der sekundären Pneumonie beeinflussen den klinischen Verlauf wesentlich [28].

Nasenabstriche sind zur Diagnostik der Pneumonie aufgrund der physiologischen Keimbeseidlung ungeeignet [47].

Die Tabelle 41 zeigt häufige bakterielle Erreger der Pneumonie:

Alter	Erreger
Neugeborene	✓ Staphylokokkus aureus ✓ Gram-negative Erreger (v. a. E. coli, Klebsiellen) ✓ B-Streptokokken
2-12 Wochen	✓ Staphylokokkus aureus ✓ Pneumokokken (Streptokokkus pneumoniae) ✓ Chlamydia trachomatis ✓ Gram-negative Erreger
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	✓ Pneumokokken ✓ Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ✓ Selten: Staphylokokkus aureus

Schulkinder	✓ Pneumokokken ✓ Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae ✓ Selten: Staphylokokkus aureus, Haemophilus influenzae oder Streptokokken
--------------------	---

Tabelle 41: Bakterielle Erreger der Pneumonie bei Säuglingen und Kindern

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [17, 19]

Pneumokokken-Pneumonie: Die Pneumokokken-Pneumonie betrifft vor allem ältere Kinder und Schulkinder und wird vorwiegend durch Gram-positive Diplokokken (*Streptokokkus pneumoniae*) ausgelöst. Pneumokokkeninfektionen sind häufig endogene Infektionen. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich via Tröpfcheninfektion. Die Pneumokokken-Pneumonie manifestiert sich meist als Lobär-, Segment- oder Bronchopneumonie und führt zur Anhäufung von Exsudat und Granulozyten im Alveolarlumen [19, 28].

Vier Stadien können im Verlauf unterschieden werden: Am ersten Tag erfolgt die »Anschoppung« (auskultatorisch ist eine Crepitatio inducibilis hörbar), am zweiten bzw. dritten Tag die sog. »rote Hepatisation« (Exsudat führt zu leberartiger Konsistenz der grauroten Lunge), zwischen dem vierten und achten Tag erfolgt die sog. »graugelbe Hepatisation« (Leukozyteninfiltration) und zuguterletzt (nach Tag acht) findet die »Lösung« (enzymatische Verflüssigung von Fibrin mit Leukozytenzerfall und Abhusten von eitrigem Auswurf) mit auskultierbarer Crepitatio redux statt. Die komplette Resorption bzw. Auflösung des fibrinösen Exsudats tritt etwa nach einem Monat ein [17].

Im klinischen Verlauf ist der Beginn mit hohem Fieber, Unwohlsein, Schüttelfrost, Husten, Atemnot mit »Nasenflügeln«, Kopfschmerzen sowie gelegentlichem Meningismus gekennzeichnet. Das Auftreten von Brust- und Bauchschmerzen bzw. einer Dyspnoe entspricht der Ausdehnung der Pneumonie. In der Diagnose fällt die schwächere Atemexkursion an der jeweiligen Thoraxseite auf. Auskultatorisch sind das charakteristische Bronchialatmen mit hochfrequentem expiratorischem Atemgeräusch sowie die Zischlaute über den betroffenen Regionen besonders deutlich zu vernehmen. Die Perkussion ergibt eine Verkürzung des Klopfschalls über dem jeweils erkrankten Segment. Bei Kindern ab dem fünften Lebensjahr sind am Röntgenbild homogene Verschattungen sowie Volumenvergrößerungen der erkrankten Segmente erkennbar. Diese Pneumonie kann sich bei jüngeren Kindern mit Herden entlang dem Bronchialsystem ausdehnen und somit gelegentlich als Bronchopneumonie manifestieren. Sekundäre Bronchopneumonien können bei geschwächten Kindern vor allem im Zuge einer Grippe auftreten und werden hauptsächlich durch Pneumokokken, Staphylokokken und *Haemophilus influenzae* ausgelöst. Durch eine kurz andauernde Prophylaxe, z.B. mit einem Cephalosporin, kann eine sekun-

däre Bronchopneumonie bei immungeschwächten Kindern mit einer Grippe unterbunden werden. Der Erregernachweis von Pneumokokken bzw. der Nachweis von Pneumokokkenantigenen kann aus Sputum, aus Bronchialsekret und auch aus der Blutkultur erfolgen. Das CRP ist erhöht und später auch die BSG maximal beschleunigt, außerdem besteht im Blutbild eine Leukozytose mit Linksverschiebung und toxischer Granulation. Komplikationen wie stärkere Pleuraergüsse oder Pleuraempyeme sind möglich. Prognostisch ist die Aussicht auf Genesung nach erfolgter Therapie recht gut. Für therapeutische Maßnahmen siehe Tabelle 42 [17, 19, 28].

Mykoplasmen-Pneumonie: Ein Gram-negatives Stäbchenbakterium namens *Mycoplasma pneumoniae* ist der Auslöser dieser Form der bakteriellen Pneumonie. Im klinischen Verlauf beginnt die Mykoplasmen-Pneumonie schleichend, nach einer Inkubationszeit von etwa 2-3 Wochen mit Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit und trockenem Husten. Die Mykoplasmen-Pneumonie verläuft meistens nicht besonders auffallend, lediglich mit trockenem, persistierendem Husten. Weiters tauchen gelegentlich kokardenförmige flächenhafte Exantheme mit münzgroßen Effloreszenzen auf. Auch Enzephalitiden und Polyradikulitiden können vereinzelt vorkommen. Am Röntgenbild sind fleckige, homogene Verschattungen bzw. eine typisch einseitige Bronchopneumonie erkennbar. Mit dem Stethoskop sind Rasselgeräusche und ein teilweises expiratorisches Giemen auskultierbar. Das Labor zeigt eine Leukozytose mit Linksverschiebung im Differentialblutbild, außerdem sind serologisch spezielle Antikörper verifizierbar. Das CRP ist meist deutlich erhöht. Die Mykoplasmen-Pneumonie wird, wie in Tabelle 42 aufgelistet, je nach Alter des Patienten mit AB behandelt [8, 17, 19].

Staphylokokken-Pneumonie: Die Staphylokokken-Pneumonie taucht häufig bei Säuglingen und Kleinkindern v.a. in den Wintermonaten auf. Die Erreger sind Stämme von *Staphylokokkus aureus* und können zu einer nekrotisierenden, abszedierenden Pneumonie führen. Auch nach einer viralen Pneumonie, insbesondere einer Influenza, kann eine Staphylokokken-Pneumonie folgen. Im klinischen Verlauf kommt es innerhalb weniger Stunden zum Beginn der Erkrankung mit Symptomen wie Fieber, sinkendem Wohlbefinden, Tachypnoe und Dyspnoe. Im weiteren Verlauf kann sich ein Pleuraempyem, in etwa 20% auch ein Spannungspneumothorax oder auch eine Pleuritis ausbilden. Die Röntgenuntersuchung kann mehrere große, homogene Verdichtungen aufzeigen, die sich in sehr kurzer Zeit teilweise innerhalb weniger Stunden ausbreiten können. Der Nachweis von Staphylokokken ist zum Teil mittels Blutkultur durchführbar. Die Erregeranalyse beim

Pleuraempyem wird durch eine Pleurapunktion ermöglicht, die auch für die Anfertigung eines Antibigramms wichtig ist. Die längerfristige Prognose ist mit einer entsprechenden Therapie recht gut. Ohne eine längere Behandlung mit AB ist ein fulminanter Verlauf der Erkrankung jedoch sehr wahrscheinlich. Staphylokokken-Pneumonien müssen auf jeden Fall mindestens 14 Tage lang antibiotisch therapiert werden. Sollten Komplikationen, wie z.B. die Ausbildung von Pleuraergüssen und Pleuraempyemen, auftauchen, kann die Therapie über diesen Zeitraum verlängert werden. Genauere Informationen zur antibiotischen Therapie zeigt die Tabelle 42 [5, 19].

Chlamydien-Pneumonie: Eine Chlamydien-Pneumonie wird bei Neugeborenen und bei jungen Säuglingen durch Chlamydophila pneumoniae und Chlamydia trachomatis (Sero-typen D-K) verursacht. Die Erreger werden beim Verlassen des Geburtskanals von infizierten Müttern auf ihre Neugeborenen übertragen. Die Infektion ruft im klinischen Verlauf eine Neugeborenenkonjunktivitis hervor, die in vielen Fällen der Pneumonie vorausseilt. Eine Übertragung von Chlamydophila pneumoniae erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Nach einer Inkubationszeit von etwa zwei bis vier Wochen treten Symptome wie trockener Husten sowie gelegentliche Tachypnoe sowie leichte Anzeichen einer Pharyngitis/Laryngitis auf. Erhöhte Temperaturen sind bei dieser Form nicht üblich. Im Alter von sechs bis zehn Jahren ist Chlamydophila pneumoniae ein häufiger Erreger der atypischen Pneumonie. Auskultatorisch sind feinblasige Rasselgeräusche zu vernehmen. Neben einer Leukozytose besteht auch eine beschleunigte BSG. Die Röntgen-Diagnostik zeigt disseminierte Zeichnungsvermehrung. Therapeutische Maßnahmen können aus Tabelle 42 entnommen werden [17, 19].

Antibiotikatherapie der Pneumonie im Kindesalter

<i>Alter</i>	<i>1. Wahl</i>	<i>Alternativen</i>
Neugeborene	Ampicillin + Aminoglykosid ± Oxacillin oder Cephalosporin der 3. Generation (nur nach lokalem Keimspektrum und Resistenzlage)	Breitspektrumpenicillin (z. B. Piperacillin) statt Cephalosporin
2 - 12 Wochen	Ampicillin + Oxacillin + Aminoglykosid oder Vancomycin + Aminoglykosid bei oraler Therapie: Cephalosporin der 2. Generation Bei V. a. Chlamydieninfektion: Makrolide	Cephalosporin der 2. Generation statt Ampicillin und Oxacillin Breitspektrumpenicillin oder Cephalosporin der 3. Generation statt Ampicillin Aminopenicillin + β-Laktamasehemmer
Ältere Säuglinge und Kleinkinder	Mittel der Wahl für Kinder unter fünf Jahren: Amoxicillin 40-50 mg/kg/Tag, in zwei Einzeldosen über einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen! Cephalosporine der 2. (Cefuroxim) oder	Makrolide Aminopenicillin + β-Laktamasehemmer

	3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim) oder Ampicillin	
Schulkinder < 9 Jahre	Mittel der Wahl für Kinder unter fünf Jahren: Amoxicillin 40-50 mg/kg/Tag, in zwei Einzeldosen über einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen! Makrolide (z. B. Erythromycin) können hier auch zum Einsatz kommen.	Cephalosporin der 2. oder 3. Generation, Aminopenicillin + β -Laktamasehemmer
Schulkinder > 9 Jahre	Doxycyclin mit einer Initialdosis von 200 mg, anschließend 100 mg/Tag, etwa sieben bis zehn Tage lang; bei einem KG von über 50kg! (Doxycyclin wenn eine Chlamydia pneumoniae- oder Mykoplasmeninfektion vermutet wird). Bei Kindern unter 50kg KG erfolgt die Dosierung von Doxycyclin am ersten Tag mit 4 mg/kg KG als Einzeldosis, dann täglich 2 mg/kg KG als Einzeldosis. Je nach Schweregrad der Infektion können auch 4 mg/kg KG über die gesamte Therapiezeit angewandt werden.	Makrolide bei V. a. Mykoplasmenpneumonie: Tetracycline oder Makrolide

Tabelle 42: Antibiotikatherapie der Pneumonie bei Kindern

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [8, 17, 19, 38]

Therapie bakterieller Pneumonien: Um eine rasche und erfolgreiche AB-Therapie durchführen zu können, spielen zunächst der klinische Verlauf mit all seinen Veränderungen sowie das Alter des Patienten eine wichtige Rolle. Da am Beginn einer Untersuchung die Unterscheidung zwischen einer viral-bedingten bzw. einer bakteriell-bedingten Pneumonie nicht immer sofort möglich ist, erfolgt häufig eine empirische AB-Therapie. Die Therapie wird an die jeweilige Ausprägung der Veränderungen in den Lungen angepasst. Im Normalfall reicht bei Kindern eine orale AB-Applikation aus. Bei sehr schweren Pneumonien kann eine parenterale Behandlung mit AB indiziert sein. Der Schweregrad der Erkrankung sowie das Ansprechen auf die Therapie sind entscheidend für die Dauer der Behandlung. Die durchschnittliche Dauer einer antibiotischen Behandlung beträgt bei einem komplikationslosen Verlauf mindestens sieben bis zehn Tage. Eine ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit, die Applikation von Antipyretika sowie der sinnvolle Einsatz von Codeinpräparaten bei starkem Hustenreiz sind Maßnahmen die zusätzlich bei Pneumonien erfolgen können. Ein positiver Effekt diverser Sekreto- bzw. Mukolytika ist nicht nachgewiesen, ein Einsatz dieser Präparate damit obsolet. Im Großen und Ganzen sind Komplikationen bei Pneumonien recht selten. Eventuell entstandene Pleuraempyeme heilen weitgehend unter konservativer Therapie ab. Die Drainage der Pleura bei Kindern ist sehr selten notwendig. Eine Pneumonie mit nicht-typischem klinischen Verlauf oder

einer eigenartigen Morphologie sollte zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung mittels Röntgen-Diagnostik kontrolliert werden um mögliche Ursachen, wie evtl. Fremdkörperaspiration auszuschließen. Da sich klinische Veränderungen schneller zurückbilden als radiologisch-sichtbare, sollte die Kontrolle nicht zu früh erfolgen [8, 19].

Die Tabelle 43 veranschaulicht differentialdiagnostische Unterschiede zwischen bakteriell-bedingten und viral-bedingten Pneumonien [19]:

	<i>viral</i>	<i>bakteriell</i>
Beginn	schleichend	plötzlich
Rhinitis und Pharyngitis	fast immer	nicht immer
Myalgie	+++	+
Fieber	++	+++
bronchiale Obstruktion	+	-
Schweregrad	+	++
Auskultationsbefund	+	+++
Röntgenveränderungen	perihilär, interstitiell, diffus	lobär/segmental; interstitiell
Leukozyten	erniedrigt bis erhöht	erhöht
CRP	meist niedrig	hoch
BSG	niedrig bis erhöht	hoch

Tabelle 43: Differentialdiagnose bakterielle vs. virale Pneumonie

Quelle: [19]

4.4.4 Tuberkulose

Die Tuberkulose wird bei einer Infektion mit den aeroben, unbeweglichen, säurestabilen stäbchenförmigen Mykobakterien ausgelöst. Sie ist weltweit verbreitet und manifestiert sich hauptsächlich in der Lunge. Der für die Tuberkulose relevanteste Vertreter ist das *Mycobacterium tuberculosis*. Es ist ein Gram-positives aerobes Stäbchenbakterium, das langsam heranwächst und meist durch Tröpfcheninfektion bzw. Aerosole von Mensch zu Mensch übertragen wird. Infektionsquellen für Kinder sind dabei Erwachsene und häufig Personen mit offener Lungen-Tuberkulose. In Industrieländern sind Infektionen über die Nahrung besonders selten. Der Blickpunkt bei dieser Erkrankung liegt besonders auf Säuglingen und meist immungeschwächten bzw. unterernährten Kleinkindern sowie Jugendlichen, wobei die Erkrankung in unseren Breitengraden verhältnismäßig selten im Kindesalter auftritt. Einige Wochen nach Aufnahme der Erreger entsteht ein entzündlicher Primärherd, der mit Beteiligung regionär-ansässiger Lymphknoten dann den Primärkomplex bildet. Dieser klingt meistens fakultativ ab. Ist das nicht der Fall expandiert die

Infektion per contiguitatem oder bronchogen in Lunge bzw. oberen Respirationstrakt (primäre Lungentuberkulose). Weitere Organsysteme können durch hämatogene Ausbreitung erfasst werden. Von einer sekundären Tuberkulose ist dann die Rede, wenn Primärkomplexe, die ja jahrelang latent sein können, durch prädisponierende Faktoren (Alter, Krankheit, Immunschwäche, etc.) reaktiviert werden. Es entwickeln sich Organ-Tuberkulosen, die sich neben der Lunge auch häufig im ZNS, in den Nieren sowie den Knochen manifestieren können. Im klinischen Verlauf beruht die Symptomatik aufs jeweils betroffene Organ (bei Kindern häufig die Lunge), der Verlaufsform und dem Stadium der Infektion [8, 19-20].

Bei der Pathogenese der Tuberkulose sind Unterschiede der Partialdrücke zwischen der Spitze und der Basis der Lungen entscheidend. Tuberkelbakterien sind für ihre Vermehrung und ihr Wachstum von einem hohen Sauerstoffpartialdruck abhängig. So existieren Erstinfektionen fast ausnahmslos in den Lungenspitzen. Die Tuberkulose erfasst auch andere Regionen sobald die Abwehr des Körpers durch die Infektion genug geschwächt wurde [3].

Meist sind die Symptome recht unspezifisch und können durch Fieber, Mattigkeit, trockenem Husten, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und einem auftauchendem Erythema nodosum in Erscheinung treten [8, 17, 19-20].

Folgende Formen der Tuberkulose sind von Bedeutung:

Primäre Lungentuberkulose	Symptome: Sind geringfügig und uncharakteristisch. Fakultativ ist eine B-Symptomatik möglich. Verlauf: Meist asymptomatisch, schwere Verläufe sind selten. Regionär vergrößerte Lymphknoten können zu Bronchialobstruktion mit Husten, persistierende Erkrankungen des Respirationstrakts, Stridor und Bronchospasmen führen.
Postprimäre Lungentuberkulose (sekundäre Tuberkulose)	Symptome: Sind geringfügig; Husten (oft chronisch mit Auswurf), Leistungsabfall, Mattigkeit und Nachtschweiß kommen vor. Verlauf: Kommt meist bei Jugendlichen und Erwachsenen vor. Sie wird häufig durch endogene Reaktivierung von alten Herden in den Lungenspitzen ausgelöst. Die Entstehung durch eine exogene Reinfektion ist selten. Die Infiltrate entwickeln sich zu eingeschmolzenen Kavernen. Die Patienten sind dann hoch ansteckend; man spricht von einer »offenen« Tuberkulose. Die postprimäre Tuberkulose betrifft vorwiegend die Lunge, kann sich aber auch in anderen Organen manifestieren.
Pleuritis tuberculosa	Symptome: Fieber, dolenter Reizhusten. Verlauf: Kommt häufig einige Zeit nach der Primärinfektion vor und persistiert oft beidseitig mit Pleuraerguss. Die tuberkulöse Pleuritis entwickelt sich durchs direkte Einbrechen eines pleuralen Herdes oder durch eine Begleitpleuritis. Eine seltene, aber mögliche Spätfolge ist die Pericarditis constrictiva.

Miliartuberkulose	Symptome: Bei pulmonaler Beteiligung kann es zu Tachypnoe und Zyanose (bei diskretem Auskultationsbefund) kommen. Weiters können Inappetenz, Fieber und Gewichtsverlust auftauchen. Verlauf: Die Patienten sind schwer krank und es kommt zur raschen körperlichen Degeneration. Die Miliartuberkulose taucht nicht selten nach hämatogener Ausbreitung vor allem in der Lunge, den Meningen, der Leber und Milz sowie in den Nieren (und evtl. Nebennieren) auf. Die häufigste Verlaufsform ist die pulmonale Form. Danach folgen die meningeale und typhoide (abdominelle) Form der Miliartuberkulose. Sie ist die bedenklichste Form hämatogener Aussaat. Die Miliartuberkulose wird über 12 Monate lang therapiert [20].
Meningitis tuberculosa	Symptome: Beginnt Schritt für Schritt mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Meningitiszeichen und Apathie. Verlauf: Diese Form der Tuberkulose kann sich einige Monate nach der Primärinfektion ausbilden und gehört wie die Miliartuberkulose zu den schweren Verlaufsformen nach hämatogener Streuung. Im Verlauf können sich meningitische Merkmale, Verwirrtheit, Somnolenz und Hirnnervenausfälle entwickeln. Ohne Therapie kann es zu Bewusstlosigkeit, Koma und Hyperpyrexie kommen.
Lymphknoten-Tuberkulose	Symptome: Ausbildung multipler, harter, nicht-druckdolenter zervikaler Lymphknoten mit Tendenz zur Einschmelzung. Verlauf: Diese Form zählt zu den häufigsten extrapulmonalen Formen der Tuberkulose. Neben hilären Lymphknoten können auch parasternale Lymphknoten stark anschwellen. Eine hämatogene oder bronchogene Streuung ist recht selten.
Urogentialtuberkulose	Symptome: Hämaturie, Leukozyturie Verlauf: Diese Ausprägung der Tuberkulose manifestiert sich nach längerer Latenzzeit, meistens nach der Pubertät.
Abdominaltuberkulose	Symptome: Bauchschmerzen, chronische Diarrhö, blutige Stühle, Subileus, Aszites, Splenomegalie, etc. (Ähnlichkeiten zu Mb. Crohn). Verlauf: Die Abdominaltuberkulose ist eine seltene Ausprägung der Tuberkulose.

Tabelle 44: Formen der Tuberkulose

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [11, 17, 19-20]

Aus diagnostischer Sicht ist zunächst eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung sehr wichtig. Der kulturelle Nachweis des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* ist auch in Hinblick auf eine Resistenztestung von großer Bedeutung und kann nachteiligerweise einige Wochen bis zum Ergebnis in Anspruch nehmen [8, 17, 19].

Eine Röntgenaufnahme bzw. ein CT kann eventuell Aufschluss über retroklavikuläre Infiltrate geben. Bei aktuellem Verdacht einer Infektion ist eine Röntgenkontrollaufnahme nach frühestens drei Monaten indiziert. Weiters erfolgt ein Tuberkulin-Hauttest (Mendel-Mantoux Test) bzw. ein immunologischer γ -Interferon Test zum Nachweis einer Tuberkulose. Im Infektionsprozess führen zelluläre Immunmechanismen des Körpers zu einer Typ

IV Überempfindlichkeitsreaktion gegen Erregerbestandteile, die diagnostische Aussagekraft besitzt (Tuberkulin-Reaktion). Bei Tuberkulin-Konversion ist auch ein Thorax-Röntgen indiziert, wobei bei nicht charakteristischen Befunden auch ein CT weiterhelfen kann [17, 19-20].

Je nach Form und Ausprägung der Tuberkulose werden mikrobiologische Analysen aus Sputum, Magensaft, und diversen Aspiraten sowie Untersuchungen von Liquor (bei ZNS-Beteiligung) bzw. Urin angefertigt. Eine bakteriologische Bestätigung von Tuberkulose bei Kleinkindern erfolgt leider nicht sehr oft. Bei Kindern eignet sich besonders Magensaft für die mikrobiologische Diagnostik. Die rasche Sicherung der Diagnose ergibt sich dann via PCR meist innerhalb weniger Tage [8, 20].

Eine histologische Untersuchung ergibt typische granulomatös-entzündliche Infiltrationen mit Epitheloidzellen und Langhans-Riesenzellen. Anschließend kommt es zur kennzeichnenden »verkäsenden« Nekrose, Granulombildung und Verkalkung. Die Erreger können längere Zeit in den verkalkten Herden fortbestehen. Die Tuberkulose bleibt in Entwicklungsländern weiterhin eine bedrohliche Erkrankung mit hoher Letalität. Der beste Schutz ist die Expositionsprophylaxe [11, 17, 19].

Therapie: Liegen keine resistenten Erreger, besorgniserregenden Grunderkrankungen oder etwa eine offene Tuberkulose vor, können therapeutische Maßnahmen ambulant erfolgen [20]. In den ersten beiden Monaten erfolgt die Therapie mit der täglichen Kombination Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid. Anschließend geht die Behandlung, je nach dem ob eine komplizierte oder unkomplizierte Tuberkulose vorliegt, sieben bzw. vier Monate mit der Kombination INH und RMP weiter. Bis das Resultat des Antibiogramms vorliegt werden resistente Keime darüber hinaus mit Ethambutol oder Streptomycin behandelt. Liegt eine Multiresistenz vor, kommen weitere verschiedene Medikamente (z.B. Ciprofloxacin, Rifabutin, Protionamid, Clofazimin und Cycloserin) immer in entsprechend passender Zweier-Kombination zur Anwendung. Bei manchen Formen der Tuberkulose erfolgt eine zusätzliche Applikation von Prednisolon. Je nach Form und Ausprägung der Erkrankung sind der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sowie bereits entstandene Schäden ausschlaggebend für den Verlauf und die Prognose. Tuberkulin-negative gesunde Kinder werden nach Kontakt mit an offener Tuberkulose erkrankten Patienten chemoprophylaktisch über etwa drei Monate mit Isonikotinsäurehydrazid behandelt. Die präventive Chemotherapie mit Isoniazid in einer Dosierung von 5 mg/kg KG pro Tag, über die Dauer von mindestens neun Monaten erfolgt bei gesunden Kindern (≤ 5 Jahren) mit positivem Tuberkulintest über eine Dauer von bis zu einem Jahr. Zur Prävention der

Tuberkulose sind Hygiene-, Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen grundsätzlich unumgänglich [8, 17, 19, 38].

4.4.5 Pertussis - Keuchhusten

Keuchhusten wird durch die Toxine des Gram-negativen Stäbchenbakteriums *Bordetella pertussis* ausgelöst. Die Übertragung erfolgt via Tröpfcheninfektion. Die Keime gelangen über den Respirationstrakt in die Bronchien wo sie Toxine bilden und sich weiter vermehren. Die Impfung kann vor dieser hochkontagiösen Erkrankung schützen. Kinder ohne Impfschutz erkranken im Fall einer Infektion zu 100%. Die Inzidenz innerhalb einer Region ist meist mit der Impfungsrate assoziiert. Aktuell erkranken durch die Impfung weniger Kleinkinder und mehr Jugendliche sowie Erwachsene [17, 19].

Im klinischen Verlauf werden im Kleinkindalter drei Stadien unterschieden:

- **Stadium catarrhale:** Dieses Stadium dauert etwa ein bis zwei Wochen an und macht sich mit Symptomen wie bei einer Verkühlung bzw. Infektion der oberen Atemwege mit Husten, Rhinorrhoe und normaler bis erhöhter Temperatur, etc. bemerkbar. Fieber fehlt in den meisten Krankheitsfällen [20]. Die Gefahr einer Ansteckung ist in diesem Stadium besonders groß [8, 10, 17, 19].
- **Stadium convulsivum:** Dieses Stadium dauert im Schnitt weitere zwei bis sechs Wochen. Es treten plötzlich einsetzende nächtliche, Stakkato-artige Hustenanfälle mit kennzeichnend herausgestreckter Zunge und anschließender tiefer Inspiration auf. Durch die heftige Hustenattacke bzw. durch Provokation auf Spateldruck bei der Untersuchung sind Symptome wie Erbrechen, das Hervorwürgen von Schleim, das Auftauchen von Konjunktivalblutungen und Petechien, Apnoe mit Zyanose sowie Einflussstauungen möglich. Auch hier fehlt meist das Fieber [8, 10, 19-20].
- **Stadium decrementi:** Im Zeitraum von etwa zwei bis sechs Wochen klingen die Frequenz und Intensität der Hustenattacken nach und nach ab [10, 19].

Nach einer Inkubationszeit von etwa ein bis vier Wochen kann die Erkrankung bis zu drei Monaten andauern. Bei jüngeren Kindern sind komplizierte Verläufe der Erkrankung keine Seltenheit. Eine Superinfektion, beispielsweise durch Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* ausgelöst, kann als Komplikation eine Pneumonie oder auch eine Otitis media auslösen. Die Pertussis-Enzephalopathie tritt als Komplikation sehr selten auf. Diagnostisch wichtig sind neben der Anamnese das charakteristische klinische Bild, die

Blutabnahme und Erregerdiagnostik (Mittel der Wahl ist die PCR des Rachenabstriches, die Anlage einer Kultur oder auch ein Ak-Nachweis im Serum) sowie eine deutliche Leuko- bzw. Lymphozytose im Blutbild. Eine Röntgenaufnahme schließt eine bei Keuchhusten mögliche Pneumonie als Komplikation aus. Auch die Otitis media kann als Komplikation auftreten. Gefürchtet ist die hypoxisch-bedingte Enzephalopathie mit Krämpfen [8, 17, 19-20].

Therapie: Säuglinge und Kleinkinder sollten zur Sicherheit stationär behandelt werden. Je früher die Behandlung mit geeigneten AB beginnt desto besser. Der Krankheitsverlauf wird dadurch im Stadium catarrhale und im frühen Stadium convulsivum positiv beeinflusst und die Kontagiosität sinkt. Etwa fünf Tage nach Beginn der AB-Therapie sollte die Kontagiosität beendet sein. Je nach Antibiotikum dauert die Therapie bis zu zwei Wochen. Beginnt die Behandlung erst mitten im Stadium convulsivum, sind die Symptome der Erkrankung toxinbedingt nicht mehr so gut beherrschbar. Als Mittel der Wahl kommen Makrolidantibiotika (Azithromycin für Kinder ab 6 Monaten in einer Dosierung von 12 mg/kg pro Tag, über eine Dauer von fünf Tagen, Clarithromycin, Erythromycin) zur Anwendung. Alternativ bei Unverträglichkeit wird Cotrimoxazol (6-8 mg/kg KG/ pro Tag in zwei Einzeldosen) verabreicht. Da Bordetella pertussis Cephalosporin-resistent ist, wird die Applikation von Cephalosporinen nur bei bakterieller Superinfektion anderer Erreger in Erwägung gezogen. Auch die Kombination Aminopenicillin + β -Laktamasehemmer ist bei der Superinfektion eine Option. Zusätzlich kann auch eine symptomatische Therapie erfolgen. Bei rascher Diagnose und Behandlung ist die Prognose recht gut und die Letalität gering. Prophylaktisch steht die Impfung an vorderster Front. Bei Kontakt mit Pertussis-Patienten ist eine Prophylaxe mit Makroliden von Vorteil [8, 10, 17, 19-20, 38].

4.5 Bakterielle Infektionen des Herzens

4.5.1 Rheumatisches Fieber

Das akute rheumatische Fieber ist eine akute entzündliche, systemische Erkrankung. Sie ist eine Folgeerkrankung im Anschluss einer Infektion des oberen Respirationstraktes (Angina tonsillaris bzw. Pharyngitis), wird durch bestimmte β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A induziert und kann sich an den Gelenken (Polyarthritiden), dem Herz (Karditiden), der Haut (subkutanes Gewebe) und dem ZNS manifestieren. Antikörper, die sich gegen die Streptokokken richten, reagieren nun auch gegen körpereigene Strukturen.

Im klinischen Verlauf treten etwa ein bis vier Wochen nach der Infektion Symptome wie hohes Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schweißausbrüche und Übelkeit auf. Neben beginnenden Tachykardien und Herzrhythmusstörungen, die bei 40-80% der Patienten in Karditiden übergehen, entwickeln einige Patienten Hautmanifestationen wie ein Erythema marginatum oder Noduli rheumatici. Kennzeichnend beim rheumatischen Fieber ist unter anderem eine ausgeprägte wandernde Polyarthrititis mit sämtlichen entzündlichen Kardinalsymptomen, die sich meist an den großen Gelenken manifestiert. Aus diagnostischer Sicht liegen erhöhte Entzündungsparameter (CRP und BSG ↑) vor. Liegt eine normale BSG vor, kann ein rheumatisches Fieber weitgehend ausgeschlossen werden. Weiters kann eine Infektion mit Streptokokken mittels Erregernachweis durch Rachenabstrich sowie durch den Anstieg der Streptokokken-Antikörpertiter erfolgen. Zur Absicherung des rheumatischen Fiebers werden Antikörper gegen weitere Streptokokken-Antigene ermittelt. Kardiale entzündliche Beteiligungen können mittels Echokardiographie und EKG belegt werden [17, 19, 72, 76].

Die Diagnose (»Jones-Kriterien«) besteht aus fünf Hauptkriterien und vier Nebenkriterien. Hauptkriterien sind: Karditis (klinisch/echokardiographisch), wandernde Polyarthrititis, Chorea minor, Erythema marginatum (Erythema anulare) und subkutane Knötchen. Die vier Nebenkriterien wären: Fieber, Arthralgien, verlängerte PQ-Zeit im EKG und ein erhöhtes CRP bzw. beschleunigte BSG. Bei Diagnosestellung müssen mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien vorliegen [19, 68].

Tritt nach einer festgestellten Infektion mit Streptokokken eine Beteiligung der Gelenke auf, wird meist eine Poststreptokokkenarthrititis diagnostiziert [77].

Therapie: Während der akuten Phase (mit kardialer Beteiligung) ist ein dringender stationärer Aufenthalt mit Bettruhe angezeigt. In der Therapie ist eine **Penicillin V** Applikation mit einer **Dosierung von 100.000 I.E./kg KG pro Tag in drei Einzeldosen und max. drei × 1,2 Mio über eine Dauer von 10 Tagen** oder bei Unverträglichkeitsreaktion die Gabe von **Erythromycin in einer Dosierung von 40 mg/kg KG pro Tag, Clarythromycin peroral in einer Dosierung von 15 mg/kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen und max. zwei × 250 mg jeweils in einer Dauer von 10 Tagen bis zwei Wochen**, oder eine **individuelle Dosierung von Cephalosporinen über eine Dauer von 10 Tagen** erforderlich. Zudem werden entzündungshemmend Antiphlogistika verabreicht. Bei festgestellten Karditiden werden zusätzlich Glukokortikoide appliziert. Rezidivprophylaktisch wird mit Benzathinpenicillin intramuskulär in einer Dosierung von 1,2 Mio. I.E. alle drei bis vier Wochen oder mit oralem

Penicillin V in einer Dosierung von 200.000-300.000 I.E. zweimal täglich therapiert [17, 19, 72].

Die Rezidivprophylaxe erfolgt beim ARF ohne Karditis üblicherweise für fünf Jahre (bzw. bis zum 21. LJ), beim ARF mit Karditis ohne Klappenerkrankung für zehn Jahre lang (bzw. bis zum 21. LJ) und beim ARF mit Karditis und persistierendem Herzvitiun für zehn Jahre lang (bzw. bis zum 40. LJ oder auch länger). Eine Beteiligung des Herzens ist für den Verlauf und die Prognose des rheumatischen Fiebers sehr bedeutend. Typische Spätfolgen sind irreversible Veränderungen der Herzklappen. Besonders gefährlich dabei sind Mitral- und Aortenvitien, die die Entwicklung einer bakteriellen Endokarditis fördern können [17, 19, 63].

4.5.2 Endokarditis

Diese Infektion wird mehrheitlich durch bakterielle Erreger ausgelöst. Betroffen sind meist die Herzklappen, das murale Endokard bzw. vaskuläres Endothel (thrombotische erregerbedingte Vegetationen). Strukturelle Veränderungen der Herzklappen stellen sekundäre Läsionen der Endokarditis dar. Bei Kindern sind angeborene Herzfehler (Aortenklappenstenosen, Ventrikelseptumdefekte, Vitien) zu 90% die Ursache bakterieller Endokarditiden. Die Erreger setzen sich gerne an thrombotische Auflagerungen oder an Intimaläsionen, die durch den wirbelnden Blutstrom verursacht werden, ab. Weitere Infektionsursachen können zahnärztliche bzw. operative Interventionen, Infektionen des oberen Respirationstraktes sowie infektiöse Hauterkrankungen sein. Typische Erreger der Endokarditis sind Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken sowie Pneumokokken. Seltener anzutreffen sind Chlamydien, Mykoplasmen oder Haemophilus influenzae. Ein protrahierter Verlauf mit schrittweisem Beginn klinischer Symptome wird durch α -hämolisierende Streptokokken (Streptokokkus viridans) ausgelöst und Endokarditis lenta genannt. Neben Allgemeinsymptomen, Appetitlosigkeit, kardialer Symptomatik, dem Auftauchen bakterieller Mikroembolien sowie einer möglichen Nierenbeteiligung und eventuellem Gewichtsverlust kommt es dabei in 90% zu intermittierendem Fieber, das sich von Tagen bis Monaten erstrecken kann. Oft liegt auch eine Splenomegalie vor. Im Gegensatz zum subakuten Verlauf der Endokarditis lenta, mit typischem Erreger Streptokokkus viridans, folgt im anderen Fall eines akuten Krankheitsverlaufs mit plötzlichem Beginn, hohem Fieber und charakteristisch septischem Krankheitsbild eine akute Sepsis, die meistens von virulenteren Erregern wie Staphylokokken ausgelöst wird. Die Qualität

systolischer wie auch diastolischer Herzgeräusche kann sich etwa bei Klappendestruktionen ändern. Die Diagnostik der bakteriellen Endokarditis erfolgt über die Anlage von Blutkulturen und Rachenabstrichen. Das CRP und die BSG sind erhöht, wobei eine Norm-BSG gegen eine Endokarditis spricht. Weiters existiert eine Anämie sowie eine mäßige Leukozytose und eventuelle Thrombozytopenie. Ein transthorakaler oder transösophagealer echokardiografischer Nachweis von Läsionen am Endokard und an den Klappen gelingt bei etwa 50-60% der Fälle. Gelegentlich sind Erregungsrückbildungsstörungen bzw. AV-Überleitungsstörungen im EKG erkennbar. Bei rechtzeitiger und angemessener AB-Therapie ist die Prognose einer Endokarditis recht gut. Die Mortalität liegt bei etwa 5%. Die Genese einer bakteriellen Endokarditis kann durch eine prophylaktische AB-Gabe verhindert werden [5, 10-11, 17, 19].

Therapie: Eine **systemische antibiotische Therapie** muss unverzüglich nach dem Erstellen der Blutkulturen eingeleitet werden. Ist der Erreger noch nicht bekannt, kann zunächst eine umfangreiche intravenöse Therapie mit Ampicillin-Sulbactam (300 mg/kg KG pro Tag aufgeteilt auf vier Einzeldosen) und einem Aminoglykosid (z.B. Gentamicin 3 mg/kg KG pro Tag) erfolgen. Herrscht Klarheit über den Erreger, wird die Anwendung der AB der jeweiligen Resistenzsituation angepasst. Dabei ist der Einsatz bakterizid wirkender AB besonders wichtig. Die Dauer der Therapie sollte sich mindestens über vier bis sechs Wochen erstrecken. Zusätzlich sollte auf eine adäquate Behandlung einer eventuell bestehenden Herzinsuffizienz geachtet werden. Eine interdisziplinäre Abstimmung kann bei einer sinnvollen Behandlung sehr hilfreich sein. Bei sehr schweren Verläufen besteht die Gefahr einer Klappendestruktion, welche intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich macht [10, 17, 19, 38].

Je nach Erreger (Strepto-, Staphylo- und Enterokokken) bestehen nach den Guidelines von Habib Gilbert et al. [67] folgende antibiotische Möglichkeiten im Kindesalter (Tabelle 45) [67]:

Bei nachgewiesenen Streptokokken	Standardtherapie: • Penicillin G in einer Dosierung von 200.000 IE/kg pro Tag i.v. in vier bis sechs Einzeldosen. • Amoxicillin in einer Dosierung von 300 mg/kg pro Tag i.v. in vier bis sechs Einzeldosen. • Ceftriaxon in einer Dosierung von 100 mg/kg pro Tag i.v. oder i.m. . • Gentamicin in einer Dosierung von 3 mg/kg pro Tag i.v. oder peroral in einer einzigen Dosis oder auch in drei Einzeldosen. Bei Patienten mit β-Lactam Unverträglichkeit: • Vancomycin in einer Dosierung von 40 mg/kg pro Tag i.v. in zwei bis drei Einzeldosen.
Bei nachgewiesenen Staphylokokken	• Oxacillin oder (Flu)cloxacillin in einer Dosierung von 200 mg/kg pro Tag i.v. in vier bis sechs Einzeldosen. in Kombination mit • Gentamicin in einer Dosierung von 3 mg/kg pro Tag i.v. oder i.m. in drei Einzeldosen. Bei Patienten mit Penicillin-Unverträglichkeit oder Methicillin-resistenten Staphylokokken: • Vancomycin in einer Dosierung von 40 mg/kg pro Tag i.v. in zwei bis drei Einzeldosen. in Kombination mit • Gentamicin in einer Dosierung von 3 mg/kg pro Tag i.v. oder i.m. in drei Einzeldosen.
Bei nachgewiesenen Enterokokken	• Amoxicillin in einer Dosierung von 300 mg/kg pro Tag i.v. in vier bis sechs Einzeldosen. in Kombination mit • Gentamicin in einer Dosierung von 3 mg/kg pro Tag i.v. oder i.m. in drei Einzeldosen. Bei Patienten mit β-Lactam Unverträglichkeit: • Vancomycin in einer Dosierung von 30 mg/kg pro Tag i.v. in zwei Einzeldosen. in Kombination mit • Gentamicin in einer Dosierung von 3 mg/kg pro Tag i.v. oder i.m. in drei Einzeldosen.

Tabelle 45: Die antibiotische Therapie bei Endokarditis im Kindesalter

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [67]

Bei der antibakteriellen Endokarditisprophylaxe ist die Behandlung der ersten Wahl bei Kindern Amoxicillin peroral in einer Dosierung von 50 mg/kg oder Ampicillin i.v. in der selben Dosierung. Alternativ können peroral auch Cephalexin (50 mg/kg), Clindamycin (20 mg/kg), oder Makrolide wie Azithromycin (15 mg/kg), Roxithromycin (8-10 mg/kg) oder

Clarithromycin (15 mg/kg) angewandt werden. Intravenös als Infusion können Cefuroxim (60 mg/kg) oder Clindamycin (20 mg/kg) zur Anwendung kommen [38, 61].

4.5.3 Myokarditis

Die Myokarditis wird vorwiegend durch Viren ausgelöst. Im Rahmen einer septischen Erkrankung können allerdings auch Bakterien zu einer Myokarditis führen. Zu den beteiligten Erregern zählen Staphylokokken, Streptokokken (insbesondere β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A), Enterokokken, Pneumokokken, Salmonellen, Borrelia burgdorferi, säurefeste Stäbchen sowie das Corynebacterium diphtheriae. Die Myokarditis kann Kinder jeder Altersstufe betreffen. Im klinischen Verlauf sind Anzeichen einer Infektion sowie einer Herzinsuffizienz erkennbar. Fieber, Tachykardie, Abgeschlagenheit, Dyspnoe sowie Arrhythmien aller Art, Ergüsse und stauungsbedingtes Husten stellen einige repräsentative Symptome einer Myokarditis dar. Eine Hepatomegalie, selten Splenomegalie, ist möglicherweise vorhanden und tastbar. Es gilt, die Gefahr eines fulminanten Verlaufs der Erkrankung abzuwenden, um eine schwere Herzinsuffizienz bzw. eine intensivtherapeutische Behandlung zu verhindern. Auskultatorisch ist eine Tachykardie mit einem gelegentlichen Systolikum über der Herzspitze (Mitralklappeninsuffizienz) hörbar. Die Verbindung von klinischen Gegebenheiten mit der Unterstützung von Laborergebnissen, Röntgenanalysen, der Auswertung elektro- und echokardiografischer Daten sowie Befunden aus einer eventuellen Biopsie ergeben eine klare diagnostische Sicht auf den Schweregrad der Erkrankung. Prognostisch besteht eine höhere Mortalität, je jünger die Patienten sind. Völlige Ausheilungen dieser Erkrankung sind durchaus möglich. Eine hohe spontane Heilungsrate zeigen initial fulminante Krankheitsverläufe [10, 17, 19].

Therapie: Aus therapeutischer Sicht ist bei abgesicherter Diagnose in der akuten Phase der Erkrankung Bettruhe mit Monitoring und eine entsprechende medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz indiziert. Besteht eine schwere linksventrikuläre Insuffizienz ist die Therapie auf einer Intensivstation auszuführen. Bei einem bedrohlichen Myokardversagen kann auch eine mechanische linksventrikuläre Ersatztherapie mit einem Pumpsystem Unterstützung bieten. Der weitere Verlauf der Erkrankung entscheidet auch über die weiteren therapeutischen Maßnahmen [10, 19].

4.5.4 Perikarditis

Eine infektiöse Entzündung des Perikards wird meist durch Viren, seltener durch Bakterien (Mykobakterien, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Haemophilus, Chlamydien, Treponema pallidum oder Borrelien) verursacht. Die seltene bakteriell bedingte Perikarditis erfolgt meist durch hämatogene Streuung und weist eine hohe Letalität auf. Im klinischen Verlauf der akuten Perikarditis stehen am Beginn neben Fieber und Tachypnoe meist auch scharf-stechende, retrosternale, präkordiale Schmerzen. Auskultatorisch ist bei der Pericarditis sicca ein systolisch-diastolisches Reibegeräusch des Perikards wahrnehmbar, welches auch in Apnoe wahrnehmbar ist (trockene Perikarditis) [10, 17].

Bei Anzeichen eines größeren Ergusses werden die Herztöne leiser. Es besteht eine venöse Einflusstauung, Tachypnoe bzw. Dyspnoe sowie eventuelle Tachykardie und Hypotonie. Tritt ein Perikarderguss innerhalb kurzer Zeit auf, besteht die Gefahr einer akuten Herzbeuteltamponade. Die tuberkulöse Perikarditis kann zur chronischen Perikarditis führen. Dabei kann durch Verklebungen und Verwachsungen zwischen den Perikardblättern das sog. »Panzerherz« (Concretio cordis) entstehen. Die Diagnose erfolgt mittels EKG, transthorakaler Echokardiographie (TTE), durchgeführter Labortests, Röntgenaufnahme des Brustkorbes (Herzschattenvergrößerung) und wenn notwendig auch mittels CT, MRT bzw. einer Perikardioskopie. Werden hinter der Entzündung bakterielle Erreger vermutet, wird diagnostisch auch ein Nachweis aus dem Blut bzw. dem Perikarderguss angefertigt [10, 19].

Therapie: Eine viral bedingte Perikarditis wird symptomatisch behandelt und heilt meistens gut und ohne Folgen aus. Beim Nachweis bakterieller Erreger sollten unbedingt AB zur Anwendung kommen. Die Therapie kann durch Steriode, NSARs und Diuretika unterstützt werden [19]. Bei größeren Perikardergüssen können Punktionen und Drainagen bzw. bei Vd. auf eine tuberkulöse Genese, selten Perikardiozentesen bzw. Perikardektomien, notwendig sein. Die seltene purulente Perikarditis heilt bei frühzeitiger Diagnose sowie anschließend durchgeführter AB-Therapie und Perikarddrainage gut ab [17].

4.6 Bakterielle Infektionen des Gastrointestinaltraktes

4.6.1 Gastritis

Die Gastritis stellt Läsionen der Magen- bzw. Duodenalschleimhaut dar, die aber wieder restitutiv abheilen können. Im Gegensatz zum Ulkus führen die Schleimhautläsionen der Gastritis nicht zum Durchbruch der Muscularis mucosae. Die infektiöse Gastritis wird überwiegend durchs Bakterium *Helicobacter pylori* ausgelöst. Ein Erregertransfer kann bereits im Kleinkindalter zur Erstinfektion führen. Eine primäre, durch H.p. ausgelöste Entzündung der Schleimhaut induziert in weiterer Folge eine chronische H.p.-Gastritis. Die spontane Abheilung tritt in diesen Fällen nur vereinzelt auf. Im klinischen Verlauf der H.p.-bedingten Gastritis können klassische Symptome wie Druckdolenz am Epigastrium, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Brechreiz und Sodbrennen, Appetitlosigkeit sowie nächtliche Bauchschmerzen auftreten. Nennenswert ist, dass einige Patienten im Verlauf auch völlig beschwerdefrei und symptomlos sein können. Fehlen im Verlauf der Erkrankung bei normaler Säureproduktion protektive Faktoren der Mukosa, so können sich Ulzera bilden. Für ulzeröse Läsionen kennzeichnend sind Hämatemesis, Blutungen aus einer eventuell vorhandenen Magensonde sowie Unruhe nach dem Essen. Das Vorhandensein von H.p.-Bakterien kann via Stuhlproben oder Atemtests belegt werden. Eine endoskopisch-biopsische Gastroduodenoskopie bringt Klarheit für die Diagnose und für die Beurteilung des Ausmaßes einer infektiösen Gastritis bzw. möglichen Ulkuserkrankung. Durch die endoskopisch gewonnenen Biopsate der Mukosa kann eine eventuelle Besiedelung mit H.p. bakteriologisch oder mittels PCR bestätigt werden. Ein typisches endoskopisches Bild bei Gastritiden im Kindesalter stellt die sogenannte »Gänsehautmukosa« dar, die durch noduläre Lymphfollikelhyperplasie entsteht [5, 10, 17, 19].

Therapie: Die Therapie H.p.-induzierter Gastritiden erfolgt mit einer Dreifachkombination über die Dauer von einer Woche. Zur Eradizierung dieses Erregers werden zwei AB, meist **Amoxicillin** mit **Clarithromycin** oder **Metronidazol**, und ein **Protonenpumpenhemmer** (Omeprazol, Pantoprazol, etc.) über die Dauer einer Woche eingesetzt. Etwa zwei Monate nach der Eradikationstherapie kann der Therapieerfolg durch einen H.p.-Nachweis via Gastroskopie bzw. Atemtest überprüft werden [17, 40]. Aufgrund vermehrter Resistenzbildung gegenüber Makrolidantibiotika sollten bestätigte Erreger kultiviert und ein Resistogramm angefertigt werden. Rezidive und Therapieresistenzen können auftreten. Die Prognose ist bei Therapie recht gut [10, 19].

4.6.2 Infektiöse akute Gastroenteritis - Enterokolitis

Als Erreger für die akute infektiöse Gastroenteritis im Kindesalter kommen Viren, Bakterien und Protozoen in Frage. Die meisten Enteritiden im Säuglings- und Kindesalter sind allerdings viral bedingt. Bei den Bakterien gehören *Escherichia coli*, *Salmonellen*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylokokkus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Yersinien*, *Shigellen* und *Clostridien* zu den Auslösern [10].

Die Gastroenteritiden lassen sich in drei Gruppen unterteilen [10]:

- **Der Sekretionstyp:** Betrifft den oberen Dünndarmbereich und ist klinisch durch wässrige Durchfälle gekennzeichnet. Typische Erreger sind *Vibrio cholerae* sowie obligat-pathogene *E. coli* Stämme.
- **Der Penetrationstyp:** Betrifft den distalen Dünndarm und ist klinisch durch die Kombination aus Fieber und Durchfall charakterisiert. Typische Erreger sind Enteritis-Salmonellen und *Yersinien*.
- **Der Invasionstyp:** Findet sich im Kolon und ist klinisch durch blutig-schleimige Durchfälle und Tenesmen gekennzeichnet. Typische Erreger sind dabei *Shigellen*, *EIEC*, *EHEC* und *Campylobacter*.

Im klinischen Verlauf einer Gastroenteritis bzw. Enterokolitis setzen am Beginn Symptome wie Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhöen sowie Erbrechen ein. Blutige Stühle bzw. Diarrhöen entstehen häufig bei enteralen Infektionen mit *Salmonella typhimurium* und *Campylobacter jejuni*. Viral bedingte Gastro- bzw. Enterokolitiden erzeugen eher wässrige Diarrhöen. Die auftretenden Symptome und der Erkrankungsverlauf hängen maßgeblich vom Kindesalter und den Besonderheiten des jeweiligen Erregers ab. Je jünger die Patienten sind, desto problematischer verlaufen die durch enteropathogene Bakterien verursachten Läsionen der Darm-Mukosa. Folgeerkrankungen wie diverse Allergien und Intoleranzen sind möglich. Eine massive Dehydratation sowie der Elektrolytverlust können sich bei jüngeren Patienten sehr gefährlich auf den Organismus auswirken. Aus diagnostischer Sicht ist neben vollständiger Anamnese und klinischer Untersuchung auch der Nachweis des jeweiligen Erregers von Bedeutung. Weiters können eine Hämatokritbestimmung und eine BGA für wichtige Therapieoptionen recht zweckdienlich sein. Differentialdiagnostisch sollte immer auch eine AB-induzierte Beeinträchtigung des gastrointestinalen Keimmilieus als Ursache bestimmter Symptome in Betracht gezogen werden. Diarrhöen können allerdings Begleiterscheinungen diverser Infektionen sein und sollten bei gegebener AB-Unverträglichkeit keine Überbewertung finden [19].

Therapie: Höchste Priorität vor allem bei Kindern und Säuglingen hat zunächst die hypoosmolare **orale Rehydratation** mit Glukoseelektrolytlösungen. Wichtig ist eine dem Alter der Patienten entsprechend angepasste rasche Realimentation zum Ausgleich von Verlusten. In seltenen Fällen (bei Bewusstlosigkeit, anhaltendem Erbrechen oder Schock) wird eine intravenöse Therapie notwendig. Die medikamentöse Behandlung mit AB ist lediglich bei schweren Infekten mit Dysenterie, bei systemischen Infektionen, bei sehr hohem Fieber und bei immunsupprimierten Personen indiziert und kann bei leichten infektiösen, selbstlimitierenden Durchfallerkrankungen weggelassen werden. Motilitätshemmende Medikamente sind bei schweren Durchfällen und bei invasiven Infektionen kontraindiziert [19, 40].

4.6.3 Peritonitis und Peritonealabszesse

Primäre Peritonitiden bei Kindern sind recht selten und werden vorwiegend durch die hämatogene Streuung von Pneumokokken, Staphylokokken oder Streptokokken der Gruppe A, selten durch Haemophilus influenzae ausgelöst. Die Ursachen dafür können Autoimmunerkrankungen, Aszites oder bei Neugeborenen das Amnioninfektionssyndrom sein. Weiters können Peritonitiden auch einem bei ventrikulo-peritonealem Shunt (Hydrozephalus) vorkommen, bei dem infizierter Liquor vom Ventrikelsystem des Gehirns in die Bauchhöhle fließt. Primäre Peritonitiden werden mit AB behandelt. Sekundäre Peritonitiden können grundsätzlich als Komplikationen entzündlicher Vorgänge in parenchymatösen, bzw. benachbarten, hohlen Organen entstehen. Die Therapieoptionen richten sich nach den ätiologischen Aspekten sekundärer Peritonitiden [10, 19].

Peritonealabszesse finden sich vor allem unterhalb des Zwerchfells in der Nähe der Appendix sowie im Douglas-Raum. Eine hier bestehende Entzündung wird meist operativ (Laparotomie) behandelt. Im Falle einer sich anbahnenden Sepsis sollten entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden [19].

Parallel zur antibiotischen Therapie bei Peritonitiden sind Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, Azidosebekämpfung und Kreislaufstabilisierung von großer Bedeutung [10].

4.6.4 Clostridium-difficile-assoziierte Enterokolitis

Diese Enterokolitis (Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö) wird durch ein Gram-positives, sporenbildendes, anaerobes Stäbchenbakterium namens Clostridium difficile verursacht, das Toxine produziert. Es kommt im Darm gesunder Säuglinge und Kleinkinder unter physiologischen Bedingungen in entsprechend kleinen Mengen in der Normalflora vor. Diese Form der Enterokolitis, die auch als AB-assoziierte Enterokolitis oder AB-assoziierte Diarrhö bezeichnet wird, entsteht unter begonnener bzw. bereits vorangegangener AB-Therapie, die zur Erregerselektion und in weiterer Folge bei stärkerer Vermehrung des Bakteriums Clostridium difficile zu vermehrter Toxinbildung im Darm führt. Eine ganze Reihe typischer AB, v.a. Cephalosporine, Aminopenicilline, Chinolone und Clindamycin, können Anstoß für diese Erkrankung sein [10, 38, 40].

Im klinischen Verlauf treten Symptome wie Fieber, Bauchschmerzen (Koliken), wässrige sowie blutig-schleimige bzw. eitrige Diarrhöen (pseudomembranöse Enterokolitis) mit eventuellem Flüssigkeitsverlust auf und können von einer Leukozytose begleitet sein [5]. Vorsicht ist bei Kindern, neutropenischen Kindern mit Leukämie oder bei Patienten mit Morbus Crohn geboten. Neben der großen Gefahr der Dehydratation können als Komplikationen auch ein toxisches Megakolon, eine Perforation des Darms sowie ein septischer Schock auftreten. In der Diagnostik spielt neben dem klinischen Bild der Erkrankung auch das endoskopische Ergebnis einer Koloskopie und die Stuhluntersuchung auf Clostridium difficile (Errgeernachweis aus der Kultur sowie Nachweis von produziertem Toxin A und B) eine Rolle [17, 19].

Therapie: Die wichtigste Maßnahme bei dieser Erkrankung ist zunächst das Absetzen des jeweiligen Antibiotikums, was in vielen Fällen der Erkrankung aus therapeutischer Sicht bereits ausreicht. Je nach Verlauf der Erkrankung sind in schwerwiegenden, komplizierten Fällen unterstützende Maßnahmen (Bekämpfung einer möglichen Dehydratation und Elektrolytverlusten, etc.) erforderlich. Eine notwendige Keimelimination kann mit oralem **Metronidazol**, bzw. in sehr schweren Fällen oder alternativ wenn Metronidazol nach 72 keine Wirkung zeigt, mit oralem **Vancomycin**, **Fidaxomicin** oder in Österreich auch mit **Fusidinsäure** erfolgen. Auch die Kombination mit oralem Vancomycin und i.v.-appliziertem Metronidazol bietet bei schweren Fällen eine Alternative. Prophylaktisch hilfreich sind praktizierte Hygiene-Maßnahmen sowie ein sorgfältiger Umgang mit AB [19, 38, 40].

Johnston Bradley et al. [59] evaluierten Studien und Reviews über den Einsatz präventiver Probiotika bei AB-assoziierten Diarrhöen bei Kindern. Die Untersuchungen ergaben, dass sich bei Einnahme von Probiotika durchaus protektive Effekte einstellen die eine AAD verhindern bzw. in Schach halten können. Allerdings muss hier auch erwähnt werden, dass bisher keine wirklich brauchbaren evaluierten Studien beim Einsatz hoch-dosierter Probiotika zur Prävention der AAD stattgefunden haben [59].

4.6.5 Infektionen durch Enterobakterien

Enterobakterien sind Gram-negative Stäbchenbakterien, die sehr widerstandsfähig sind. Sie besitzen die Fähigkeit sich sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen zu vermehren und verschiedene Zucker unter Säureproduktion oxidativ bzw. auch antioxidativ zu verstoffwechseln [10]. Viele davon sind in der Darmflora von Mensch und Tier vorzufinden. Lipopolysaccharide der Bakterienmembran werden beim Untergang der Erreger frei und können als Endotoxine wirkend Fieber, Schock sowie Verbrauchskoagulopathien auslösen. Der diagnostische Nachweis erfolgt auf Basis einer kulturellen Erregerbestimmung mit darauf folgender biochemischer und serologischer Bestimmung der Spezies [19].

Typhus: Typhus wird durchs Gram-negative Bakterium *Salmonella Typhi* ausgelöst und fäkal-oral (direkte Infektion bei der Ausscheidung via Stuhl und Urin, indirekte Infektion durch Aufnahme über kontaminierte Lebensmittel) von Mensch zu Mensch übertragen. Solange die Erreger im Stuhl nachweisbar sind, besteht die Gefahr einer Ansteckung [17], [20].

Durch die monozytäre Entzündung und der entstehenden Bakteriämie gelangen die Erreger in unterschiedliche Organe und können dort Infektionen verursachen. Im klinischen Verlauf beträgt die Inkubationszeit durchschnittlich, je nach Anzahl aufgenommener Erreger, ein bis drei Wochen. Es tauchen zunächst Symptome wie Kopfschmerzen, ein Fieberanstieg in Etappen (allerdings ohne Schüttelfrost), zunehmende Abgeschlagenheit, Obstipation und Inappetenz auf. Nach etwa einer Woche wird ein Stadium erreicht, bei dem hohes Fieber mit 39°C bis 41°C bei typischer relativer Bradykardie besteht, das über Wochen andauern kann. In dieser Zeit können Bewusstseinsstörungen mit relativer Bradykardie, eine Hepatosplenomegalie, eine Leukopenie/Eosinopenie im BB, Roseolen

am Stamm, eine typisch grau-braun belegte Zunge mit freien rötlichen Rändern (»Typhus-zunge«), die Entwicklung von Typhomen (lebensgefährliche Komplikationen bei Einschmelzung!) in befallenen Organen sowie kennzeichnende erbsbreiartige Stühle (durch Zerstörung der Peyer-Plaques im Dünndarm) bei druckdolentem Abdomen vorkommen [10, 17, 19].

Nach etwa drei Wochen bilden sich die aufgetretenen Symptome Schritt für Schritt zurück. Die Symptome sind bei Kindern oft unspezifisch und nicht ganz so markant ausgeprägt. Diagnostisch ist neben der Anamnese und dem klinischen Bild ein labormedizinischer bzw. bakteriologischer Erregernachweis von Bedeutung. Der Nachweis der Erreger ist in den ersten beiden Wochen durch Blutkulturen möglich, später durch die Anlage von Stuhl- bzw. Urinkulturen. Deshalb sollte zum Erregernachweis bei Verdacht auf Typhus zuerst die Analyse von Blutkulturen erfolgen. Etwa ab der zweiten Woche lassen sich auch Antikörper gegen O-Antigene nachweisen. Gefährlich bei dieser Erkrankung sind Darmblutungen und Darmperforationen, die in weiterer Folge eine Peritonitis auslösen können. Typhus ist eine sehr seltene Erkrankung, die weitgehend in Entwicklungsländern vorkommt. Setzt die adäquate Behandlung zum richtigen Zeitpunkt ein, liegt die Letalität unter 1%. Unbehandelt weist die Erkrankung eine Letalität von 20-30% auf [17, 19, 20].

Therapie: Therapeutisch kommen meist **Cephalosporine der dritten Generation** (Cefotaxim, bei schweren Verläufen Ceftriaxon) und **Ciprofloxacin** (Mittel der 1. Wahl) über einen Zeitraum von zwei Wochen zur Anwendung. Vor allem bei Kindern wird hier momentan auch gern **Azithromycin** (1 g loading dose, anschließend 500 mg über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen, bzw. 1 g pro Tag über fünf Tage lang) verwendet. Es tauchen vermehrt Stämme mit zunehmenden Resistenzen auf, die während der Behandlung Probleme bereiten können. Eine Resistenzbestimmung gegenüber diverser AB ist nach dem Erregernachweis und erfolgter Erregeranzucht recht sinnvoll. Je nach Resistenzlage werden bei Kindern neben Ampicillin oder Cotrimoxazol über die Dauer von zwei Wochen auch Fluorochinolone über die Dauer von etwa einer Woche eingesetzt. Im Fall von multiresistenten Salmonellen werden oft Fluorochinolone, Cefixim über eine Dauer von zwei Wochen oder Azithromycin über eine Woche lang erforderlich. Aus prophylaktischer Sicht bieten Hygiene- und Expositionsmaßnahmen wie Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene sowie eine aktive Immunisierung Schutz vor dieser Erkrankung [10, 17, 19, 40].

Paratyphus: Paratyphus wird von den Erregern *Salmonella Paratyphi* A, B und C ausgelöst und als abgeschwächtes Krankheitsbild des Typhus bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine generalisierte bakteriämische Infektion, die auch als Enteritis verlaufen kann. Paratyphus taucht sehr selten bei uns auf und ist meist importiert. Der klinische Verlauf und die Diagnostik sind ähnlich wie bei Typhus [10, 19].

Therapie: Therapeutisch wird der Paratyphus ähnlich dem Typhus antibiotisch behandelt. Bei Kindern werden meist **Amoxicillin** (in einer **Dosierung von 50-100 mg/kg pro Tag verteilt auf drei bis vier Einzeldosen**) oder **Cephalosporine der dritten Generation** eingesetzt. Auf eine verminderte Empfindlichkeit der Stämme (Resistenzen gegen bestimmte AB) sollte auch bei dieser Erkrankung Rücksicht genommen werden [19, 40].

Bakterielle Ruhr: Die bakterielle Ruhr (Dünndarmdiarrhö) wird von unterschiedlichen Shigellen-Arten ausgelöst, wobei der Typ 1 von *Shigella dysenteriae* das Shiga-Toxin produziert. Shigellen sind hoch-kontagiös und sehr invasiv sobald sie im Körper angelangt sind. Die Infektion erfolgt fäkal-oral als Schmierinfektion oder über Umwege durch kontaminierte Lebensmittel bzw. kontaminiertes Wasser. Leben viele Individuen auf engem Raum bei schlechten hygienischen Verhältnissen in Gemeinschaft, kann die Shigellenruhr durch direkte Übertragung auftreten [10, 19].

Bei uns handelt es sich meist um Reiseinfektionen, da die bakterielle Ruhr häufiger in Entwicklungsländern vorkommt. Nach erfolgter Aufnahme kolonisieren die Erreger den unteren Dünndarm und Dickdarm, infiltrieren die Mukosa und führen zu Ulzerationen. Im klinischen Verlauf tauchen nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen Symptome einer Enteritis mit kolikartigen Bauchschmerzen, wässrigem bzw. blutig-schleimigem Durchfall, Fieber, Lethargie und Kopfschmerzen auf. Die Diagnose bakterielle Ruhr wird anhand dem klinischen Bild und dem Nachweis von Erregern im Stuhl gestellt. Im Fall einer vermuteten Bakteriämie sollten auch Blutkulturen angelegt werden. Zu möglichen Komplikationen zählen Blutungen im Darmtrakt, Peritonitis durch mögliche Perforationen, Enzephalopathie, selten reaktive Arthritis oder ein HUS. Ruhr-ähnliche Krankheitsbilder können auch durch verschiedene andere Erreger hervorgerufen werden [10, 19].

Therapie: Zunächst ist eine eventuell notwendige Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten sehr wichtig. Um die Dauer der Erkrankung zu verkürzen, kann ein AB-Einsatz für etwa eine Woche notwendig sein. Bei Shigellen haben sich in den vergangenen Jahrzehnten viele Resistenzen gegen gebräuchliche AB ausgebreitet. Von besonderer Bedeutung

ist dabei das Erstellen eines Antibiotogramms aufgrund der Resistenzlage der Erreger. Appliziert werden meist Cephalosporine der dritten Generation, Ciprofloxacin, Ampicillin sowie Azithromycin. Bei Kindern kommt oft Co-Trimoxazol zum Einsatz. Die beste Prophylaxe für die bakterielle Ruhr sind hohe Hygienestandards [10, 19, 40].

Infektionen durch Escherichia coli: Escherichia coli ist ein Gram-negatives, aerobes Stäbchenbakterium das zur physiologischen Bakterienkultur des Darmtrakts von Menschen und Tieren gehört. Es werden neben apathogenen Stämmen, fakultativ-pathogene Stämme, die beide der physiologischen Darmflora angehören und obligat-pathogene Stämme, die Pathogenitätsfaktoren besitzen und Darminfektionen auslösen können, unterschieden. Diagnostisch reicht der Erregernachweis mit kultureller Anzucht bei extraintestinalen Infektionen aus, um von anderen Enterobakterien abgegrenzt zu werden. Die Diagnostik bei Darminfektionen ist ungemein schwieriger, da sich obligat-pathogene Stämme von physiologischen Darmbewohnern nicht so leicht unterscheiden lassen. Bei einer Infektion mit EHEC (siehe Tabelle 46) besteht die Gefahr eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) das mit Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen einhergeht. Aufgrund von verstärkter Toxinfreisetzung sollten EHEC-Infektionen nicht antibiotisch therapiert werden [10, 19].

Die Tabelle 46 zeigt Infektionen auf, die durch E. coli entstehen können:

Erreger	Ätiologie	Klinik	Therapie	Komplikationen	Prognose
ETEC (enterotoxische E. coli)	»Reisediarrhö« in warmen Ländern, verursacht durch zwei verschiedene Exotoxine, »Montezumas Rache«; kann in jedem Alter vorkommen.	Erbrechen, (leichter) wässriger Durchfall bis hin zu Cholera-ähnlichem Durchfall über einen Zeitraum von etwa einer Woche, Bauchschmerzen, Übelkeit und sebrile Temperaturen möglich; Es kann zu starken Flüssigkeitsverlusten und Elektrolytverschiebungen kommen	Vorwiegend sind ETEC-Infektionen selbstlimitierend; Flüssigkeits- und Elektrolytersatz; Ein Antibiotikaeinsatz erfolgt nur bei schweren Verläufen!	Bei frühzeitiger parenteralen Flüssigkeitszufuhr: keine	gut
EIEC (enteroinvasive E. coli)	Übertragung durch Nahrung; Fähigkeit zur Zellinvasivität und intrazellulärer Vermehrung	blutig- schleimige (Ruhe-ähnliche) Durchfälle, Exsikkose, Ruhr-ähnliche Kolitis	Flüssigkeits- und Elektrolytersatz; Antibiotikaeinsatz nur bei schweren Verläufen; Kleinkinder und Säuglinge erhalten in Falle einer AB-Therapie Cotrimoxazol	Bei frühzeitiger parenteralen Flüssigkeitszufuhr: keine	gut
EPEC (enteropathogene E. coli)	»Säuglingsdiarrhö«; Betrifft vor allem Säuglinge und Kleinkinder; fäkal-orale und Nahrungsübertragung	leichter bis schwerer wässriger Durchfall mit nichtblutigen Schleimbeimengungen, evtl. rasche Exsikkose bis zum Koma	Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr; keine Antibiotika	Wenn die Exsikkose frühzeitig behoben wird: keine. Mangelernährung und Begleitinfektionen können die Symptomatik verstärken.	gut

EHEC (enterohämorrhagische E. coli)	E. coli O157 u. a. Serotypen, Bildung von Verotoxinen (Shigatoxin), mögliche Infektionsquellen: Rinder, Übertragung durch Wasser und Milch	Häufig wässriger Durchfall bei Kindern [17]; Komplikation: hämorrhagische Kolitis	Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr, Antibiotika-Therapie wird nicht empfohlen, weil ein akutes Nierenversagen die Folge sein kann! Antibiotika sind in der Lage die Toxinproduktion enorm zu erhöhen.	hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), v. a. bei Kleinkindern und älteren Menschen; Thrombotische Mikroangiopathie [17]	Bei HUS ungewiss, 10-30% chronische Niereninsuffizienz
EAEC (enteroaggregative E. coli)	Betrifft Kleinkinder; prinzipiell sind Menschen aller Altersgruppen gefährdet	Akute und chronische Durchfälle (wässrig, mit evtl. blutig-schleimige Beimengungen), oft in Begleitung von Fieber und Erbrechen	Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr, in schweren Fällen kann auch eine Antibiotikatherapie angedacht werden.	Langwierige Bauchschmerzen nach Durchfall, Dystrophie	gut

Tabelle 46: Infektionen durch Escherichia coli
Quelle: Verfasser in Anlehnung an [10, 17, 19, 40]

Von großer Bedeutung in der Therapie aller E. coli-induzierten Erkrankungen ist die Flüssigkeitsbilanz. Eine eventuell notwendige antibiotische Therapie sollte erst nach genauem Abwägen und nach einem vorliegenden Antibiotogramm einsetzen [40].

Salmonella - Enteritiden: Die Erreger dieser Enteritiden können verschiedenste Serotypen von Enteritis-Salmonellen sein. Es handelt sich um obligat-pathogene, bewegliche Gram-negative Stäbchen aus der Gruppe der Enterobakterien [10].

Die primären Infektionsquellen sind Haus- und Nutztiere. Die Infektion erfolgt hauptsächlich über kontaminierte Nahrungsmittel von Tierprodukten und tritt recht häufig auf. Eine Übertragung von Tier zu Mensch bzw. von Mensch zu Mensch kommt nur sehr selten vor. Salmonellen können auch bei Tiefkühl-Temperaturen überleben und sind über Monate lang überlebensfähig. Bei Temperaturen über 60°C und hoher Substratfeuchte sterben Salmonellen innerhalb von Minuten und bei über 70°C binnen Sekunden ab. Im klinischen Verlauf kommt es, erst nach Aufnahme hoher Erregerzahlen, zu erhöhter Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten ins Darmlumen. Die Enteritis kann sich in den ersten 5-72 Stunden nach der Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel entfalten und verursacht Symptome wie Erbrechen, Bauch- und Kopfschmerzen, Fieber, sowie wässrige, manchmal auch blutig-schleimige Durchfälle. Diese Symptome bessern sich nach einigen Tagen. Neben der starken Diarrhö kann es vor allem bei immungeschwächten Patienten durch hämatogene Ausbreitung zu einer extraintestinalen Infektion und zur Absiedelung in unterschiedliche Organe bis hin zur Sepsis kommen. Entscheidend für die Diagnose ist ein Erregernachweis, der über eine Stuhluntersuchung, aus Speiseresten, via Blutkultur (bei septischen Verläufen) oder diverse andere Kulturen (Punktate, etc.) erfolgen kann. Wie immer sind auch hier Hygienemaßnahmen (Lebensmittelhygiene, Trennung von Lebensmitteln die als Träger fungieren können) die beste Prophylaxe [10, 17, 19].

Therapie: Ganz oben in der Behandlung von Salmonellen-Enteritiden bei Kindern steht der Ausgleich von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten durch Infusionen, bzw. in leichten Fällen mit oralen Elektrolyt-/Glukoselösungen [17].

AB sind hier nicht indiziert, da diese die Dauer der Erregerausscheidung verlängern können und auch sonst wenig positive Effekte auf die Erkrankung haben. Im Falle einer systemischen Infektion muss durchaus eine parenterale Therapie mit **Cephalosporinen der dritten Generation** wie **Ceftriaxon** bzw. **Cefotaxim**, **Ciprofloxacin**, Ampicillin, Mezlocillin oder Cotrimoxazol in Erwägung gezogen werden. Lebensbedrohlich kann die Erkrankung bei Neugeborenen bzw. immunsupprimierten Patienten sein. Bei rechtzeitiger Behandlung ist die Prognose jedoch sehr gut [10, 19, 40].

Infektionen durch Campylobacter jejuni: Die Erreger sind Gram-negative, spiralförmige Stäbchenbakterien, die überall auf der Welt vorkommen und über tierische Nahrungsmittel oder Wasser auf den Menschen übertragen werden. In Industrieländern wird die bakterielle Enteritis häufig durch Campylobacter jejuni ausgelöst. Kleinkinder sind besonders prädisponiert für diese Form der Enteritis. Nach wenigen Tagen bis zu einer Woche andauernden Inkubationszeit kann es im klinischen Verlauf zu kolikartigen Bauchschmerzen und Bauchkrämpfen, plötzlichen wässrigen bis blutigen Durchfällen, Kopfschmerzen, Fieber sowie auch zu Arthralgien kommen. Auch asymptomatische Infektionen kommen vor. Als Spätfolgen sind die postinfektiöse reaktive Arthritis sowie verschiedene postinfektiöse Beteiligungen des Nervensystems bekannt. Die Infektion dauert anschließend meist eine Woche an und kommt dann vornehmlich ohne therapeutische Maßnahmen zum Erliegen. Die Diagnose wird durch den Erregernachweis im Stuhl oder in der Blutkultur gestellt und gesichert. Die Prognose bei der Infektion durch Campylobacter jejuni ist recht gut. Entsprechende Hygienemaßnahmen (v.a. in der Küche) können diese Erkrankung bereits im Vorfeld verhindern [10, 17, 19].

Therapie: Die orale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution spielt hier, wie bei allen Enteritiden, zunächst eine wichtige Rolle. Die Erkrankung ist meist selbstlimitierend. AB werden bei schweren Verläufen u.v.a. bei Risikopatienten angewandt und um die Dauer der Erkrankung zu reduzieren. Dabei kommen bevorzugt Makrolidantibiotika (**Erythromycin**), Flourochinolone (**Ciprofloxacin**) und Tetracycline (**Doxycyclin**) zum Einsatz [10, 17, 40].

4.7 Bakterielle Infektionen des Urogenitaltraktes

4.7.1 Akute postinfektiöse Glomerulonephritis

Nach einer akuten Infektion, die durch Bakterien, meist durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, aber auch Staphylokokken oder Viren ausgelöst wird, kann wenige Wochen später die Rekonvaleszenz unterbrochen werden und eine akute Immunkomplexnephritis auftauchen [5, 19].

Typische vorangegangene Erkrankungen wären beispielsweise die Angina tonsillaris, die Pharyngitis sowie diverse Infektionen der Haut. Der Wirtsorganismus produziert im Verlauf der Erkrankung spezifische Antikörper gegen unterschiedliche Antigene von β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A. Das Absetzen kursierender Immunkomplexe im Mesangium evoziert unter Aktivierung des Komplementsystems eine Entzündung und schädigt so die Glomeruli. Aus histologischer Sicht manifestiert sich das Krankheitsbild einer diffusen, proliferativen endokapillaren Glomerulonephritis. Die akute postinfektiöse Glomerulonephritis betrifft häufig Kinder im Alter von zwei bis zwölf Jahren. Im klinischen Verlauf der Erkrankung kommt es einige Zeit nach der Infektion mit nephritogenen Streptokokken zur Hämaturie. Je nach Schädigung der entzündeten Nieren kann es auch zu Ödemen (im Bereich der Augenlider und Unterschenkel), Oligurie und zur Hypertension kommen. Auch Symptome wie leichtes Fieber, Bauch- und Gliederschmerzen, Schmerzen im Lendenbereich (Nierenkapselspannung), Appetitlosigkeit sowie generelle Abgeschlagenheit können auftreten. Diagnostisch ist eine Untersuchung des Urins ausschlaggebend. Dabei tauchen die typischen Symptome des nephritischen Syndroms auf: Hämaturie (sog. »Erythrozytenzylinder« sind erkennbar) und Proteinurie (selten $> 1 \text{ g/m}^2 \text{ KOF/d}$). Kennzeichnend für eine gesicherte Diagnosestellung sind ein erhöhter ASL-Titer (Antistreptolysin-Titer) sowie erniedrigter C_3 -Spiegel (Komplementverbrauch). Bei Kindern heilt die postinfektiöse Glomerulonephritis in über 90% der Fälle wieder aus [5, 17, 19].

Therapie: Neben der symptomatischen Behandlung sind Bettruhe, körperliche Schonung und regelmäßige Kreatininkontrollen erforderlich. Die Behandlung der akuten postinfektiösen Glomerulonephritis erfolgt zunächst mit einer 10-tägigen oralen Applikation von **Penicillin V** in einer **Dosierung von 25.000-50.000 IE/kg KG pro Tag**. Die Dauer der medikamentösen Therapie kann bei Bedarf ausgeweitet werden. Im Fall einer Penicillin-Unverträglichkeit können auch **Makrolide** zum Einsatz kommen. Bestehende Ödeme

können mit Diuretika (Furosemid) behandelt werden. Eine entstandene Hypertonie sollte unverzüglich zum Schutz vor kardialen und zerebralen Schäden therapiert werden. Nach einer entsprechenden Therapie heilt diese Form der Glomerulonephritis bei Kindern zu einem großen Teil nach etwa sechs bis acht Wochen komplikationslos ab. Akute Niereninsuffizienzen werden lediglich sehr selten festgestellt [17, 19, 40].

4.7.2 Harnwegsinfektionen

Infektionen der Nieren und Harnwege zählen im Kindesalter zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen. Beim Verdacht einer Harnwegsinfektion ist es sehr bedeutend zu differenzieren, welche Bereiche betroffen sind. Eine Zystourethritis liegt dann vor, wenn eine Infektion der unteren Harnwege gegeben ist. Sind die oberen Harnwege einschließlich dem Nierenparenchym infektiös betroffen, liegt eine Pyelonephritis vor. Die Harnwege werden entweder auf hämatogenem Weg oder über die periurethrale Aszension bakterieller Erreger kolonisiert. Verantwortlich dafür können Beeinträchtigungen der körpereigenen Infektabwehr, Nierenfehlbildungen, Transportstörungen des Harns sowie die Virulenz eingedrungener Keime sein. Die Erreger sind meist Gram-negative Bakterien, die sich mit ihren Pili an der Oberfläche des Uroepithels festklammern und auf diesem Weg nur schwer mit dem Harnfluss ausgeschieden werden. Typische Vertreter sind etwa *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, Staphylokokken, verschiedene Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae*. Im klinischen Verlauf richten sich die Symptome der Harnwegsinfektion nach betroffenem Gebiet sowie dem Alter und dem jeweiligen Geschlecht junger Patienten [17, 19].

Im Säuglings- und Kleinkindalter treten meist Symptome wie Fieber, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Dysurie, Meningismus, sekundäre Enuresis oder auch Schock auf. Ein Kreislaufversagen mit Tachykardie und Tachypnoe kann auf eine Sepsis hindeuten. Später im Kindesalter können einige Symptome entsprechend den jeweils betroffenen Arealen zugeordnet werden. Hier tauchen Dysurie, Pollakisurie, sekundäre Enuresis, Flankensowie Bauchschmerzen auf [43].

Aus diagnostischer Sicht gibt die Untersuchung von hygienisch gewonnenem, spontanem Urin Auskunft über eine vorliegende Infektion. Der Nachweis einer ausgeprägten Bakteriurie, positivem Nitritnachweis und einer Leukozyturie sichert die Diagnose einer bakteriellen Harnwegsinfektion, wobei pathologische Ergebnisse immer mit der Art der Urin-

gewinnung (Spontanurin, Katheterurin oder Blasenpunktionsurin) in Zusammenhang stehen [8, 17, 19].

Gelegentlich lässt sich im Urin auch eine Mikro- bzw. manchmal auch Makrohämaturie nachweisen. Eine genaue Angabe über den Bereich der Infektion ist anhand klinischer Zeichen und vorhandener Laborparameter also gut möglich. Eine Anwesenheit von Erythrozytenzylindern bzw. dysmorphen Erythrozyten kann auf eine Glomerulonephritis hindeuten. Fehldiagnosen sind durch längeres Stehenlassen von Spontanurin bei Zimmertemperatur und der dadurch rasant ansteigenden Keimanzahl möglich. Umstrittene Befunde bei Harnwegsinfektionen sollten aus diesem Grund durch die Untersuchung von Blasenpunktionsurin oder Katheterurin abgesichert werden. Auch bildgebende Verfahren wie die Sonografie ableitender Harnwege, CT/MRT, Miktionszystourethrografie (MCU) um einen vesikoureteralen Reflux (VUR) auszuschließen bzw. zu beurteilen, sowie nuklearmedizinische Möglichkeiten (Funktionsszintigrafie) kommen zur Diagnosesicherung und weiteren Abklärung zur Anwendung [8, 43].

Je älter die Kinder werden, desto niedriger wird die Rezidivrate der Infektion [17, 19].

Therapie: Eine rasche, gezielte Therapie mit AB ist bei symptomatischen akuten Harnwegsinfektionen sehr wichtig und sollte unmittelbar nach der Diagnose initial begonnen werden [8, 19]. Dabei kommen zunächst Trimethoprim p.o. in einer Dosierung von 8 mg/kg pro Tag auf zwei Einzeldosen bei Kindern über dem 3. Lebensmonat, bzw. Cephalosporine der zweiten oder dritten Generation beispielsweise mit Cefalexin 30-50 mg aufgeteilt auf zwei Einzeldosen zum Einsatz. Die parenteral zu verabreichenden Cephalosporine Cefuroxim, Cefotaxim oder Ceftazidim mit jeweils 100 mg/kg pro Tag bzw. Ceftriaxon mit 80 mg/kg pro Tag stellen eine gute Wahl für die Bekämpfung Gramnegativer Stäbchenbakterien dar. Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Schwere der Infektion, dem jeweiligen Erreger und nach dem Alter des Kindes. Weiters können in der Behandlung von HWI bei Kindern auch Aminoglykoside (wirksam gegen E. coli) eingesetzt werden [38].

Wichtig bei febrilen Harnwegsinfekten sind die Eliminierung der klinischen Symptomatik und das Vorbeugen von Langzeitschäden und Nierenfunktionsstörungen. Die Umgestaltung einer begonnenen Therapie kann bei Bedarf nach Anfertigung eines Antibiotogramms und geklärter Resistenzlage erfolgen. Unmittelbar nach Beginn der Therapie sowie eine Woche nach Therapieende sollte der Urin wiederholt untersucht und kontrolliert werden. Aufgrund möglicher Rezidive ist es empfehlenswert den Urin innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infektion erneut zu kontrollieren. Treten häufig Rezidive in Erscheinung,

ist eine Reinfektionsprophylaxe (abendliche Dosis Trimethoprim mit 2-3 mg/kg KG pro Tag oder Nitrofurantoin) nach der Therapie des akuten Auftretens von Bedeutung. Wichtig für eine rasche Genesung sind Bettruhe, verstärkte Flüssigkeitszufuhr und regelmäßige Blasenentleerungen [8, 19, 43].

4.7.2.1 Pyelonephritis

Eine bakteriell bedingte Pyelonephritis ist eine entzündliche Infektion des Nierenbeckens (des Nierenparenchyms). Die akute Form wird in vielen Fällen durch eine Monoinfektion mit *E. coli* (50%) ausgelöst, wobei es sich bei der chronischen Pyelonephritis eher um eine Mischinfektion (*E. coli*, Enterokokken, *Proteus*, Klebsiellen) handelt, die gern schleichend auftaucht [5, 17].

Die Pyelonephritis tritt am häufigsten im Säuglingsalter auf, wobei Jungen in diesem Alter öfter erkranken als Mädchen. Eine Trinkschwäche kann bei Säuglingen auf eine akute Pyelonephritis hinweisen. Im Kindesalter wiederum dreht sich die Situation und es erkranken mehr Mädchen als Jungen im Verhältnis von 10:1. Bei der akuten bakteriell-abzedierenden Pyelonephritis finden sich im Nierenparenchym Abszessstreifen im Bereich zwischen der Papille und der Rinde vor, während sich bei der chronischen herdförmig-destruierenden Pyelonephritis keilförmige Narbenbildungen mit Einziehung der Nierenoberfläche und Deformierungen der Nierenkelche sowie Papillomatosen finden. Typische klinische Symptome bei der akuten Pyelonephritis im Kindesalter sind plötzlich einsetzendes Fieber über 38,5°C, Abgeschlagenheit, Flankenschmerzen und auch dysurische Beschwerden mit Pyurie und Bakteriurie sowie ein bestehender Nierenlagerklopf-schmerz. Die symptomatischen Beschwerden einer chronischen Pyelonephritis sind leider oft recht uncharakteristisch. Sie entwickelt sich jedenfalls lediglich beim Vorhandensein prädisponierender Faktoren die den Harnabfluss beeinträchtigen [17, 19].

Im Spontanurin liegen klassischerweise eine Bakteriurie ($\geq 10^5$ Bakterien/ml), eine Leukozyturie (auch in Form von Leukozytenzyllindern) und eine leichte Proteinurie vor. Außerdem ist das Konzentrationsvermögen des Harns erniedrigt. Die Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin und der Kreatininclearance ist sehr wichtig. Auch ein erhöhter CRP-Spiegel und eine erhöhte BSG (über 20/h) liegen bei einer Entzündung des Nierenbeckens vor. Zusätzlich ist bei einer Pyelonephritis eine sonografische Untersuchung, ein Nierenszintigramm bzw. eine kontrastverstärkte CT/MRT-Abklärung der Nieren und Harnwege sehr wichtig [5, 17, 19, 43].

Therapie: Bei der milden akuten Pyelonephritis wird peroral Amoxicillin/Clavulansäure über einen Zeitraum von 10 Tagen bis 2 Wochen appliziert. Nach einem erstellten Antibiogramm können auch Cephalosporine (Cefixim, Cefpodoxim, Cephalexin, Cefuroxim), Bacampicillin, sowie Trimethoprim ambulant in entsprechender Dosierung verabreicht werden. Bei einer schweren akuten Pyelonephritis (Urosepsis) können die Erreger oft nur mittels AB in hoher Dosis über eine intravenöse Applikation (Kombination Amoxicillin/Clavulansäure, Kombination Ampicillin/Sulbactam, Kombination Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine der zweiten oder dritten Generation oder mit dem Fluorochinolon Ciprofloxacin) in einer Dauer von ein bis zwei Wochen beseitigt werden [19, 40, 47].

4.7.2.2 Zystourethritis / Zystitis

Die (akute) Zystitis bzw. Zystourethritis ist eine schmerzhafte, meist bakteriell bedingte Infektion der Blase und/oder der Harnröhre. Erreger gelangen dabei über die Urethra in die Harnblase. Charakteristische Symptome dieser Erkrankung im Kindesalter können Dysurie, Algurie, Pollakisurie, Nykturie, verstärkter Harndrang mit häufiger Miktion oder auch Harninkontinenz sowie eventuelles leichtes Fieber unter 38,5°C sein, wobei Schmerzen im Nierenlager hier meist nicht zu finden sind. Neben den klinischen Symptomen liegen im Spontanurin eine Bakteriurie ($\geq 10^5$ Bakterien/ml) und eine Leukozyturie vor. Eine Leukozytose ist bei der Zystitis normalerweise nicht zu finden. Die BSG kann leicht erhöht sein. Der CRP-Spiegel ist normalerweise nicht erhöht und auch das Konzentrationsvermögen des Harns ist normal [5, 17, 19, 43].

Therapie: Die Therapie der Zystitis kann mit Trimethoprim in einer Dosierung von 8 mg/kg in 24h aufgeteilt auf zwei Einzeldosen oder mit Nitrofurantoin in einer Dosierung von 5 mg/kg in 24h aufgeteilt auf zwei Einzeldosen erfolgen. Kleinkinder sollten über einen Zeitraum von zehn Tagen behandelt werden, ältere Kinder zumindest über einen Zeitraum von fünf Tagen. Weitere brauchbare AB wären Cephalosporine, Co-Trimoxazol und die Kombination Amoxicillin-Clavulansäure. Amoxicillin und Nitrofurantoin sind auch bei Enterokokken einsetzbar [38, 65].

4.7.2.3 Asymptomatische Bakteriurie

Beim Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie besteht im Spontanharn neben einer Bakteriurie ($\geq 10^5$ Bakterien/ml) lediglich eine mäßige Leukozyturie. Da aber keine klinischen Symptome, kein Fieber und laut Labor auch keine erhöhten Entzündungsparameter bestehen, sind asymptomatische Bakteriurien gewöhnlich nicht therapiebedürftig. Alternativ kann aber **Trimethoprim** Verwendung finden [17, 19, 65].

Vor urologischen Eingriffen ist manchmal auch bei asymptomatischer Bakteriurie eine Therapie mit **Ciprofloxacin** (nach Erstellung eines Antibiotogramms) in entsprechender Dosierung über einen Zeitraum von drei Tagen erforderlich [47].

4.8 Bakterielle Infektionen der Knochen und Gelenke

4.8.1 Osteomyelitis

Diese unifokale Infektion des Knochens wird zu über 75% durch den Erreger *Staphylococcus aureus* hervorgerufen und kann einen akuten, subakuten oder auch chronischen Verlauf nehmen. Gelegentlich können auch Streptokokken der Gruppe A, *Streptococcus pneumoniae* oder etwa *Bartonella henselae* hinter dieser Infektion stecken. Bei Komplikationen nach medizinischen Eingriffen oder nach Traumata der Fußknochen finden sich manchmal auch Koagulase-negative Staphylokokken und Pseudomonaden. In sehr seltenen Fällen (< 1%) kommt auch das *Mycobacterium tuberculosis* als Ursache dieser Infektion vor [10].

Die Erreger finden über verschiedene Wege zum Knochen [5]:

- Auf hämatogenem bzw. endogenem Weg (bei Bakteriämie)
- Exogen nach chirurgischen Eingriffen; nach penetrierendem Trauma bzw. offener Fraktur
- Oder per continuitatem aus einem benachbarten infiziertem Areal

Die ersten Zeichen einer Osteomyelitis sind periodische, überwiegend bei Belastung auftretende lokale Schmerzen [10].

Bei Kindern unter 18 Monaten existiert eine Gefäßverbindung zwischen Meta- und Epiphyse. Eine Infektion kann dort auf die Epiphyse und auf das Gelenk übergehen. Bevor die Pubertät einsetzt, ist der Knochen noch nicht mit dem darüber liegendem Periost verbunden. Ein subperiostaler Übergang der Infektion auf die Diaphyse ist möglich. Bis

zum Schluss der Epiphysenfuge können die Meta- als auch die Epiphyse befallen sein, im Kindes- und Jugendalter (soweit die Epiphysefugen geschlossen sind) die Metaphyse und später im Erwachsenenalter vorwiegend die Diaphyse [5, 20].

Bei präpubertären Kindern tauchen Osteomyelitiden auch gern als Folge hämatogener Streuung von Erregern oder auch infolge einer Sepsis oder Endokarditis auf. Im klinischen Verlauf der akuten Osteomyelitis sind schnell beginnendes hohes Fieber, Schmerzen, Entzündungszeichen, Allgemeinsymptome sowie die eventuelle Schonung der jeweiligen Extremität kennzeichnend [10].

Ein weiteres Zeichen bei Säuglingen und jüngeren Kindern ist die Pseudoparalyse. Systemische Anzeichen und Entzündungssymptome sind beim subakuten bzw. chronischen Verlauf der Osteomyelitis sowie bei älteren Kindern seltener. Lange Röhrenknochen sind öfters betroffen als platte Knochen. Bei Kindern bzw. bei Säuglingen ist die Diagnose einer Osteomyelitis besonders schwierig. Diagnostisch führen die Anamnese und das klinische Bild zum Verdacht einer Osteomyelitis [20].

Laborparameter wie ein erhöhtes CRP, eine erhöhte BSG, eine Leukozytose mit Linksverschiebung, die positive Kultur-Auswertung von Blut-, Knochen-, bzw. Gelenksbiopsien sowie eine eventuelle mikrobielle PCR stützen den bestehenden Verdacht über die Erregeridentifizierung. Zusätzlich sind bildgebende Verfahren wie ein Röntgen, CT, MRT, eine Knochenszintigraphie bzw. ein PET-CT sehr wichtig für die endgültige Beurteilung und Diagnose [10].

Epidemiologisch sind Jungen doppelt so häufig betroffen als Mädchen, wobei die seltene chronische multifokale Osteomyelitis öfters bei Mädchen in Erscheinung tritt. Vor allem im Kleinkindalter besteht die Gefahr eines Gelenkeinbruchs mit septischer Arthritis und anschließender Gelenkzerstörung. Komplikationen treten meist bei spät begonnener bzw. unsachgemäßer Behandlung auf. Bei Kindern und Jugendlichen kann es durch die Destruktion der Wachstumsfuge des jeweiligen Knochens zu einem beeinträchtigten Längenwachstum kommen [5, 20].

Therapie: Eine symptomatische Therapie erfolgt individuell. Die Anfertigung eines Antibiotogramms sollte vor einer antibiotischen Behandlung erfolgen. Bei der Auswahl spielen das Kindesalter, die Herkunft der Erkrankung, der nachgewiesene Erreger und mögliche Erregerresistenzen eine wichtige Rolle. Um ausreichende Medikamentenspiegel im Gewebe zu gewährleisten, erfolgt die initiale AB-Applikation immer systemisch. Bei erkennbarer Besserung der Erkrankung kann die Therapie bei notwendiger Langzeitbehandlung nach zwei bis vier Wochen auch oral fortgeführt werden. Bei Kleinkindern unter

fünf Jahren werden je nach Erreger Flucloxacillin und/oder Amoxicillin oder Cefuroxim bzw. Amoxicillin-Clavulansäure mit entsprechender Dauer verwendet. Bei älteren Kindern kommen wiederum je nach Erreger Flucloxacillin, Clindamycin (mit 40 mg/kg pro Tag i.v.), ein Cephalosporin der ersten Generation mit 150 mg/kg pro Tag i.v. in vier Einzeldosen, Ampicillin oder Ceftriaxon sowie Ceftazidim oder Ciprofloxacin zur Anwendung. Die Dauer der Therapie hängt immer vom herrschenden klinischen Bild und von den aktuellen Laborwerten (CRP) ab. Versagt die konservative Therapie, sollte im richtigen Moment chirurgisch mit einem Debridement des infizierten Gewebes, mit dem Entfernen von Fremdmaterial, mit einer Wundkonditionierung oder mit der Stabilisierung infizierter Frakturen interveniert werden. Die Prognose der Osteomyelitis ist bei rechtzeitiger und passender Therapie ganz gut [10, 20, 38, 54].

Weitere antibiotische Therapieoptionen mit Dosierung sind in Tabelle 47 dargestellt [28]:

	Linezolid (i. v. / p. o.)	Fosfomycin (i. v.)	Daptomycin (i. v.)	Rifampicin (i. v. / p. o.)	Co-Trimoxazol (i. v. / p. o.)
Jugendliche	2 × 600 mg	3 × 5-8 g	1 × 6-8 mg/kg	1-2 × 600-900 mg	2 × 960 mg
Kinder (1-12a)	3 × 10 mg/kg	2 × 4-8 g	1 × 9 mg/kg (experimentell!)	2 × 10 mg/kg	2 × 40/200 mg (5 ml)

Tabelle 47: Dosierungen zur Behandlung der Osteomyelitis

Quelle: [28]

4.8.2 Die kindliche Arthritis

Die pyogene Arthritis: Die eitrige bakteriell-bedingte Arthritis kann bei Kindern einerseits durch eine fortgeleitete Infektion bei hämatogener Arthritis über endogenem Weg, bei der die Kapsel metaphysäre Areale miteinbezieht, andererseits auch durch Verletzungen, posttraumatisch, oder iatrogen bei Operationen oder Punktionen über exogenem Weg entstehen. Innerhalb kürzester Zeit kann es zu einer signifikanten Zerstörung der Gelenkflächen und zum Auftauchen klassischer Entzündungszeichen kommen. Die Erregeranalyse des Punktats sowie ein sonographisch erkennbarer Gelenkerguss sichern die Diagnose [19]. Hinweise auf eine pyogene Arthritis sind heftige Bewegungsschmerzen, hohes Fieber und ein erhöhtes CRP (> 20 mg/l) [38].

Therapie: Neben einer hochdosierten AB-Therapie ist meist eine chirurgische Sanierung des infizierten Herdes notwendig. Vor einer Gewinnung eines Gelenkpunktats sollte allerdings keine AB-Therapie eingeleitet werden [19, 38].

Die postenteritische Arthritis: Kinder können nach einer Infektion mit Enterobakterien (Salmonellen, Campylobacter, etc.) von einer heftigen Arthritis heimgesucht werden. Neben der polyartikulären Präsenz vor allem bei den größeren Gelenken, kann auch Fieber sowie eine deutlich erhöhte BSG bzw. ein deutlich erhöhtes CRP vorhanden sein. Diese Form der Arthritis kann auch langsam aus einer Monoarthritis entstehen [38].

Die Arthritis im Rahmen der Lyme-Borreliose: Da die Inzidenz der Borrelienarthritis bei Kindern recht niedrig ist, erfolgt bei Gelenksbeschwerden auch keine sofortige Borrelien-serologie. Die passende Therapie sollte unbedingt von einem erfahrenen Facharzt erfolgen [38].

Therapie: Aus therapeutischer Sicht kann eine Reihe von AB zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 48).

Antibiotische Behandlungsmöglichkeiten der Borrelienarthritis bei Kindern	
Bei Arthritis ohne neurologischer Erkrankung	Mit Penicillin V: 30-60 mg (50.000-100.000 IE)/kg pro Tag Mit Doxycyclin: ≥ 8 Jahren: 2 mg/kg auf zwei Einzeldosen täglich aufgeteilt (max. 100 mg per Dosis) über einen Zeitraum von vier Wochen.
Bei Arthritis mit neurologischer Erkrankung	Mit Ceftriaxon: 50-75 mg/kg i.v. täglich als Einzeldosis (max. 2 g per Dosis) über einen Zeitraum von vier Wochen.
Bei rezidivierender Arthritis	Mit Amoxicillin: 50 mg/kg in drei Einzeldosen (max. 500 mg per Dosis) über einen Zeitraum von vier Wochen. Mit Ceftriaxon: 50-75 mg/kg i.v. täglich als Einzeldosis (max. 2 g per Dosis) über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen. Mit Doxycyclin: ≥ 8 Jahren: 2 mg/kg auf zwei Einzeldosen täglich aufgeteilt (max. 100 mg per Dosis) über einen Zeitraum von vier Wochen.

Tabelle 48: Dosierungen zur Behandlung der kindlichen Borrelienarthritis

Quelle: Verfasser in Anlehnung an [47]

4.9 Bakterielle Infektionen der Haut- und Weichteile

4.9.1 Primäre Infektionen der Haut

Bei Pyodermien im Kindes- und Jugendalter ist die Erregeranalyse besonders sinnvoll, da sich die Therapie von Staphylo-, bzw. Streptodermien deutlich von der Therapie Gram-negativer Infektionen unterscheidet. Die Vielzahl seltener Erreger setzt bei Pyodermien eine entsprechende jeweils angepasste Behandlung voraus [28].

Großblasige staphylogene Impetigo contagiosa: Diese Form wird auch als die »bullöse Form« der Impetigo contagiosa bezeichnet und kommt in etwa 30% der Fälle vor. Die zu den Staphylo-dermien gehörende, bei Kindern häufig auftretende und durch direkten Kontakt hoch ansteckende bakterielle Infektion der Haut wird meist durch Staphylokokken, mit vertikaler Ausbreitung entlang der Follikel und Schweißdrüsen, ausgelöst. Oft ist die Haut auch vorgeschädigt. Im klinischen Verlauf bilden sich Erytheme, anschließend schlaife Blasen mit trübem Inhalt und schließlich entstehen, nach dem Platzen der Blasen, glänzend-feuchte Erosionen. Die mikrobiologische Diagnostik des Erregers unterstützt das charakteristische Bild der Erkrankung. Eine weitläufige Ausbreitung der Infektion ist bei unzureichender Hygiene möglich. Durch dauerndes Kratzen werden die Erreger über den Körper verteilt und bilden die kennzeichnenden Effloreszenzen. Eine schwere Komplikation der lokalen Infektion stellt die generalisierte Infektion im Rahmen eines Staphylococcal Scalded Skin Syndrom dar (siehe Punkt 4.9.4.) [8, 10, 16, 18-20].

Therapie: Die Anwendung topischer Antiseptika bzw. einer lokalen antibiotischen Therapie ist unter normalen Gegebenheiten angemessen und ausreichend. Sind mehr als 3-5% der Körperoberfläche betroffen, sollte eine perorale antibiotische Behandlung mit penicillinasefesten Penicillinen oder Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation: **Cefalexin mit 50 mg/kg/Tag, in drei Einzeldosen über eine Woche** erfolgen [8, 18, 38].

Eine parenterale Behandlung mit penicillinasefesten Penicillinen oder Makrolidantibiotika ist indiziert bei einer starken Ausbreitung der Erkrankung bzw. bei Rezidiven. Um rezidivierende Erscheinungen dieser Infektion zu verhindern, ist es wichtig, dass potentielle Infektionsherde behoben werden [10, 19, 65].

Kleinblasige streptogene Impetigo contagiosa: Stellt die »nicht-bullöse Form« der Impetigo contagiosa dar und liegt in etwa 70% der Fälle vor. Sie gehört zu den hoch ansteckenden Streptodermien welche sich durch β -hämolisierende Streptokokken (Strepto-

kokkus pyogenes) horizontal über Interzellularräume, Gewebespalten und Lymphbahnen ausdehnen. Diese Hautinfektion ist recht häufig und taucht mehrheitlich bei Kleinkindern und Kindern auf [5, 19-20].

Juckende Dermatosen, beispielsweise Ekzeme, fördern die Schmierinfektion und somit auch die weitere Ausdehnung der Infektion. Im klinischen Verlauf ist zu allererst die Haut im Gesicht betroffen, wobei die Erkrankung aber auch an jeder anderen Stelle auftauchen kann. Aus den sich bildenden roten Flecken entwickeln sich kurze Zeit später Bläschen und Pusteln die anschließend aufplatzen. Durchs Eintrocknen des Exsudats treten dann die für diese Infektion typischen honiggelben Krusten auf (siehe Abbildung 12). Eine Urinkontrolle einige Zeit nach dem Abklingen ist wichtig, da als Komplikation nach dieser ausgedehnten Hautinfektion eine Poststreptokokken-Glomerulonephritis auftreten kann. Gelegentlich kann als Komplikationen auch eine Konjunktivitis, Otitis, eine eitrige Paronychie oder eine generalisierte exfoliative Dermatitis vorkommen [5, 8, 10, 16, 18-19].



Abbildung 12: Impetigo contagiosa

Quelle: [16]

Therapie: Eine antiseptische bzw. lokale antibiotische Therapie sollte ausreichen. Sind wie oben mehr als 3-5% der Körperoberfläche betroffen, sollte eine perorale antibiotische Behandlung mit Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation: **Cefalexin mit 50 mg/kg/Tag, in drei Einzeldosen über eine Woche** erfolgen [18-19, 38, 65].

Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis sollte die Impetigo hier mit parenteraler Applikation von **Penicillin G** oder oraler Gabe von **Penicillin G** behandelt werden. Eine lokale antibiotische Therapie kann die Komplikationen allerdings nicht verhindern [40].

Eine parenterale Behandlung mit penicillinasefesten Penicillinen wie **Flucloxacillin** oder **Amoxicillin**, Cephalosporinen oder Makrolidantibiotika (Clarithromycin, $2 \times 7,5$ mg/kg pro Tag über 8-10 Tagen) ist bei stärkerer Ausbreitung der Infektion indiziert [8, 10, 16, 20].

Erysipel: Die auch als »Wundrose« bezeichnete akute Hautinfektion taucht bei Kindern recht häufig auf und entsteht meist durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A oder auch der Gruppe G bzw. bei Infektionen mit *Staphylokokkus aureus* [10].

Die Erreger können bereits durch winzige Hauttraumata oder Ulzerationen ins Gewebe gelangen. Weitere prädisponierende Faktoren können Lymphödeme, venöse Insuffizienz oder auch andere dermatologische Basiserkrankungen sein. Der Erregernachweis durch Abstriche bzw. der Anlage einer Blutkultur hilft bei der Erregeridentifikation und kann sich als recht schwierig erweisen. Erkennbar ist eine sich entlang der Lymphgefäße verteilende, scharf begrenzte flammende Rötung mit ödematöser Schwellung der Haut und evtl. Juckreiz (Lymphangitis). Neben einer systemischen Reaktion mit Fieber, Allgemeinsymptomen, einem CRP-, BSG- und Leukozytenanstieg, Schüttelfrost und Druckschmerzen an der Hautoberfläche sind lokale schmerzhaftes Lymphadenitiden sowie Lymphangitiden (bei Befall der Extremitäten) typische Merkmale des Erysipels [17, 19-20]. Bei jüngeren Kindern sind Bakteriämien, Fieber, Krampfanfälle, Übelkeit und Erbrechen möglich. Überwiegend betroffen sind bei dieser Infektion das Gesicht und die unteren Extremitäten [18, 20, 28].

Ein Erregernachweis hilft bei der Erregeridentifikation und kann sich als recht schwierig erweisen. Erkennbar ist eine sich entlang der Lymphgefäße verteilende, scharf begrenzte flammende Rötung mit ödematöser Schwellung der Haut und eventuellem Juckreiz (Lymphangitis). Neben einer systemischen Reaktion mit Fieber, Allgemeinsymptomen, einem CRP-, BSG- und Leukozytenanstieg, Schüttelfrost und Druckschmerzen an der Hautoberfläche sind lokale schmerzhaftes Lymphadenitiden sowie Lymphangitiden typische Merkmale des Erysipels. Bei jüngeren Kindern sind Bakteriämien, Fieber, Krampfanfälle, Übelkeit und Erbrechen möglich. Bei dieser Infektion sind Einblutungen in die Haut, eine Blasenbildung sowie ein nekrotisches Geschehen bis hin zur Sepsis möglich, welche aber sehr selten vorkommen [5, 17-20, 28].

Therapie: Ein unbehandeltes Erysipel kann große Probleme bereiten. Neben der umgehenden systemischen Applikation von **Penicillin G** oder einer peroralen Applikation von Penicillin V kann Bettruhe sowie das Ruhigstellen des jeweils betroffenen Areals, zusätzliche lokale Kühlung und eine symptomatische Schmerz- und Fieberbekämpfung die Abheilung unterstützen. Im Fall von Unverträglichkeitsreaktionen kann auf die Anwendung von **Cephalosporinen**, **Clindamycin** oder **Makroliden** wie Erythromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin zurückgegriffen werden [17, 20, 38].

Ein Review von Kilburn Sally et al. [51] untersuchte 25 Studien zur optimalen antibiotischen Behandlung von Erysipelen und Phlegmonen (siehe nächster Absatz). Dabei kam heraus, dass grundsätzlich so gut wie keine markanten Unterschiede im Einsatz von Penicillinen, Makroliden und Cephalosporinen (unterschiedlicher Generation) erkennbar waren. Die guten Ergebnisse der Makrolidantibiotika im Vergleich mussten aufgrund der steigenden Resistenzen gegen Streptokokken wieder revidiert werden. Somit sind die Penicillin-Antibiotika hier die Mittel erster Wahl [51]. Traumata der Haut, welche ja potentielle Eintrittspforten für Erreger darstellen und so Rezidive verursachen können, sollten unbedingt gut saniert werden [10, 19].

Phlegmone: Phlegmone entstehen bei einer akuten, diffus einschmelzenden Infektion der tiefen Dermis und Subkutis (posttraumatisch oder postoperativ) und werden meist durch Staphylokokkus aureus, seltener durch Streptokokken der Gruppe A (Streptokokkus pyogenes) oder durch Gram-negative Bakterien hervorgerufen. Im klinischen Verlauf manifestiert sich ein sich ausbreitendes, unscharf begrenztes und überwärmtes Erythem mit evtl. Ödembildung und Exsudat. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber und Erschöpfung weist das betroffene Areal eine erkennbare, druckdolente Schwellung auf. Dehnt sich die Infektion weiter in die Tiefe aus, kann es zur sehr gefährlichen nekrotisierenden Faszitis kommen. Wird die Vermutung einer nekrotisierenden Faszitis über die MRT-Diagnostik gestützt, ist eine rasche Faszien-spaltung und operative Sanierung indiziert [5, 10, 16, 18].

Therapie: Phlegmone werden hochdosiert parenteral (z.T. mit penicillinasefesten Penicillinen) antibiotisch behandelt. Rechtzeitige chirurgische Interventionen wie Inzisionen oder Drainage sind zu beachten [16, 18].

4.9.2 Follikulitis, Furunkel

Follikulitis: Zu Beginn sind kleine Pusteln (< 5mm) umgeben von kleinen Erythemen zu erkennen. Die Infektion der Haarfollikel wird meist durch Staphylokokkus aureus, in seltenen Fällen auch durch Streptokokkus pyogenes oder Enterobakterien hervorgerufen und breitet sich mit Folge einer kleinen eitrigen Gewebsnekrose entlang eines Follikels unterschiedlich stark aus. Entzündet sich das tiefe perifollikuläre Gewebe, entsteht im weiteren klinischen Verlauf durch den nekrotisierenden Follikel ein **Furunkel**. Neben

mangelnder Hygiene wirken auch feucht-warmes Klima und Mikrotraumen günstig auf die Entstehung dieser Hautinfektion [10, 18, 20].

Therapie: Eine **topische antiseptische Therapie** (Chlorhexidinlösung, Hexachlorophen) bzw. sterile Eröffnung der Pustel ist unter normalen Bedingungen völlig ausreichend. Auch Antibiotikasalben (**Neomycin**) können zum Einsatz kommen. Lediglich tiefe Follikulitiden sind Indizien für einen parenteralen (Staphylokokken-wirksamen) AB-Einsatz. AB sollten bei Allgemeinsymptomen und Fieber, bei großen Abszessen mit Gewebeschädigung, bei Abszessen im Nasenbereich und bei besonderer Infektanfälligkeit angewandt werden. Die Medikamente der Wahl sind **Cephalosporine der ersten Generation in einer Dosierung von 50 mg/kg pro Tag** bei Kindern. Ansonsten können auch **Amoxicillin-Clavulansäure** oder **Flucloxacillin** verwendet werden. Bei schweren rezidivierenden Fällen kann **über einen Zeitraum von drei Monaten Clindamycin** verabreicht werden [10, 16, 20, 38]. In einigen Fällen kann auch der Einsatz von oralen AB erfolgen [18].

Furunkel: Ein Furunkel ist eine schmerzhaft, knotige, durch Staphylokokken-Infektion (*Staphylokokkus aureus*) ausgelöste Entzündung der Haarfollikel und gehört zu den Staphylodermien. Dringen Bakterien tiefer als bei der Follikulitis in den Follikel ein, entzündet sich dieser und es entsteht ein Furunkel. Es sind unterschiedliche Formen vom kleinen Solitärfurunkel bis zum größeren Karbunkel möglich. Die Erkrankung taucht gelegentlich bei Kindern auf, die dann meist auch eine erhöhte Temperatur aufweisen. Sie beginnt im klinischen Verlauf mit einer follikulären Pustel, die sich dann in eine schmerzhaft Infiltration des umliegenden follikulären Gewebes mit zentraler Nekrose und Eiterung entwickelt. Die Erreger sind stets Staphylokokken. Der Erregernachweis und das klinische Bild führen zur typischen Diagnose [10, 19-20, 28].

Therapie: Eine **topische antiseptische** (Chlorhexidinlösung, Hexachlorophen oder Povidon-Jod-Lösung) bzw. **antibiotische** Therapie ist angebracht. Speziell Furunkeln im Gesichtsbereich sowie größere Furunkeln sollten parenteral mit penicillinasefesten Penicillinen (**Flucloxacillin**), Erythromycin, bzw. überhaupt mit AB nach erfolgtem Antibiogramm und mindestens über eine Woche lang therapiert werden. Furunkeln im Gesichtsbereich, vor allem an der Nase, den Augenlidern und der Oberlippe, stellen eine besondere Gefahr dar. Sie können durch die Fortleitung der Entzündung zum Sinus cavernosus zu einer Sinusvenenthrombose, zur Meningitis oder zu einer Sepsis führen. Auch Stichinzisionen

können bei Furunkeln außerhalb des Gesichtsbereichs durchgeführt werden [10, 16, 19-20].

4.9.3 Paronychie

Kinder, die gern an ihren Nägeln bzw. Fingern herumbeißen bzw. saugen, sind häufig betroffen. Kleine Läsionen, wie Verletzungen des Nagelfalzes und mangelnde Hygiene sind ausschlaggebend. Bei Kindern handelt es sich bei den Erregern meist um *Staphylokokkus aureus*, Streptokokken bzw. um Mischinfektionen aus der Mund- und Rachenflora. Klassische Entzündungszeichen, die auf eine Infektion hindeuten, ergeben zusammen mit einer Erregeranalyse die Diagnose [10, 20].

Therapie: Leichte Fälle können mit **Antibiotikasalben** behandelt werden. Schwerere Fälle sollten antibiotisch mit **Cephalosporinen der ersten Generation** oder mit **Cloxacillin** therapiert werden. Läsionen, die in die Tiefe reichen, werden inzidiert, drainiert und anschließend antibiotisch mit Amoxicillin-Clavulansäure oder Clindamycin behandelt. Oberflächliche Läsionen können gut mit warmen Umschlägen behandelt werden [20, 38].

4.9.4 Dermatitis exfoliativa neonatorum – Staphylogenes Lyell-Syndrom

Ist auch als Staphylococcal Scalded Skin Syndrom (SSSS) bekannt. Diese schwere und lebensbedrohende Erkrankung wird durch Exfoliativtoxine (ET-A und ET-B) ausgelöst, führt zu großblasiger Ablösung der Haut und gehört zu den Staphylodermien [10].

Von der generalisierten Form *Morbus Ritter von Rittershain* betroffen sind vorwiegend Säuglinge und Kinder im Kleinkindalter. Eine lokale Staphylokokken-Infektion ist meist der Auslöser dieser Erkrankung. Im klinischen Verlauf führen die genannten exfoliativen Toxine, die von Staphylokokkus-aureus-Stämmen der Phagengruppe II gebildet werden und sich hämatogen ausbreiten, zu einer oberflächlichen Ablösung der Keratinozytenschicht. Es handelt sich um eine intraepidermale, akantholytische Spalt- und Blasenbildung [5, 16, 19, 28].

Auffällig sind Erytheme oder kleinere Exantheme, die sich schnell ausdehnen können. Neben subfebrilen Temperaturen und einem CRP-Anstieg weisen die Patienten auch eine ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit der Haut auf. Nach etwa 24-48 Stunden erfolgt die Ausbildung von intraepidermalen Blasen mit sterilem Inhalt, die wie Verbrennungen

zweiten Grades aussehen. Das Nikolski-Zeichen ist also positiv. Die in weiterer Folge aufplatzenden Blasen hinterlassen nässende Wunden. Anschließend beginnt sich die Haut großflächig, wie bei einem Verbrennungstrauma (siehe Abbildung 13), abzuschälen («scaled skin»). Die Schleimhäute sind im Gegensatz zur differentialdiagnostischen epidermalen Nekrolyse nicht betroffen und bleiben verschont. Mittels PCR kann der Nachweis für die Toxinbildung der Erreger erfolgen. Die Schnellschnittanalyse kann eine intraepidermale, subkorneale Spaltbildung bestätigen und so die Diagnose basierend aufs klinische Bild sichern [10, 16, 18-19, 28].



Abbildung 13: Dermatitis exfoliativa neonatorum - Staphylogenes Lyell-Syndrom

Quelle: [16]

Therapie: Die Behandlung der lokalen Wunden erfolgt ähnlich wie bei Verbrennungen. Um den Toxinnachschub der Erreger einzudämmen und schließlich zu stoppen wird die Erkrankung peroral antibiotisch z.B. mit penicillinasefestem **Flucloxacillin**, oder parenteral antibiotisch mit **penicillinasefesten Penicillinen**, **Makroliden** oder **Cephalosporinen** behandelt. Meist wird zu Beginn Cefazolin intravenös und anschließend Cefadroxil peroral verabreicht. Die Applikation von Clindamycin stellt auch eine wirksame Möglichkeit dar. Eine Anwendung von Kortikosteroiden ist hier nicht indiziert. Die Patienten sollten bereits frühzeitig isoliert werden. Eine intensivmedizinische Behandlung ist bei ausgedehntem Hautbefall aufgrund des Flüssigkeits- und Wärmeverlusts ähnlich wie bei Verbrennungspatienten indiziert. Im Zeitraum von 10-14 Tagen verheilen die Läsionen im Normalfall komplikationslos ohne Narbenbildung [16, 18-19, 28].

4.10 Sonstige bakterielle Infektionen

4.10.1 Bissverletzungen

Im Gegensatz zu Hundebissen bei denen sich in 5-20% der Fälle Infektionen bilden können, entstehen diese nach Katzenbissen mit einer Rate von bis zu 80%. Bisswunden, die von Menschen stammen, weisen ein deutlich höheres Infektionsrisiko auf als jene von Hunden. Es kann bei menschlich verursachten Bisswunden meist auch zu infektionsbedingten Komplikationen tiefer liegender Gewebe kommen. Die jeweiligen Erreger stammen meist aus dem Mund des Angreifers, der Haut des Opfers oder aus der Umwelt beider [38].

Die häufigste Ursache bei beiden, sowohl Hunden als auch Katzen, ist ein Erreger namens *Pasteurella multocida*. Daneben existieren noch eine Reihe anderer Erreger wie *Capnocytophaga canimorsus*, Staphylo- und Streptokokken sowie diverse Anaerobier. Bei Rattenbissen ist auch immer auf den Erreger *Streptobacillus moniliformis* zu denken, der das Rattenbissfieber auslösen kann. Bei Menschenbissen überwiegen Mischinfektionen unterschiedlicher Erreger [10].

Therapie: Nach gründlicher Wundreinigung sollte immer der Tetanus-Impfstatus überprüft werden und bei Bedarf oder im Zweifelsfall eine Auffrischungsimpfung erfolgen. Nach Hundebissen in exponierten Tollwut-Gebieten sollte auch an eine Rabies-post-Expositionsprophylaxe gedacht werden. Bei Bisswunden, die älter als 24 Stunden sind, sollte immer auch ein bakterieller Abstrich abgenommen werden. Eine Behandlung mit AB ist nach Hundebissen, je nach Tiefe und Ausmaß der Wunde, nicht zwingend notwendig, sollte aber nach Katzen- bzw. Menschenbissen mindestens drei- bis fünftägig durchgeführt werden. Eine Erregerbestimmung kann recht hilfreich bei der Auswahl der AB sein. Bei Katzen-, Hunde-, oder Menschenbissen sind Kombinationen von Aminopenicillinen und einem β -Laktamase-Hemmer wie etwa Amoxicillin/Clavulansäure die Mittel erster Wahl. Weiters sind Clindamycin, Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation (+ Metronidazol) oder Cotrimoxazol gut einsetzbar. Größere, chirurgisch zu versorgende Wunden können initial systemisch mit Piperacillin/Tazobactam oder Imipenem behandelt werden [10, 38, 65].

Laut einer Studie von Medeiros Iara Marques et al. [64] gibt es keinen sicheren, evaluierten Nachweis einer prophylaktischen Prävention einer Infektion nach einer Bisswunde. Die Ursache dafür könnte auch sein, dass die in der Studie zur Anwendung gekommenen

AB inadäquat und nicht zielgerichtet waren. Die sorgfältige und vorbeugende lokale Reinigung bzw. Sanierung der Bisswunde sowie eine spätere Nachkontrolle kann durch die Applikation eines Antibiotikums nicht ersetzt werden [64].

Dennoch kann bei sehr schweren Bisswunden, bei Bisswunden von Katzen oder Menschen oder bei Bisswunden, die unter acht Stunden alt sind und ein hohes Infektionspotential bergen, eine AB-Prophylaxe über eine Dauer von drei bis fünf Tagen sehr sinnvoll sein. Gute Möglichkeiten bieten die Kombination **Amoxicillin/Clavulansäure** oder die Kombination von **Tetracyclinen** (**Doxycyclin**, CAVE: Kinder < 8 Jahren!) und **Metronidazol**. Bei Patienten mit Penicillin-Unverträglichkeit und bei Kindern werden bei Bissverletzungen gerne **Makrolide** eingesetzt. Unkomplizierte Bisswunden sollten nach fünf bis zehn Tagen abheilen. Bei offensichtlich infizierten Bisswunden mit evtl. aufgetretenen Allgemeinsymptomen sollten empirisch parenterale AB-Applikationen mit **Cefuroxim**, bzw. bei Menschenbissen mit **Carbapenemen** erfolgen [38].

4.10.2 Tetanus (»Wundstarrkrampf«)

Tetanus wird durch resistente Sporen des anaeroben, Gram-positiven Stäbchenbakteriums *Clostridium tetani* ausgelöst, das in der Natur sehr verbreitet ist. In Industrieländern tritt Tetanus durch die vorbeugende Immunisierung äußerst selten auf. Tetanus-Infektionen entstehen überwiegend exogen durch Traumata. Eine Infektion der Nabelwunde kann v.a. in Entwicklungsländern zum sog. »Tetanus neonatorum« führen. Die ins Gewebe eingedrungenen Erreger vermehren sich und bilden Exotoxine, die auf hämatogenem Weg bzw. über Nervenfasern das ZNS erreichen und so einen erhöhten Tonus und Muskelspasmen hervorrufen. Die Inkubationszeit ist unterschiedlich und hängt vom Erregerumfang und vom Verletzungsausmaß ab. Es werden die generalisierte Form, die lokalisierte Form, die zerebrale Form und die neonatale Form des Tetanus unterschieden. Zu den Komplikationen zählen Aspirationspneumonien, durch Spasmen ausgelöste Frakturen und respiratorische Insuffizienzen. Die Diagnose Tetanus wird auf Basis der Anamnese, einem ausführlichen klinischen Befund sowie einem eventuellen Tetanustoxin-Nachweis gestellt. In etwa einem Drittel der aus der Wunde entnommenen Abstriche kann *Clostridium tetani* nachgewiesen werden [19, 20].

Therapie: Neben einem sorgfältigen Debridement der Wunde ist die intramuskuläre Applikation von Tetanus-Hyperimmunglobulin, bei Kindern etwa 2000-6000 IE, angezeigt,

um Toxine die sich im Umlauf befinden zu neutralisieren. Neben unterstützenden Maßnahmen bei unterschiedlichen Symptomen wird auch eine AB-Therapie mit **Metronidazol** als Mittel der Wahl bei Kindern in einer Dosierung von 30 mg/kg pro Tag aufgeteilt auf **drei Einzeldosen** (oral oder i.v. appliziert) oder auch **Penicillin G** i.v. über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen durchgeführt. Während der Rekonvaleszenz sollte auch eine aktive Immunisierung erfolgen. Bei respiratorischer Insuffizienz muss eine Intubation und anschließende mechanische Beatmung erfolgen. Die Letalität ist trotz optimaler Therapie recht hoch und liegt je nach Inkubationszeit bei etwa 20-50%. Den besten Schutz bietet die Tetanusimpfung [19-20, 38].

4.10.3 Die Katzenkratzkrankheit (KKK)

Der Auslöser der »Katzenkratzkrankheit« ist ein Gram-negatives, intrazellulär lebendes Stäbchenbakterium namens *Bartonella henselae*. Die Infektion kann durch Bisse oder Kratzer, vor allem von jungen Katzen, erfolgen, die selbst allerdings symptomlos sind. Kinder und Jugendliche stehen dabei im Fokus dieser weltweit auftretenden Erkrankung. Im klinischen Verlauf tauchen nach einer ein- bis vierwöchigen Inkubationszeit zunächst typische kleine rote Papeln an der Inokulationsstelle auf, die sich anschließend zu Bläschen und zu Krusten weiterentwickeln. Auch Fieber, Kopfschmerzen und leichte Allgemeinsymptome kommen manchmal vor. Weiters entsteht nach einiger Zeit eine selbstlimitierende regionäre Lymphadenopathie, die meist nach zwei bis vier Monaten wieder verschwindet. Ein Befall anderer Organe ist recht selten. Diagnostisch ist neben der Anamnese, dem klinischen Befund sowie einem Ak-Nachweis (Immunfluoreszenztests) eventuell auch eine histologische Untersuchung der Lymphknoten bzw. ein Erregernachweis mittels PCR (direkter Erregernachweis) bedeutsam [10, 19, 38].

Therapie: Aufgrund des guten Verlaufs der KKK ist meist keine obligate Therapie erforderlich. In speziellen Fällen bei Immunschwäche und bedenklich schweren Verläufen kommen AB wie **Makrolide** (**Azithromycin** in einer Dosierung von 10 mg/kg pro Tag), **Aminoglykoside** oder **Fluorchinolone** (bei Kindern lediglich **Ciprofloxacin**) zum Einsatz [10, 19, 40].

4.10.4 Botulismus

Botulismus wird durch die vom Gram-positiven anaeroben Erreger *Clostridium botulinum* synthetisierten und sezernierten Neurotoxine ausgelöst. Die Übertragung der Erreger erfolgt über kontaminierte Nahrung. Über den enteralen oder auch parenteralen Weg gelangen die Erreger mit ihren Neurotoxinen in den Körper und schließlich zu den neuromuskulären Endplatten bzw. zu Synapsen, wo sie dann die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin irreversibel hemmen. Sämtliche stimulusabhängige und spontane Erregungen ganglionärer Synapsen werden unterbunden. Es werden drei Formen von Botulismus unterschieden: Nahrungsmittelbotulismus, Säuglingsbotulismus und Wundbotulismus. Grundsätzlich liegt bei dieser Erkrankung kein symptomatisches Fieber vor. Neurologische Symptome wie Lähmungen, Schwäche und Hypotonie, Sehstörungen, trockender Mund, Dysphagie, Dysphonie und Dysarthrie sind charakteristische Zeichen dieser Erkrankung. Im Fall eines Nahrungsmittelbotulismus erkranken meist mehrere Personen zur gleichen Zeit. Botulismustoxin kann aus diversen Proben analysiert und ermittelt werden. Diagnostisch kann eine Elektromyografie weiterhelfen. Zu den möglichen Ursachen bei kindlichem Botulismus zählen Staub und Honig. Die Erkrankung ist zwar eine Rarität, sollte aber bei einer notwendigen Identifizierung trotzdem rasch in Erwägung gezogen werden können [17, 20, 38].

In einer Publikation von Sheth Anandi N. et al. [58] ist der Ausbruch vereinzelter Botulismus-Fälle beschrieben, der nachweislich durch kontaminierten, pasteurisierten, lediglich gekühlten Karotten-Juice hervorgerufen wurde. Dieser Karotten-Juice beinhaltete weder Konservierungsmittel, noch Zucker- oder Salzzusätze und sollte lediglich durch Kühlung frischgehalten werden. Somit war auch die einzige Wachstumsbarriere des Erregers *Clostridium botulinum* die Kühlung, die vermutlich unterbrochen wurde [58].

Therapie: Zunächst sei gesagt, dass es hier um keine Infektion, sondern um eine Intoxikation handelt. Neben einer intensiven Überwachung von Kreislauf- und Vitalfunktionen sollte eine rasche Entleerung des Gastrointestinaltrakts und eine rasche Applikation eines passenden **polyvalenten Antitoxins** (Cave: Überempfindlichkeitsreaktionen) erfolgen. Die chirurgische Sanierung oberflächlicher Nekrosen ist bei Wundbotulismus angezeigt [17, 20, 40].

4.11 Sepsis und toxisches Schocksyndrom (TSS)

4.11.1 Sepsis

Als Sepsis wird eine systemische entzündliche Reaktion (SIRS, systemic inflammatory response syndrome), beruhend auf Basis einer Infektion, bezeichnet. Die meisten septischen Infektionen im Kindesalter tauchen in der Neonatalperiode auf. Die häufigsten Erreger einer Sepsis sind Bakterien, die endogener, exogener oder auch nosokomialer Herkunft sein können [20].

In Tabelle 49 sind die Zusammenhänge der möglichen Eintrittswege mit den jeweils beteiligten Erregern dargestellt [19]:

Eintrittspforte	Häufige Erreger
Harnwege, Nieren	Escherichia coli Enterokokken
Atemwege, Lunge	Pneumokokken Haemophilus influenzae Enterobacteriaceae (selten)
Darm, Intestinaltrakt	Escherichia coli Klebsiellen Enterobacter Proteus Pseudomonas Bacteroides
Haut, Weichgewebe, Wunden	Staphylokokkus aureus Streptokokken der Gruppe A Meningokokken
Gefäßkatheter	Staphylokokkus aureus Koagulase-negative Staphylokokken Meningokokken

Tabelle 49: Sepsis - Beziehungen zwischen Eintrittspforte und jeweiligem Erreger

Quelle: [19, 38]

Je nach Alter, Immunfunktion und mikrobieller Umgebung des Kindes sind auch die Bakterien, welche die Sepsis auslösen können, unterschiedlich. Bakterien und deren toxische Bestandteile (div. Endotoxine und Exotoxine) sind im Rahmen einer Sepsis in der Lage einen komplexen Prozess im Organismus in Gang zu setzen, der mit unterschiedlicher Manifestation Organe beeinträchtigen und schließlich zum Tod führen kann. Während dieses Prozesses werden vom Organismus Entzündungsmediatoren (TNF- α , Interferon, IL-1, IL-6) in Umlauf gebracht, die einen septischen Schock bewirken können. In weiterer Folge kommt es zur Distribution des Blutvolumens mit einer Zunahme des

venösen Blutanteils (distributiver Schock). Der Organismus versucht nun diese Fehlverteilung zu kompensieren indem er das HZV erhöht (hyperdynamischer Schock). Etwas später ist die Myokardfunktion so in Mitleidenschaft gezogen, dass das Schlagvolumen wieder abnimmt (hypodynamischer Schock). Hält die Sauerstoffminderversorgung des Gewebes weiter an, besteht die große Gefahr dass der septische Schock in ein Multiorganversagen umschlägt. Im klinischen Verlauf sind Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, evtl. Petechien, Erbrechen, Durchfall, Veränderungen des Bewusstseinszustandes, Hyperventilation und spätere Hypotension typisch [20].

Je nach Fortschritt und Stadium der Sepsis sind Symptomatik und Befunde abhängig vom Kindesalter, dem jeweiligen Erreger sowie dem betroffenen Organsystem (Sepsisherde). Im Fall einer progredienten Sepsis sollten die Diagnose und Therapie ohne zeitliche Verzögerung Hand in Hand laufen. Besonders wichtig sind die Kontrolle des aus dem Ruder gelaufenen Herzzeitvolumens, eine eventuelle gerinnungsfördernde Therapie, die rechtzeitige Beatmung sowie der unmittelbare Beginn einer AB-Therapie. Weitere notwendige Möglichkeiten in der Diagnostik sind neben einer vollständigen Analyse sämtlicher Blutwerte auch die Auswertung diverser Punktate (z.B. Liquor), bakteriologische Untersuchungen (Abstriche), Urinalysen und bildgebende Verfahren. Prognostisch sind die häufigsten Komplikationen der Sepsis Organ- bzw. Multiorganversagen, welche zu den späten Todesfällen führen. Ein irreversibler Blutdruckabfall ist oft die Ursache für frühe Todesfälle bei Sepsis. Patienten die intensivmedizinisch betreut werden, sterben sehr häufig an einem septischen Schock [10, 19].

Therapie: Die ersten therapeutischen Maßnahmen gelten, wie bereits erwähnt, zunächst der Kreislaufstabilisierung und der raschen AB-Therapie. Eine intensivmedizinische Überwachung der Vitalfunktionen sowie eine umgehende Eliminierung der verantwortlichen Infektionsquelle gehören zu den wichtigen Grundmaßnahmen bei einer Sepsis. Die unmittelbare Einleitung einer passenden, breiten und hochdosierten systemischen AB-Therapie erfolgt bei einer Sepsis in der Regel parallel nach Entnahme von entsprechendem Untersuchungsmaterial. Wobei individuelle Informationen über Vorerkrankungen, der Nieren- und Leberfunktion, vorausgegangene AB-Therapien, mögliche Eintrittspforten, Hinweise auf bestimmte Keime aus Klinik oder Laborbefunden bzw. dem möglichen Entstehungsort der Infektion (Ausland) sehr nützlich und wichtig sein können. Zusätzlich sind im Fall einer Sepsis folgende individuelle therapeutische Maßnahmen angezeigt: Volumensubstitution und Katecholaminapplikation, evtl. Sauerstoffgabe und CPAP-Beatmung sowie der Einsatz gerinnungsorientierter Medikamente (Heparin, Antithrombin III, fresh frozen plasma,

Alteplase, etc.). Im Falle eines septischen Herds können auch chirurgische Interventionen notwendig werden [10, 19-20, 38].

Zur Prophylaxe der Sepsis zählen folgende Möglichkeiten [19]:

- **Disposition prophylaxe:** Die Vermeidung von Risikofaktoren z.B. durch Impfungen.
- **Chemoprophylaxe:** Sie kommt bei Kontakt mit potentiellen Erregern zum Einsatz.
- **Expositionsprophylaxe:** Das Beachten von reglementierten Hygienemaßnahmen.

In der folgenden Aufzählung finden sich einige antibiotische Behandlungsmöglichkeiten je nach Ausprägung der Sepsis [10, 19, 38]:

- **Penicillin G**
- **Amoxicillin** in Kombination mit einem **Aminoglykosid** oder mit einem **Cephalosporin der dritten Generation**, wie **Ceftazidim** (ab 3 Monaten) [20]
- **Piperacillin** in Kombination mit **Tazobactam** (β -Laktamase-Hemmer)
- **Cephalosporine der dritten Generation:** **Ceftazidim** oder **Cefepim**, evtl. in Kombination mit **Piperacillin**
- **Meropenem** oder **Imipenem** in Kombination mit einem **Aminoglykosid** (und Glykopeptid) [20]
- Bei vorhandenen Mykoplasmen oder Legionellen: **β -Laktam-Antibiotikum** kombiniert mit einem **Makrolid**
- Bei vorhandenen Gram-positiven Erregern: Evtl. zusätzliche Applikation von **Vancomycin** oder **Linezolid**

In einer Studie von Paul M. et al. [75] wurde untersucht ob die Kombination eines β -Laktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid bei Sepsis Vorteile gegenüber der Monotherapie eines β -Laktam-Antibiotikums besitzt. Dabei kam heraus, dass die Kombination ein hohes nephrotoxisches Risiko birgt und im Fall einer Sepsis nicht zur Anwendung kommen sollte [75].

4.11.2 Toxisches Schocksyndrom (TSS)

Das TSS wird ursächlich meist über eine Infektion durch Stämme von Staphylokokkus aureus, welche das Toxin TSST-1 bzw. das Enterotoxin B oder C hervorbringen, oder aber auch durch Streptokokken (pyrogene, erythrogene Toxine A und C von Streptokokkus

pyogenes) ausgelöst. Dabei sind häufig bakterielle Sekundärinfektionen und Wundinfektionen nach Traumen oder Operationen beteiligt. Nicht zu vergessen ist dabei auch das menstruationsbedingte TSS (die sog. »Tamponkrankheit«), welche durch Infektionen beim Verwenden von Tampons verursacht wird. Die beim TSS in Umlauf gebrachten Toxine wirken dabei als Superantigene, welche das lymphozytäre Immunsystem, das Gerinnungs- und Komplementsystem und weitere Mediatorenkaskaden aktivieren. Das TSS kommt meist bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen vor und ist im jüngeren Kindesalter sehr selten vorzufinden. Zur besseren Beurteilung und Diagnose des Staphylokokken-TSS wurden vom CDC Kriterien zusammengefasst. Zu den Hauptkriterien zählen Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), großflächige Erythrodermie (Hautablösung an Handinnenflächen und Fußsohlen nach ein bis zwei Wochen), Hypotension (mit orthostatischer Dysregulation, Tachykardie, Zyanose, Ödembildung und Schock) und Kreislaufdekompensation. Genannte Nebenkriterien sind Kopfschmerzen, Somnolenz, Myalgien, Ulzera und Hyperämie der Schleimhäute, Bauchschmerzen bzw. Erbrechen und Diarrhö, Tachypnoe, ein Anstieg von Transaminasen und Bilirubin sowie eine Nierenfunktionsstörung mit Kreatinin-Anstieg und Oligurie. Die angelegten Blutkulturen beim Staphylokokken-TSS sind zumeist steril. Mit Abstrichen können diverse Erreger ermittelt werden. Liegen im klinischen Verlauf nun die Hauptkriterien und mindestens drei Nebenkriterien des CDC vor, kann mit entsprechenden Laborergebnissen die Diagnose TSS gestellt werden. Prognostisch ist beim Staphylokokken-TSS (im Gegensatz zum Streptokokken-TSS) ein Schock bzw. ein Organ- oder Multiorganversagen mit resultierenden Folgen voraussehbar und behandelbar. Beim Streptokokken-TSS sind Schock sowie Multiorganversagen nicht prognostizierbar und schwer behandelbar bis hin zum seltenen letalen Ausgang [5, 10, 19-20, 74].

Therapie: Neben einer prophylaktischen, organspezifischen Schockbehandlung ist bei dem Staphylokokken-induzierten TSS eine intravenöse antibiotische Therapie erforderlich. Die Behandlung beim TSS erfolgt meist mit Lincosamid **Clindamycin** (Mittel der Wahl), in Kombination eines **Isoxazolyl-Penicillins** (z.B. Flucloxacillin) mit einem **Aminoglykosid** (z.B. Gentamicin), mit β -Laktamen wie **Amoxicillin** oder eben **Flucloxacillin** (jew. 100 mg/kg KG pro Tag i. v.), oder in der Kombination vom Lincosamid **Clindamycin** (25-40 mg/kg KG pro Tag i. v.) mit einem **Cephalosporin der 2. Generation** [16, 19-20].

5 Ergebnisse aktueller Studien und Reviews

In diesem Kapitel werden ausgewählte evaluierte Studien und deren Ergebnisse präsentiert, die unterschiedliche Tatsachen (Verbesserungsmöglichkeiten, Vor- und Nachteile) in der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionen aufzeigen und wissenschaftlich belegen. Es wurde darauf geachtet lediglich Publikationen, Studien und Reviews zu inkludieren, die eine wissenschaftliche Basis bieten und die Thematik dieser Arbeit so gut wie möglich unterstützen.

5.1 Systematischer Review (Coker T. R., et al.)

Anhand eines Reviews von Coker T. R. et al. [66] über die Diagnose und der anschließenden Behandlung der akuten Otitis media wurde versucht die dabei bestehende Problematik zu verdeutlichen und zu analysieren. In diesem Review konnten verschiedene vorangegangene Studien über unterschiedliche Optionen zur Festlegung von Diagnosen, bis hin zum Einsatz und den jeweiligen Auswirkungen der AB-Applikation bei der akuten Otitis media untersucht werden. Das Ergebnis war, dass zunächst schon bei der Diagnose der Erkrankung in Hinblick auf eine gesicherte Diagnosefindung ohne auf wichtige Details zu achten, der umgehende und oft zu vorschnelle Einsatz von diversen AB gerechtfertigt wurde. Weiters waren bei den Untersuchungen keine Ergebnisse zu Langzeiteffekten bei antimikrobiellen Resistenzen auffindbar. Ein AB-Einsatz war bei manchen Patienten nur minimal effektiver als bei komplettem Verzicht und hatte in 4-10% sogar negative Auswirkungen bei Kindern. Alleinig die Anwendung von AB bei Kindern unter zwei Jahren wird in dieser Studie als empfehlenswert dargestellt [66].

Fazit: Die Studie macht deutlich wie problematisch ein sinnvolles Vergleichen von Daten sein kann, wenn es keine geregelten Vorgaben gibt, mache Richtlinien unterschiedlich festgelegt sind bzw. keine eindeutig vergleichbaren Kriterien in der Diagnostik und der anschließenden Therapie existieren. An eine praktische Vorgaben-orientierte Entscheidungshilfe für oder gegen den AB-Gebrauch bei unterschiedlichen bakteriellen Erkrankungen ist eher nicht zu denken. Therapieentscheidungen werden somit oft empirisch nach klinischer Erfahrung getroffen, ohne dass nach neueren »handfesteren« Kriterien entschieden werden kann.

Bleibt nur noch die Frage, in wie weit Kriterien bei der Durchführung von Studien definierbar sind bzw. wie weit sie überhaupt überprüfbar sind. Die Einführung von klaren

Vorgaben würde letztendlich auch das gezieltere Einsatzspektrum von AB bei bakteriellen Infektionen klarer nachvollziehbar machen.

5.2 Retrospektive Kohortenstudie (Kronman Matthew P., et al.)

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie von Kronman Matthew P. et al. [71] wurde die Assoziation von der Verabreichung antianaerober AB (Penicillin, Kombinationen aus Penicillinen und β -Laktamase-Hemmern, Tetracyclinen, Clindamycin, Metronidazol, Cefoxitin, Carbapenemen und oralem Vancomycin) im ersten Lebensjahr und einer eventuellen späteren Entstehung bzw. Entwicklung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen untersucht. Dabei wurden die Daten von 1.072.426 Patienten aus 464 ambulanten Praxen ausgewertet. Kinder, die bereits vorm ersten Besuch in den Praxen an einer chronisch-entzündlichen Erkrankung erkrankten, wurden ausgeschlossen. Von allen 1.072.426 Patienten erkrankten 748 Patienten (0,07%) an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, woraus sich eine Gesamtinzidenz von 1,2/10.000 Personenjahre ergab. Die mittlere Latenzzeit zwischen dem Erstbesuch in der Praxis mit Vermutung einer CED und der ersten Diagnose einer CED beträgt 3,9 Monate. Die AB wurden im Schnitt etwa über eine Woche lang von den Patienten eingenommen. Patienten beider Gruppen, also jene die AB erhielten, sowie auch jene die keine erhielten, entwickelten wie erwähnt zu 0,07% eine CED, wobei sich die Inzidenzen beider Gruppen unterschieden. Bei der Gruppe, die AB einnahm beträgt die Inzidenz 1,52/10.000 Personenjahre und bei der anderen Gruppe, die keine AB einnahm, ergaben sich 0,83/10.000 Personenjahre. Dieser Unterschied ergab eine absolute Risikoerhöhung von 0,69/10.000 Personenjahre, was eine relative Risikoerhöhung von 84% bedeutet. Es konnte in einer mehrdimensionalen Untersuchung nachgewiesen werden, dass die Exposition im ersten Lebensjahr zu einem 5,51-fach erhöhtem Risiko führt, später an einer CED zu erkranken, als im Vergleich zu Patienten, die in dieser Zeit kein AB erhielt. Je älter die Patienten bei der Exposition waren, desto geringer wurde das Risiko (mit 5 Jahren: 2,62-faches Risiko, mit 15 Jahren: ein 1,57-faches Risiko) später an einer CED zu erkranken. Weiters wurde auch festgestellt, dass auch die Behandlungsdauer und die Häufigkeit der AB-Expositionen im ersten Lebensjahr zu einer höheren CED führen. Auch bei den eingesetzten AB gab es Unterschiede. Ein Einsatz von Penicillinen, Breitband-Penicillinen, Cephalosporinen, Metronidazol oder

Fluorochinolonen war in der Studie im Gegensatz zu Makroliden, Tetracyclinen und Sulfonamiden mit der Entstehung von CED assoziiert [71].

Die Ergebnisse dieser Studie machen deutlich, dass die sorgfältige Anwendung und Reduzierung von AB im frühen Kindesalter die wachsende Zahl der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen reduziert und eingedämmt werden könnte.

Fazit: Diese bemerkenswerte Studie zeigt das potentielle Risiko der Antibiotikabehandlung im Säuglings-, Kleinkind- und Kindesalter in Zusammenhang mit dem späteren Auftreten einer CED auf. Es wird deutlich, wie wichtig ein verantwortungsvoller Umgang mit AB (vor allem bei positiver Familienanamnese) im Kindes- und Jugendalter im Zusammenhang mit einer CED ist. Dennoch bleiben einige Fragen unbeantwortet, die in dieser Studie keinen Platz hatten. Nennenswert wären hier beispielsweise: Welche Rolle etwa protektiv- oder auch pathogen-wirkende Organismen auf die Entwicklung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben oder welchen genauen Einfluss unser Immunsystem auf Veränderungen bzw. Schädigungen der Darmflora in diesem frühen Lebensalter hat.

5.3 Randomisierte Studie (Le Saux Nicole, et al.)

In dieser groß angelegten randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten Studie von Le Saux Nicole et al. [42] wurde die Behandlung der akuten Otitis media bei Kleinkindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren untersucht. Analysiert wurde die kontroverse Frage, ob eine abwartende »watch and wait« Behandlung mit symptomatischer Therapie im klinischen Verlauf von 14 Tagen mit einer umgehenden Antibiotikabehandlung vergleichbar ist und ob Ähnlichkeiten bei den Resultaten zu erkennen sind. Die Befürworter der »watch and wait« Behandlung argumentierten, dass Viren für die meisten Infektionsepisoden der Otitis media verantwortlich wären. Es wurde versucht herauszufinden, ob der Unterschied beim Einsatz eines Antibiotikums bzw. eines Placebos einen zuvor festgelegten Schwellenwert so weit übersteigt, dass eine sofortige AB-Applikation gerechtfertigt wäre. Bisherige Studien waren laut dieser publizierten Studie zu unterschiedlich um konkrete Aussagen für oder gegen eine Behandlung mit AB zu treffen. Die Gruppe jener Kinder, die in der Studie mit AB behandelt wurde, bekam 60 mg/kg KG dosiertes Amoxicillin über 10 Tage lang. Die Kontrollgruppe erhielt 10 Tage lang ein

Placebopräparat. Zur symptomatischen Therapie wurde bei Bedarf das NSAR Ibuprofen verabreicht. Die klinischen Verbesserungen oder Verschlechterungen wurden dokumentiert, wobei während des klinischen Verlaufes nicht die abklingenden Symptome als Parameter zur klinischen Besserung herangezogen wurden, sondern das Ausbleiben einer zusätzlichen Antibiotika-Applikation. Am Beginn der Studie wurde außerdem noch festgehalten, dass eine klinische Relevanz bezogen auf die vorteilige Wirkung des Antibiotikums nur dann besteht, wenn sich aus beiden Gruppen eine Differenz von mindestens 10% ergibt. In Summe wurden 531 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 3 Jahren in die Studie aufgenommen. Von allen in die Studie eingeschlossenen und randomisierten Kindern wiesen nach 14 Tagen 90% der Kinder aus der Antibiotikum-Gruppe gegenüber 80% der Kinder aus der Placebo-Gruppe eine klinische Besserung auf. Die Symptome flauten also auch ohne den Einsatz des Antibiotikums nach einigen Tagen ab und der Unterschied Antibiotikum vs. Placebo in Bezug auf eine Besserung im klinischen Verlauf wurde nahezu irrelevant. Bei beiden Gruppen konnten jeweils nach einem und nach drei Monaten keine Unterschiede in Hinblick auf Nebenwirkungen oder Rezidive festgestellt werden. Das Ergebnis dieser Studie war, dass mit der Anwendung eines Antibiotikums bei der akuten Otitis media bei Kindern abgewartet und die Erkrankung zunächst symptomatisch behandelt werden kann [42].

Fazit: Diese Studie wurde sicher sorgfältig durchgeführt und genau analysiert, dennoch beinhaltet sie einige fragwürdige Aspekte. Fraglich bei der Studie bleibt, wie sinnvoll die Verschreibung zusätzlicher AB bei anhaltenden Symptomen per se als Kriterium für die klinische Verbesserung eigentlich überhaupt ist. Zumal die verzögerte Verschreibung der AB auch von Faktoren wie dem Zustand des Kindes, der Bereitschaft des Arztes ein AB zu verschreiben und vor allem von Ängsten der Eltern abhängig ist.

Vor der Studie wurde willkürlich festgelegt, dass sich im Vergleich AB vs. Placebo ein Unterschied von 10% einstellen muss, um aussagen zu können, dass ein klarer klinisch relevanter Vorteil herrscht. Zum Nachteil der Studie wurde meiner Meinung nach nicht genügend dokumentiert bzw. begründet warum ein Unterschied, der mit genau 10% beziffert ist, eine Relevanz besitzt und für den klinischen Vergleich bezeichnend sein sollte.

Weiters wurden bei allen in die Studie einbezogenen Kindern in keiner der beiden Gruppen Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen oder Rezidiven festgestellt. Was die

berechtigte Frage aufwirft, wie weit Kriterien zur Dokumentation oder Untersuchung von Nebenwirkungen oder Rezidiven aufgestellt wurden.

5.4 Beobachtungsstudie (Van den Bruel Ann, et al.)

In dieser Beobachtungsstudie von Van den Bruel Ann et al. [70] wurde das instinktive, intuitive Gefühl von Ärzten bei ernsthaften Infektionen näher beleuchtet. Die Bedeutung des Bauchgefühls bei schweren Infektionen im Kindesalter in ambulanten Praxen sollte dabei so gut als möglich beobachtet werden. Kinder und Jugendliche im Alter bis 16 Jahren mit einer beginnenden oder bestehenden akuten Erkrankung wurden dabei erfasst. Dabei wurden alle generellen klinischen Informationen sowie die intuitive Einschätzung einer möglichen bedrohlichen Erkrankung aufgezeichnet und festgehalten. Die intuitive Einschätzung des Arztes wurde dabei so definiert, dass er das subjektive Gefühl hat, dass mit dem Patienten etwas nicht in Ordnung ist, er aber nicht sagen kann warum diese Empfindung besteht. Weiters wurden eine Reihe von schwerwiegenden Infektionen definiert, die dann zum KH-Aufenthalt führten. Das Ergebnis war, dass 21 von 3890 beobachteten Kindern aufgrund einer schweren Infektion ins KH überwiesen wurden. Aus besagter Intuition wurden sechs von 3369 Kindern, die laut klinischer Untersuchung keine schwere Infektion hatten, ins KH überwiesen. Weitere 44 Kinder wurden »intuitiv« ohne den Einfluss klinischer Gegebenheiten ins KH überwiesen, wo dann aber im Verlauf keine schweren Erkrankungen festgestellt werden konnten. Einige klinischen Symptome konnten laut Beobachtung mit genanntem intuitivem Bauchgefühl in Verbindung gebracht werden. Ein nicht zu unterschätzender Parameter einer intuitiven Entscheidungsgrundlage sind die Angst und Aussagen der Eltern erkrankter Kinder. Die statistische Auswertung verdeutlicht, dass die Intuition des Arztes immer auch in enger Verbindung zu klinischen Gegebenheiten steht. Die Wahrscheinlichkeit intuitiver Entscheidungen nehmen mit steigender Erfahrung eines Arztes ab. Weiters wurde beschrieben, dass intuitives Gefühl im speziellen dann initiiert wird, wenn die Symptomatik einer Erkrankung mit keinem vergleichbaren, bekannten Muster einer Erkrankung übereinstimmt [70].

Fazit: Die Intuition wird in der Beurteilung und weiteren Vorgehensweise immer eine entsprechende Rolle spielen. Je größer die Erfahrung eines Arztes ist, desto mehr Faktoren können in die klinische Beurteilung einfließen und sich in weiterer Folge auch auf intuitive Entscheidungen auswirken. Die Autoren der Studie empfehlen bei einem

schlechten intuitiven Gefühl, Patienten wiederholt zu untersuchen, Kollegen zu konsultieren und vor allem die Eltern des Kindes richtig zu informieren und zu instruieren.

5.5 Randomisierte, kontrollierte Studie (Montini Giovanni, et al.)

In dieser randomisiert-kontrollierten Studie von Montini G. et al. [73] wurde die Wirksamkeit einer begonnenen peroralen AB-Therapie bei akuter Pyelonephritis im Vergleich zu einer parenteral-einsetzenden AB-Therapie untersucht. Da die recht häufige Therapie bei Kindern üblicherweise zunächst parenteral erfolgt und erst nach Tagen auf peroral umgestellt wird, sollte diese in 28 pädiatrischen Einheiten durchgeführte Studie Klarheit darüber schaffen, ob perorale ambulant durchgeführte Applikationen die selbe Effektivität besitzen und somit Krankenhausaufenthalte bei dieser Erkrankung vermieden werden könnten. Es wurden 502 Kinder im Alter zwischen einem Monat und sieben Jahren mit akuter Pyelonephritis ohne bestehender Nierenerkrankung, drohender Sepsis, Dehydratation oder ähnlichen gefährlichen Gegebenheiten in die Studie eingebunden und untersucht. Es wurde über einen Zeitraum von zehn Tagen entweder das peroral-applizierte Antibiotikum Co-Amoxiclav (Kombinationspräparat Amoxicillin und Clavulansäure in einer Dosierung von 50 mg/kg pro Tag) verabreicht, oder eine dreitägige parenterale Applikation von Ceftriaxon (in einer Dosierung von 50 mg/kg pro Tag) gefolgt von einer siebentägigen peroralen Co-Amoxiclav-Applikation angewandt. Das primäre Ergebnis war dabei die szintigraphisch erfasste renale Vernarbung nach einem Jahr. Die initiale perorale AB-Therapie sollte als gleichwertig zur parenteralen Therapie betrachtet werden, wenn sich dabei der Anteil der Kinder mit renaler Vernarbung um weniger als 10% unterscheidet. Die Resistenzrate für Co-Amoxiclav betrug 6% und die für Ceftriaxon unter 1%. In jener Gruppe, welche die initiale perorale Therapie erhielt, wurden bei 13,7% renale Vernarbungen gefunden. In der Gruppe, die initial parenteral therapiert wurde, konnten bei 17,7% renale Vernarbungen gefunden werden. Mit einem Unterschied von lediglich 4% aus der Intention-to-treat Analyse konnte nun festgelegt werden, dass die initiale perorale AB-Therapie durchaus eine Alternative zur parenteralen Therapie zu sein scheint [73].

Fazit: Innerhalb der Studie wurden die Rahmenbedingungen sehr sorgfältig ausgewählt und durchdacht umgesetzt. Es wurde löblicherweise zwar im Vorfeld festgelegt, wie hoch der Unterschied beider Applikationsformen bezogen auf die renalen Vernarbungen maximal (10%) sein darf, um eine perorale AB-Therapie als Alternative auszuschließen.

Dennoch gab es aus kritischer Sicht auf die Studie für diese definierte Obergrenze keinen konkreten Anhaltspunkt. Was mit dieser Studie nicht zu klären war, war die Möglichkeit und deren eventuelle Folgen, bei peroraler Therapie gänzlich auf einen Krankenhausaufenthalt zu verzichten. Alle in die Studie eingebundenen Kinder befanden sich zur Sicherheit im Krankenhaus, wo auch die Compliance bei der peroralen Therapie um einiges höher ist als im ambulanten Bereich. Treten Komplikationen auf, kann im Krankenhaus, im Gegensatz zum ambulanten Bereich, umgehend darauf reagiert (AB-Wechsel, etc.) werden. Somit ist die Option der initialen peroralen Therapie zwar eine recht gute Alternative zur parenteralen Therapie, die im ambulanten Bereich aber dennoch Risiken birgt und möglicherweise zu schlechteren therapeutischen Ergebnissen führt.

5.6 Fall-Kontroll Studie (Virta Lauri, et al.)

In dieser finnischen Fall-Kontroll Studie von Virta L. et al. [78] wurden die Zusammenhänge zwischen einer häufigen AB-Behandlung und den zunehmend auftretenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Mb. Crohn und Colitis Ulcerosa bei Kindern untersucht. Bei 595 Kindern, die im Zeitraum von 1994 bis 2008 auf die Welt kamen, konnte bis 2010, also bis zu deren 16. Lebensjahr, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert werden. Von diesen 595 Kindern wurde bei 233 davon Mb. Crohn festgestellt und bei 362 Kindern eine Colitis Ulcerosa diagnostiziert. Der AB-Verbrauch erkrankter Kinder wurde mit dem AB-Verbrauch von 2380 gesunden, gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen Kindern und deren Wohnsitz verglichen. Das Risiko einer kindlichen Mb. Crohn Erkrankung stieg mit der Zahl verschriebener AB. Das Resultat der Studie war, dass Kinder die an Mb. Crohn erkrankten, insgesamt mehr AB erhielten als gesunde Kinder ohne einer CED. Auch kurze Zeit vor der Diagnosestellung erhielten einige Kinder, vermutlich aufgrund anhaltender Darmbeschwerden, noch vermehrt AB. Besonders bezeichnend war die Assoziation zwischen dem AB-Verbrauch und dem Auftreten von Mb. Crohn bei männlichen Patienten und bei Kindern, die die Diagnose vor dem elften Lebensjahr erhielten. Kinder, bei denen über die gesamte Lebensdauer mehr als sieben AB verschrieben wurden, war das Risiko zu erkranken doppelt so hoch als bei Kindern, denen bisher maximal sechs oder weniger AB verschrieben wurden. Eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Wirkung wurde nicht festgestellt. Bei Kindern die an einer Colitis ulcerosa erkrankten, konnte kein Unterschied beim AB-Verbrauch im Vergleich zu gesunden

Kindern ohne CED gefunden werden. Von allen verschriebenen AB deuteten dabei die Cephalosporine auf die stärkste Assoziation zu Mb. Crohn hin.

Fazit: Laut dieser aktuellen Fall-Kontroll Studie aus Finnland fördert die häufige Anwendung von AB, im Besonderen Cephalosporine, im Kindesalter die Entstehung der CED Mb. Crohn. Ob die AB, allen voran die Cephalosporine, wirklich die alleinigen prädisponierenden Faktoren für eine CED sind, ist aktuell noch nicht geklärt und auch recht unwahrscheinlich.

6 Diskussion

Die Anwendung von AB im Kindes- und Jugendalter ist trotz steigender Resistenzraten besser als ihr Ruf. Bakterielle Infektionen in jungen Jahren können weiterhin ernst zu nehmende Erkrankungen darstellen und sollten mit dementsprechendem Respekt behandelt werden. Ein gezielter und in angemessener Dosierung durchgeführter AB-Einsatz kann nur nach einer sorgfältigen Anamnese und adäquaten klinischen Untersuchung bei entsprechender Indikation vielversprechend und effektiv sein. Die enorme Bedeutung von Erfahrungswerten sowie notwendiger, wichtiger Untersuchungen wird sehr häufig unterschätzt. Die exakte klinische Untersuchung und das eventuelle Beiziehen passender diagnostischer Hilfsmittel sind die Grundlagen zur Wahl einer antimikrobiellen Behandlung. Eine antibiotische Therapie findet oft ohne den kleinsten Nachweis eines Erregers statt, was sich meistens nachteilig auswirkt. Ohne die Kenntnis eines beteiligten Erregers wird überwiegend jene Therapie angesetzt, die den Großteil der Erreger erfasst und eliminiert.

Mit viel Erfahrung und guten klinischen Kenntnissen über die möglichen Erreger eines infizierten Bereiches kann ein AB zum Einsatz kommen, bevor mikrobiologische Befunde vorliegen [47]. Eine große Herausforderung für den Arzt und Patienten ist die Individualität bakterieller Infektionen. Die mangelnde Berechenbarkeit und das Nichtvorhandensein markanter prädiktiver Kriterien sind bei manchen bakteriellen Infektionen schuld am mangelnden Therapieansatz und eventuellem Ausbleiben eines Therapieerfolges.

Die prädisponierenden Faktoren der AB-Resistenzbildung haben sich nicht wesentlich verändert. Abgesehen eines noch immer betriebenen »AB-Abusus« existiert die Problematik der Resistenzbildung v.a. in der Pharmakodynamik von diversen Wirkstoffen sowie in der Compliance der Patienten. Beispielsweise sind Makrolidantibiotika zwar in der Lage die Zellen in hohen Konzentrationen zu erreichen, liegen dann allerdings auf extrazellulärer Ebene eventuell in zu geringer Konzentration vor, was dann einer Resistenzbildung zugute kommen kann [39].

Aus den erfassten therapeutischen Möglichkeiten der jeweiligen Erkrankungen konnten im Vergleich mit aktuellen Guidelines, Leitlinien sowie unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten aus Lehrbüchern, verschiedene Aspekte herausgearbeitet und gekennzeichnet werden. Dabei war auffällig, dass für die initiale Therapie nahezu überall ähnliche Behandlungsmuster auffindbar waren, jedoch die passende Therapie und Auswahl eines AB

bei fehlender Wirkung, bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten, ungemein schwieriger werden kann.

Bei einer akuten bakteriellen Infektion ist einem initialen Therapiebeginn, auch wenn die Diagnostik der Infektion noch nicht beendet ist, nichts zu entgegnen. Findet keine adäquate Diagnostik statt, ist es im klinischen Verlauf unmöglich auf eine gezieltere Erregerspezifische Therapie zu setzen, weil ja weder mögliche Erreger noch dessen AB-Resistenzen bekannt sind.

Die Patienten sind teilweise selbst mitverantwortlich an der Bildung von Resistenzen, indem das empfohlene Antibiotikum mit der empfohlenen Therapiedauer entweder zu kurz oder auch zu lange bzw. in einer zu geringen Dosierung angewandt wird und dann meist auch die Wirkung verfehlt.

Oft entstehen Fehler bei der Auswahl von Wirkstoffen, Dosierungen und Dosisintervallen. Die Beachtung relevanter, neu herausgearbeiteter Modifikationen sowie Besonderheiten in der Handhabung und Anwendung von AB können dazu beitragen, Behandlungsergebnisse deutlich zu verbessern.

Damit der Selektionsdruck, der die Entwicklung von Resistenzen fördert, von den eingesetzten AB auf die physiologische Bakterienflora eingeschränkt wird, sollten folgende relevante Prinzipien eingehalten werden [47, 69]:

- Das Wirkungsspektrum sollte bei indizierter AB-Therapie so schmal wie möglich und so breit wie nötig, bezogen auf die jeweiligen Erreger sein.
- Die Dauer der Therapie sollte so kurz wie möglich und so lange wie nötig sein.
- Auch Dosierungen sollten ausreichend hoch und immer mit entsprechender Sorgfalt ausgewählt werden.

Bei bestimmten Infektionen ist auch die Möglichkeit eines verzögerten Therapiebeginns nach Reevaluierung der Erkrankung in Betracht zu ziehen.

Die in aktuellen Studien präsentierte Assoziation der Antibiotikagabe im Kindes- und Jugendalter mit der daraus resultierenden möglichen Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist sehr interessant und wird sicher auch zukünftig weiter im Blickpunkt stehen.

Interessante Studien zeigen immer wieder, dass erhebliche Unterschiede bei der Infektionsbehandlung in einzelnen Lebensabschnitten, vom Säuglings- bis zum Jugendalter bestehen.

Bei der Durchsicht von Studien ist es besonders wichtig, sorgfältig und genau nachzulesen, welche AB bei der zu analysierenden Problemstellung zum Einsatz kommen. Oft ergibt dann eine Studie ganz erstaunliche Ergebnisse [64], weil inadäquate und wenig zielgerichtete AB zum Einsatz kommen.

6.1 Conclusio

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich bei bakteriellen Infektionen bzw. bei bakteriell bedingten Komplikationen anderer Erkrankungen erfolgen sollte, was aus behandelnder Sicht eine Gratwanderung sein kann [41]. Nicht zu vergessen ist, dass Antibiotika bei viralen Infektionen kontraindiziert und völlig wirkungslos sind.

Fieberhafte Infektionen, grippale Infekte und Husten sind zu einem hohen prozentuellen Anteil viral-bedingt und machen eine AB-Applikation völlig nutzlos. Eine entsprechende Aufklärung über die Wirkungslosigkeit und Risiken eines kontraindizierten AB-Einsatzes sollte verständlich kommuniziert werden.

Einige neue AB sind für Kinder aufgrund fehlender Studien gar nicht, oder nur ab einem bestimmten Alter zugelassen und werden teilweise auch oft unbewusst außerhalb festgelegter Zulassungsbedingungen verschrieben, was das Risiko von Neben- und Wechselwirkungen erhöht und somit auch zum Problem für den behandelnden Arzt werden kann [65]. Bei Kindern sollte keine AB-Applikation auf Basis elterlicher Meinungen oder Empfehlungen erfolgen [69].

Eine große Bedeutung haben sorgfältig klinisch durchgeführte Untersuchungen mit entsprechender Anwendung diagnostischer Möglichkeiten v.a. für den individuellen Verlauf, das Outcome für den Patienten sowie die Wahl passender Medikamente. Durch den zielgerichteten Einsatz von AB kann somit die Gefahr möglicher Resistenzbildungen minimiert werden.

Nützliche Informationen konnten v.a. die Ergebnisse der analysierten und auch der im Kapitel 5 vorgestellten evaluierten Studien und Reviews liefern. Diese verdeutlichen,

warum es oft recht schwierig ist, aktuelle Therapiemöglichkeiten bei bakteriellen Infektionen im Kindes- und Jugendalter zu vereinheitlichen und Medikamente bewusst gezielter einzusetzen.

Die Studien und Reviews zeigen auf unterschiedlichen Ebenen konkrete Vor- und Nachteile im Einsatz, der Verwendung und bei der Auswahl von antibiotischen Hilfsmitteln.

Um auch in Zukunft einen sicheren und effektiven Umgang in der Therapie bakterieller Infektionen zu gewährleisten, sind neueste Erkenntnisse über Erreger und deren Risikofaktoren, der Entstehung von Resistenzen und den sich ändernden epidemiologischen Verhältnissen von großer Bedeutung [41].

Ein wesentlicher Punkt ist, dass häufige AB-Verordnungen reduziert werden sollten.

Fortbildungen, die über die Möglichkeiten der infektiologischen Diagnostik u. Therapie informieren, könnten einen wertvollen Beitrag leisten, um den exorbitanten AB-Verbrauch in Schach zu halten und einzudämmen.

Abschließend kann gesagt werden, dass in der Antibiotikatherapie neben umfassenden Kenntnissen über diverse Infektionen auch die klinische Erfahrung des Arztes in der Entscheidung über die jeweilige Behandlungsstrategie von besonderer Relevanz sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Horn Florian, Armbruster M., Berghold S., et al. (2009): Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York, S. 312-317

- [2] Knippers Rolf (2006): Molekulare Genetik. 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 3-7

- [3] Behrends Jan C., Bischofberger J., Deutzmann R., et al. (2009): Duale Reihe Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 196, S. 204, S. 244

- [4] Klink R., Pape H.-C., Kurtz A., Silbernagl S. (2010): Physiologie. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 234-239

- [5] Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U., et al. (2012): Pathologie. 5. Auflage, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München, S. 292, S. 369-374, S. 483, S. 497-498, S. 558-559, S. 608, S. 697-701, S. 711-712, S. 722, S. 738, S. 743, S. 835, S. 838-839, S. 857-858, S. 943-949, S. 954

- [6] Silbernagl S., Lang F. (2009): Taschenatlas Pathophysiologie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 46-48, S. 52, S. 54, S. 270, S. 292

- [7] Lenarz T., Boenninghaus H.-G. (2012): HNO. 14. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 72-74, S. 86-93, S. 189, S. 248-250, S. 295

- [8] Freisinger, Schuster, Liedtke-Maier (2004): 80 Fälle Pädiatrie. 2. Aktualisierte und erweiterte Auflage, Urban & Fischer Verlag, München/Jena, S. 1-2, S. 28-32, S. 76-77, S. 99-101, S. 126-128, S. 131-135, S. 143-145, S. 198-200, S. 201-202

- [9] Hof H., Dörries R. (2009): Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 8-11, S. 16-24, S. 34, S. 276-310, S. 321, S. 432, S. 609-610, S. 596-597

- [10] Suerbaum S., Hahn H., Burchard G.-D., et al. (2012): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 11, S. 15, S. 26, S. 30-32, S. 157-158, S. 160-163, S. 119-120, S. 130, S. 135, S. 144, S. 151, S. 173-180, S. 224-239, S. 241-251, S. 275-279, S. 281-285, S. 292-295, S. 298-301, S. 313-318, S. 372-376, S. 392-395, S. 696-701, S. 706-717, S. 723-731, S. 733-736, S. 738-739, S. 783-795, S. 810-814, S. 801-806, S. 815-817, S. 820, S. 842-846, S. 858-870, S. 881-882

- [11] Darai G., Handermann M., Sonntag H.-G., et al. (2012): Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 116-119, S. 268-270, S. 596-600, S. 831-833, S. 905-910

- [12] Schmitt K. (2002): Meningitis - ein pädiatrischer Notfall. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor - Infektionen im Kindesalter, 18. Jahrgang, Heft 6/2002, Hasel Verlag Wien

- [13] Düllingen Monika, Kirov Alexander, Unverricht Hartmut (2013): Hygiene und medizinische Mikrobiologie. 6. Auflage, by Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 8-61

- [14] Guggenbichler J. P. (2004): Dosierung von Antibiotika im Kindesalter - Schnittstelle zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor, Heft 3/2004, Hasel Verlag Wien

- [15] Grehn Franz (2012): Augenheilkunde. 31. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 62, S. 345

- [16] Moll Ingrid, et al. (2010): Duale Reihe Dermatologie. 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 237-238, S. 240-242, S. 249, S. 250

- [17] Herold Gerd und Mitarbeiter (2010): Innere Medizin Herold 2010. Verlag Gerd Herold, Köln, S. 144-148, S. 150-152, S. 220-225, S. 332-333, S. 356-358, S. 363-366, S. 393-403, S. 426-428, S. 488, S. 584-585, S. 592-596, S. 805, S. 807-808, S. 820, S. 822-825, S. 830-831, S. 836-839, S. 847-848, S. 879-880

- [18] Koletzko Berthold (2013): Kinder- und Jugendmedizin. 14. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 233, S. 374, S. 536-538, S. 596-598

- [19] Gortner L., Meyer S., Sitzmann F.-C. (2012): Duale Reihe Pädiatrie. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 262-264, S. 279-280, S. 282, S. 306-307, S. 320-326, S. 328-329, S. 356-361, S. 390-391, S. 409-411, S. 423-424, S. 428, S. 540-543, S. 599-605, S. 607-609, S. 613-624, S. 626-628, S. 633-637, S. 749-750, 755-756, S. 815, S. 833-837, S. 853-856

- [20] Speer C.-P., Gahr M. (2009): Pädiatrie. 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 385-404, S. 407-409, S. 412-419, S. 419-425

- [21] Guggenbichler J. P. (2002): Infektionen des oberen Respirationstraktes am Beispiel von Sinusitis, Otitis media, Tonsillitis. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor - Infektionen im Kindesalter, Heft 6/2002, Hasel Verlag Wien

- [22] Hach Isabel, Kirch Wilhelm (2009): Grundwissen Klinische Pharmakologie/ Pharmakotherapie. 2. Auflage, Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern, S. 65-67

- [23] Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (2010): Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 475-484

- [24] Graefe K.-H., Lutz W., Bönisch H., et al. (2011): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 566-601

- [25] Aktories K., Förstermann U., Hofmann B., Starke K. (2005): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S. 785, S. 795-799, S. 802, S. 811, S. 821-822, S. 824, S. 826-828, S. 831, S. 837, S. 842-845, S. 847-853

- [26] Beubler E. (2011): Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3. Auflage, Springer-Verlag Wien, S. 191-205
- [27] Thalhammer F. (2012): Antibiotika & Antiinfektiva: Rasch nachschlagen - richtig therapieren. 6. Auflage, Styria Multi Media Men GmbH & Co KG, Wien, S. 10-11, S. 16-17, S. 32-33
- [28] Brodt Hans-Reinhardt (2013): Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Auflage, by Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 5, S. 9-10, S. 26-27, S. 45, S. 202, S. 471-474, S. 533-547, S. 552-554, S. 557-558, S. 571-572, S. 575-577, S. 650-653, S. 656, S. 658-660, S. 675-677, S. 727-729
- [29] Ackermann Grit (2009): Antibiotika und Antimykotika: Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie. 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S.2-5, S. 27-185
- [30] Holzer Ulrike (Modul 12, Sommersemester 2007): Skriptum Antiinfektive Therapie Teil 1. Medizinische Universität Graz, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, S. 2-11
- [31] Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2011): Resistenzbericht Österreich - AURES 2011 - Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. BMG, Radetzkystr. 2, Wien, S. 32-85, S. 91-101, S. 104-106, 110-118, S. 121-132
<http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/>
- [32] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2012): Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>
- [33] World Health Organization (2001): WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, Switzerland.
http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/
- [34] Wehling Martin (2011): Klinische Pharmakologie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 572-575
- [35] Graninger, Wolfgang (2008): Neue Trends bei Anti-Infektiva. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor - Neue Aspekte bei Anti-Infektiva, Heft 1/2/2009, Hasel Verlag Wien
- [36] Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D (2001): Meningitis in infancy in England and Wales: follow-up at age 5 years. BMJ 2001;323:533-6.
DOI: 10.1136/bmj.323.7312.533
- [37] Kresse Hedwig, Belsey Mark J., Rovini Holger (2007): The antibacterial drugs market. Nature publishing group, Nature Reviews Drug Discovery 6, 19-20 (January 2007). DOI: 10.1038/nrd2226

- [38] Rabady Susanne, Kunnamo Ilkka, Sönnichsen A. (2010): EbM-Guidelines. Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis. 5. Auflage, Verlagshaus der Ärzte, Wien
<http://www.ebm-guidelines.at>
- [39] Graninger W. (2002): Ist die Resistenzepidemiologie für den Kliniker relevant? In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor - Infektionen im Kindesalter, 18. Jahrgang, Heft 6/2002, Hasel Verlag Wien
- [40] INFEKTIONSNETZ ÖSTERREICH. Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (Hrsg.), Universimed New Media GmbH, Wien
<http://www.infektionsnetz.at>
- [41] Graninger Wolfgang (2012): Videoaufzeichnung vom Vortrag: Praktische Anwendung von Antibiotika. Vortrag der Ärztekammer für Wien mit der Gesellschaft der Ärzte in Wien: Antibiotika-Resistenzen, Multiresistente Erreger und Superkeime. Vom 14.01.2012 in der Gesellschaft der Ärzte in Wien - Billrothhaus.
http://www.billrothhaus.at/index.php?option=com_billrothtv&void=2294
- [42] Le Saux Nicole, Gaboury Isabelle, Baird Marian, et al. (2005): A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. Canadian Medical Association Journal, 2005 February 1, 172(3): 335–341. doi: 10.1503/cmaj.1040771
- [43] Riccabona M. (2002): Der kindliche Harnwegsinfekt. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor - Infektionen im Kindesalter, 18. Jahrgang, Heft 6/2002, Hasel Verlag Wien
- [44] Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov (2012): Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.:CD001211. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub3.
- [45] Tähtinen Paula A., Laine Miia K., Huovinen Pentti, Jalava Jari, et al. (2011): A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute otitis Media. New England Journal of Medicine, January 13, 2011, 364(2):116-126, DOI: 10.1056/NEJMoa1007174
- [46] Peltola Heikki, Roine Irmeli, Fernández Josefina, et al. (2007): Adjuvant Glycerol and/or Dexamethasone to Improve the Outcomes of Childhood Bacterial Meningitis: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Oxford Journals, Clinical Infectious Diseases (2007) 45 (10): 1277-1286 doi:10.1086/522534
- [47] Leitlinie der Initiative Arznei & Vernunft, Thalhammer F., et al. (2010): Antiinfektiva - Behandlung von Infektionen. 2. Auflage, November 2010, Hauptverband der Sozialversicherungsträger, Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs, S. 13, S. 23, S. 31, S. 35
- [48] Holloway Kathleen, van Dijk Liset (2011): The world medicines situation 2011, Rational use of medicines. WHO Press 2011, World Health Organisation, Geneva, Switzerland

- [49] van Driel M.L., De Sutter A.M., Keber N., et al. (2013): Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.
- [50] Ferech Matus, Coenen Samuel, Malhotra-Kumar Surbhi, et al. (2006): European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58, 401-407; doi: 10.1093/jac/dkl188
- [51] Kilburn Sally A, Featherstone Peter, Higgins Bernie, et al. (2010): Interventions for cellulitis and erysipelas. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 June 16; (6): CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2
- [52] Morris PS, Leach AJ. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD001094. DOI: 10.1002/14651858.CD001094.pub3.
- [53] Helwig Helmut, Cremer Hansjörg (2011): Fortbildung Meningokokken-Sepsis und -Meningitis. In: Zeitschrift des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte e.V. (Hrsg.): Kinder- und Jugendarzt, Heft 05/11, 42. (60.) Jahr, A 4834 E, Hansisches Verlagskontor GmbH – Lübeck, S. 281-286
- [54] Pääkkönen M., Peltola H. (2011): Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: Moving towards shorter courses and oral administration. International journal of antimicrobial Agents, 1 October 2011, Volume 38 Issue 4: Page 273-280 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.007.
- [55] Graninger W. (2007): Penicillin - 50 Jahre danach. In: Spitzky K. H. (Hrsg.): Antibiotikamonitor, Heft 4/5/2005, Hasel Verlag Wien
- [56] Spiro DM, Tay K, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED (2006): Wait-and-See Prescription for the Treatment of Acute Otitis Media: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006; 296(10):1235-1241. doi:10.1001/jama.296.10.1235.
- [57] Everitt Hazel A, Little Paul S, Smith Peter W (2006): A randomized controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. BMJ. 2006 August 12; 333(7563): 321. DOI: 10.1136/bmj.38891.551088.7C.
- [58] Sheth Anandi N., Wiersma Petra, Atrubin David, et al. (2008): International Outbreak of Severe Botulism with Prolonged Toxemia Caused by Commercial Carrot Juice. Oxford Journals, Clinical Infectious Diseases (2008), Volume 47, Issue 10: Pp. 1245-1251. DOI: 10.1086/592574
- [59] Johnston Bradley, Goldenberg Joshua, Vandvik Per, et al. (2011): Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Nov. 9;(11):CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3

- [60] Rosenfeld Richard M., Brown Lance, Cannon C. Ron, et al. (2006): Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, April 2006, 134: S4-S23, doi:10.1016/j.otohns.2006.02.014
- [61] Wilson Walter, Taubert Kathryn A., Gewitz Michael, et al. (2007): American Heart Association - AHA Guideline: Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116:1736-1754, published online before print April 19 2007, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
- [62] Guggenbichler J. P. (2007): Der Einsatz von β -Lactam-Antibiotika in der Kinderheilkunde. In: Spitzzy K. H. (Hrsg.): *Antibiotikamonitor*, Heft 2/3/2007, Hasel Verlag Wien
- [63] Gerber Michael A., Baltimore Robert S., Eaton Charles B., et al. (2009): AHA Scientific Statement: Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *American Heart Association, Circulation* (March 2009), Volume 119, No.: 11, Pp. 1541-1551. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959
- [64] Medeiros Iara Marques, Saconato Humberto (2001): Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD001738. DOI: 10.1002/14651858.CD001738.
- [65] Scholz H., Vogel F., et al. (2010): Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.; http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/jahrestagung_18/forum/therapieempfehlungen_scholz.pdf
- [66] Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J., et al. (2010): Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children: A Systematic Review. *JAMA*. 2010; 304 (19):2161-2169. doi:10.1001/jama.2010.1651.
- [67] Habib Gilbert, Hoen Bruno, Tornos Pilar, et al. (2009): Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Oxford Journals, European Heart Journal* (2009) Oct. 01, Volume 30, Issue 19: Pp. 2369-2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285

- [68] Ferrieri Patricia and for the Jones Criteria Working Group (2002): AHA Scientific Statement: Proceedings of the Jones Criteria Workshop. American Heart Association, Circulation (November 2002), Volume 106, No.: 19, P.p. 2521-2523. DOI: 10.1161/01.CIR.0000037745.65929.FA
- [69] Dornbusch H. J. (2010): Kinder und Antibiotika: Welche Dosis in welchem Alter? Universimed, publishing medical innovation. Infektiologie & Hygiene. <http://infektiologie-hygiene.universimed.com/artikel/kinder-und-antibiotika-welche-dosis-welchem-alter/>
- [70] Van den Bruel Ann, Thompson Matthew, Buntinx Frank, et al. (2012): Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. BMJ 2012;345:e6144. DOI: 10.1136/bmj.e6144
- [71] Kronman Matthew P., Zaoutis Theoklis E., Haynes Kevin, et al. (2012): Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. Pediatrics, September 2012; 130:4 e794-e803. doi:10.1542/peds.2011-3886
- [72] Keitzer R. (2005): Akutes rheumatisches Fieber (ARF) und Poststreptokokken reaktive Arthritis (PSRA) – Ein Update. Zeitschrift für Rheumatologie, Volume 64, Issue 5, Pp. 295-307 (Juni 2005). DOI: 10.1007/s00393-005-0749-x
- [73] Montini Giovanni, Toffolo Antonella, Zucchetta Pietro, et al. (2007): Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. BMJ 2007 August 25; 335(7616): 386. DOI: 10.1136/bmj.39244.692442.55
- [74] Lang C., Behnke H., Bittersohl J., et al. (2003): Intensivmedizinische Besonderheiten beim toxischen Schocksyndrom ("toxic-shock-syndrome", TSS). Übersichtspublikation und Fallbericht zu einem TSST-1-assoziierten Toxic-Shock-Syndrom mit ARDS und Multiorganversagen nach staphylogenem Panaritium. Der Anaesthetist, Volume 52, Issue 9 (September, 2003), Pp. 805-813, ISSN: 0003-2417, Springer Verlag
- [75] Paul M., Grozinsky-Glasberg S., Soares-Weiser K., et al. (2006): Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art No.: CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub2.
- [76] Trauzeddel R., Neudorf U. (2012): S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Rheumatisches Fieber. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V. (DGPK), beschlossen am 13.06.2012. Publiziert bei: AWMF online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-027l_S2k_Rheumatisches_Fieber_2013-08.pdf
- [77] Barash Judith, Mashlach Eran, Navon-Elkan Pnina, et al. (2008): Differentiation of Post-Streptococcal Reactive Arthritis from Acute Rheumatic Fever. The Journal of Pediatrics (November 2008), Volume 153, Issue 5, Pp. 696-699. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.044

- [78] Virta L., Auvinen A., Helenius H., et al. (2012): Association of Repeated Exposure to Antibiotics With the Development of Pediatric Crohn's Disease – A Nationwide, Register-based Finnish Case-Control Study. Oxford Journals, American Journal of Epidemiology (2012) Volume 175, Issue 8: Pp. 775-748. DOI: 10.1093/aje/kwr400