

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Einhaltung von Leitlinien in der antiinfektiven Therapie auf die
Ergebnisqualität von Pneumoniebehandlungen auf der Kinderintensivstation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Lange
aus Prenzlau

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht als Originalartikel:

Tafelski S, Lange M, Wegener F, Gratopp A, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. Pneumonia in paediatric critical care medicine and the adherence to guidelines. *Minerva Pediatr.* October 2019. doi:10.23736/S0026-4946.19.05508-7

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht als Poster:

M. Lange*, F. Wegener, F. Richter, A. Gratopp, S. Tafelski, I. Nachtigall, C. Spies (Berlin, DE), „Investigating the outcome of patients with pneumonia on a paediatric intensive care unit depending on the adherence to standard operation procedures for antiinfective therapy“, Poster Session European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013 Berlin

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	[06]
2.	Abstrakt (deutsch)	[07]
3.	Abstract (englisch)	[08]
4.	Einleitung	[09]
4.1.	Epidemiologie/Komplikationen	[09]
4.2.	Therapie und Standards	[10]
4.3.	Zielsetzung	[12]
5.	Methoden	[13]
5.1.	Studiendesign, Studienlokalisierung, Studienzeitraum	[13]
5.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	[13]
5.3.	Datenbank	[13]
5.4.	Patientendaten	[14]
5.5.	Re-Evaluation der Diagnose Pneumonie	[17]
5.6.	Beurteilung der SOP-Adhärenz	[19]
5.7.	Statistik	[21]
6.	Ergebnisse	[22]
6.1.	Studienpopulation	[22]
6.2.	Basischarakteristika	[23]
6.3.	Diagnostik und Therapie	[26]
6.3.1.	<i>Diagnostik</i>	[26]
6.3.2.	<i>Therapie</i>	[26]
6.4.	Erreger	[29]
6.4.1.	<i>Bakterien</i>	[29]
6.4.2.	<i>Resistenzen</i>	[30]
6.4.3.	<i>Viren</i>	[31]
6.4.4.	<i>Pilze</i>	[31]
6.5.	Primärer Endpunkt – Liegedauer auf Intensivstation	[32]
6.6.	Konformitätsquote	[35]
6.7.	Sekundäre Endpunkte	[36]
6.7.1.	<i>Tod</i>	[36]
6.7.2.	<i>Behandlungsepisode</i>	[37]
6.7.3.	<i>Beatmungsdauer</i>	[38]

7.	Diskussion	[41]
7.1.	Studienpopulation und Basischarakteristika	[41]
7.2.	Diagnostik	[43]
7.3.	Antibiotische Therapie	[45]
7.4.	Erreger	[47]
7.5.	Primärer Endpunkt – Liegedauer auf der Intensivstation	[50]
7.6.	Sekundäre Endpunkte	[54]
	7.6.1. <i>Mortalität</i>	[54]
	7.6.2. <i>Dauer der Behandlungsepisode</i>	[55]
	7.6.3. <i>Beatmungsdauer</i>	[55]
7.7.	Methodenkritik und Limitationen	[56]
7.8.	Ausblick	[57]
8.	Zusammenfassung	[58]
9.	Literaturverzeichnis	[59]
10.	Eidesstattliche Versicherung	[66]
11.	Lebenslauf	[68]
12.	Publikationsliste	[70]
13.	Danksagung	[71]

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

1.	Screenshot einer Seite des Eingabeformulars	[14]
2.	Datenbankstruktur	[15]
3.	Schema der Diagnosestellung Pneumonie nach CDC Definition ²⁴	[18]
4.	Beispielschema zur Einteilung in die Studiengruppen	[20]
5.	Übersicht über die Ein- und Ausschlüsse der Studienpopulation	[22]
6.	Altersverteilung in beiden Gruppen	[25]
7.	Diagnostik pro Tag der Behandlungsepisode in %	[26]
8.	Übersicht über die am häufigsten initial verwendeten antibiotischen Substanzen	[28]
9.	Boxplots der ITS-Liegedauer der beiden Adhärenzgruppen	[32]
10.	Histogramm der Häufigkeit der Liegedauer in den jeweiligen Gruppen zur Überprüfung auf eine mögliche Normalverteilung	[33]
11.	Konformitätsquote	[35]
12.	Boxplots der Dauer der Behandlungsepisode in Tagen in den beiden Adhärenzgruppen	[37]
13.	Boxplots der Beatmungsdauer in Tagen der jeweiligen Adhärenzgruppe	[39]

Tabellen

1.	ermittelte Laborwerte	[16]
2.	Empfehlungen der kalkulierten antibiotischen Therapie der DGPI ²⁹	[19]
3.	Basischarakteristika	[24]
4.	Verteilung der Art der Pneumonie in den Adhärenzgruppen	[25]
5.	Die insgesamt am häufigsten verwendeten antibiotischen Substanzen	[27]
6.	am häufigsten nachgewiesene Erreger je Entität	[29]
7.	am häufigsten nachgewiesene Erreger je Adhärenzgruppe	[30]
8.	Übersicht über Antigendiagnostik	[30]
9.	häufigste nachgewiesene pneumonierelevante Viren während der Behandlungsepisode	[31]
10.	binäre logistische Regressionsanalyse (LOS) 1. Schritt	[34]
11.	binäre logistische Regressionsanalyse (LOS) Endergebnis	[35]
12.	binäre logistische Regressionsanalyse (Tod) 1. Schritt	[36]
13.	binäre logistische Regressionsanalyse (Tod) Endergebnis	[36]
14.	binäre logistische Regressionsanalyse (Behandlungsepisode) 1. Schritt	[38]
15.	binäre logistische Regressionsanalyse (Behandlungsepisode) Endergebnis	[38]
16.	binäre logistische Regressionsanalyse (Beatmungsdauer) 1. Schritt	[40]
17.	binäre logistische Regressionsanalyse (Beatmungsdauer) Endergebnis	[40]

1. Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASP	Antibiotic Stewardship Program
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAP	Community Acquired Pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CD-4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CRP	C-Reaktives Protein
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
ges.	gesamt
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAG	Hochadhärenzgruppe
HIV	Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig-A	Immunglobulin-A
Ig-G	Immunglobulin-G
Ig-M	Immunglobulin-M
IL-6	Interleukin-6
indir.	indirekt
ITS	Intensivtherapiestation
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus aureus
NAG	Niedrigadhärenzgruppe
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PICU	Paediatric Intensive Care Unit (Kinderintensivstation)
PEEP	positive endexpiratory pressure
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
sCAP	Severe Community Acquired Pneumonia
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SO ₂ %	Sauerstoffsättigung in %
SOP	Standard Operating Procedure
VAP	Ventilator-Associated-Pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
z.B.	zum Beispiel

2. Abstrakt (deutsch)

Einleitung: Verschiedene Studien konnten eine Verbesserung des Outcomes für erwachsene Patienten mit Infektionen im Falle einer leitliniengerechten antiinfektiven Therapie zeigen. Die vorliegende Studie wurde initiiert, um diesen Effekt auch für pädiatrische Patienten mit einer Pneumonie auf der Intensivstation zu evaluieren.

Methodik: Die retrospektive Kohortenstudie wurde auf einer Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Charité Berlin für den Zeitraum 2009 bis 2010 durchgeführt. Alle Patienten mit einer Liegedauer über 24 Stunden, einem Alter unter 18 Jahren, einer antiinfektiven Therapie oder dem Nachweis eines relevanten Erregers sowie einer radiologisch bestätigten Pneumonie wurden eingeschlossen. Die Adhärenz der antibiotischen Therapie zur nationalen Leitlinie wurde Tag für Tag geprüft und die Patienten in zwei Kohorten eingeteilt: eine Niedrigadhärenzgruppe (NAG) mit weniger als 70 % leitliniengetreuer Behandlungstage sowie eine Hochadhärenzgruppe (HAG) mit mindestens 70 %. Als primärer Outcomeparameter wurde die intensivstationäre Liegedauer festgelegt.

Ergebnisse: Die HAG beinhaltet 65 Patienten und die NAG 61. Alter, Geschlecht, das Vorhandensein einer Immunsuppression sowie die Aufnahmeart waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Die univariate Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied der Mortalität (n=8 vs. n=8; p=0,892). Die Anzahl der beatmungspflichtigen Patienten zeigte ebenfalls keine signifikante Differenz zwischen HAG und NAG (n=37 vs. n=41; p=0,235). Jedoch konnte in der Hochadhärenzgruppe eine relevant geringere Beatmungsdauer ermittelt werden (8,38 Tage vs. 13,63 Tage; p=0,03). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Liegedauer in HAG (9,31 vs. 13,66 Tage; p=0,016). Dies konnte mittels binärer logistischer Regressionsanalyse mit einer OddsRatio von 0,446 (95%KI 0,214 – 0,928) bestätigt werden.

Schlussfolgerung: Pädiatrische Patienten scheinen von einer leitliniengetreuen antibiotischen Therapie von Lungenentzündungen zu profitieren.

3. Abstract (englisch)

Introduction:

Different studies dealing with adult patients revealed an outcome improvement for patients treated with high adherence according to guidelines. The present study was initiated to figure out the impact of guideline concordance on outcome of paediatric intensive care unit (PICU) patients suffering from pneumonia.

Methods:

This is a retrospective cohort study, accomplished on a PICU of a tertiary care University Hospital in Berlin in 2009 and 2010. The inclusion criteria are a length of stay (LOS) > 24 hours, age < 18 years, antimicrobial therapies or at least a positive microbiological finding and a radiologically confirmed diagnosis of pneumonia according to the “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” definitions. Adherence to the guideline was evaluated on a daily basis and patients were divided into two groups: High adherence group (HAG) with a concordance of $\geq 70\%$ of all therapy days and low adherence group (LAG) with an occurrence of less than 70% days with guideline based therapy. Length of stay was defined as primary outcome parameter.

Results:

HAG consists of 65 patients and LAG of 61. Age, sex, immunosuppression and post-operative admission were equally distributed. Univariate analysis showed no significant difference in mortality between the groups (n=8 vs. n=8; p=0.892). Number of patients needing invasive ventilation did not vary between HAG and LAG (n=37 vs. n=41; p=0.235). However the duration of invasive ventilation was shorter in case of high guideline adherence (8.38 days vs. 13.63 days; p=0.03).

Regarding the primary outcome parameter there was a significant shorter length of stay in HAG (9.31 vs. 13.66d; p=0.016). Binary logistic regression confirmed this result with an adjusted OddsRatio for HAG vs. LAG of 0.446 (95%CI 0.214 – 0.928).

Conclusion:

Children with pneumonia seem to benefit from guideline-based therapy with a faster clinical improvement and a shorter length of stay on PICU.

4. Einleitung

4.1. Epidemiologie/Komplikationen

Aus einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2006 geht hervor, dass geschätzt mehr als 150 Millionen Pneumonieepisoden in Entwicklungsländern bei Kindern unter 5 Jahren pro Jahr auftreten¹. Das entspricht einer Inzidenz von 0,29 Erkrankungsepisoden pro Kind pro Jahr¹. Weltweit ist die Pneumonie die häufigste Todesursache von Kindern im Alter unter 5 Jahren¹. Es ist jährlich von mehr als 2 Millionen Todesfällen auszugehen¹.

Für industrialisierte Länder wird eine Inzidenz von immerhin 0,03 Episoden pro Kind pro Jahr angegeben¹. In einer Übersichtsarbeit von Jadavji et al. sind die altersspezifischen Inzidenzen in Nordamerika mit 30-45/1000 Kinder im Alter unter 5 Jahren, 16-20/1000 Kinder im Alter zwischen 5 und 9 Jahren und 6-12/1000 Kinder über 9 Jahre beschrieben². Aktuelle Daten für die Gesamtinzidenz liegen für Europa beziehungsweise Deutschland nicht vor.

Im Gegensatz zur hohen attributalen Mortalität der Pneumonie in Entwicklungsländern betrug der Anteil an allen Sterbefällen bei unter 5-Jährigen in Deutschland im Jahr 2004 nicht mehr als 1%¹. Obwohl die pulmonale Infektion somit nicht zu den 10 häufigsten Todesfällen in Deutschland (Stand 2014)³ gehört, können schwerwiegende Komplikationen auftreten. Im Falle einer respiratorischen Insuffizienz, die auch unter ausreichender Sauerstoffgabe (inspiratorische Sauerstofffraktion (F_{iO_2}) > 0,5) persistiert und konsekutiv eine mechanische Beatmung notwendig macht beziehungsweise bei Zeichen einer septischen Schocksymptomatik - im Sinne einer anhaltenden Hypotonie oder bei Notwendigkeit einer Vasopressorengabe - ist eine Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation erforderlich⁴. In komplikationsreichen Fällen ist sogar der Einsatz einer extrakorporalen Unterstützung (zum Beispiel die extrakorporale Membranoxygenierung) von Nöten⁵. Jain et al. konnten in ihrer Studie mit knapp über 2000 radiologisch gesicherten Pneumonien eine Rate an intensivpflichtigen Patienten von 21% detektieren⁶. Als weitere ernst zu nehmende Folge ist die Nekrotisierung des Lungengewebes zu nennen, welches eine steigende Inzidenz zeigt und mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet ist⁷. Mit Pleuraergüssen, Lungenabszessen, der Ausbildung bronchopleuraler Fisteln, dem hämolytisch-urämisches Syndrom sowie Folgen der septischen Streuung im Sinne einer konsekutiven Meningitis, Perikarditis, Endokarditis, Arthritis oder auch Osteomyelitis wird die Liste der möglichen

Komplikationen durch Bradley et al. ergänzt⁴. Teilweise wird in der Literatur der Begriff der schweren Pneumonie (engl.: severe pneumonia) verwandt⁸. Eine einheitliche Definition existiert jedoch nicht, was die Vergleichbarkeit von Inzidenzen daher stark einschränkt⁹. Ausreichend validierte Scoringsysteme sind ebenso nicht vorhanden¹⁰. Es beschreibt am ehesten ein System, das den Schweregrad herausarbeiten soll, der einen stationären Aufenthalt erforderlich macht¹⁰. Die Inzidenz der schweren Lungenentzündung in Deutschland für Kinder von 0-16 Jahren beträgt 30/100.000⁸. Senstad et al. haben sich mit der Hospitalisierungsrate von Kindern mit Lungenentzündungen in Oslo beschäftigt¹¹. Hierbei konnte eine Gesamtrate von 14,7/10000 detektiert werden¹¹. Für Kinder unter 5 Jahren lag diese bei 32,8/10000 Kinder¹¹.

Neben diesen akuten Folgen sind Einschränkungen in der Zeit nach Abklingen der Infektion beschrieben. Die pneumoniespezifische Wiederaufnahmerate nach abgeschlossener stationärer Therapie betrug in einer Studie von Neuman et al. 3,1%¹². Die Arbeitsgruppe um Eastham¹³ hat sich mit den Langzeitfolgen der Pneumonie beschäftigt. Hierbei wurden 103 Patienten mit radiologisch gesicherter Pneumonie nachuntersucht. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe traten bis zu 3 mal mehr persistierender Husten und eine 5,5-fach erhöhte Inzidenz von Thoraxabnormalitäten auf¹³. Ebenso wird in der Literatur eine dauerhafte Verminderung der Einsekundenkapazität beziehungsweise die Entwicklung eines Asthmas bronchiale beschrieben¹⁴.

4.2. Therapie und Standards

Neben supportiven Maßnahmen im Sinne einer Analgesie, Fiebersenkung, Ausgleich des Volumenstatus und Sauerstoff-Applikation ist die wichtigste Säule der Therapie der bakteriellen Pneumonie die Gabe von Antibiotika^{1,4,10}. Die breite Verfügbarkeit dieser Medikamente ist neben der guten Prävention im Sinne von Vakzinierungen und guten hygienischen Verhältnissen ein bedeutender Faktor für die deutlich reduzierte Mortalität in industrialisierten Ländern im Gegensatz zu Entwicklungsländern¹. Geschätzt 600.000 Kinderleben könnten pro Jahr gerettet werden, wenn Antibiotika auch in diesen Ländern ausreichend zur Verfügung stünden¹.

Circa 25% aller pädiatrischen Patienten, die sich in einer von 22 an der Studie von Borrás Novell et al. teilnehmenden Rettungsstellen in Spanien zwischen 2009 und 2010 vorstellten, erhielten ein Antibiotikum¹⁵. Der häufigste Grund (ca. 30%) hierfür war der

Verdacht auf eine Pneumonie¹⁵. Doch Antibiotika sind nicht ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen und sollten daher mit Bedacht und nur bei entsprechender Indikation ausgewählt werden^{4,10}. Antibiotikaassoziierte Diarrhoen und die ebenfalls durch Gabe antiinfektiver Substanzen begünstigte Clostridium difficile Enteritis führen auch bei Kindern zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und sogar zu einer erhöhten Mortalität¹⁶. Doch auch für die Gesamtpopulation bestehen Risiken. Die häufige Verwendung von antibiotischen Substanzen ist eine treibende Kraft in der Entwicklung von Resistenzen¹⁰.

Aufgrund fehlender umfangreicher mikrobiologischer Schnelltests kann der ursächliche Erreger der Pneumonie zu Beginn der Therapie nicht zuverlässig ermittelt werden. Es müssen daher epidemiologische Daten zurate gezogen werden und anhand der Häufigkeiten der Erreger eine sogenannte kalkulierte (oder auch empirische) antibiotische Therapie initiiert werden, die die häufigsten Erreger in ihrem Wirkspektrum mit erfasst². Diese erfordert aber ebenso ein Wissen um die lokale Resistenzsituation.

Um diesem Spannungsfeld zwischen Risiken und eindeutigem Nutzen der antibiotischen Therapie zu begegnen und sich dem Problem der zunehmenden Antibiotikaresistenz mit all seinen Folgen zu stellen, können Leitlinien und lokale Standards den klinisch tätigen Arzt in der Entscheidungsfindung unterstützen. Standards (engl. SOP = Standard Operating Procedure) stellen Handlungsanweisungen für wiederkehrende Abläufe in der Medizin dar und sollten im Bereich der Infektiologie an die Situation (z.B. Resistenzlage, Verfügbarkeit antiinfektiver Agenzien) im jeweiligen Klinikum angepasst sein.

In Studien unserer Arbeitsgruppe um Nachtigall et al. konnte bereits gezeigt werden, dass die Einhaltung von Leitlinien einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten auf der Erwachsenen-Intensivstation zu haben scheint^{17,18}. Die Arbeitsgruppe um Dean et al. konnte ebenso zeigen, dass die Adhärenz zu evidenzbasierten Leitlinien zu einer Verbesserung der Mortalität von adulten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie führt¹⁹. Ein ähnliches Resultat zeigte auch die Studie von McCabe et al.²⁰. Die Evidenz im Bereich der Anwendung von Leitlinien in der antiinfektiven Therapie von Erwachsenen ist so hoch, dass dies in der im Jahr 2013 erstmalig veröffentlichten Leitlinie zum Thema „antibiotic stewardship“²¹ eine zentrale Rolle einnimmt. So soll ein interdisziplinäres Team innerhalb der Kliniken gebildet werden, das den Anwendern Leitlinien zur adäquaten und lokal angepassten Antibiotikatherapie zur Verfügung stellt²¹.

Die antiinfektive Therapie von Kindern weist einige Besonderheiten auf. So sind nicht alle Substanzen für jede Altersgruppe uneingeschränkt geeignet beziehungsweise zugelassen. Tetrazykline können bei Kindern unter 8 Jahren bleibende Zahnverfärbungen²² und Fluorchinolone Knorpelschäden hervorrufen²³. Des Weiteren existieren für Kinder altersabhängig unterschiedliche Erregerspektren für die Pneumonie^{4,10,24}. Eine weitere Schwierigkeit stellt die diffizile, gewichtsadaptierte Dosiseinstellung dar²⁵. Pharmakologisch relevant sind dabei unter anderem die altersabhängige glomeruläre Filtrationsrate und Enzymaktivität der Leber²⁶. Antibiotika können Substrate oder auch Induktoren/Inhibitoren dieser Biotransformationsenzyme sein. Ein altersabhängiges Nebenwirkungsprofil und auch eine altersabhängige Halbwertszeit können entstehen²⁶. Vor diesem Hintergrund sind Empfehlungen für erwachsene intensivstationäre Patienten nicht uneingeschränkt auf Kinder mit schwerer Pneumonie zu übertragen.

Smith et al. veröffentlichten im Jahr 2015 ein systematisches Review zum Thema Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie²⁷. Es zeigte sich eine deutlich eingeschränkte Datenlage zu dieser Problematik. Ein positiver Effekt auf die allgemeinen Parameter wie Kosten, das Verbrauchsmuster der Antibiotika und eine Reduktion von Medikationsfehlern konnte aber dennoch herausgearbeitet werden²⁷. Agwu et al. konnten durch die Implementierung eines webbasierten Programmes eine Kostenreduktion, Erhöhung der Ärztezufriedenheit und effizientere antibiotische Therapie erreichen²⁸.

4.3. Zielsetzung

Ob eine leitliniengerechte Therapie der Pneumonie für pädiatrische Patienten von Vorteil ist, lässt sich mit der aktuellen Literaturlage nicht ausreichend darlegen. So soll die vorliegende Studie nun den Effekt der Adhärenz zu lokal adaptierten Leitlinien bezüglich der antibiotischen Therapie der Pneumonie auf der pädiatrischen Intensivstation auf das Outcome der Patienten evaluieren. Als primärer Zielparameter wird hierbei die Länge des Aufenthaltes auf der Kinderintensivstation untersucht. Sekundär sollen die Mortalität, die Länge der Beatmungspflichtigkeit sowie die Länge der antibiotischen Therapie betrachtet werden.

5. Methoden

5.1 Studiendesign, Studienlokalisierung und Studienzeitraum:

Für die vorliegende retrospektive Kohortenanalyse wurden alle Patienten der interdisziplinären Kinderintensivstation 25i des Campus Virchow Klinikums der Charité Universitätsmedizin Berlin in einem Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2010 evaluiert. Die Station verfügt über 12 Betten und betreut Patienten im Alter zwischen 4 Wochen und 18 Jahren. Die Krankheitsschwerpunkte liegen bei allen lebensbedrohlichen Krankheitsbildern in der genannten Altersstufe sowie im Speziellen bei Behandlungen nach Unfällen, Operationen, Organtransplantationen, Lungenversagen und Verbrennungen.

Die Studie ist im deutschen Studienregister unter der Nummer DRKS00004948 registriert. Das positive Ethik- sowie das Datenschutzvotum wurden vor Beginn der Studie eingeholt (EA 1/053/11).

5.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Primär eingeschlossen wurden Patienten mit einem Alter am Aufnahmetag von unter 18 Jahren, die mehr als 24 Stunden auf der Intensivstation betreut wurden. Des Weiteren musste eine Antibiotikatherapie vorgenommen oder zumindest ein relevanter Erreger nachgewiesen worden sein. Um der Fragestellung der vorliegenden Studie gerecht zu werden, war zusätzlich das Vorhandensein einer Diagnose „Pneumonie“ beziehungsweise „akute respiratorische Insuffizienz“ notwendig.

5.3. Datenbank

Für die Dateneingabe wurde eine Microsoft Access 2007-2010 Datenbank angelegt. Die unterschiedlichen Tabellen wurden zum größten Teil unter den Gesichtspunkten der Normalisierung erstellt. Dies stellt eine Tabellenstruktur dar, die Datenredundanzen vermeidet und Abfragen mittels der Datenbanksprache SQL erleichtert. Somit ist gewährleistet, dass sämtliche Abfragen computergestützt erfolgen und daher im Gegensatz zur manuellen Auslesung größerer Datensätze Fehler minimiert werden können. Ein neues Eingabeformular wurde mit Microsoft Access unter Zuhilfenahme der Skriptsprache „Visual Basic for Applications“ programmiert. Da die Daten von mehreren Personen eingegeben wurden, stand bei der Entwicklung der Eingabemaske vor allem die Gewährleistung einer größtmöglichen Kongruenz im Vordergrund. So wurde auf

manuelle Texteingabe zumeist verzichtet und diese durch Auswahlfelder ersetzt. Zum Beispiel konnten die applizierten Antibiotika aus einer Liste mit Wirkstoffen ausgewählt werden. Fehlerhafte Schreibweisen oder die unterschiedliche Verwendung von Wirkstoff und Handelsname wurden somit ausgeschlossen (Abbildung 1).

The screenshot shows a web-based medical form. At the top left, there's a date field containing '30.01.2011'. Below it, a dropdown menu for 'Antibiotikum' is open, listing various antibiotics: Metronidazol, Clindamycin, Gentamicin, Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam, Levofloxacin, Teicoplanin, Imipenem, Meropenem (highlighted), Linezolid, Tobramycin, and Ceftazidim. To the right of the dropdown is a 'hinzufügen' button. Below the dropdown, there are input fields for frequency ('mal') and dosage ('mg').

At the bottom left, there's a section for editing an existing entry. It shows 'Antibiotikum Ampicillin/Sulbac' with a frequency of '3 mal' and a dosage of '600 mg'. There are buttons for 'Antibiotikum entfernen' and 'Dosis ändern'. Below this, another entry for 'Gentamicin' is visible with an 'Antibiotikum entfernen' button.

On the right side, there's a section titled 'Antibiotika Gestern'. It contains a table with two entries:

Antibiotikum	Dosis	Frequenz	Weg	Aktion
Ampicillin/Sulbac	600 mg	1 mal	i.v.	übernehmen
Erythromycin	220 mg	1 mal	p.S.	übernehmen

At the top of the form, there are several tabs: 'Medikamente', 'Erreger', 'Viren', 'Pilze', 'Radiologie', 'Katheter', 'Beatmung', and 'Pneumonie'. A checkbox labeled 'andere Station?' is also present.

Abbildung 1: Screenshot einer Seite des Eingabeformulars

5.4. Patientendaten

Zur Ermittlung der grundlegenden Patientendaten wurden die Stationsbücher der Jahre 2009 und 2010 verwendet. Hierin fanden sich Informationen über das Aufnahme- und Entlassungsdatum, Name, Geburtsdatum eines jeden Patienten mit der dazugehörigen Fallnummer. Mit Hilfe des Patientenmanagementsystems der Firma SAP, welches in der Charité verwendet wird, wurden alle Fälle auf das Vorhandensein der oben angegebenen respiratorischen Diagnosen und das Vorliegen eines entsprechend der „Centers for Disease Control and Prevention (CDC)“ Kriterien²⁴ pneumonieverdächtigen Röntgenbefundes (neues oder progredientes Infiltrat, Verdichtung, Kavernenbildung oder Pneumatocele) überprüft. Waren diese Kriterien erfüllt, wurden die Krankenakten aus dem Zentralarchiv zur Einsicht bestellt und die Daten nach einer zuvor erstellten Richtlinie mit entsprechenden Definitionen und Handlungsanweisungen in die Datenbank eingepflegt. Einen Überblick über den Aufbau der Datenbank liefert Abbildung 2.

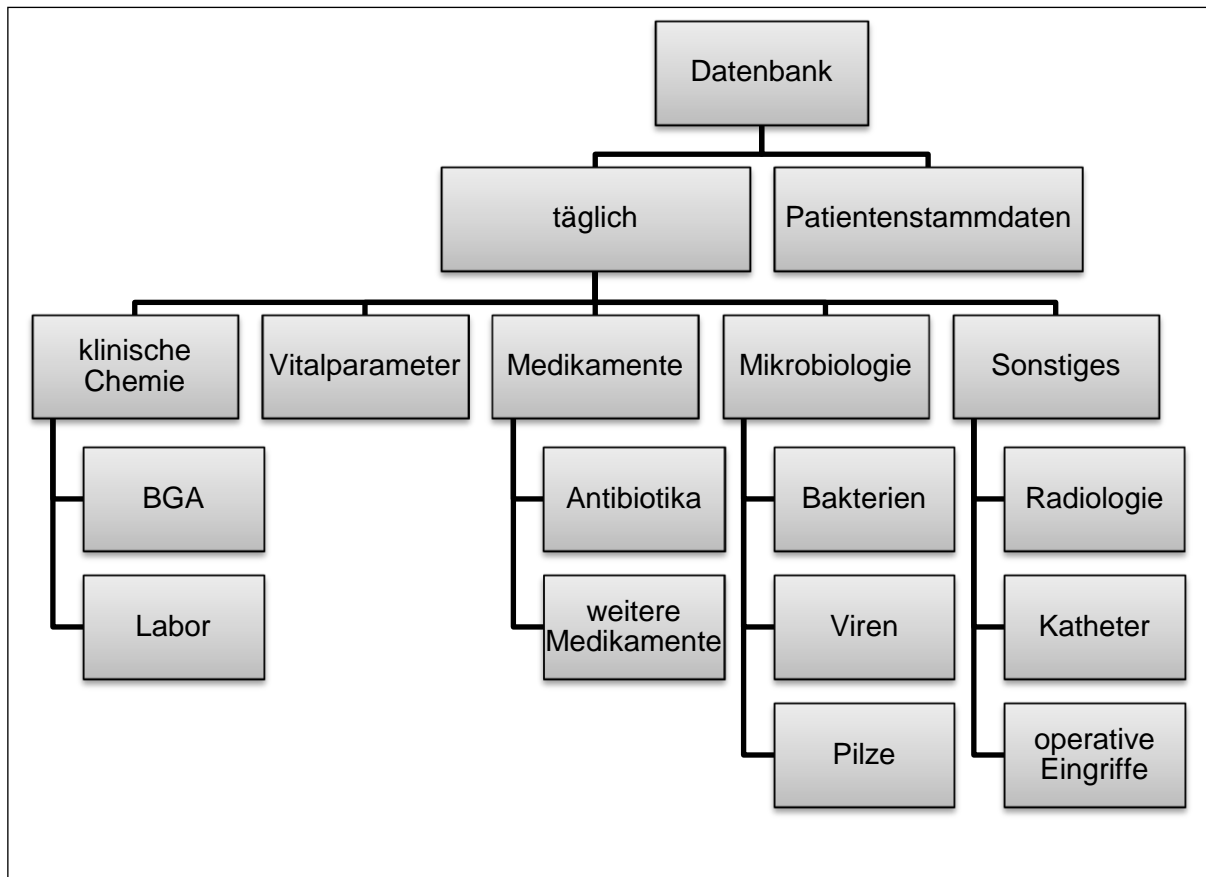


Abbildung 2: Datenbankstruktur

Für jeden Patienten wurden die Basischarakteristika Alter bei der Aufnahme, Größe, Gewicht, Geschlecht sowie das Geburtsgewicht erfasst. Neben dem ersten Tag der Behandlung auf der Intensivstation und dem Verlegungs- oder Todesdatum wurde auch das Datum der Aufnahme und der Entlassung an der Charité in die Datenbank eingetragen. Des Weiteren wurde die ICD-10 codierte Hauptdiagnose samt aller während des gesamten Aufenthaltes bestehenden Nebendiagnosen in die Datenbank aufgenommen. Für Patienten die postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wurde der Ort des Eingriffs angegeben. Es wurde auch vermerkt, ob die Operation elektiv oder als Notfall erfolgt war. Sollte der Patient unmittelbar vor Übernahme auf die Intensivstation bereits eine Antibiotikatherapie erhalten haben, wurde diese mit Applikationsform und Dosierung aufgenommen. Konnte ein Patient für mehr als 24 Stunden auf eine andere Station verlegt werden, musste aber im Verlauf des gleichen Klinikaufenthaltes erneut auf die Intensivstation aufgenommen werden, wurden diese Aufenthalte mit entsprechendem Vermerk als ein Fall zusammengefasst.

Aus allen Laborbefunden wurden täglich die am weitesten vom Normwert abweichenden Werte ermittelt. In der Tabelle 1 sind die erfassten Laborwerte aufgeführt.

Parameter (Einheit)		
Calcium ges. (mmol/l)	Lipase (U/l)	Leukozyten (/nl)
Kreatinin (mg/dl)	AP (U/l)	Hämatokrit (relativ)
Harnstoff (mg/dl)	Bilirubin ges. (mg/dl)	Thrombozyten(/nl)
Albumin (g/dl)	Bilirubin indir. (mg/dl)	Quick (%)
ASAT (U/l)	CRP (mg/dl)	PTT (s)
ALAT (U/l)	IL-6 (ng/l)	
gGT (U/l)	PCT (µg/l)	

Tabelle 1: ermittelte Laborwerte, Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Tal- und Spitzenspiegel der Antibiotika wurden ebenfalls aufgenommen.

Bezüglich der Blutgasanalysen wurde zwischen arteriellen/kapillären und venösen Proben unterschieden. Anschließend erfolgte für die ermittelten Parameter pH, pO₂, pCO₂, Standard Bicarbonat, Base Excess, Sauerstoffsättigung, Laktat, Natrium, Kalium, Blutzucker, Hämoglobin, Calcium und Chlorid die Eintragung der jeweiligen Höchst- und Tiefstwerte. Im Falle einer mechanischen Beatmung wurden je nach Beatmungsform der höchste „positive endexpiratory pressure“ (PEEP), der höchste Beatmungsdruck, die höchste inspiratorische Sauerstofffraktion oder auch der maximale mittlere Atemwegsdruck, die Amplitude (in %), das Zeitverhältnis für die Inspiration (in %) sowie die Frequenz in Hertz bei Hochfrequenzbeatmung ermittelt.

Zu den aufgenommenen Parametern zählen die 24 Stunden Bilanz, das Urinvolumen je Stunde, das Vorhandensein einer Hämofiltration und jeweils der maximale und minimale Wert der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, dem systolischen und diastolischen sowie mittlerem Blutdruck und der Körpertemperatur. Alle in der Kurve als tatsächlich verabreicht eingetragenen, also von einem autorisierten Mitarbeiter abgezeichneten, Antibiotika wurden samt Applikationsform und Dosierung erfasst. In gleicher Weise wurde mit den Medikamenten der Wirkstoffgruppen der Analgetika, Katecholamine, Virostatika, Antimykotika, Narkotika, Muskelrelaxantien und Immunmodulatoren verfahren. Die Erregernachweise von Pilzen, Viren und Bakterien wurden mitsamt des Fokusses, des Abnahmedatums sowie des Befunddatums verzeichnet. Letzteres diente der Erkenntnis, ab wann die auf Station tätigen Ärzte

spätestens über den Befund informiert waren. Bei bakteriellen Erregern gab es zwei Besonderheiten. Zum einen wurden ebenso alle negativen Befunde erfasst und zum anderen wurden auch positive Nachweise einbezogen, die 10 Tage vor oder 10 Tage nach Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation erhoben wurden. Jede mikrobiologische Untersuchung erhielt eine Kennnummer, sodass im Nachhinein Aussagen über die Anzahl der Probengewinnungen für jeden Tag getroffen werden können. Weiterhin fanden bei der Datenerhebung alle Computertomografie-, Magnetresonanztomografie-, Röntgen- und Sonographiebefunde Beachtung, die einen Hinweis auf ein infektiöses Geschehen lieferten oder jenes ausschlossen. Operative Eingriffe wurden ebenso erfasst wie Anlage, Wechsel und Verweildauer von Kathetern, Sonden und Drainagen.

5.5. Re-Evaluation der Diagnose Pneumonie

Um retrospektiv die Diagnose Pneumonie zu reevaluieren beziehungsweise bei akuter respiratorischer Insuffizienz eine Pneumonie als Ursache detektieren zu können, wurden die Definitionen nosokomialer Infektionen (Centers for Disease Control and Prevention-Definitionen) des Robert Koch Institutes in der 7. Auflage (2011) für die entsprechende Altersklasse des Patienten angewandt²⁴. Die Grafik 3 stellt den Ablauf der Diagnosestellung dar. Sind die entsprechenden Kriterien erfüllt worden, wurde ein im Weiteren „Behandlungsepisode“ genannter Zeitraum des Aufenthaltes definiert. In diesem Zeitabschnitt befand sich der Patient sich auf der pädiatrischen Intensivstation und wurde aufgrund der Pneumonie antiinfektiv therapiert.

Es wurde nur die jeweils erste Pneumonieepisode eines Patienten in der Auswertung berücksichtigt.

Mindestens **eines** der folgenden Zeichen lässt sich wiederholt (bei Patienten ohne pulmonale oder kardiale Grundkrankheit reicht ein aussagekräftiger Röntgen-Thorax Befund mit einem der nachfolgenden Zeichen) bei Röntgenuntersuchungen des Thorax nachweisen:

- ▶ Neues oder progressives und persistierendes Infiltrat
- ▶ Verdichtung
- ▶ Kavernenbildung
- ▶ Pneumatozele bei Kindern unter einem Jahr

und



Abbildung 3: Schema der Diagnosestellung Pneumonie nach CDC Definition²⁴

5.6. Beurteilung der SOP-Adhärenz

Grundlage der Auswertung bildete das Handbuch der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie“ aus dem Jahr 2009²⁹, das auf der Intensivstation als Standard Operating Procedure der antiinfektiven Therapie von Pneumonien galt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die empfohlene kalkulierte Therapie.

Art der Pneumonie	Mittel der Wahl	Alternative
Neugeborenenpneumonie	Ceftazidim/Cefotaxim + Aminoglykosid oder Vancomycin	Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 + Ampicillin oder Piperacillin, Meropenem oder Imipenem
Ambulant erworbene Pneumonie	Aminopenicillin +- Betalaktamaseinhibitor (ggfs. +Makrolid)	Cefuroxim oder Cefpodoxim (+Makrolid oder Doxycyclin)
Nosokomiale Pneumonie (inklusive Pneumonie bei invasiver Beatmung)	Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 + Aminoglykosid	Imipenem oder Meropenem, ggfs. Fluconazol
Aspirationspneumonie	Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitoren, Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin	Imipenem oder Meropenem, Piperacillin-Tazobactam
Pneumonie bei Immundefizienz	Ceftazidim + Aminoglykosid (+Antimykotikum), Cotrimoxazol bei Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Verdacht	Ceftazidim oder Carbapenem + Vancomycin oder Teicoplanin + Antimykotikum; Makrolid, Ciprofloxacin
Abszedierende Pneumonie, Pleuropneumonie	Cefotiam oder Cefuroxim (+ Aminoglykosid)	Cephalosporin der Gruppe 3 + Clindamycin, Teicoplanin, Vancomycin, Meropenem

Tabelle 2: Empfehlungen der kalkulierten antibiotischen Therapie der DGPI²⁹

Die Neonatalperiode ist definiert als der Zeitraum vom 1. bis zum 28. Lebenstag. Da auf der beobachteten Intensivstation nur Kinder mit einem Mindestalter von 4 Wochen aufgenommen wurden, fanden die Empfehlungen für die Behandlung der Neugeborenenpneumonie keine Verwendung.

Es handelt sich um eine nosokomial erworbene Pneumonie, wenn die ersten Symptome der Erkrankung frühestens 48 Stunden nach Aufnahme in einer Klinik auftraten²⁴. Von einer Immundefizienz wurde entsprechend der CDC-Richtlinien ausgegangen, wenn eine Neutropenie ($<500/\text{mm}^3$), eine Leukämie, ein Lymphom, eine Infektion mit dem

Humanen Immundefizienz Virus (HIV) mit einer CD4 Zellzahl unter 200/mm³ Blut, ein Zustand nach Splenektomie, Transplantation oder einer cytotoxischen Chemotherapie vorlag²⁴. Des Weiteren zählte eine Hochdosis-Steroidtherapie über mehr als 2 Wochen zu den Kriterien²⁴.

Für jeden einzelnen Tag einer Behandlungsepisode wurde nun die tatsächlich applizierte antiinfektive Therapie mit den Empfehlungen verglichen. Da es sich hierbei um Richtlinien der kalkulierten Antibiotikatherapie einer singular betrachteteten Erkrankung handelt, sind begründete Ausnahmen aufgetreten, falls bereits Vorantibiotikatherapien bestanden, vermutlich ursächliche Erreger bereits nachgewiesen wurden, relevante infektiologische Begleiterkrankungen oder Allergien bestanden.

Für diese Untersuchung wurden die eingeschlossenen Patienten entsprechend ihrer Antibiotikatherapie in zwei Subgruppen aufgeteilt (eine Hochadhärenzgruppe (HAG) und eine Niedrigadhärenzgruppe (NAG)). Diese zwei Studiengruppen definieren sich über den Anteil der Tage mit leitliniengerechter Therapie. Tage, an denen es eine Abweichung der antibiotischen Therapie zum Standard auf Grund einer „begründeten Ausnahme“ gab, wurden ebenfalls zu den leitliniengetreuen Tagen gezählt. Als Grenze wurde ein Wert von 70% festgelegt. Abbildung 4 stellt die Generierung der Studiengruppen exemplarisch grafisch dar.

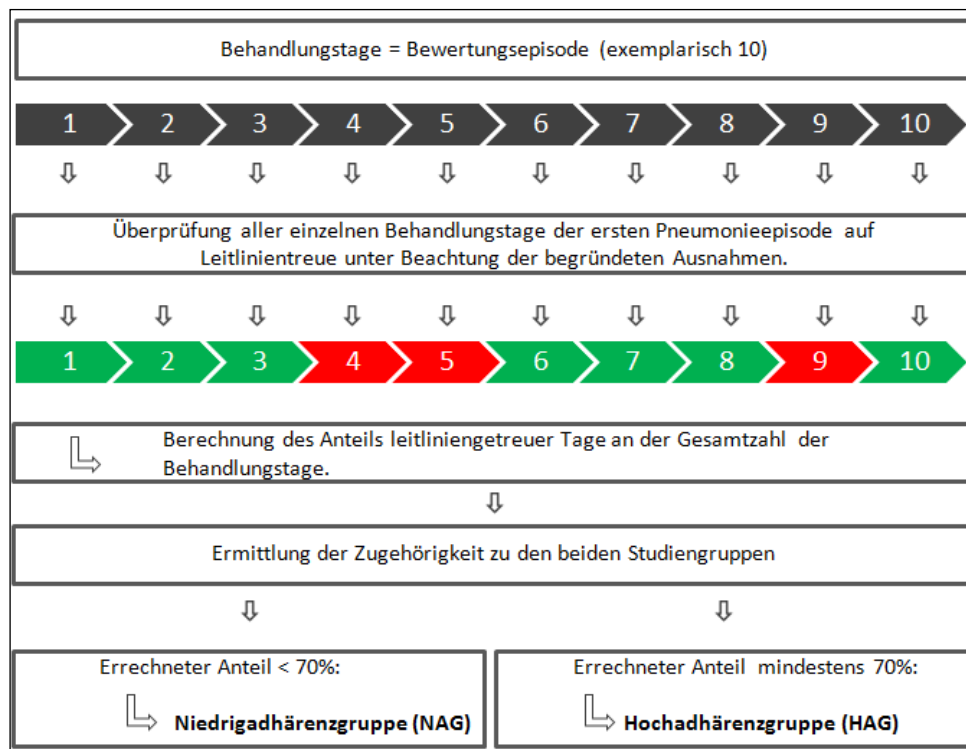


Abbildung 4: Beispielschema zur Einteilung in die Studiengruppen

5.7. Statistik

Für sämtliche statistische Analysen wurde SPSS 21.0 der Firma IBM verwendet. Es wurde ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ als Signifikanzlevel definiert. Um die Gruppen und Subgruppen untereinander zu vergleichen, wurden der Mann-Whitney-U sowie der Chi²-Test verwendet. Zuvor wurden die Werte mittels visueller Darstellung auf das Vorhandensein einer Normalverteilung geprüft. Zur Evaluation des Einflusses einiger Basischarakteristika auf den primären Endpunkt „Liegedauer“ auf der Intensivstation im Sinne einer Confounderanalyse wurde eine multiple binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierzu wurde die abhängige Variable Liegedauer in eine binäre Variable umgewandelt werden, indem zum einen eine Liegedauer unterhalb des Medians und zum anderen eine Liegedauer inklusive und oberhalb des Medians betrachtet wurde. Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Literaturlage konnte a priori keine Fallzahlanalyse durchgeführt werden. Alle Analysen wurden unter der Annahme einer explorativen Analyse durchgeführt und auf eine p-Wert-Adaptation verzichtet.

6. Ergebnisse

6.1. Studienpopulation

Es wurden in den Jahren 2009 und 2010 insgesamt 1465 Patientenaufnahmen auf der interdisziplinären Intensivtherapiestation behandelt. Einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien und letztlich über die Entstehung der endgültigen Studienpopulation liefert Abbildung 5.

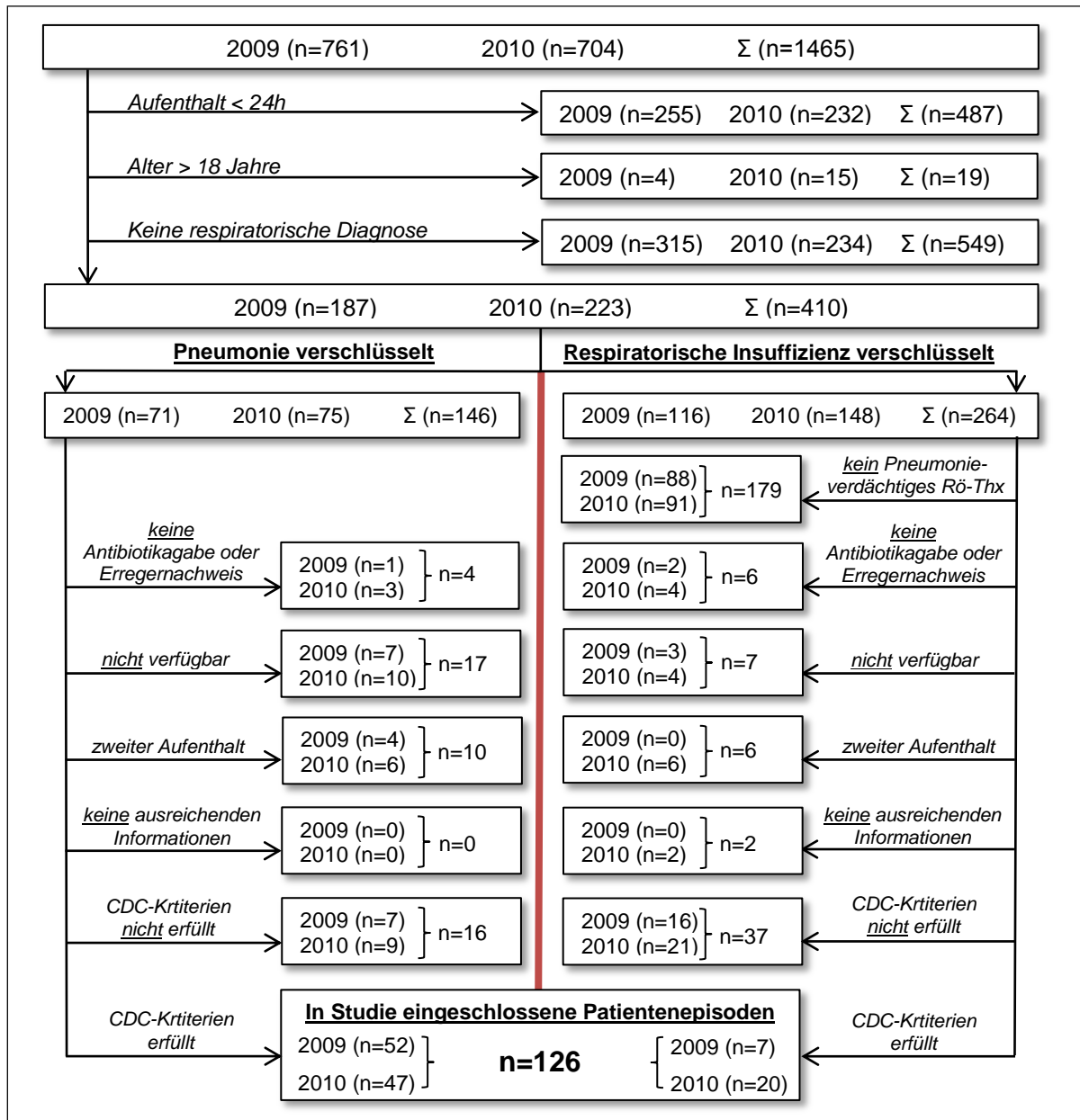


Abbildung 5: Übersicht über die Ein- und Ausschlüsse der Studienpopulation, CDC = Centers for Disease Control and Prevention²⁴, Rö Thx = Röntgen des Thorax

„Nicht verfügbar“ bedeutet, dass die Patientenakten nicht zur Einsicht bereitstanden und dieser Aufenthalt daher nicht analysiert werden konnte. Unter „zweiter Aufenthalt“ sind Patientenepisoden aufgeführt, die ein zweites Mal während des gleichen Gesamtaufenthaltes in der Charité auf die Intensivstation aufgenommen worden sind, sobald mindestens ein ganzer Tag auf einer anderen Station verbracht wurde. Diese wurden in der Datenbank zu einem Eintrag zusammengeführt. Betrug der Aufenthalt auf der Normalstation zwischenzeitlich weniger als 24h, erfolgte die Zusammenfassung ohne entsprechenden Vermerk, weil somit für jeden Tag Daten des intensivmedizinischen Aufenthaltes vorlagen und ausgewertet werden konnten.

Für 2 Patienten konnten keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Erfüllung der Pneumonekriterien auf Grund von fehlenden Vorbefunden oder entsprechenden Einträgen in den Patientenunterlagen gemacht werden.

Von 117 Patienten mit der codierten Diagnose Pneumonie erfüllten 99 Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation die Kriterien der CDC²⁴ für das Vorliegen einer Pneumonie. Bei 27 der 66 ausgewerteten Patienten mit der Diagnose akute respiratorische Insuffizienz konnte retrospektiv eine Pneumonie identifiziert werden. Die Studienpopulation beinhaltet somit die Daten von 126 Patientenepisoden.

6.2. Basischarakteristika

Bei 65 Patienten wies die antiinfektive Therapie während der Behandlungsepisode eine Adhärenz zur SOP von mindestens 70% auf. Diese wurden somit zur Hochadhärenzgruppe (HAG) zusammengefasst. Bei 61 Patienten war eine geringere Adhärenz zu verzeichnen. Diese bilden die Niedrigadhärenzgruppe (NAG). Tabelle 3 fasst die ermittelten Basischarakteristika der beiden Gruppen zusammen. Das Auftreten urogenitaler Nebendiagnosen sowie die Erfüllung der Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) Kriterien am ersten Tag der Behandlungsepisode war in der NAG signifikant erhöht.

Charakteristikum	HAG (n=65)	NAG (n=61)	p-Wert
Alter			0,800
< 1 Jahr	17 [26%]	12 [20%]	
1-5 Jahre	25 [38%]	23 [38%]	
5-12 Jahre	16 [25%]	18 [29%]	
> 12 Jahre	7 [11%]	8 [13%]	
Geschlecht			0,651
männlich	43 [66%]	38 [62%]	
weiblich	22 [34%]	23 [38%]	
Nebenerkrankungen?			
Herz-Kreislauf	23 [35%]	27 [44%]	0,309
Gastrointestinal	15 [23%]	14 [23%]	0,987
Urogenital	5 [8%]	16 [26%]	0,005
Neurologisch	21 [32%]	17 [28%]	0,587
Endokrinologisch	29 [45%]	27 [44%]	0,968
Bösartige Neubildung	3 [5%]	4 [7%]	0,634
Immundefizienz?	6 [9%]	8 [13%]	0,488
Invasive Beatmung?	37 [57%]	41 [67%]	0,235
Postoperative Aufnahme?	13 [20%]	8 [13%]	0,300
Elektiv?	6 [9%]	3 [5%]	0,348
SIRS am ersten Tag der Behandlungsepisode?	46 [71%]	55 [90%]	0,006
Septischer Schock am ersten Tag der Behandlungsepisode?	7 [11%]	10 [16%]	0,356

Tabelle 3: Basischarakteristika

Für die Übersicht über die Basischarakteristika wurde das Alter der Patienten in 4 Altersgruppen unterteilt, die auch bei den altersadjustierten Normwerten für die Ermittlung eines SIRS in der Pädiatrie laut „international pediatric consensus conference“³⁰ Anwendung finden. Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung ohne entsprechende Altersgruppierung für beide Adhärenzgruppen.

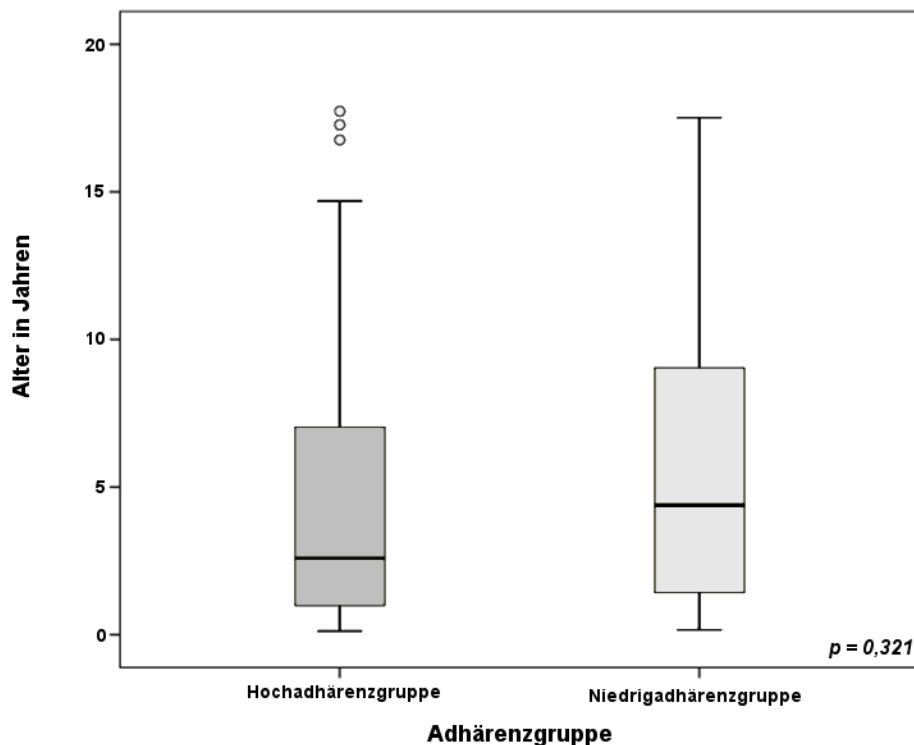


Abbildung 6: Altersverteilung in beiden Gruppen

Aufgrund einer rechtsschiefen Verteilung wurde für die intervallskalierte Altersverteilung der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Hierbei zeigte sich eine asymptotische zweiseitige Signifikanz von 0,321 und somit auch bei dieser Betrachtung kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Verteilung von ambulant erworbener (CAP) und nosokomialer bzw. beatmungsassoziiertes Pneumonie (HAP). Patienten mit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie wurden signifikant ($p=0,032$) häufiger mit einer Leitlinienadhärenz von unter 70% (=Niedrigadhärenzgruppe) behandelt. Bezüglich der Angabe der Pneumonie als Hauptdiagnose im „Diagnosis Related Groups“ (DRG)-System gab es keine signifikante Differenz.

Charakteristikum	HAG (n=65)	NAG (n=61)	p-Wert
Art der Pneumonie			0,032
CAP	56 [86%]	43 [70%]	
HAP/VAP	9 [14%]	18 [30%]	
Pneumonie als Hauptdiagnose	32 [49%]	28 [46%]	0,708

Tabelle 4: Verteilung der Art der Pneumonie in den Adhärenzgruppen, Häufigkeit der Hauptdiagnose Pneumonie

6.3. Diagnostik und Therapie

6.3.1. Diagnostik

In Grafik 7 findet sich eine Übersicht über die während der Behandlungsepisode durchgeführte Pneumonie-relevante Diagnostik in den jeweiligen Studiengruppen. Um eine Vergleichbarkeit erzielen zu können, wurde der Anteil an Tagen mit einer entsprechenden Diagnostik an allen Tagen der Behandlungsepisode errechnet. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt (Ergebnisse siehe Grafik 7). Insgesamt waren 10 der 125 entnommenen Blutkulturserien positiv. Das entspricht einer Rate von 8 %.

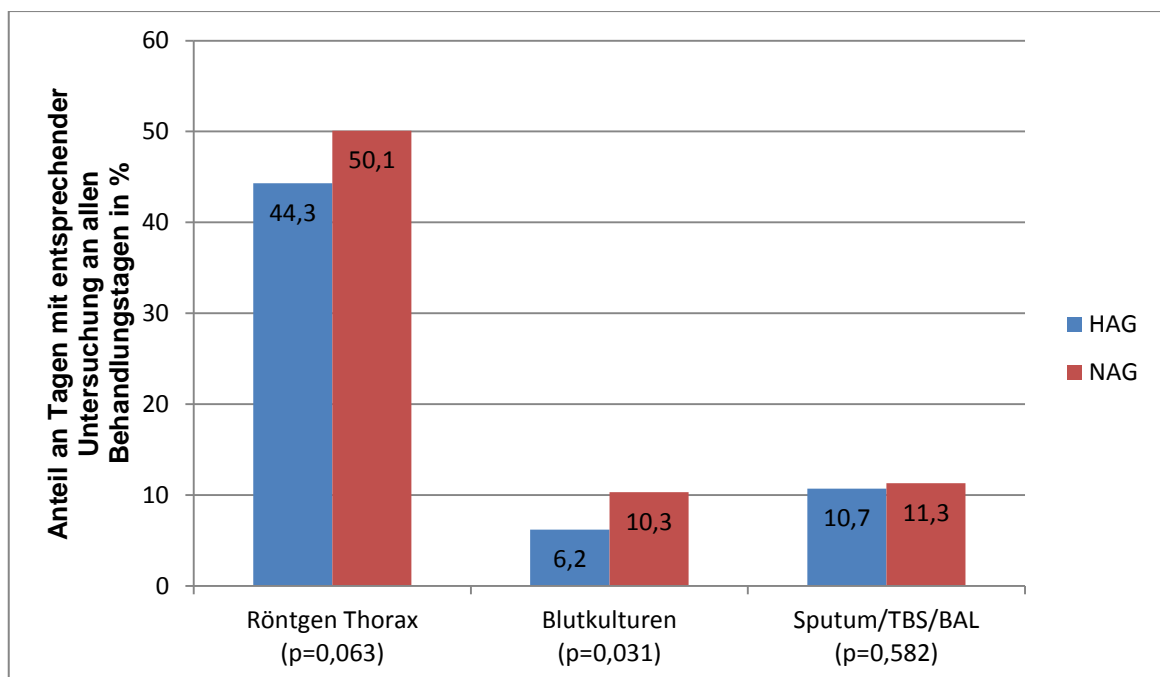


Abbildung 7: Diagnostik pro Tag der Behandlungsepisode in %

6.3.2. Therapie

Tabelle 5 liefert eine Auflistung der 10 am häufigsten während der gesamten Behandlungsepisode verwendeten antibiotischen Substanzen. Ergänzend zur Gesamtstatistik findet sich auch eine Unterteilung in die beiden Adhärenzgruppen (jeweils die 5 gebräuchlichsten Antibiotika).

Antibiotikum	Anzahl gesamt	Anzahl HAG	Anzahl NAG
Cefuroxim	80	45	35
Gentamicin	43	11	32
Clarithromycin	24	7	17
Cefotaxim	19	10	9
Meropenem	18	7	11
Ciprofloxacin	17	3	14
Vancomycin	15	5	10
Tobramycin	13	5	8
Cotrimoxazol	12	7	5
Ceftazidim	8	4	4
Erythromycin	8	3	5

Tabelle 5: Die insgesamt am häufigsten verwendeten antibiotischen Substanzen (absolute Anzahl an Patienten, die die entsprechende Substanz erhalten haben) (Platz 1-10)

Die verwendeten Leitlinien geben Empfehlungen für die kalkulierte antiinfektive Therapie von Pneumonien, sodass nachfolgend eine Übersicht (Abbildung 8) über die initial applizierte Therapie gegeben werden soll. Dies beinhaltet die antibiotische Medikation am ersten Tag der Behandlungsepisode. Zu beachten ist, dass nicht nur Agenzien, die speziell gegen die Atemwegsinfektion eingesetzt wurden in der Darstellung enthalten sind, sondern auch die so genannten „begründeten Ausnahmen“ im Falle von Begleitinfektionen. Aufgrund des Cut-Offs von 70% für die Zugehörigkeit zur Hochadhärenzgruppe kann die antiinfektive Therapie am ersten Tag gegebenenfalls auch nicht leitliniengerecht sein.

Gesamt		HAG		NAG	
Cefuroxim	(74)	Cefuroxim	(43)	Cefuroxim	(31)
Gentamicin	(27)	Cefotaxim	(9)	Gentamicin	(20)
Clarithromycin	(19)	Gentamicin	(7)	Clarithromycin	(13)
Cefotaxim	(15)	Meropenem	(6)	Meropenem	(6)
Meropenem	(12)	Clarithromycin	(6)	Cefotaxim	(6)
		Tobramycin	(4)	Vancomycin	(5)
		Metronidazol	(4)		
CAP		CAP		CAP	
Cefuroxim	(66)	Cefuroxim	(43)	Cefuroxim	(23)
Gentamicin	(19)	Cefotaxim	(7)	Gentamicin	(14)
Clarithromycin	(16)	Gentamicin	(5)	Clarithromycin	(11)
Cefotaxim	(12)	Clarithromycin	(5)	Meropenem	(5)
Meropenem	(6)	Tobramycin	(2)	Cefotaxim	(5)
		Clindamycin	(2)	Erythromycin	(4)
		Ceftazidim	(2)	Vancomycin	(4)
HAP		HAP		HAP	
Cefuroxim	(8)	Meropenem	(5)	Cefuroxim	(8)
Gentamicin	(8)	Metronidazol	(3)	Gentamicin	(6)
Meropenem	(6)	Vancomycin	(2)	Clarithromycin	(2)
Metronidazol	(3)	Tobramycin	(2)	Ciprofloxacin	(2)
Vancomycin	(3)	Gentamicin	(2)	Cotrimoxazol	(2)
Cefotaxim	(3)	Cefotaxim	(2)		
Cotrimoxazol	(3)				
Clarithromycin	(3)				

Abbildung 8: Übersicht über die am häufigsten initial verwendeten antibiotischen Substanzen (absolute Anzahl der Patienten)

Insgesamt wurden in der Hochadhärenzgruppe durchschnittlich 1,48 (95%-Konfidenzintervall 1,25 - 1,70) und in der Niedrigadhärenzgruppe 1,92 (95%-Konfidenzintervall 1,69 - 2,15) Agenzien in der initialen antiinfektiven Therapie verwendet. Dieser Unterschied zeigt sich statistisch signifikant (p -Wert $< 0,001$). Auch wenn isoliert Monotherapien gegen Kombinationstherapien in den beiden Gruppen mittels Chi²-Test untersucht wurden, zeigt sich eine signifikante Häufung (p -Wert $< 0,001$) von Kombinationstherapien in der Niedrigadhärenzgruppe.

6.4. Erreger:

6.4.1. Bakterien

Bei 42 der 126 Patienten gelang während der Behandlungsepisode der Nachweis mindestens eines pneumonierelevanten bakteriellen Erregers. Tabelle 6 stellt die häufigsten Erreger mit der bestmöglichen Differenzierung für die Entitäten ambulant und nosokomial erworbene Pneumonie dar.

CAP Erreger (Anzahl Patienten)		HAP Erreger (Anzahl Patienten)	
Staphylococcus aureus (11)		Staphylococcus aureus	(3)
grampositive Kokken	(6)	grampositive Kokken	(2)
Haemophilus influenzae	(6)		
Streptococcus pneumoniae	(5)	Streptococcus pneumoniae	(1)
		Staphylococcus epidermidis	(1)
		Pseudomonas aeruginosa	(1)
		Moraxella catarrhalis	(1)
		Klebsiella pneumoniae	(1)
		Klebsiella oxytoca	(1)
		Haemophilus influenzae	(1)
		Flavobacterium indologenes	(1)
Escherichia coli	(1)		
Pseudomonas aeruginosa	(4)		
Klebsiella pneumoniae	(3)		

Tabelle 6: am häufigsten nachgewiesene Erreger je Entität (Absolute Anzahl an Patienten)

Zur Visualisierung möglicher divergenter Erregerspektren in den beiden Adhärenzgruppen folgte eine Gegenüberstellung der häufigsten Erreger in Tabelle 7. Auf eine weitere Differenzierung zwischen einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und einer nosokomialen Pneumonie (HAP) in den Gruppen wurde aufgrund der geringen Anzahl und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft verzichtet. Zu beachten ist, dass sich signifikant mehr Patienten mit einer nosokomial-erworbenen Pneumonie in der Niedrigadhärenzgruppe befinden.

HAG Erreger (Anzahl Patienten)		NAG Erreger (Anzahl Patienten)	
Staphylococcus aureus	(10)	Haemophilus influenzae	(4)
		grampositive Kokken	(4)
		Staphylococcus aureus	(4)
Streptococcus pneumoniae	(5)	Pseudomonas aeruginosa	(2)
		Flavobacterium indologenes	(2)
Grampositive Kokken	(4)		
Pseudomonas aeruginosa	(3)		
Haemophilus influenzae	(3)		
Klebsiella pneumoniae	(3)		

Tabelle 7: *am häufigsten nachgewiesene Erreger je Adhärenzgruppe (Absolute Anzahl an Patienten)*

Von den 42 Patienten mit einem nachgewiesenen Erreger während der gesamten Behandlungsepisode finden sich 26 Patienten in der Hochadhärenzgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht gezeigt werden (χ^2 ; p-Wert 0,101). Für 28 Patienten gelang ein Erregernachweis am ersten Tag (HAG = 19, NAG = 9, p-Wert nach χ^2 0,051). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

Neben den mikrobiologischen Untersuchungen bei denen Kulturen angelegt wurden, wurden auch verschiedene Antikörperbestimmungen im Serum und Urin zu Hilfe genommen. Eine Übersicht liefert Tabelle 8:

Bestimmung	Anzahl Patienten mit positivem Ergebnis
IgG gegen Chlamydomphila pneumoniae	5
IgG gegen Legionella pneumophila	2
IgG gegen Mycoplasma pneumoniae	3 (hiervon einer mit positivem IgM)
Pneumokokkenantigen im Urin	14

Tabelle 8: *Übersicht über Antigendiagnostik, IgG ImmunglobulinG; IgM Immunglobulin M*

6.4.2. Resistenzen

Für insgesamt 20 Erreger konnte auch ein Resistogramm erstellt werden, sodass im Nachhinein eine Aussage getroffen werden kann, ob der detektierte Erreger auf die initiale kalkulierte antibiotische Therapie sensibel war. Lediglich in 3 Fällen zeigten sich

die initial verwendeten Agenzien nicht resistenzgerecht (HAG = 1, NAG = 2). In der Hochadhärenzgruppe war die antiinfektive Therapie in 13 Fällen effektiv, in der Niedrigadhärenzgruppe hingegen in 4 Fällen. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt bei einem mittels Chi²-Test ermittelten p-Wert von 0,133 nicht vor.

Von den 13 Staphylococcus aureus Isolaten die einer Resistenztestung zugeführt wurden, fand sich kein multiresistenter Staphylococcus aureus (MRSA) (Testsubstanz = Oxacillin). Es konnte ein E.coli mit „Extended-Spectrum-Betalaktamase“ (ESBL) detektiert werden (NAG). Die 4 getesteten Isolate eines Klebsiella pneumoniae wiesen keine Resistenz gegen Carbapeneme auf.

6.4.3. Viren

Insgesamt konnte bei 36 Patienten ein Virus nachgewiesen werden. Diese verteilen sich zu je 18 Patienten auf die beiden Adhärenzgruppen (p-Wert 0,822 nach Chi²). Tabelle 9 gibt einen entsprechenden Überblick.

Virus	Anzahl Patienten
Enterovirus	12
Rhinovirus	7
Respiratory Syncytial Virus	4
Adenovirus	4
Parainfluenza	3
CMV	3

Tabelle 9: häufigste nachgewiesene pneumonierelevante Viren während der Behandlungsepisode

6.4.4. Pilze

Insgesamt wurden bei 4 Patienten Fadenpilze beziehungsweise Aspergillus fumigatus detektiert. Zweimal war das entsprechende Antigen im Serum positiv und in zwei weiteren Fällen konnte der Pilz im Tracheobronchialsekret nachgewiesen werden. Es fanden sich keine positiven Befunde in einer bronchoalveolären Lavage (BAL). Ebenso wurden keine Biopsien entnommen, sodass eine Aussagekraft über die Invasivität der Aspergillose nicht getroffen werden kann.

6.5. primärer Endpunkt – Liegedauer auf der Intensivtherapiestation

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug für die Hochadhärenzgruppe im arithmetischen Mittel 9,31 Tage (Standardabweichung 9,361 Tage, 95 % Konfidenzintervall für den Mittelwert 6,99 - 11,63 Tage) und in der Niedrigadhärenzgruppe 13,66 Tage (Standardabweichung 13,139 Tage, 95 % Konfidenzintervall für den Mittelwert 10,29 - 17,02 Tage). Eine visuelle Darstellung liefert Abbildung 9.

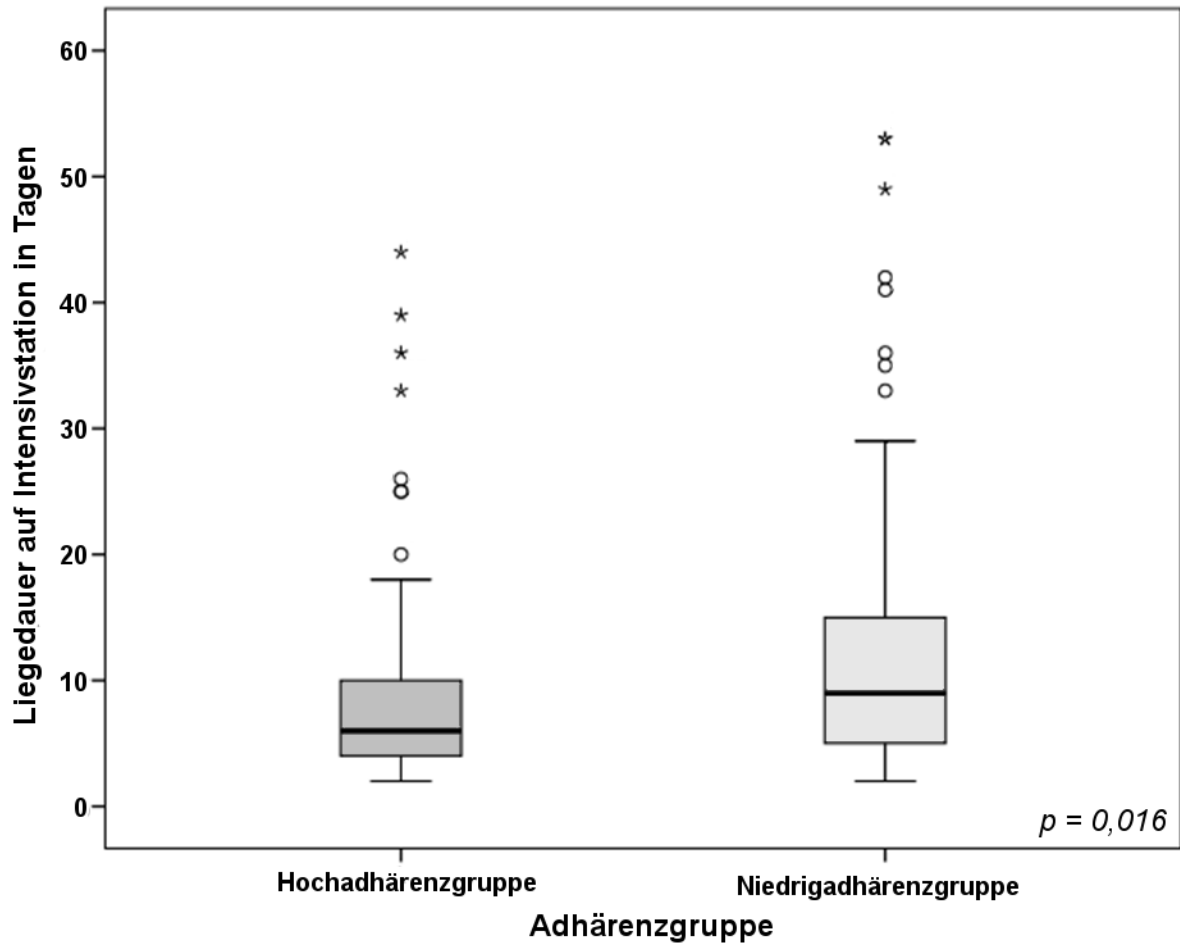


Abbildung 9: Boxplots der ITS-Liegedauer der beiden Adhärenzgruppen

Der Median der Liegedauer betrug für die HAG 6 Tage und für die NAG 9 Tage. Der Interquartilsabstand als Maß der Streuung lautet für die HAG 6 und für die NAG 11. Zur Ermittlung des geeigneten Testverfahrens auf statistische Signifikanz erfolgte die in Abbildung 10 aufgeführte visuelle Darstellung der Verteilung der Liegetage in den jeweiligen Gruppen. Es zeigte sich keine Normalverteilung, sodass erneut der U-Test zur Anwendung kam.

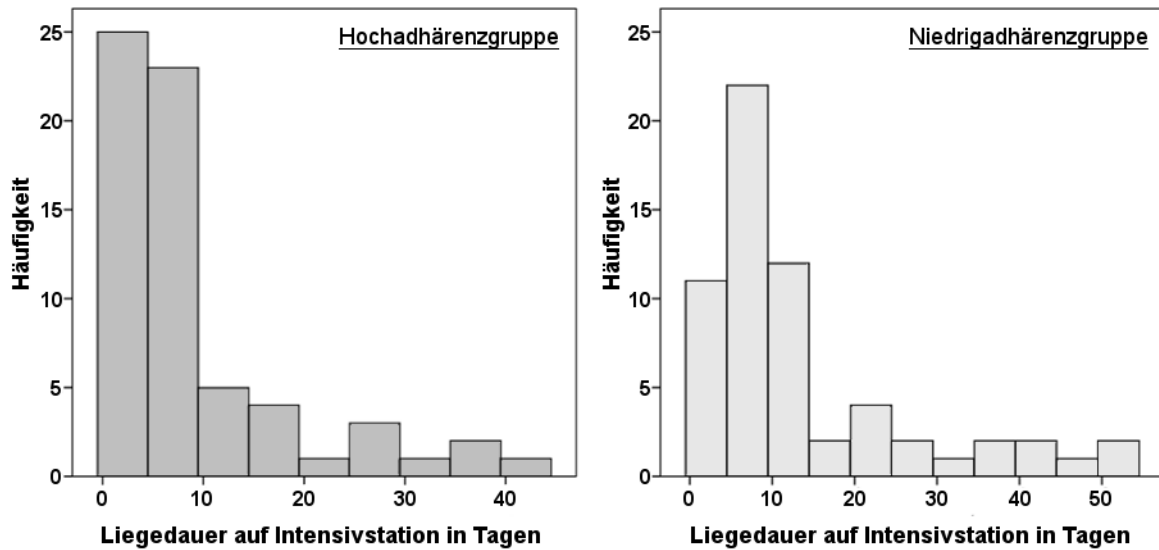


Abbildung 10: Histogramm der Häufigkeit der Liegedauer in den jeweiligen Gruppen zur Überprüfung auf eine mögliche Normalverteilung

Die Unterschiede bezüglich der Liegedauer auf der Intensivtherapiestation (ITS) zeigten sich mit einem p-Wert von 0,016 statistisch signifikant.

Im Folgenden sollte überprüft werden, ob die SOP-Adhärenz ein unabhängiger Einflussparameter auf die ITS-Liegedauer sein könnte. Hierzu wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse verwendet. Die ITS-Liegedauer wurde über den Median gebrochen und somit in eine Binärform umgewandelt (unter 7 Tagen Liegedauer versus mindestens 7 Tage Liegedauer). Als mögliche unabhängige Einflussfaktoren wurden das Alter (<1 Jahr versus mindestens 1 Jahr), die Zugehörigkeit zu einer der Adhärenzgruppen, der Aufnahmegrund (unmittelbar postoperativ versus nicht-postoperativ), das Vorhandensein einer Immundefizienz, die Art der Pneumonie (ambulant versus nosokomial erworben) sowie das Geschlecht untersucht.

Die Tabelle 10 zeigt den ersten Schritt der Rückwärtselimination.

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
1	Geschlecht (männlich)	0,258	0,634 (0,287 – 1,398)
1	Adhärenzgruppe (HAG)	0,048	0,464 (0,217 – 0,992)
1	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,042	3,010 (1,039 – 8,716)
1	Immundefizienz? (nein)	0,339	0,519 (0,135 – 1,990)
1	Art der Pneumonie (ambulant erworben)	0,482	0,700 (0,259 – 1,892)
1	Alter (unter 1 Jahr)	0,530	1,338 (0,539 – 3,322)

Tabelle 10: Regressionsanalyse (1. Schritt) LOS; Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 11,24$, $df = 8$, Signifikanz = 0,188

Im ersten Schritt der Regressionsanalyse zeigte sich die Adhärenzgruppe bereits als statistisch signifikanter Einflussparameter. In den Schritten 2 - 4 wurden nacheinander das Alter, die Art der Pneumonie, Immundefizienz und zuletzt (vor dem Schritt 5) das Geschlecht eliminiert.

Tabelle 11 zeigt das Endergebnis der Analyse dar. Es stellt sich unter anderem die Art der Aufnahme auf der Intensivstation als statistisch signifikanter unabhängiger Einflussparameter auf die ITS-Liegedauer heraus. Mit einer Odds Ratio von 3,281 wiesen Patienten, die nicht unmittelbar postoperativ aufgenommen wurden ein höheres Risiko auf, zur Gruppe der Patienten mit einer ITS-Liegedauer von mindestens dem Median zu gehören. Patienten aus der Hochadhärenzgruppe hatten statistisch signifikant mit einer Odds Ratio von 0,446 ein geringeres Risiko zu der Gruppe der mit der längeren Liegezeit zu gehören. Der Hosmer-Lemeshow-Test zur Überprüfung der Güte des Testverfahrens ist für alle Schritte nicht signifikant.

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
5	Adhärenz (HAG)	0,031	0,446 (0,214 – 0,928)
5	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,025	3,281 (1,159 – 9,289)

Tabelle 11: Regressionsanalyse Endergebnis LOS; Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 0,16$, $df = 2$, Signifikanz = 0,992

6.6. Konformitätsquote

Wie bereits im Methodenteil dieser Dissertation erwähnt, wurde ein Wert von 70% Leitlinienadhärenz als Grenze zwischen Niedrig- und Hochadhärenz als Cut-Off-Wert definiert. Um dies retrospektiv evaluieren zu können, wurden die Berechnungen bezüglich des primären Endpunktes Liegedauer auf der ITS mit sämtlichen Grenzwerten in 5%-Schritten ab 50% durchgeführt. Es soll somit eruiert werden, ab welchem Cut-Off das statistische Signifikanzniveau zu erwarten ist. Die Abbildung 11 gibt einen grafischen Überblick über das Verhalten der p-Werte der jeweiligen Berechnungen.

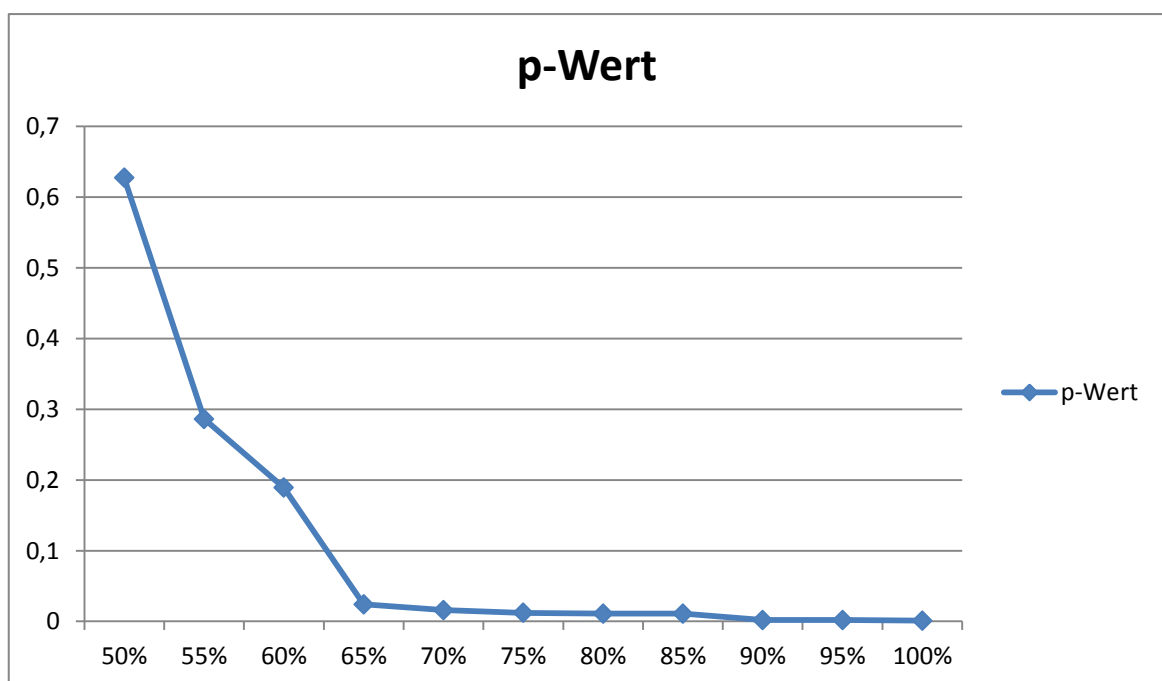


Abbildung 11: Konformitätsquote, p-Werte in Abhängigkeit der Cut-Off-Werte in %

Ein deutlicher Umschlagspunkt ist bei 65% zu eruiieren. Bei einer solchen Einteilung befänden sich 66 Patienten in der Hochadhärenzgruppe. Der Trennwert von 70% wurde

vor dem Hintergrund der Literaturlage vor Beginn der Studie festgelegt und daher weiterhin verwendet.

6.7. Sekundäre Endpunkte

6.7.1. Tod

Bezogen auf die Gesamtliegedauer sind 16 Patienten während des Aufenthaltes verstorben. In den beiden Adhärenzgruppen befanden sich jeweils 8 Kinder (p-Wert mittels χ^2 0,892). Die Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 12 und 13 zu finden. Die Leitlinienadhärenz scheint somit kein unabhängiger signifikanter Einflussfaktor auf die Krankenhausgesamtmortalität zu sein.

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
1	Geschlecht (männlich)	0,277	2,001 (0,574 - 6,979)
1	Adhärenz (HAG)	0,735	1,225 (0,378 - 3,972)
1	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,308	3,103 (0,352 - 27,345)
1	Immundefizienz? (nein)	0,126	0,304 (0,066 - 1,398)
1	Art der Pneumonie (ambulant erworben)	0,068	0,303 (0,084 - 1,092)
1	Alter (unter 1 Jahr)	0,027	4,052 (1,177 - 13,958)

Tabelle 12: binäre logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable = Tod während des Gesamtaufenthaltes; Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 4,332$, $df = 8$ Signifikanz = 0,826

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
5	Alter (unter 1 Jahr)	0,047	3,125 (1,015 - 9,622)
5	Art der Pneumonie (ambulant erworben)	0,029	0,285 (0,092 - 0,879)

Tabelle 13: binäre logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable = Tod während des Gesamtaufenthaltes; Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 0,003$, $df = 2$, Signifikanz = 0,999

Bezogen auf die Mortalität während der Behandlungsepisode ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (HAG = 6, NAG = 8, p-Wert nach Chi² 0,488).

6.7.2. Behandlungsepisode

In der Hochadhärenzgruppe war eine durchschnittliche Dauer der Behandlungsepisode (Zeitspanne der antibiotischen Therapie der ersten Pneumonieepisode auf der ITS in Tagen) im arithmetischen Mittel von 7,51 Tagen (95 %-Konfidenzintervall 5,95-9,07 Tagen) zu detektieren. In der Niedrigadhärenzgruppe lag diese bei 10,93 Tagen (95%-Konfidenzintervall 8,00-12,79 Tagen). Eine visuelle Darstellung mittels Boxplots liefert Abbildung 12.

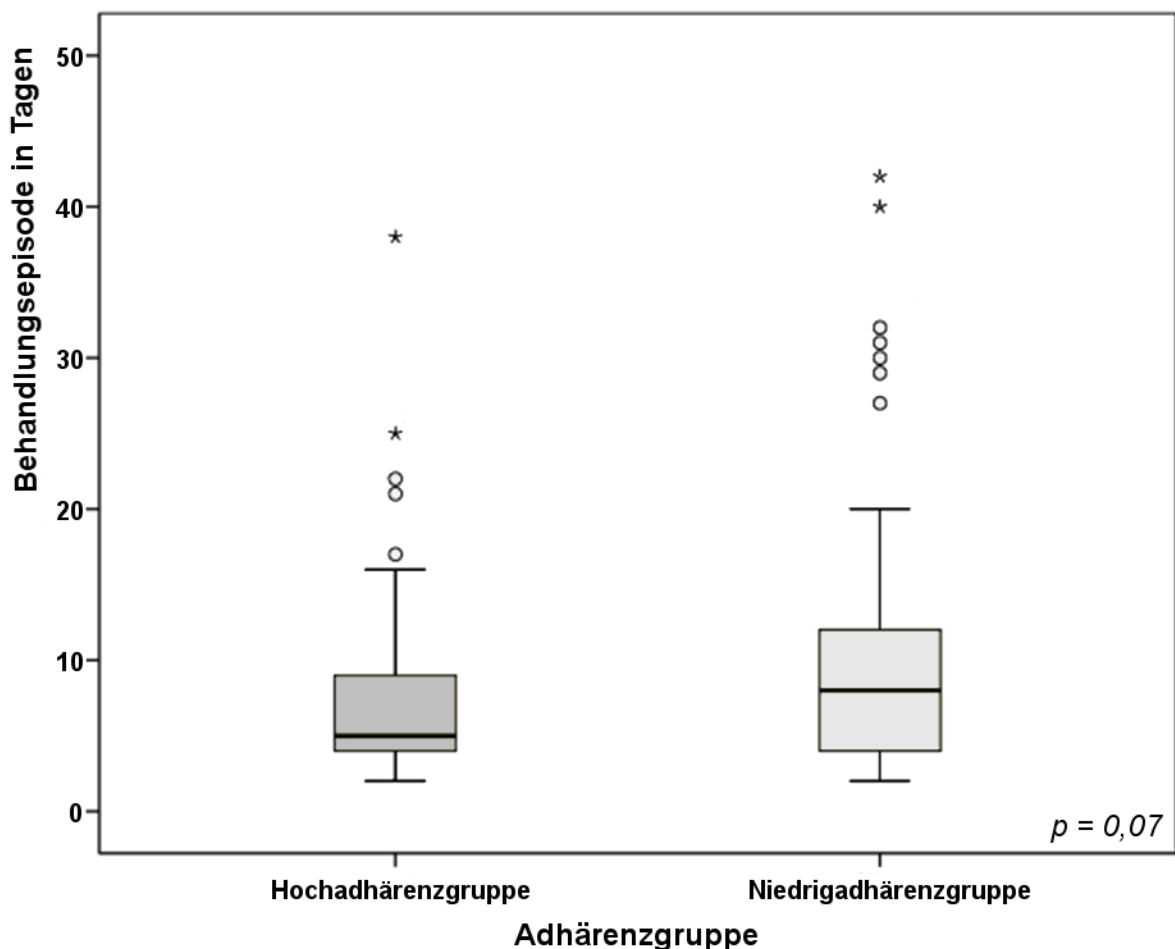


Abbildung 12: Boxplots der Dauer der Behandlungsepisode in Tagen in den beiden Adhärenzgruppen

Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von 0,07 (Mann-Whitney-U-Test) knapp verfehlt. Es wurde ebenso eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 14 und 15). Hierzu wurde die Behandlungsepisode über den

Median von 6,5 Tagen gebrochen und somit in eine Binärform konvertiert (unterhalb des Medians versus mindestens Median). Es wurde das Verfahren der Rückwärtselimination angewandt. Im letzten Schritt ist lediglich der Aufnahmegrund (nicht-postoperativ) als grenzwertig statistisch signifikanter unabhängiger Einflussparameter auf die Zugehörigkeit zur Gruppe mit einer Behandlungsepisode von mindestens dem Median verblieben. Die Leitlinienadhärenz verfehlt im letzten Schritt die Signifikanz ebenfalls knapp (p-Wert 0,073).

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
1	Geschlecht (männlich)	0,327	0,680 (0,314 - 1,470)
1	Adhärenz (HAG vs. LAG) (HAG)	0,092	0,527 (0,250 - 1,111)
1	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,076	2,583 (0,904 - 7,382)
1	Immundefizienz? (nein)	0,443	0,609 (0,172 - 2,162)
1	Art der Pneumonie (ambulant erworben)	0,752	0,857 (0,328 - 2,238)
1	Alter (unter 1 Jahr)	0,556	0,680 (0,538 - 3,171)

Tabelle 14: binär logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable Behandlungsepisode (unterhalb des Medians versus mindestens Median); Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 13,144$, $df = 7$ Signifikanz = 0,069

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
5	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,050	2,808 (0,999 - 7,896)
5	Adhärenz (HAG vs. LAG) (HAG)	0,073	0,517 (0,251 - 1,063)

Tabelle 15: binär logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable Behandlungsepisode (unterhalb des Medians versus mindestens Median); Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 0,001$, $df = 2$ Signifikanz = 0,999

6.7.3. Beatmungsdauer

Für die 37 Patienten der Hochadhärenzgruppe die während der Behandlungsepisode beatmet wurden, betrug die mittlere Beatmungsdauer 8,38 Tage (95 %

Konfidenzintervall 5,45-11,30 Tage). In der Niedrigadhärenzgruppe wurden 41 Patienten invasiv beatmet. Hierbei konnte eine mittlere Beatmungsdauer von 13,63 Tagen (95 % Konfidenzintervall 9,38-17,89 Tage) ermittelt werden. Dieses stellte sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch signifikant heraus (p-Wert 0,031).

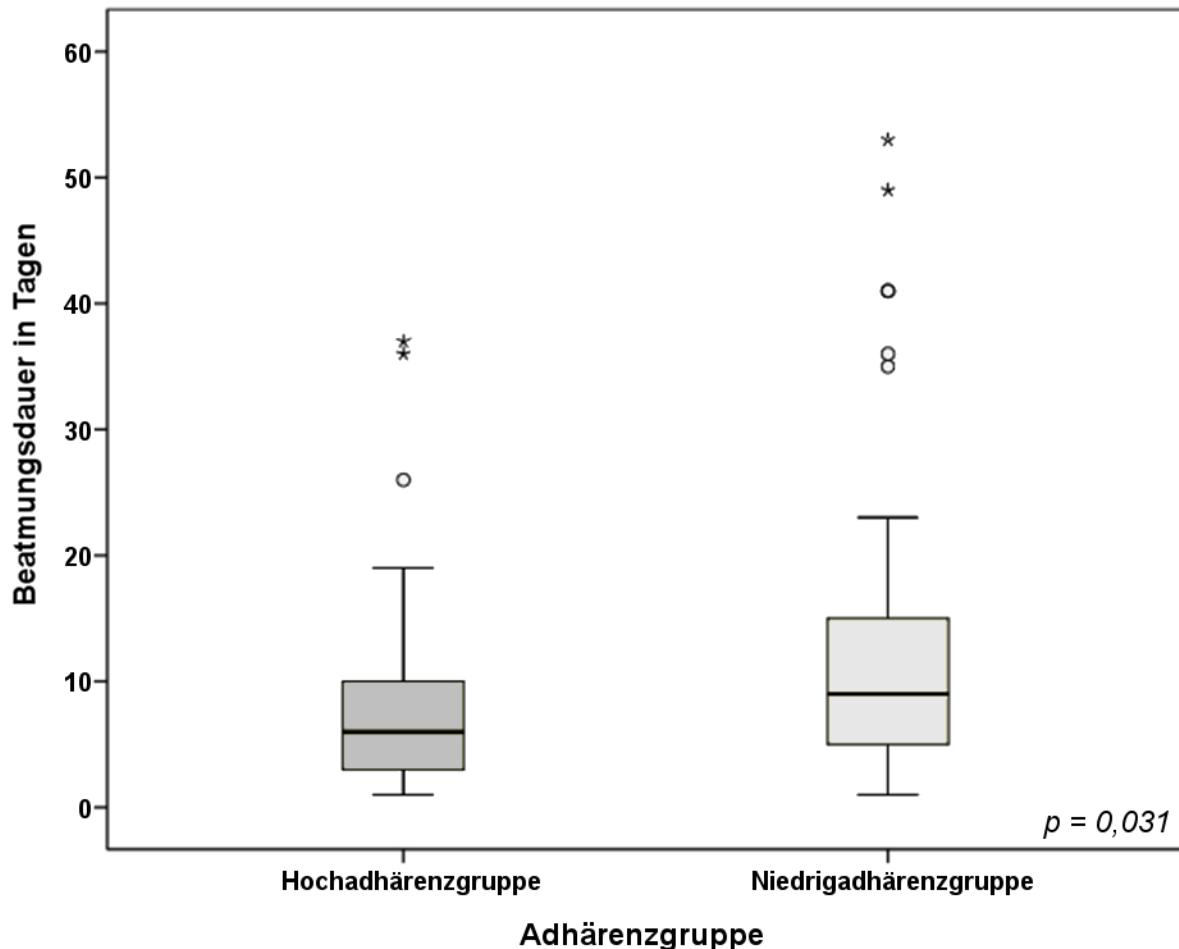


Abbildung 13: Boxplots der Beatmungsdauer in Tagen der jeweiligen Adhärenzgruppe

Wie bereits beim primären Outcome Parameter sowie auch bei der Behandlungsepisode wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable Beatmungsdauer (unterhalb des Medians von 7 versus mindestens einer Beatmungsdauer von 7 Tagen) durchgeführt. Als statistisch signifikanter unabhängiger Einflussparameter verblieb erneut nach Rückwärtselimination der Aufnahmegrund. Im letzten Schritt wurde für die Leitlinien-treue ein p-Wert von 0,065 errechnet. Einen genauen Überblick liefern die Tabellen 16 und 17.

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
1	Geschlecht (männlich)	0,285	0,539 (0,174 - 1,673)
1	Adhärenz (HAG)	0,045	0,334 (0,114 - 0,977)
1	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,006	10,128 (1,962 - 52,297)
1	Immundefizienz? (nein)	0,096	0,191 (0,027 - 1,345)
1	Art der Pneumonie (ambulant erworben)	0,536	1,458 (0,442 - 4,812)
1	Alter (unter 1 Jahr)	0,443	1,622 (0,471 - 5,590)

Tabelle 16: *binäre logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable Beatmungsdauer (unter Median versus mindestens Median); Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 11,940$, $df = 7$
Signifikanz = 0,103*

Schritt	Einflussparameter (Wert)	Signifikanz	Odds Ratio (95,0% Konfidenzintervall für EXP(B))
4	Adhärenz (HAG)	0,065	0,378 (0,135 - 1,062)
4	Postoperative Aufnahme? (nein)	0,006	9,884 (1,947 - 50,190)
4	Immundefizienz? (nein)	0,133	0,251 (0,041 - 1,527)

Tabelle 17: *binäre logistische Regressionsanalyse, abhängige Variable Beatmungsdauer (unter Median versus mindestens Median); Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 2,227$, $df = 3$
Signifikanz = 0,527*

7. Diskussion

Als zentrales Studienergebnis ist zu nennen, dass die SOP-adhärente Therapie einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis der Patienten mit Pneumonien auf der pädiatrischen Intensivstation zu haben scheint. Mit einer Leitlinienadhärenz von mindestens 70% der Behandlungstage ist eine Reduktion der Länge des intensivstationären Aufenthaltes und der Dauer der invasiven Beatmung assoziiert.

7.1. Studienpopulation und Basischarakteristika

Neben der Evaluation der Patienten mit entsprechend ICD10-codierter Pneumonie wurden auch 264 Patienten die lediglich die Diagnose einer respiratorischen Insuffizienz in den Abschlussdiagnosen verschlüsselt hatten auf das Erfüllen der CDC Kriterien für Pneumonien²⁴ geprüft. Hiervon konnten 27 Patienten mit einer Lungenentzündung detektiert werden. Dass die Pneumonie eine häufige Ursache der akuten respiratorischen Insuffizienz ist, zeigen Randolph et al., die alle mechanisch beatmeten Kinder auf insgesamt 9 Intensivstationen in Nordamerika über 6 Monate auf die Ursache hin evaluiert haben³¹. Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischen Erkrankungen, die als Kausalität in Frage kämen, so zum Beispiel zyanotische Herzfehler oder Stenosen der oberen Atemwege. Letztlich zeigten sich als häufigste Ursachen die Bronchiolitis (43,6%) und die Pneumonie bei Kindern über 1 Jahr (24,5%)³¹.

Zahlreiche Studien verwenden als alleiniges Einschlusskriterium lediglich die Kodierung der Pneumonie ohne erneute Überprüfung der Diagnose^{12,14,32-35}. Williams et al. haben sich genau diesem Problem angenommen³⁶ und untersucht, ob eine solche Vorgehensweise gerechtfertigt ist und mit welchen Suchalgorithmen sich ein bestmögliches Ergebnis erzielen lässt. Hierzu wurden die Daten von 1000 Patienten mit der Entlassdiagnose Pneumonie und 1000 zufällig ermittelter Patienten ausgewertet. Für die radiologisch gesicherte Pneumonie lag die Sensitivität der Suchverfahren zwischen 65,6 % bis 99,6 % und die Spezifität zwischen 68,7 % bis 93 %³⁶. War die Lungenentzündung als Hauptdiagnose eingetragen, lag die Sensitivität um 72 % und die Spezifität um die 91 %³⁶. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass eine uneingeschränkte Nutzung lediglich der ICD-Codes nicht ausreichend ist. Die Sensitivität und Spezifität lassen sich durch bestimmte Restriktionen und Suchmuster adäquat erhöhen³⁶. In unserer Untersuchung erfüllten 99 von 115 Patienten mit einer

Pneumonie in der Entlassdiagnosenliste die CDC Kriterien²⁴ der Pneumonie. Es ist also eine der Stärken dieser Studie, dass die Diagnosen retrospektiv erneut überprüft wurden und es sich nun um ein Patientenkollektiv mit radiologisch gesicherter Pneumonie zum Zeitpunkt des intensivstationären Aufenthaltes handelt.

Insgesamt waren knapp über 61% der Patienten unter 5 Jahre alt. Dies deckt sich mit der von Jadavji et al. beschriebenen abnehmenden Inzidenz im höheren Kindesalter². Eine unterschiedliche Altersstruktur in den beiden Adhärenzgruppen konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden.

Die Kohorten unterschieden sich statistisch signifikant bezüglich des Erfüllens der Kriterien eines SIRS am ersten Tag der Behandlungsepisode. Der insgesamt hohe Anteil an Patienten mit einem SIRS (71 % in der HAG und 90 % in NAG) ist dem Umstand geschuldet, dass das Auftreten einer Sepsis, also dem Erfüllen der SIRS Kriterien in Kombination mit einer Infektion nicht zuletzt eine der Hauptgründe für die Überwachungspflichtigkeit auf einer pädiatrischen Intensivstation im Rahmen der Pneumoniebehandlung darstellt^{4,10} und daher ein entsprechender Bias entsteht. Einen Hinweis darauf, dass die unterschiedliche Verteilung des SIRS in den beiden Gruppen nicht zwangsläufig zu einer Beeinflussung des Outcomes führen muss, zeigen Scott et al., die sich mit der Prävalenz von Patienten mit positiven SIRS Kriterien in einer pädiatrischen Rettungsstelle beschäftigen³⁷. Hierbei zeigte sich, dass der Anteil schwer kranker Patienten an allen Patienten mit positiven SIRS Kriterien gering und oftmals sogar eine Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung zu vertreten war. Als weiterer Hinweis für die Homogenität der beiden Kohorten unserer Studie ist zu nennen, dass sich das Auftreten des septischen Schockes nicht signifikant unterschied. Zur weiteren Evaluation wurde das Vorhandensein von Nebenerkrankungen aus den verschiedenen Organsystemen untersucht. Bis auf die unterschiedliche Verteilung bezüglich des Vorhandenseins einer urogenitalen Begleiterkrankung zeigte sich auch hier ein ähnliches Ergebnis beider Gruppen. Sicherlich lässt diese Betrachtung keinen endgültigen Schluss über die Schwere der zu Grunde liegenden Nebenerkrankungen zu, da sie nur die absolute Zahl der Häufigkeit des Auftretens widerspiegelt. Gängige Scores zur Ermittlung der Mortalitätswahrscheinlichkeit auf der pädiatrischen Intensivstation sind zum Einen der „Pediatric Risk of Mortality“ (PRISM) Score³⁸ und zum Anderen der „Pediatric Index of Mortality“ (PIM2) Score³⁹. Während des Studienzeitraumes waren diese Scoringssysteme auf unserer Intensivtherapiestation nicht etabliert und konnten auch retrospektiv - aufgrund von fehlenden Informationen -

nicht ermittelt werden. Das Fehlen etablierter Scoringsysteme für die Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen stellt eine Limitation unserer Arbeit dar. PRISM und PIM2 können jedoch nicht dazu verwendet werden, um zwischen schweren und weniger schweren Verlaufsformen der Pneumonie zu unterscheiden, sondern sind ein Instrument zur Ermittlung der Gesamtmortalität⁴. Sämtliche pneumoniespezifischen Scores wie der „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS) sind lediglich für Erwachsene etabliert und können daher nicht valide verwendet werden⁴. Es gibt jedoch Erwägungen, diesen als Prädiktor einer beatmungsassoziierten Pneumonie zu verwenden⁴⁰.

Eine unterschiedliche Verteilung immunkompromittierter Patienten als Hinweis darauf, dass eine Kohorte unserer Studie eine erhöhte Mortalität zeigen könnte, bestand ebenso nicht. Auffällig war, dass sich signifikant mehr Patienten mit einer nosokomialen/ventilator-assoziierten Pneumonie in der Niedrigadhärenzgruppe befanden.

Bemerkenswert eingeschränkt ist die Datenlage bezüglich dieser Form der Pneumonie bei Kindern. Die entsprechenden Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie befinden sich daher auf einem niedrigen Evidenzlevel²⁹, sodass dies sicher auch ein Argument in der Erklärung der niedrigen Adhärenz zu diesen Empfehlungen darstellen könnte. Aussagen zur Epidemiologie und Ätiologie ventilatorassoziierter Pneumonien sind aufgrund der unzureichenden diagnostischen Maßnahmen und divergierenden Definitionen wenig verlässlich⁴¹. Vijay et al. beschrieben eine Inzidenz der beatmungsassoziierten Pneumonie in ihrer Studienpopulation von 38,4 %⁴². In einer Untersuchung von Gupta et al. konnte gezeigt werden, dass die meisten nosokomialen Infektionen auf einer pädiatrischen Intensivstation einer nosokomialen Pneumonie zuzuschreiben sind (61 %)⁴³. Der Anteil nosokomialer Infektionen des Lungengewebes in unserer Studie betrug circa 21 % gemessen an allen Pneumonien. Hierbei ist zu beachten, dass nur die erste Pneumoniepisode eines Patienten während des Aufenthaltes in der Charité Universitätsmedizin Campus Virchow Klinikum evaluiert wurde.

7.2. Diagnostik

Die radiologische Bildgebung stellt das Zentrum der Diagnostik der Pneumonie dar, da sie in der Lage ist, zwischen einer Tracheitis/Tracheobronchitis und einer Pneumonie zu unterscheiden^{4,10}. Palafox et al. konnten zeigen, dass die Übereinstimmung der

Einschätzung des klinisch tätigen Arztes mit der radiologisch gesicherten Pneumonie mit entsprechenden Hinweisen auf eine respiratorische Infektion lediglich 61,8 % betrug⁴⁴. Dies entspricht einer Sensitivität von 74 % und einer Spezifität von 56 %⁴⁴.

Die Befundung ist jedoch auch in gewissen Maßen untersucherabhängig. Levinsky et al. konnten zeigen, dass die Befunde von 70 Röntgen Thoraces von Kindern mit akuter Infektion der Atemwege von 10 Assistenzärzten der Pädiatrie, 3 Fachärzten, 3 pädiatrischen Pulmologen und einem pädiatrischen Radiologen bezüglich der pneumonischen Infiltrate noch eine ausreichende Übereinstimmung erreichten⁴⁵. In 23% der vom Radiologen diagnostizierten Pneumonie hätten die Assistenzärzte zuvor jedoch keine antibiotische Therapie für notwendig erachtet⁴⁵. Davies et al. ließen 40 Röntgen Thoraces von Kindern unter 6 Monaten mit einem akuten Atemwegsinfekt von 3 pädiatrischen Radiologen mit einem zeitlichen Abstand zweimal befunden⁴⁶. Es zeigte sich eine Variabilität sowohl zwischen den Radiologen als auch zwischen den Befunden eines Radiologen zu einem Röntgenbild. Es bestätigt sich daher, dass auch das radiologische Bild keine absolute Aussage liefert und entsprechend der CDC Richtlinie²⁴ auch immer in Kontext zur klinischen Erscheinung des Patienten gesehen werden muss. Die zunehmend empfohlene Lungensonografie als Teil der Diagnostik einer Pneumonie⁴⁷ im Kindesalter war zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf unserer Intensivstation noch nicht ausreichend etabliert. Des Weiteren konnte eine Übersichtsarbeit von Orso et al. zeigen, dass die betrachteten Studien sehr heterogen waren und keinen gemeinsamen Standard aufwiesen, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind⁴⁷. Bruns et al. untersuchten bei Erwachsenen mit milder Pneumonie, ob die radiologische „Verbesserung“ im Sinne einer Auflösung der Infiltrate im Röntgen Thorax mit dem klinischen Bild korrelieren⁴⁸. Hierzu wurden zwei Verlaufs-Röntgen Thoraces durchgeführt. Nach 10 Tagen war eine Auflösung der Infiltrate nur in 30,8 % der Fälle zu verzeichnen, eine klinische Verbesserung trat jedoch in 93 % der Fälle bereits auf. Selbst nach 28 Tagen konnte nur in 68,4 % eine Regredienz der Infiltrationen beschrieben werden. Routine Follow-Up Untersuchungen haben somit keine Rechtfertigung. Die Rate an Röntgenaufnahmen des Thoraxes in unserer Studie kann zum einen mit Begleiterkrankungen und zum anderen mit der Suche nach Komplikationen wie einem Pleuraerguss oder Nekrotisierungen⁷ erklärt werden, bei denen eine Verlaufsuntersuchung dringend empfohlen wird^{4,10}.

In der Diagnostik der Pneumonie wird in schweren Verlaufsformen vor Initiierung der antibiotischen Therapie eine Abnahme von mindestens einer Serie Blutkulturen (aerob

+ anaerob) empfohlen^{4,10}. Myers et al. führten im Jahr 2010 eine multizentrische retrospektive Studie zur Prävalenz von positiven Blutkulturen bei hospitalisierten Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie durch³². In 56,1 % der Fälle wurde mindestens eine Serie Blutkulturen entnommen. Insgesamt 7,1 % (26 Blutkulturen) waren letztlich positiv. Es zeigte sich ebenso, dass im Falle einer Bakteriämie die Liegedauer im Krankenhaus signifikant erhöht war. Drei der Kulturen wiesen jedoch auch einen MRSA auf³². Eine mit 5,14 % ähnliche Rate an positiven Blutkulturen bei Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie zeigte eine Metaanalyse von Iroh Tam et al.⁴⁹ Es handelt sich hierbei nicht ausschließlich um intensivstationäre Patienten, bei denen eine höhere Rate an pneumogenen Bakteriämien postuliert werden könnte. In unserer Arbeit lag die Rate an positiven Blutkulturen jedoch mit 8 % in einem vergleichbaren Bereich. Beeinflusst wird die Effektivität der Diagnostik mittels Blutkulturen jedoch auch durch bereits vorhandene antibiotische Therapie (Reduktion einer Detektion eines Erregers bis 45 %) und die Menge an entnommenem Blut (Anstieg der Rate an positiven Ergebnissen um 0,51 % pro ml)⁵⁰.

7.3. Antibiotische Therapie

Sowohl die für die aktuelle Studie als Leitlinie geltenden Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie²⁹ als auch die britische¹⁰ und die amerikanische⁴ Leitlinie geben Vorschläge für die initiale kalkulierte antibiotische Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. In unserer Studie waren die 3 am häufigsten initial verwendeten Agenzien Cefuroxim (66 Patienten), Gentamicin (19 Patienten) und Clarithromycin (16 Patienten) in unterschiedlichen Kombinationen oder als Monotherapie angewendet wurden. Es muss bedacht werden, dass bei manchen Patienten auch mehrere Infektionsfokusse therapiert wurden und somit teils Substanzen Verwendung fanden, die in der Therapie der Pneumonie nicht etabliert sind. Die Empfehlung der DGPI²⁹ lautete für die ambulant erworbene Lungenentzündung ohne Immundefizienz als erste Wahl ein Aminopenicillin plus gegebenenfalls ein Betalaktamaseinhibitor²⁹. Als Alternativen werden Cefuroxim oder Cefpodoxim angegeben. Bei dringendem Verdacht auf eine atypische Pneumonie können diese Substanzen um ein Makrolid Antibiotikum ergänzt werden. Amoxicillin und gegebenenfalls Betalaktamaseinhibitor sind auch in der Leitlinie der British Thoracic Society als erste Wahl empfohlen¹⁰. Als Alternativen werden Cefaclor, Erythromycin, Azithromycin oder Clarithromycin angegeben¹⁰. Die Empfehlung bezieht sich

größtenteils auf unkomplizierte Pneumonien. Auch die Leitlinie von Bradley et al.⁴ divergiert nicht wesentlich von den Empfehlungen der DGPI²⁹ und befürwortet für stationäre Patienten Ampicillin oder Penicillin G (Alternativen Ceftriaxon oder Cefotaxim) bei vollständig gegen *Hämophilus influenzae* Typ B und *Streptococcus pneumoniae* immunisierte Patienten. Ceftriaxon oder Cefotaxim werden als erste Wahl bei nicht vollständig immunisierten Patienten genannt. Die fehlende Angabe zum Impfstatus in unserer Studie ist eine weitere Limitation. Obwohl sich das Zweitgenerationscephalosporin Cefuroxim in den Leitlinien der britischen und amerikanischen Gesellschaften nicht findet, ist die Gabe im Rahmen der ambulant erworbenen Pneumonie aufgrund der Empfehlung der DGPI als leitliniengerecht zu bewerten. Trotz der guten Gewebegängigkeit von Aminopenicillinen³⁴ und der eindeutigen Empfehlungen aller 3 Leitlinien^{4,10,29} findet sich diese Substanzklasse nicht einmal unter den 10 am häufigsten verwendeten Substanzen. Zu beachten ist jedoch, dass sich die Empfehlungen nicht explizit auf intensivstationäre Patienten beziehen. Eine Reduktion der Verwendung der Cephalosporine der dritten Generation zugunsten der Aminopenicilline war Anlass verschiedener Studien und Interventionen^{33–35}. Ob die Gabe von Cefuroxim als nicht Breitspektrum-Cephalosporin einen guten Mittelweg darstellt, ist aktuell mit Studien nicht zu belegen.

Weiterhin diskussionswürdig ist auch die Notwendigkeit der Gabe eines Makrolid-Antibiotikums in der Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern. Die DGPI empfiehlt zur Vermeidung beziehungsweise Reduktion der Makrolidresistenz des *Streptococcus pneumoniae* die Gabe eines Makrolids nur bei hochgradigem Verdacht auf eine atypische Pneumonie oder im Rahmen eines Ausbruches²⁹. Allein der Verdacht ist schwer zu definieren. Eine sichere radiologische Unterscheidung zwischen den Entitäten ist nicht möglich⁵¹. Erschwerend kommt hinzu, dass die Häufigkeit der atypischen Pneumonie je nach Alter unterschiedlich ist¹⁰ und eine sichere Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion nicht möglich ist⁵². Zwei große Cochrane-Analysen wurden zum Thema Effekt der antibiotischen Therapie bei *M. pneumoniae* Pneumonien durchgeführt^{53,54}. In einer Analyse aus dem Jahr 2005 kamen Gavranch et al. zu dem Ergebnis, dass die Datenlage zur abschließenden Beurteilung nicht ausreichend war und die Effizienz der antibiotischen Therapie letztlich nicht eindeutig gezeigt werden konnte⁵³. Im Jahr 2012 veröffentlichten Mulholland et al. eine erneute Analyse⁵⁴. Hierbei zeigten sich in den meisten untersuchten Studien keine relevanten Unterschiede zwischen der Makrolid-Therapie und einer Nicht-

Makrolidtherapie der durch *M. pneumoniae* verursachten Pneumonie. Die Datenlage wird allerdings weiterhin als insuffizient bewertet. Prospektive kontrollierte Studien sind notwendig, um die Frage der Notwendigkeit einer spezifischen Therapie der atypischen Pneumonie zu beurteilen. Moynihan et al. beschrieben speziell für *Mycoplasma pneumoniae* assoziierte Pneumonie eine so geringe Inzidenz auf einer pädiatrischen Intensivstation (0,3 %), sodass eine kalkulierte Mitbehandlung nicht gerechtfertigt scheint⁵⁵. In der Leitlinie der „Pediatric Infectious Diseases Society“ wird die zusätzliche Gabe eines Makrolidantibiotikums bei Verdacht auf eine atypische Pneumonie empfohlen⁴. Dem schließen sich Harris et al. an und empfehlen die Gabe, wenn die Initialtherapie keinen ausreichenden Effekt zeigte, eine atypische Pneumonie wahrscheinlich ist oder bei sehr schwerer Erkrankung¹⁰. In unserer Studie wurde die Applikation eines Makrolid-Antibiotikums als leitliniengerecht angesehen, wenn auch eine entsprechende Diagnostik dahingehend veranlasst wurde, sodass von einem klinischen Verdachtsmoment auszugehen war.

7.4. Erreger

Zu den 3 häufigsten ausdifferenzierten Erregern gehörten *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*. Lediglich bei 42 der 126 Patienten konnte ein vermutlich ursächlicher Erreger gefunden werden. Dies entspricht ungefähr der Rate die Jadavi et al. in ihrer Literaturrecherche ermitteln konnten². In insgesamt 8 Fällen war lediglich eine Differenzierung auf grampositive Kokken möglich. Informationen bezüglich der weiteren Klassifizierung lagen nicht vor. Es könnte sich sowohl um Staphylokokken, Pneumokokken oder andere entsprechende Erreger handeln. Aufgrund der insgesamt bereits geringen Nachweisrate würde sich das Erregerspektrum je nach Differenzierung dieser Bakterien sicherlich entscheidend ändern können. Es handelt sich bei den oben genannten ausschließlich um kulturell nachgewiesene Erreger. Trotz all ihrer Limitationen was die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion betrifft⁵², wurden zudem auch die serologischen Untersuchungen ausgewertet. Bei 19 von 126 Patienten gelang ein positiver Nachweis. In 5 Fällen handelte es sich um ein positives Immunglobulin-G gegen *Chlamydia pneumoniae*. Ob akute oder stattgehabte Infektion kann nicht abschließend beurteilt werden⁴. Nur bei einem der 3 positiven Nachweise für Antikörper gegen *Mycoplasma pneumoniae* war auch das Immunglobulin-M als Zeichen der akuten Infektion erhöht. Das Pneumokokkenantigen im Urin war in 14 Fällen positiv. Es gilt allerdings maximal

als geeigneter negativ prädiktiver Parameter. Ein positiver Nachweis erlaubt keinesfalls direkte Rückschlüsse auf eine akute Infektion mit *Streptococcus pneumoniae*^{10,56}. Die geringe Zahl der Isolate und auch die unterschiedliche Verteilung der nosokomialen Infektionen lässt keine abschließende Beurteilung bezüglich eines relevanten Unterschiedes im Erregerspektrum beider Adhärenzgruppen zu.

Die Vergleichbarkeit der Erregerverteilung zu denen anderer Studien ist durch zahlreiche Einflüsse eingeschränkt. Zum einen ist der Studienzeitraum aufgrund der unterschiedlichen Verfügbarkeit der Vakzinierung entscheidend. Griffin et al. zeigten eine signifikant geringere Rate an Hospitalisationen nach Einführung der 7-valenten Pneumokokkenimpfung⁵⁷, sodass von einer Veränderung des Erregerspektrums nach Weiterentwicklung der Impfungen auszugehen ist. Zum anderen entscheidend sind die verwendeten diagnostischen Maßnahmen. Die Problematik bezüglich der serologischen Nachweismethoden wurde bereits erwähnt. So postulieren Bradley et al. auch eine Verzerrung der Erregerspektren zugunsten der Viren aufgrund der zahlreichen serologischen Untersuchungen⁴.

Von Bedeutung ist ebenso die Qualität des diagnostischen Materials. Insbesondere das Sputum kann Kommensalen enthalten¹⁰. Auch lässt sich zum Beispiel der *Streptococcus pneumoniae* trotz seiner Häufigkeit nur selten in Blutkulturen nachweisen^{10,58}. Somit ist es schwierig, den kausalen Erreger zu ermitteln. Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie gibt im Jahr 2009 *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und selten *Staphylococcus aureus* als häufigste bakterielle Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie an²⁹. Virkki et al. beschrieben 2002 die Häufigkeit der bakteriellen Erreger der nicht-intensivpflichtigen ambulant erworbenen Pneumonie in folgender Reihenfolge: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und *Chlamydia pneumoniae*⁵⁹.

Venkatachalam et al. beschäftigten sich in ihrer Studie mit der Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie⁴¹. Hierbei zeigten sich *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas species* als häufigste bakterielle Erreger.

Oft wurden auch mehrere Erreger (auch Viren und Bakterien gemeinsam) nachgewiesen, ohne dass Rückschlüsse auf die eigentliche Ursache der Infektion gezogen werden können^{10,60}. Jain et al. konnten bei der ambulant erworbenen Pneumonie in 66% der Nachweise einen oder mehrere Viren detektieren (am häufigsten Respiratorial Syncytial Virus und Rhinovirus)⁶. Bakterien (am häufigsten

Mycoplasma pneumoniae) wurden nur in 15 % der Nachweise beschrieben und traten insgesamt zu 7 % zusammen mit Viren auf⁶. In der vorliegenden Studie gelang der Nachweis eines Virus in 36 von 126 Fällen. Ein bakterieller Erreger und ein Virus wurden in 17 Fällen gemeinsam nachgewiesen. Die 3 häufigsten Viren waren Enterovirus, Rhinovirus und Respiratorial Syncytial Virus. Eine Indikation zur antibiotischen Therapie einer viralen Infektion besteht natürlich nicht²⁹. Lediglich 4 Patienten mit ICD-10 codierter Pneumonie erhielten während des Studienzeitraumes keine antibiotische Therapie. Zu beachten ist zum einen, dass schnelle mikrobiologische Tests zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Erregern aktuell weiterhin nicht zur Verfügung stehen^{2,59}. Auch aus laborchemischen Tests lassen sich allenfalls Hinweise auf die Genese der Infektion ziehen^{59,61}. Zum anderen lässt auch das radiologische Bild im konventionellen Röntgen des Thoraxes keine eindeutigen Interpretationen zu^{59,62}. Die genannten Studienergebnisse können so gedeutet werden, dass eine eindeutige Unterscheidung bakterieller und viraler Lungenentzündungen aktuell nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird in der Leitlinie zur Behandlung ambulant erworbener Pneumonien der „British Thoracic Society“ daher eine antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine Pneumonie im Zweifel immer empfohlen⁴. Bei unserem Patientenkollektiv handelt es sich des Weiteren um intensivstationäre Patienten, bei denen eine zurückhaltende Strategie sicher nicht zu vertreten ist. Weitere Untersuchungen und die Etablierung mikrobiologischer Schnelltests sind daher von Nöten, bis auch im Falle einer Pneumonie eine antibiotische Therapie beim Nachweis viraler Erreger sicher unterlassen werden kann⁶⁰. In 20 Fällen konnte in unserer Studie anhand der Resistenztestung im Nachhinein eine Aussage getroffen werden, ob die initiale kalkulierte antibiotische Therapie wirksam war. Lediglich in 3 Fällen (15 %) war dies nicht der Fall. Eine etwas geringere Rate an resistenzgerechter initialer Therapie beschrieben Muszynski et al.⁶³. Hier konnte in 71 % der Erreger im Nachhinein als sensibel auf das Agens getestet werden. Abhängig ist diese Betrachtung davon, dass die Materialgewinnung vor Initiierung der antibiotischen Therapie erfolgt, sodass auch hochsensible Erreger noch nachgewiesen werden können. Ansonsten überwiegt die Anzahl der Nachweise der resistenten Erreger, die auch unter der nicht-adäquaten antibiotischen Therapie weiterhin detektiert werden können.

7.5. Primärer Endpunkt – Liegedauer auf der Intensivstation

Es stellte sich heraus, dass Patienten der Hochadhärenzgruppe eine mit einem Mittelwert von 9,31 Tagen statistisch signifikant ($p=0,016$) kürzere Liegedauer auf der Intensivstation aufwiesen. In der binär-logistischen Regressionsanalyse verblieb die Adhärenzgruppe gemeinsam mit der Art der Aufnahme (unmittelbar postoperativ oder nicht postoperativ) als unabhängiger Einflussfaktor auf die Dauer der intensivmedizinischen Behandlungsnotwendigkeit.

In einer vergleichbaren Studie unserer Arbeitsgruppe um Nachtigall et al. mit erwachsenen Patienten wurde ein ähnliches Ergebnis beschrieben¹⁷. Hierbei führte eine Adhärenz von mindestens 70 % der Behandlungstage zur lokalen SOP zu einer durchschnittlichen ITS-Liegedauer von 12,04 (+/- 10,42) Tagen im Gegensatz zu 20,24 (+/- 16,59) Tagen in der Gruppe mit einer geringeren Adhärenz. Ein positiver Effekt der leitliniengetreuen Therapie auf die Liegedauer auch von nicht-intensivpflichtigen adulten Patienten wurde auch von McCabe et al beschrieben²⁰.

Untersuchungen zur Beurteilung des Effektes von leitlinienadhärenter Therapie (bzw. antibiotic stewardship) von Infektionen in der Pädiatrie sind rar²⁷. Im systematischen Review von Michael J. Smith et al. aus dem Jahr 2015 konnten lediglich 17 Studien einbezogen werden²⁷. Hiervon evaluierten 9 ein umfangreicheres „antibiotic stewardship“ Programm und 8 andere Strategien wie zum Beispiel Antibiotikarestriktion oder -rotation. Insgesamt konnten 3 Studien detektiert werden, die sich auf die ambulant erworbene Pneumonie fokussiert haben^{33,34,64}.

Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit vor allem durch die unterschiedlichen Outcome Parameter. Ein Teil der Studien wählte hierfür Parameter wie Kosten, Ärztezufriedenheit, die Häufigkeit von Medikationsfehlern, die Notwendigkeit der Intervention von Pharmakologen oder die Wahl bestimmter Antibiotika^{28,34,65-67}.

So implementierten Agwu et al. ein webbasiertes Unterstützungssystem, welches Empfehlungen zur antibiotischen Therapie lieferte und eine Echtzeitkommunikation mit klinischen Pharmakologen oder Infektiologen ermöglichte²⁸. Es konnte eine signifikante Senkung der jährlichen Kosten durch eine Restriktion der antibiotischen Therapie erreicht werden. Newland et al. prüften innerhalb des Studienzeitraumes von 30 Monaten die antibiotischen Therapien von mehr als 8000 Patienten prospektiv⁶⁵. In fast der Hälfte aller Interventionen des ASP-Teams wurde ein Beenden der Therapie empfohlen. Die Adhärenz zu den Empfehlungen betrug 92%. Trotz der signifikanten Reduktion der kumulativen Antibiotikadosierung pro 1000 Patienten kam es zu keiner

erhöhten Mortalität oder Readmissionsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe⁶⁵. In einer retrospektiv evaluierten Prä-Post-Studie von Newman et al. zeigte sich ein deutlicher Effekt nach Implementierung einer Leitlinie zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie auf das Verschreibungsmuster³⁴. So konnte die Gabe von Ceftriaxon zugunsten von Ampicillin von 72 % aller kalkulierten antibiotischen Therapien auf 21 % gesenkt werden. Die Länge der antibiotischen Therapie änderte sich nicht. Andere patientenbezogene Outcome Parameter wurden nicht bestimmt.

Mullett et al. untersuchten den Einfluss eines computerbasierten Unterstützungssystems auf die Therapie von bakteriellen Infektionen auf der Kinderintensivstation⁶⁸. Mit einer durchschnittlichen Liegedauer auf der ITS von 4,9 Tagen lag diese deutlich unter der mittleren Aufenthaltsdauer in unserer Studie (HAG 9,31 Tage, NAG 13,66 Tage). Es ist zu beachten, dass dies dem Umstand geschuldet sein kann, dass dort alle Patienten die antibiotisch behandelt wurden, in die Berechnung eingeschlossen wurden und nicht - wie in der vorliegenden Studie - nur Patienten mit einer Pneumonie. Eine Aussage dazu, ob dort auch prophylaktische, postoperative Gaben inbegriffen waren, findet sich nicht. Einen Unterschied der Liegedauer zwischen der Präinterventionsgruppe und der Interventionsgruppe konnten Mullett et al. nicht beschreiben. Die Länge des Aufenthaltes war aber auch nicht als Outcome Parameter definiert, sondern galt lediglich der Beschreibung der Kongruenz beider Studiengruppen. Letztlich konnte gezeigt werden, dass die Rate an antibiotischer Therapie und die Kosten signifikant gesenkt werden konnten. Ein Einfluss auf die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen konnte nicht nachgewiesen werden⁶⁸.

Ebenso keine Reduktion der Länge des stationären Aufenthaltes konnten Smith et al zeigen³³. Im Rahmen der Untersuchung wurde eine interne Leitlinie für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie erstellt und im Intranet zur Verfügung gestellt. Als primärer Outcome Parameter wurde die Häufigkeit der Verwendung von Ceftriaxon definiert, welche sich signifikant verringerte. Die Liegedauer von durchschnittlich 3,1 Tagen änderte sich nach Einführung der Leitlinie nicht³³. Es handelt sich hierbei nicht um intensivstationäre Patienten. Die Selektion erfolgte lediglich über die ICD-Codierung der Hauptdiagnose „Pneumonie“ mit all ihren bereits beschriebenen Einschränkungen.

Neuman et al. werteten in einer großen Studie Daten von pädiatrischen Patienten mit einer unkomplizierten Pneumonie als Haupt- oder Nebendiagnose auf der Normalstation von 41 Kliniken aus³⁵. Es wurde in den Kliniken nachgefragt, ob eine SOP vorhanden ist und daher 2 Gruppen definiert (mit SOP versus ohne SOP).

Insgesamt verfügten 13 Kliniken über eine interne Leitlinie. Es zeigte sich in Kliniken mit einem Standard eine signifikant gehäufte Gabe von Aminopenicillinen, die auch in den britischen¹⁰ und US-amerikanischen⁴ Leitlinien als First-Line-Therapie empfohlen werden. Eine Reduktion der Liegedauer konnte jedoch nicht detektiert werden. Die Studie weist allerdings diesbezüglich auch einige Limitationen auf. Zum einen wurden die Standards nicht auf das Evidenzlevel hin überprüft, zumal lediglich 4 SOPs eine Angabe von Evidenzen und Referenzen beinhaltete³⁵ und zum anderen haben nicht alle Kliniken auf die Nachfrage geantwortet, sodass nicht auszuschließen ist, dass sich in der Kontrollgruppe noch Kliniken mit einer internen Leitlinie befinden. Des Weiteren konnte im Gegensatz zu der vorliegenden Studie keine Aussage zur Adhärenz zu den entsprechenden Empfehlungen getätigt werden. Insgesamt 8 der 13 SOPs lagen in den jeweiligen Kliniken lediglich in Papierform vor³⁵. Wie gut die entsprechende Verfügbarkeit war, lässt sich daher nicht nachvollziehen. Es zeigt sich aber, dass die Implementation von internen Standards noch nicht flächendeckend vorhanden ist. Eine ähnliche Untersuchung (aber in Bezug auf urogenitale Infektionen) führten Conway et al durch⁶⁹. Hierbei zeigte sich jedoch, dass pädiatrische Patienten auf der Normalstation in Kliniken mit einer Handlungsanweisung eine signifikant geringere Liegedauer aufwiesen. Dona et al. entwickelten eine klinische Verfahrensanweisung zur Behandlung von Pneumonien in der Kinderheilkunde mit dem Ziel, die Gabe von Breitspektrumantibiotika zu minimieren⁷⁰. Die Dauer der Therapie konnte suffizient gesenkt werden, jedoch war keine Reduktion der Liegedauer zu verzeichnen⁷⁰. Es handelt sich bei diesem Patientenkollektiv nicht um intensivstationäre Fälle.

Nicht direkt mit der Einführung einer Leitlinie aber mit dem Einfluss früher und adäquater antibiotischer Therapie bei schweren, beatmungspflichtigen, Pneumonien auf der Kinderintensivstation beschäftigten sich Muszynski et al⁶³. Bei Patienten mit der Hauptdiagnose Pneumonie konnte eine verlängerte intensivstationäre Liege- sowie Beatmungsdauer aufgezeigt werden. Angaben zur exakten Zeitdauer bis zur initialen kalkulierten antibiotischen Therapie konnten in unserer Studie leider nicht getätigt werden, sodass dies unter dem Gesichtspunkt, dass eine Beeinflussung der Liegedauer möglich ist, als Limitation gesehen werden muss.

Zusammenfassend finden sich letztlich keine komplett zu unserer Studie vergleichbaren Publikationen, die die Adhärenz zu einer Leitlinie oder einem lokalen Standard mit dem Outcome der Patienten auf einer pädiatrischen Intensivstation in Relation setzten. Des Weiteren finden sich nahezu ausschließlich Daten zur ambulant erworbenen

Pneumonie. In der vorliegenden Untersuchung wurden sämtliche Formen der Lungenentzündung einbezogen, was ein Abbild des wirklichen Krankheitsspektrums auf der Intensivstation darstellt.

Um andere mögliche Einflussfaktoren (die die Liegedauer bestimmen) zu ermitteln, wurde auch eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich die Adhärenz zum lokalen Standard als unabhängiger Parameter. Ebenfalls im letzten Schritt der Rückwärtselimination als signifikanter Einflussparameter verblieb die Art der Aufnahme. Eine Aufnahme direkt postoperativ war mit einem verminderten Risiko eine Liegedauer von mindestens dem Median (7 Tage) zu erreichen verbunden. Es handelt sich hierbei aber nicht um die Unterscheidung zwischen operativ/chirurgischen und pädiatrisch/internistischen Patienten, sondern lediglich darum, dass der Aufnahmegrund auf die Kinderintensivstation die unmittelbare postoperative Überwachung darstellte und somit unter Umständen einer elektiven Aufnahme entspricht. Eine geplante Überwachung auf der Kinderintensivstation ist auch im etablierten PIM2 Score³⁹ als relevanter Einflussfaktor beschrieben und hierbei mit einer geringeren Mortalität assoziiert. Insgesamt wurden 21 Patienten unserer Studie direkt postoperativ auf die ITS übernommen. Ob in jedem Fall von vornerein die Überwachungspflichtigkeit bestand oder sich erst im Rahmen der OP ergeben hat, lässt sich retrospektiv nicht ermitteln. Als Erklärungsversuch der geringeren Liegedauer bei postoperativen Patienten kann in Betracht gezogen werden, dass die Pneumonien als solche nicht den Schweregrad erreicht haben, die eine intensivstationäre Therapie für sich erforderte und daher für sich keinen Einfluss auf die Liegedauer hatte, sondern diese durch den postoperativen Verlauf bestimmt wurde.

Im Studiendesign wird eine Adhärenz von mindestens 70 % der Behandlungstage mit Antibiotika zum lokalen Standard als hochadhärent angesehen. Zur Evaluation der Konformitätsquote erfolgte die Berechnung der p-Werte in Abhängigkeit unterschiedlicher Cut-Off Werte von 50 % bis 100 %. Es zeigte sich ein Umschlagspunkt bei 65%. Dies deckt sich nahezu mit den Ergebnissen, die in der Studie zur Ermittlung des Einflusses der leitliniengerechten antibiotischen Therapie auf der Erwachsenenintensivstation von unserer Arbeitsgruppe publiziert wurden¹⁷. Circa 70 % scheint einen soliden Trennwert darzustellen.

7.6. Sekundäre Endpunkte

7.6.1. Mortalität

Bezüglich der Mortalität konnte in unserer Studie sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Adhärenzgruppen gezeigt werden. Wilke et al. untersuchten auf einer Erwachsenen-Intensivstation das Outcome von Patienten mit einer nosokomialen oder auch beatmungsassoziierten Pneumonie in Abhängigkeit davon ob die initiale intravenöse Therapie leitliniengerecht war oder nicht⁷¹. Hierbei konnte im Gegensatz zu unserer Studie auch eine Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Das unterschiedliche Studiensetting erschwert die Vergleichbarkeit. Es wurde dort auch lediglich der erste Tag der antibiotischen Therapie bewertet. So ähnlich gingen auch Dean et al. vor, die ebenfalls ausschließlich die erste kalkulierte antibiotische Gabe auf Leitlinientreue prüften und somit die Studiengruppen etablierten¹⁹.

Bei einer Population von mehr als 17000 Patienten konnte eine Reduktion der Mortalität durch eine Adhärenz zur Leitlinie in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie bei Erwachsenen erreicht werden. Es handelt sich allerdings nicht um intensivstationäre Patienten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch McCabe et al. nach Evaluation der initialen antibiotischen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei nicht-intensivstationären Patienten²⁰. Bei einer Fallzahl von über 50.000 Patienten aus 113 Kliniken konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität durch eine leitlinienadhärente Therapie erreicht werden. In unserer Studie ist letztlich auch die Studienpopulation mit 126 Patienten zu gering, um einen Outcome Parameter wie die Sterblichkeit ausreichend beurteilen zu können. Als wichtiger Unterschied unserer Arbeit zu den oben genannten ist auch zu beachten, dass die Leitlinientreue über die gesamte Zeit der Therapie beurteilt wurde und somit ein Wechsel auf eine nicht-leitliniengerechte Therapie am Folgetag auch Beachtung fand. In der Prä-Post-Studie von Mullett et al. konnte bei pädiatrischen Patienten kein Unterschied der Mortalität nach Einführung einer computergestützten Leitlinie gesehen werden⁶⁸.

Smith et al. konnten durch Implementation einer Leitlinie ebenso keine Reduktion der Mortalität zeigen³³. In einer Studie von Kreitmayr et al. zeigte sich, dass das implementierte antibiotic stewardship Programm eine Veränderung des Verschreibungsverhaltens der Ärzte bewirkte⁶⁷. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität fand sich in den Studiengruppen nicht⁶⁷.

7.6.2. Dauer der Behandlungsepisode

Vergleichend zur Untersuchung des Einflusses der SOP-getreuen Therapie der Pneumonie auf der adulten Intensivstation unserer Arbeitsgruppe, in der eine Reduktion der Dauer der antibiotischen Therapie auf der Intensivstation in der Hochadhärenzgruppe gezeigt wurde¹⁷, verfehlte dies in der vorliegenden Arbeit knapp die statistische Signifikanz. Da lediglich die Therapiedauer auf der Intensivstation beurteilt wurde, unterliegt die Behandlungsepisode somit dem Einfluss der Liegedauer auf der Intensivstation. Es ist nicht auszuschließen, dass teilweise die antibiotische Therapie auf der Normalstation fortgeführt wurde. Dennoch wurde dieser Parameter definiert, um einen Eindruck über die Dauer der antiinfektiven Therapie zu geben. Newland et al. verwendeten für die Beurteilung eines ABS-Programms den Parameter Länge der Therapie pro 1000 Patiententage⁶⁵. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Therapiedauer nach Implementation⁶⁵.

Auch in der multivariaten Regressionsanalyse konnte in unserer Studie die Adhärenz letztlich nicht als unabhängiger signifikanter Einflussparameter dargestellt werden. Die statistische Signifikanz wurde im letzten Schritt knapp verfehlt. Mit Hilfe einer größeren Studienpopulation müsste der Effekt erneut evaluiert werden. Letztlich signifikant zeigte sich wieder die Art der Aufnahme (unmittelbar postoperativ versus nicht-postoperativ). Die Empfehlungen zur adäquaten Dauer der ambulant erworbenen Pneumonie divergieren aufgrund der eingeschränkten Datenlage⁴. In der Leitlinie der „Infectious Diseases Society of America“⁴⁴ wird angegeben, dass eine Dauer von 10 Tagen am besten evaluiert und daher empfohlen werden kann. Harris et al. empfehlen in der Leitlinie der British Thoracic Society für die ambulante Therapie eine Dauer von 3-5 Tagen mit dem Verweis auf die unzureichende Datenlage¹⁰.

7.6.3. Beatmungsdauer

Patienten die der Hochadhärenzgruppe zugehörig waren, benötigten eine signifikant geringere Beatmungsdauer. In der binär-logistischen Regressionsanalyse wurde die Signifikanz mit einem p-Wert von 0,065 verfehlt und die Art der Aufnahme verblieb als unabhängiger Einflussfaktor. Zu beachten ist, dass die Beatmungsdauer in unserer Studie in Tagen angegeben wurde. Wilke et al. zeigten in ihrer Studie zum Einfluss der leitliniengerechten Therapie von nosokomialen Pneumonien von Erwachsenen eine signifikante Reduktion der Beatmungsdauer in Stunden⁷¹. Insgesamt benötigten 61 % der Patienten in unserer Studie zeitweise eine invasive mechanische Beatmung. In der

Studie von Jain et al. lag diese bei circa 33 % aller intensivstationären pädiatrischen Patienten⁶. Hierbei wurden allerdings nur Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie evaluiert.

7.7. Methodenkritik und Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Kohortenanalyse, sodass sämtliche Ergebnisse keinen sicheren Anhalt auf eine Kausalität liefern und somit allenfalls hypothesengenerierend wirken können. Eine prospektive randomisierte Studie könnte dieser Limitation entgehen, wäre aber ethisch nicht vertretbar, da hierzu ein Teil der Patienten bewusst nicht evidenzbasiert behandelt werden müsste. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnten nicht alle wichtigen Parameter erfasst werden. Zum Studienzeitpunkt war die Bestimmung der intensivmedizinischen Scores PIM2³⁹ und PRISM³⁸ nicht etabliert. Hieraus resultiert eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Mortalität beider Gruppen, die sich aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und der Nebenerkrankungen ergibt. Um Confounder zu reduzieren, wurden die Verteilung der Nebendiagnosen sowie das Vorhandensein einer Immundefizienz in beiden Gruppen verglichen. Dies stellt natürlich nur einen Kompromiss dar, da eine Aussage über die Schwere der Nebenerkrankung nicht getroffen werden kann. Ebenso konnte keine Aussage zum Impfstatus der Patienten getätigt werden. Dies kann einen Einfluss auf das aktuelle Erregerspektrum⁵⁷ und auch auf die zu wählende kalkulierte antibiotische Therapie haben⁴. Ebenso wichtige Parameter wie die Zeit bis zum Beginn der Therapie waren retrospektiv nicht suffizient zu erheben. Eine prospektive Datenerhebung könnte dies in Zukunft gewährleisten, beinhaltet aber die Gefahr des Untersucherbias. Im Rahmen einer retrospektiven Studie muss von einer Korrektheit der Daten ausgegangen werden. In unserer Untersuchung wurden oft die maximalen und minimalen Werte bestimmt. Es muss davon ausgegangen werden, dass fehlerhafte Werte in der Dokumentation nicht erfasst wurden. Eine Überprüfung der Angaben ist im Nachhinein nicht möglich. Ebenso ist von einer guten Qualität der Datenerfassung auszugehen. Zum Beispiel gestaltet sich die Bestimmung der Atemfrequenz bei Kindern aufgrund einer möglichen Agitation nicht einfach⁴⁴. Das ruhige Kind sollte über eine Minute beobachtet und die Atemfrequenz über die Zeit bestimmt werden⁴⁴. Als Einschränkung ist auch zu nennen, dass die Leitlinie lediglich in Papierform (als Buch) auf der Station vorhanden war und somit die Verfügbarkeit für alle dort tätigen Ärzte nicht überprüft werden kann.

Es wurde ein Cut-Off von 70 % bei der Erstellung der Adhärenzgruppen gewählt. Dies entspricht den klinikinternen Vorgaben des Qualitätsmanagements für die Implementierung von standardisierten Verfahrensanweisungen der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Berlin. Eine Überprüfung dieses Wertes anhand unserer Daten ist erfolgt. Die Literatur hierzu ist spärlich. Vor allem Publikationen unserer Arbeitsgruppe verwendeten diesen Cut-Off-Wert^{17,18}. Vergleichsstudien zu diesem Thema sind selten^{72,73}. Es müssen daher weitere Studien folgen, um den Wert letztlich auf Plausibilität prüfen und somit etablieren zu können.

7.8. Ausblick

Es kann die Hypothese generiert werden, dass die leitliniengerechte antibiotische Therapie das Outcome der Patienten im Sinne einer Reduktion der ITS-Liegedauer und der Beatmungsdauer verbessert. Prospektive Studien sollten folgen, um diesen Effekt zu verifizieren. Hierbei sollten auch weitere Parameter neben der Wahl der antiinfektiven Agentien eine Rolle spielen. Di Pietro et al. konnten eine Leitlinientreue in Bezug auf die Wahl der Antibiotika von 92,5 % zeigen⁷⁴. Wurde auch die Dosierung und die Dauer der Therapie mit in die Evaluation einbezogen, lag diese nur noch bei 45 % trotz eintägiger Schulung⁷⁴. Ferner sollte dann über die Nachhaltigkeit der Implementation der Leitlinie nachgedacht werden. Es zeigte sich in der Arbeit von Newman et al.³⁴, dass die Adhärenz zur Leitlinie vor allem durch ständige Kontrolle aufrechterhalten werden kann. So konnte in dieser Untersuchung nach Implementation einer Leitlinie ein verändertes Spektrum der antibiotischen Therapie nachhaltig nachgewiesen werden. Die ebenso empfohlene Abnahme von Blutkulturen wurde jedoch nicht entscheidend umgesetzt³⁴. Buising et al. setzten sich mit Frage auseinander, wie eine hohe Leitlinientreue erreicht werden kann⁷⁵. Letztlich war die Implementation eines computerbasierten Unterstützungssystems sogar den regelmäßigen Schulungen überlegen⁷⁵. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass solche Systeme wie das webbasierte Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie in der Intensivmedizin „ABx (www.dgai-abx.de)“ einen wichtigen Stellenwert in der evidenzbasierten Medizin darstellen und dass auch Patienten der pädiatrischen Intensivmedizin hiervon profitieren könnten.

8. Zusammenfassung

Zahlreiche zentral-gesteuerte Strategien zum bewussten Einsatz antibiotischer Agenzien wurden zur Vermeidung einer fortschreitenden Resistenzsituation entwickelt. Leitlinien/Standards sollen adäquate und an das lokale Resistenzspektrum angepasste kalkulierte antibiotische Therapien gewährleisten. Ob eine hohe Konkordanz zur Leitlinie einen Effekt auf das Outcome der Patienten mit einer Pneumonie auf einer pädiatrischen Intensivstation hat, soll in der vorliegenden Studie evaluiert werden.

In der retrospektiven Kohortenanalyse wurden alle Patienten mit einer Liegedauer >24h und einer antibiotischen Therapie der Kinderintensivstation 25i des Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin der Jahre 2009/2010 auf das Vorhandensein einer Pneumonie reevaluiert. Letztlich erfüllten 126 Patienten die CDC-Kriterien der Pneumonie²⁴. Für diese Patienten wurde jeder Tag der antibiotischen Therapie der ersten Pneumonieepisode auf die Adhärenz zur Leitlinie²⁹ geprüft. Waren mindestens 70% der Behandlungstage leitliniengetreu, so wurden diese Patienten der Hochadhärenzgruppe (65 Patienten) zugeordnet. Die restlichen 61 Patienten bildeten somit die Niedrigadhärenzgruppe.

Bezüglich der Basischarakteristika ähnelten sich die Gruppen bis auf die Verteilung der nosokomialen Pneumonie (HAG n=9, NAG n=18), das Vorhandensein einer urogenitalen Nebendiagnose (HAG n=5, NAG n=16) und die Erfüllung der SIRS Kriterien bei Aufnahme (HAG n=46, NAG n=56). Statistisch konnte in der Hochadhärenzgruppe bezüglich des primären Outcomeparameters eine signifikant geringere Liegedauer auf der Intensivtherapiestation detektiert werden (HAG 9,31 Tage, NAG 13,66 Tage). Auch in der binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich die Adhärenz zur Leitlinie als unabhängiger Einflussparameter auf die Liegedauer. Des Weiteren konnte eine signifikant geringere Beatmungsdauer festgestellt werden (HAG 8,38 Tage, NAG 13,63 Tage). Eine divergierende Mortalität wiesen die beiden Adhärenzgruppen nicht auf. Der Unterschied der Dauer der antibiotischen Therapie auf der Intensivstation verfehlte knapp die statistische Signifikanz.

Aufgrund des Studiendesigns können die Ergebnisse allenfalls hypothesengenerierend wirken. Es entsteht der Hinweis, dass pädiatrische Patienten mit einer Pneumonie auf der ITS von einer leitliniengetreuen Therapie profitieren könnten.

9. Literaturverzeichnis

1. UNICEF, WHO. *Pneumonia the Forgotten Killer of Children*. New York http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43640/1/9280640489_eng.pdf. Accessed February 26, 2016.
2. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EEL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ Can Med Assoc J*. 1997;156(5):703.
3. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen bei Kindern - Statistisches Bundesamt (Destatis). <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleKindern.html>. Accessed February 26, 2016.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;53(7):e25-e76. doi:10.1093/cid/cir531.
5. Minneci PC, Kilbaugh TJ, Chandler HK, Behar BJ, Localio AR, Deans KJ. Factors associated with mortality in pediatric patients requiring extracorporeal life support for severe pneumonia. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013;14(1):e26-e33. doi:10.1097/PCC.0b013e31826e7254.
6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L, CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-845. doi:10.1056/NEJMoa1405870.
7. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, Cleveland RH, Colin AA. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1285-1291. doi:10.1183/09031936.00099807.
8. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neusüss J, Bagci F, Schmitt HJ. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Pädiatr*. 2005;217(4):211-219. doi:10.1055/s-2004-822699.
9. Brown SM, Dean NC. Defining severe pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32(3):469-479. doi:10.1016/j.ccm.2011.05.001.
10. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A, British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines

for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-ii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

11. Senstad AC, Surén P, Brauteset L, Eriksson JR, Høiby EA, Wathne K-O. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009;98(2):332-336. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01088.x.
12. Neuman MI, Hall M, Gay JC, Blaschke AJ, Williams DJ, Parikh K, Hersh AL, Brogan TV, Gerber JS, Grijalva CG, Shah SS. Readmissions among children previously hospitalized with pneumonia. *Pediatrics*. 2014;134(1):100-109. doi:10.1542/peds.2014-0331.
13. Eastham KM, Hammal DM, Parker L, Spencer DA. A follow-up study of children hospitalised with community-acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2008;93(9):755-759. doi:10.1136/adc.2007.128900.
14. Clark CE, Coote JM, Silver DA, Halpin DM. Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study. *BMJ*. 2000;320(7248):1514-1516.
15. Borrás Novell C, Hernández Bou S, García García JJ, en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). [Prescribing of antibiotics in patients admitted from Emergency Departments: a multicenter study]. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2013;79(1):15-20. doi:10.1016/j.anpedi.2012.09.003.
16. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. doi:10.3748/wjg.v22.i11.3078.
17. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37(1):159-166. doi:10.1097/CCM.0b013e3181934f1b.
18. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res*. 2008;36(3):438-459.
19. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130(3):794-799. doi:10.1378/chest.130.3.794.
20. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1525-1531. doi:10.1001/archinternmed.2009.259.
21. de With K, Kern WV. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf. Accessed February 28, 2016.

22. Grossman ER, Walchek A, Freedman H. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics*. 1971;47(3):567-570.
23. Gendrel D, Moulin F. Fluoroquinolones in paediatrics. *Paediatr Drugs*. 2001;3(5):365-377.
24. Robert Koch-Institut, Berlin. *Definition Nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*. 7. Auflage. Berlin; 2011.
25. Barker CIS, Standing JF, Turner MA, McElnay JC, Sharland M. Antibiotic dosing in children in Europe: can we grade the evidence from pharmacokinetic/pharmacodynamic studies - and when is enough data enough? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):235-242. doi:10.1097/QCO.0b013e328353105c.
26. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-1167. doi:10.1056/NEJMr035092.
27. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e127-e135. doi:10.1093/jpids/piu141.
28. Agwu AL, Lee CKK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, Townsend T, Lehmann CU. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47(6):747-753. doi:10.1086/591133.
29. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. *DGPI Handbuch: Infektionen Bei Kindern Und Jugendlichen*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thime Verlag; 2009.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
31. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, LUCKETT PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1334-1340. doi:10.1164/rccm.200210-1175OC.
32. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A, Jerardi K, McClain L, Shah SS. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):736-740. doi:10.1097/INF.0b013e318290bf63.
33. Smith MJ, Kong M, Cambon A, Woods CR. Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1326-e1333. doi:10.1542/peds.2011-2412.

34. Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, Williams AR, Newland JG. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2012;129(3):e597-e604. doi:10.1542/peds.2011-1533.
35. Neuman MI, Hall M, Hersh AL, Brogan TV, Parikh K, Newland JG, Blaschke AJ, Williams DJ, Grijalva CG, Tyler A, Shah SS. Influence of hospital guidelines on management of children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics*. 2012;130(5):e823-e830. doi:10.1542/peds.2012-1285.
36. Williams DJ, Shah SS, Myers A, Hall M, Auger K, Queen MA, Jerardi KE, McClain L, Wiggleton C, Tieder JS. Identifying pediatric community-acquired pneumonia hospitalizations: Accuracy of administrative billing codes. *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):851-858. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.186.
37. Scott HF, Deakyne SJ, Woods JM, Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2015;22(4):381-389. doi:10.1111/acem.12610.
38. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988;16(11):1110-1116.
39. Slater A, Shann F, Pearson G, Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):278-285. doi:10.1007/s00134-002-1601-2.
40. İşgüder R, Ceylan G, Ağin H, Gülfidan G, Ayhan Y, Devrim İ. New parameters for childhood ventilator associated pneumonia diagnosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(1):119-128. doi:10.1002/ppul.23504.
41. Venkatachalam V, Hendley JO, Willson DF. The diagnostic dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2011;12(3):286-296. doi:10.1097/PCC.0b013e3181fe2ffb.
42. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra SK. Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents. *Indian J Pediatr*. April 2018. doi:10.1007/s12098-018-2662-8.
43. Gupta A, Kapil A, Lodha R, Kabra SK, Sood S, Dhawan B, Das BK, Sreenivas V. Burden of healthcare-associated infections in a paediatric intensive care unit of a developing country: a single centre experience using active surveillance. *J Hosp Infect*. 2011;78(4):323-326. doi:10.1016/j.jhin.2011.04.015.
44. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Munoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000;82(1):41-45.
45. Levinsky Y, Mimouni FB, Fisher D, Ehrlichman M. Chest radiography of acute paediatric lower respiratory infections: experience versus interobserver variation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013;102(7):e310-e314. doi:10.1111/apa.12249.

46. Davies HD, Wang EE, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(7):600-604.
47. Orso D, Ban A, Guglielmo N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound.* June 2018. doi:10.1007/s40477-018-0306-5.
48. Bruns AHW, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, Opmeer BC, Hoepelman AIM, Prins JM. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med.* 2010;25(3):203-206. doi:10.1007/s11606-009-1182-7.
49. Iroh Tam P-Y, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr.* 2015;5(6):324-336. doi:10.1542/hpeds.2014-0138.
50. Driscoll AJ, Deloria Knoll M, Hammitt LL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Kotloff KL, Levine OS, Madhi SA, O'Brien KL, Scott JAG, Thea DM, Howie SRC, Adrian PV, Ahmed D, DeLuca AN, Ebruke BE, Gitahi C, Higdon MM, Kaewpan A, Karani A, Karron RA, Mazumder R, McLellan J, Moore DP, Mwananyanda L, Park DE, Prosperi C, Rhodes J, Saifullah M, Seidenberg P, Sow SO, Tamboura B, Zeger SL, Murdoch DR. The Effect of Antibiotic Exposure and Specimen Volume on the Detection of Bacterial Pathogens in Children With Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64(Suppl 3):S368-S377. doi:10.1093/cid/cix101.
51. Kauppinen MT, Lähde S, Syrjälä H. Roentgenographic findings of pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae*. A comparison with streptococcus pneumonia. *Arch Intern Med.* 1996;156(16):1851-1856.
52. Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, van Adrichem LNA, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus ADME, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AMC. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med.* 2013;10(5):e1001444. doi:10.1371/journal.pmed.1001444.
53. Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections (LRTI) secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004875. doi:10.1002/14651858.CD004875.pub2.
54. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004875. doi:10.1002/14651858.CD004875.pub4.
55. Moynihan KM, Barlow A, Nourse C, Heney C, Schlebusch S, Schlapbach LJ. Severe *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children Admitted to Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J.* June 2018. doi:10.1097/INF.0000000000002029.

56. Ibrahim DD, Ousmane S, Moumouni K, Mahamane AE. Measurement of pneumococcal IgG antibody, carriage and infection with *Streptococcus pneumoniae* in children under five years of age with acute respiratory infection in Niger. *J Infect Public Health*. 2017;10(5):657-660. doi:10.1016/j.jiph.2017.05.007.
57. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-163. doi:10.1056/NEJMoa1209165.
58. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(4):293-298.
59. Virkki R, Juvén T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002;57(5):438-441.
60. Jiang W, Wu M, Zhou J, Wang Y, Hao C, Ji W, Zhang X, Gu W, Shao X. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):787. doi:10.1186/s12879-017-2891-x.
61. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):95-99. doi:10.1097/INF.0b013e318157aced.
62. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2008;97(7):943-947. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00789.x.
63. Muszynski JA, Knatz NL, Sargel CL, Fernandez SA, Marquardt DJ, Hall MW. Timing of correct parenteral antibiotic initiation and outcomes from severe bacterial community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):295-301. doi:10.1097/INF.0b013e3181ff64ec.
64. Ambroggio L, Thomson J, Murtagh Kurowski E, Courter J, Statile A, Graham C, Sheehan B, Iyer S, Shah SS, White CM. Quality improvement methods increase appropriate antibiotic prescribing for childhood pneumonia. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1623-e1631. doi:10.1542/peds.2012-2635.
65. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2012;1(3):179-186. doi:10.1093/jpids/pis054.
66. Launay E, Levieux K, Levy C, Dubos F, Martinot A, Vrignaud B, Lepage F, Cohen R, Grimprel E, Hanf M, Angoulvant F, Gras-Le Guen C, GPIP. Compliance with the current recommendations for prescribing antibiotics for paediatric community-

acquired pneumonia is improving: data from a prospective study in a French network. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):126. doi:10.1186/s12887-016-0661-3.

67. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection.* 2017;45(4):493-504. doi:10.1007/s15010-017-1009-0.
68. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. *Pediatrics.* 2001;108(4):E75.
69. Conway PH, Keren R. Factors associated with variability in outcomes for children hospitalized with urinary tract infection. *J Pediatr.* 2009;154(6):789-796. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.010.
70. Donà D, Zingarella S, Gastaldi A, Lundin R, Perilongo G, Frigo AC, Hamdy RF, Zaoutis T, Da Dalt L, Giaquinto C. Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia. *PloS One.* 2018;13(2):e0193581. doi:10.1371/journal.pone.0193581.
71. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16(7):315-323.
72. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Obrosky DS, Mor MK, Whittle J, Fine MJ. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):881-894.
73. O'Connor CM. The new heart failure guidelines: strategies for implementation. *Am Heart J.* 2007;153(4 Suppl):2-5. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.010.
74. Di Pietro P, Della Casa Alberighi O, Silvestri M, Tosca MA, Ruocco A, Conforti G, Rossi GA, Castagnola E, Merlano MC, Zappettini S, Renna S, Pediatric Ligurian Network MAREA network. Monitoring adherence to guidelines of antibiotic use in pediatric pneumonia: the MAREA study. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):113. doi:10.1186/s13052-017-0432-2.
75. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?--A time series analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008;8:35. doi:10.1186/1472-6947-8-35.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Lange, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Einhaltung von Leitlinien in der antiinfektiven Therapie auf die Ergebnisqualität von Pneumoniebehandlungen auf der Kinderintensivstation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Martin Lange hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: M. Lange*, F. Wegener, F. Richter, A. Gratopp, S. Tafelski, I. Nachtigall, C. Spies (Berlin, DE), „Investigating the outcome of patients with pneumonia on a paediatric intensive care unit depending on the adherence to standard operation procedures for antiinfective therapy“, Poster Session European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013 Berlin

Anteil: Datenerhebung, Datenanalyse, Dateninterpretation, Erstellung des Abstractes, Erstellung des Posters. Präsentation des Posters auf der Fachtagung.

Publikation 2: Tafelski S, Lange M, Wegener F, Gratopp A, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. Pneumonia in paediatric critical care medicine and the adherence to guidelines. Minerva Pediatr. October 2019. doi:10.23736/S0026-4946.19.05508-7

Anteil: Studiendesign, Datenerhebung, Datenanalyse, Dateninterpretation, Darstellung der Daten (Verfassen des Publikationstextes)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

1. M. Lange*, F. Wegener, F. Richter, A. Gratopp, S. Tafelski, I. Nachtigall, C. Spies (Berlin, DE), „Investigating the outcome of patients with pneumonia on a paediatric intensive care unit depending on the adherence to standard operation procedures for antiinfective therapy“, Poster Session European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013 Berlin
2. Nachtigall I, Tafelski S, Tamarkin A, Rothbart A, Lange M, Wegener F, Balzer F, Burgos JP, Wernecke KD, Spies C, „Effect of blood-sugar limitation on intensive care mortality: Intragroup evaluation.“, J Int Med Res. 2015 Aug;43(4):560-72.
3. Tafelski S, Lange M, Wegener F, Gratopp A, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. Pneumonia in paediatric critical care medicine and the adherence to guidelines. Minerva Pediatr. October 2019. doi:10.23736/S0026-4946.19.05508-7

13. Danksagung

Für die Konzeption und Überlassung des spannenden Dissertationsthemas danke ich Frau PD Dr. Nachtigall. Jederzeit stand sie für fachliche Rückfragen bereit und unterstützte die Fertigstellung der Arbeit somit in höchstem Maße. Gemeinsam mit Herrn Dr. Sascha Tafelski wurde eine einzigartig angenehme und produktive Arbeitsatmosphäre geschaffen, die es mir ermöglichte, unheimlich viel über wissenschaftliche Arbeitsweisen zu lernen. In gehaltvollen Diskussionen wurden immer wieder wichtige Impulse gesetzt und das Verteidigen der eigenen Vorgehensweise geübt. Herrn Dr. Tafelski gilt auch mein besonderer Dank für die Unterstützung im Bereich der medizinischen Statistik.

Ohne Frau Prof. Spies wäre die -so wichtige- Forschung im Bereich der Standards bei weitem nicht so weit vorangeschritten. Sie legte den Grundstein für unsere Arbeitsgruppe und unterstützte uns in hohem Maße. Im Rahmen der regelmäßigen Doktorandentreffen konnte die eigene Arbeit im größeren Kreis vorgestellt, diskutiert und in die richtige Bahn gelenkt werden.

Frau Prof. Dr. Maria Deja danke ich für die unnachahmliche Vermittlung einer Fülle an Wissen über die antiinfektive Therapie auf der Intensivstation. Herrn Dr. Alexander Gratopp gilt der Dank für die Erläuterungen rund um die pädiatrische Intensivmedizin. Des Weiteren sei den Mitarbeitern der ABx-Arbeitsgruppe, namentlich Dr. Andreas Rothbart, Dr. Robert Powollik und Dr. Stefan Angermair, für die ausführliche Beratung bei diversen fachlichen und wissenschaftlichen Fragen gedankt.

Ohne meine beiden Mitdoktoranden Florian Richter und Felix Wegener, die mich immer wieder motiviert haben, wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Die vielen Stunden der Datenakquise haben wir gemeinsam bestritten, viel gelernt und eine schöne Zeit gehabt. Ich danke ihnen sehr.

Wochenlang zahlreiche Akten für uns in Empfang genommen, sortiert und mit ihrer unbeschreiblich freundlichen Art die Arbeit um ein Vieles angenehmer gestaltet, hat Frau Annegret Bischoff.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch dem gesamten Team der Kinderintensivstation 25i, das jeden Tag aufs Neue herausragende Arbeit leistet.

Meiner Familie danke ich für die liebevolle Unterstützung. Sie gaben mir einen festen Rückhalt und sorgten dafür, dass ich mich sorgenfrei auf das Studium und die Dissertation konzentrieren konnte.

Die uneingeschränkte Liebe meiner Freundin Luisa Böhm gab mir stets die Kraft weiterzumachen. Sie hat mich auf ihre besondere Art motiviert und mich an meine eigenen Ziele erinnert. Der Dank, der ihr und meiner Familie gilt, ist nicht in Worte zu fassen.