

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	048 - 018	Klasse:	S1
-------------------	-----------	---------	----

Empfehlungen zur Behandlung unterer Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen

S1-Leitlinie
der

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

unter Beteiligung der

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)



**GESELLSCHAFT
FÜR NEONATOLOGIE
UND PÄDIATRISCHE
INTENSIVMEDIZIN**



Inhaltsverzeichnis

HERAUSGEBENDE	2
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	2
1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	3
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	3
1.2 VERSORGUNGSBEREICH	3
1.3 PATIENT:INNENZIELGRUPPE	3
1.4 ADRESSAT:INNEN	3
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	3
2. BEHANDLUNGSEMPFEHLUNG	4
2.1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	4
2.2 BETROFFENES PATIENT:INNENKOLLEKTIV / ANWENDUNGSBEREICH	5
2.3 DIAGNOSTIK	6
2.4 THERAPIE	7
2.4.1 BEI VERDACHT AUF VIRALE LRTI	7
2.4.2 BEI VERDACHT AUF BAKTERIELLE LRTI	8
2.5 PROCEDERE	9
2.6 THERAPIEDAUER	12
2.7 ETHISCHE UND PALLIATIVMEDIZINISCHE ASPEKTE	12
2.8 DISKUSSION	13
3. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN	13
4. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	14
4.1 LEITLINIENKOORDINATION UND -AUTOR:INNEN	14
4.2. BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	15
5. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	16
5.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN	16
5.2 VERFAHREN DER LEITLINIENENTWICKLUNG UND KONSENSFINDUNG	16
6. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	16
6.1 FINANZIERUNG DER LEITLINIE	16
6.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	16
7. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	16
8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	16
9. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	17
10. LITERATURVERZEICHNIS	18
11. ANHANG: TABELLE ZUR ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	21

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

DGPI - Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.

Chausseestr. 128/129

10115 Berlin

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

Empfehlungen zur Behandlung unterer Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen

Version 1.0

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-018>

Zugriff am: (Datum)

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Alle pädiatrischen Patient:innen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen und akutem unteren Atemwegsinfektion (lower respiratory tract infection, LRTI) sollen eine adäquate symptomatische Therapie erhalten inkl. bedarfsgerechter Inhalation, Sekretolyse, Physiotherapie, Lagerungsbehandlung, Atem- und Hustenunterstützung, Dyspnoebehandlung, Schmerztherapie.
- Alle Patient:innen sollen eine leitliniengerechte gute und an den möglichen Differentialdiagnosen orientierte medizinische und mikrobiologische Diagnostik bekommen.
- Bei V.a. bakteriellen LRTI soll eine kalkulierte antibiotische Therapie mit einem Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor, bei Patient:innen mit bekannter chronischer Lungenerkrankung und bei Tracheotomierten mit häufig rezidivierenden LRTI mit Piperacillin/Tazobactam erfolgen.
- Bereits beim Ansetzen der antibiotischen Therapie soll ein „Antibiotic Timeout“ nach 48-72 Stunden zum Überprüfen der Indikation und Evaluation der Therapie festgelegt werden.

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Diese Leitlinie soll Diagnostik und Therapie von unteren Atemwegsinfektionen von Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen fördern. Besonderer Augenmerk liegt hierbei auf dem Antibiotic Stewardship (ABS) im Sinn einer rationalen, nicht zu breit wirksamen und von adäquater Dauer verabreichten antibiotischen Therapie in dieser Patient:innengruppe.

1.2 Versorgungsbereich

Diese Behandlungsempfehlung umfasst primär die Therapie von u.g. Patient:innen in Krankenhäusern sowie stationären Langzeitpflegeeinrichtungen, Intensivwohngruppen oder Kinderhospizen mit fachärztlicher Betreuung.

1.3 Patient:innenzielgruppe

Kinder und Jugendliche mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen und unteren Atemwegsinfektionen

1.4 Adressat:innen

Kinder- und Jugendärzt:innen, Neuropädiater:innen, pädiatrische Infektiolog:innen, pädiatrische Palliativmediziner:innen

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Querverweis zu

AWMF-Leitlinie 048-013: Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-013>

AWMF-Leitlinie 048-015: Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-015>

AWMF-Leitlinie 026-025: Atemwegsendsoskopie im Kindesalter

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-025>

2. Behandlungsempfehlung

2.1 Einleitung und Zielsetzung

Kinder und Jugendliche mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung (severe neurological impairment, SNI)¹ sind in besonderem Maße von rezidivierenden, teils schwerwiegenden Infektionen der unteren Atemwege (lower respiratory tract infections, LRTI) betroffen^{2,3}. Die Ursachen sind komplex und multifaktoriell. Risikofaktoren für Infektionen der unteren Atemwege sind zum Beispiel die eingeschränkte Sekretclearance (geringerer Hustenreiz, ineffektives Husten), restriktive Lungenfunktionsstörungen, Entwicklung von Dys- und Atelektasen sowie Mikro- und Makroaspirationen aufgrund von Dysphagie, Krampfanfällen oder gastroösophagealem Reflux⁴⁻⁷. Ein Teil dieser Patient:innen ist mit einem Tracheostoma (TS) und/oder einem Gastrostoma (PEG), selten mit einem suprapubischen Blasenkatheter oder Jejunostoma versorgt. Durch intensive Pflegekontakte, in Notfallsituationen sowie durch Autoinokulation besteht zudem auch ein erhöhtes Übertragungsrisiko für pathogene Bakterien und Viren.

Bei Patient:innen mit SNI sind LRTI mit einer erheblichen Morbidität und einem im Vergleich zu gesunden Kindern erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert⁸⁻¹⁰. Zudem sind bei Patient:innen mit SNI erhöhte Raten an LRTI-assoziierten Komplikationen zu erwarten¹¹. Rezidivierende LRTI können zu einer fortschreitenden respiratorischen Insuffizienz und nachfolgend zu nachhaltigen Beeinträchtigungen im Alltagsleben der Kinder und Jugendlichen sowie ihrer Familien führen.

Besonderheiten der Behandlung von LRTI bei diesen Patient:innen sind unter anderem bedingt durch:

- Es besteht die Schwierigkeit, repräsentatives mikrobiologisch auswertbares Material aus den tieferen Atemwegen zu gewinnen.
- Virale LRTI weisen in dieser Patient:innengruppe häufig einen höheren klinischen Schweregrad auf als bei pädiatrischen Patient:innen ohne SNI und können klinisch oft nicht eindeutig von bakteriellen Infektionen unterschieden werden.
- Die Interpretierbarkeit konventioneller Röntgenaufnahmen kann aufgrund von z.B. regelmäßig vorhandenen Dystelektasen, Skoliose und chronischen Lungenveränderungen sowie einer unzureichenden Inspirationstiefe und nicht optimaler Lagerung bei krankheitsbedingt fehlender Compliance mit verbalen Anweisungen eingeschränkt sein.
- Das eingeschränkte Sekretmanagement fördert eine bakterielle Fehlbesiedlung. Viele dieser Erreger können Biofilme bilden, etwa an einer einliegenden Trachealkanüle.
- Patient:innen mit Dysphagie sind unter Protonenpumpeninhibitor(PPI)-Therapie gefährdet, bei Fehlbesiedlung des Magens durch Mikroaspirationen behandlungspflichtige pulmonale Komplikationen zu erleiden¹².
- Es besteht eine erhöhte Prävalenz der Besiedlung mit multiresistenten Erregern (MRE). Dies bedingt eine Unsicherheit, inwieweit diese Besiedlung eine andere Auswahl der Antibiotikatherapie (ABT) erforderlich macht¹³. Der zu großzügige Einsatz sehr breit wirksamer Reserveantibiotika erhöht den Selektionsdruck auf MRE, geht mit akuten unerwünschten Effekten einher und hat wahrscheinlich einen nachhaltig negativen Einfluss auf das Mikrobiom der Patient:innen im Sinne einer Dysbiose. Dies wird nachfolgenden LRTI eher den Weg bahnen, so dass ein Circulus vitiosus entsteht und die Behandlungsstrategien ständig komplexer werden.

Insbesondere TS-Träger:innen sind häufig und langfristig mit MRE besiedelt. Ferner geht das Tragen eines TS, ggf. in Kombination mit anatomischen Veränderungen (umschriebene Syndrome, hoher Gaumen bei neuromuskulären Erkrankungen, enge Nasenmuscheln u.v.m.), häufig mit einer chronischen Belüftungsstörung der Nasennebenhöhlen einher. Diese können als Reservoir für Krankheitserreger dienen und ggf. eine Pansinusitis bedingen. Insbesondere MRE können in diesem Zusammenhang größere Probleme bereiten. Allerdings erleiden keineswegs alle Patient:innen mit TS häufige LRTI. Diese Komplikation betrifft eher diejenigen, die zusätzlich erhebliche Probleme der Sekretmobilisation in den Atemwegen haben. Persistierendes Atemwegssekret begünstigt eine persistierende (endobronchiale) neutrophile Entzündung, die letztendlich zu einer Strukturerkrankung der tiefen Atemwege führt (z.B. Bronchiektasen, chronische Atelektasen usw.). In praxi werden solche Patient:innen gelegentlich in Analogie zu Patienten mit zystischer Fibrose (CF) längerfristig inhalativ oder intravenös antibiotisch mit dem Ziel behandelt, eine Erregerreduktion in den Atemwegen und Sinus zu erreichen. Zum Vorgehen bei CF-Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion liegt eine AWMF-Leitlinie vor¹⁴. Die intensivere (breiter wirksame und länger andauernde) Antibiotikatherapie bei solchen Patient:innen soll nicht mittels „one size fits all“ auf alle anderen mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung und LRTI übertragen werden.

Trotz der erhöhten Inzidenz von LRTIs werden Kinder und Jugendliche mit SNI in der aktuellen AWMF-Leitlinie für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen nicht berücksichtigt, da sich diese Leitlinie auf ansonsten gesunde Kinder bezieht¹⁵. Mangels kontrollierter Studien ist es aktuell nicht möglich nach streng wissenschaftlichen Kriterien evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für LRTI bei Kindern und Jugendlichen mit SNI zu entwickeln. Daher ist das diagnostische und therapeutische Vorgehen in der klinischen Praxis äußerst uneinheitlich. Diese Empfehlung soll den Einsatz eines Antibiotic Stewardship (ABS) im Sinn einer rationalen, nicht zu breit wirksamen und von adäquater Dauer verabreichten antibiotischen Therapie in dieser Patient:innengruppe fördern.

2.2 Betroffenes Patient:innenkollektiv / Anwendungsbereich

Patient:innen mit motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen, die eine interdisziplinäre und multimodale Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens erforderlich machen¹, wie z.B. Patient:innen mit schwerer Cerebralparese, neurodegenerativen Erkrankungen, Enzephalopathien, syndromale Erkrankungen, progredienten Muskel- oder Stoffwechselerkrankungen, nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder ungünstigen Verläufen einer zerebralen Tumorerkrankung.

Diese Behandlungsempfehlung umfasst primär die Therapie von o.g. Patient:innen in Krankenhäusern sowie stationären Langzeitpflegeeinrichtungen, Intensivwohngruppen oder Kinderhospizen mit fachärztlicher Betreuung.

Klinische Hinweise auf eine LRTI bei diesen Patient:innen können Tachy-Dyspnoe, Fieber, Husten, vermehrt zähes und verfärbtes Atemwegssekret, neu aufgetretener oder erhöhter Sauerstoffbedarf oder neu aufgetretene pathologische Auskultationsbefunde sein. Aber es können auch unspezifische Zeichen, wie gastrointestinale Symptome, Gewichtsverlust, verstärkte Unruhe oder auch verminderte körperliche Belastbarkeit auftreten.

2.3 Diagnostik

- Vitalzeichen: Temperatur, Atemfrequenz, transkutane Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Diurese
- Vollständige klinische Untersuchung: Gibt es einen Infektionsfokus außerhalb der Atemwege?
- Blutentnahme mit Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle (pVK): Blutbild, ALT, AST, Kreatinin, CRP, Blutgasanalyse inkl. Natrium, Kalium, Kalzium; bei schwerer Erkrankung mit klinischer Sepsis auch Abnahme einer Blutkultur (BK)-Sets^a (aerob und anaerob; idealerweise direkt bei aseptischer Anlage der pVK)^b.
- Gewinnung von möglichst tiefem Atemwegssekret zur Untersuchung auf pathogene bakterielle Erreger in Form von Sputum bzw. von nasopharyngealem Absaugsekret nach Inhalation mit hypertonischer Kochsalzlösung (Probe unmittelbar nach Abhusten). Bei der kritischen Interpretation dieser Befunde ist zu berücksichtigen, dass solche Proben mit Bakterien verunreinigt sind, die aus den oberen Atemwegen bzw. aus dem Nasopharynx stammen. Bei Tracheostoma mit sterilem Absaugkatheter entnommenes Trachealsekret. Der Nachweis von gramnegativen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRGN) in Rachenabstrichen oder Nasopharyngealsekret bedeutet nicht automatisch, dass diese Bakterien Erreger der LRTI sind!
- Aus Rachenabstrichen:
 - ➔ Untersuchung auf Atemwegsviren zur Differentialdiagnostik, z.B. per (Multiplex)-PCR (SARS-CoV-2, Respiratorisches Synzytial-Virus, Influenza A und B, ggf. humanes Metapneumovirus, Parainfluenzaviren, Adenoviren, Rhinoviren)
 - ➔ Bei begründetem Verdacht auf eine schwere Mykoplasmen-Pneumonie (vor dem Ansetzen von Makroliden oder Doxycyclin) Mykoplasmen-PCR. Ein positiver Nachweis beweist die Mykoplasmen-LRTI nicht, ein negativer Befund schließt jedoch eine Mykoplasmen-Infektion der Atemwege mit hoher Wahrscheinlichkeit aus¹⁶.
- Zur stationären Aufnahme MRE-Screening (nach den Vorgaben der lokalen Krankenhaushygiene): z.B. Nase-Rachen-Kombiabstrich auf Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), Analabstrich auf multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN), Abstrich der Stomata und Eintrittsstellen von Devices, insofern diese entzündet sind. Das MRE-Screening erfolgt v.a. aus krankenhaushygienischen (infektionspräventiven) Aspekten. Die das Kind besiedelnden MRE sind keineswegs immer die Auslöser der akuten LRTI, d.h., auch hier sind diese Befunde (auch Vorbefunde) kritisch zu bewerten.
- Niederschwellig Sonographie bei V.a. Pleuraerguss oder -empyem. Nicht jede:r Patient:in mit LRTI benötigt ein Röntgenbild. Bei neu aufgetretener oder verschlechterter Hypoxämie (bzw. Ventilationsstörung) oder unklarer Verdachtsdiagnose Röntgen Thorax erwägen. Bei intensivpflichtigen Patient:innen oder Patient:innen mit rezidivierenden LRTI oder schwer interpretierbaren konventionellen Röntgenbefunden: Computertomographie (CT) des Thorax im infektfreien Intervall erwägen.
- Bei unklarem Fokus ausführliche Differentialdiagnostik (z.B. HNO-Bereich, Weichteile, Urogenitaltrakt).

^a Unter 10 kgKG 3 ml in (aerobe) pädiatrische BK-Flasche (zusätzlich anaerobe BK bei V.a. Aspirationspneumonie: 3-5 ml); 10-20 kgKG: 5 ml pro BK-Flasche; > 20 kgKG: 10 ml pro BK-Flasche. Die mit 1-3 ml zu beimpfenden aeroben pädiatrischen BK-Flaschen werden nach Möglichkeit nur bei Kindern unter 10 kgKG eingesetzt.

^b Bei Kindern mit dauerhaftem zentralen Venenkatheter (Port oder Broviac-/Hickmankatheter; CVAD) sollte in dieser Situation ein Blutkulturset (aerob und anaerob) aus dem CVAD entnommen werden.

2.4 Therapie

Alle Patient:innen sollen eine adäquate symptomatische Therapie mit gewichtsadaptierter Hydrierung, Antipyrese bei anhaltendem Fieber, Sauerstoffgabe bei einer transkutanen Sättigung unter 92% und bei Bedarf eine inhalative bronchodilatatorische und sekretolytische Therapie erhalten. Unterstützend soll bei Sekretverhalt eine physiotherapeutische Atemtherapie erfolgen. Bei schwerer Erkrankung mit respiratorischer Insuffizienz (Sauerstoffbedarf, Hyperkapnie) sollen frühzeitig die jeweils vor Ort zuständigen pädiatrischen Pneumolog:innen, Infektiolog:innen und Intensivmediziner:innen hinzugezogen werden (u.a. Indikationsstellung zur Intensivierung einer etablierten Beatmungstherapie bzw. Beginn einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung, High-Flow-Atemhilfe oder Hustenassistent). Bei schwerer Dyspnoe (Angaben der Patient:innen bzw. der unmittelbaren Sorgeberechtigten sind verbindlich) soll, ggf. in Absprache mit der jeweils vor Ort zuständigen pädiatrischen Palliativmedizin oder Intensivmedizin, eine medikamentöse Dyspnoebehandlung erfolgen, z.B. mit regelmäßiger Gabe starker Opiode und bei Dyspnoeattacken zusätzlich einer gewichtsadaptierten Verabreichung von intranasalem Fentanyl^{17,18}.

Grundsätzlich ist bei fehlendem klinischen Ansprechen auf eine ABT vor einem Umsetzen (oder Eskalation der ABT) immer auch zu diskutieren, ob das fehlende klinische Ansprechen nicht andere Gründe hat (insbesondere unzureichendes Sekretmanagement), so dass durch eine Verbesserung der symptomatischen Behandlung die Situation der Patient:innen unabhängig von der ABT verbessert werden kann.

2.4.1 Bei Verdacht auf virale LRTI

Bei begründetem Verdacht auf eine Influenza (z.B. Influenzanachweis bei einer symptomatischen Kontaktperson) oder einem Nachweis von Influenzaviren in den Atemwegssekreten soll möglichst frühzeitig eine Therapie mit Oseltamivir p.o. oder per gastraler Sonde^c (für 5 Tage) begonnen werden: Säuglinge 4-6 mg/kgKG in 2 ED, bei 10-15 kgKG: 60 mg in 2 ED, bei > 15-23 kgKG: 90 mg in 2 ED, bei > 23-40 kgKG: 120 mg in 2 ED bzw. bei > 40 kgKG oder ≥ 13 Jahre: 150 mg in 2 ED. Zur Therapie der SARS-CoV-2 Infektion siehe pädiatrische Therapieleitlinien der AWMF in ihrer jeweils aktuellen Fassung¹⁹.

Bei klinischer Verschlechterung sollte nach 48-72 Stunden eine Reevaluation bzgl. einer bakteriellen Super-/Koinfektion erfolgen. Bei Patient:innen mit oder unmittelbar nach einer Influenza sind Pneumokokken und *S. aureus* die häufigsten Erreger bakterieller Koinfektionen²⁰.

^c In Hinblick auf die Frage der Sonderbarkeit von Antiinfektiva (Säfte, Suspensionen oder gemörserte Tabletten) empfiehlt sich eine Rücksprache mit der Klinikapotheke, hierfür bestehen eigene Fachverzeichnisse.

2.4.2 Bei Verdacht auf **bakterielle LRTI**

Die initiale kalkulierte Therapie soll sich an der folgenden Gruppeneinteilung orientieren:

Gruppe I: Ambulant erworbene LRTI oder Aspirationspneumonie ^d	<p><i>Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor, z.B.:</i></p> <p>Ampicillin-Sulbactam i.v. 150 mg/kgKG/Tag bezogen auf den Ampicillinanteil in 3 Einzeldosen (maximale Einzeldosis 2 g)</p> <p>oder</p> <p>Falls kein intravenöser Zugang möglich und die enterale Resorption gewährleistet ist:</p> <p>Amoxicillin-Clavulansäure 7:1 p.o. oder per gastraler Sonde^c 50(-80)mg/kgKG/Tag bezogen auf den Amoxicillin-Anteil in 3 Einzeldosen (maximale Einzeldosis 875 mg Amoxicillin)^e</p> <p>oder</p> <p>Sultamicillin p.o. oder per gastraler Sonde^c 50(-80) mg/kgKG/Tag bezogen auf den Ampicillin-Anteil^f in 3 Einzeldosen (maximale Einzeldosis 750 mg Sultamicillin)^d</p>
---	--

bzw.

Gruppe II: Patient:innen mit chronischer Lungenerkrankung und/oder Tracheotomierte mit häufig rezidivierenden LRTI	<p>Piperacillin-Tazobactam i.v. 300 mg/kgKG/Tag bezogen auf den Piperacillin-Anteil in 3-4 Einzeldosen (4,5 g Piperacillin-Tazobactam enthalten 4 g Piperacillin; max. Einzeldosis 4/0,5 g).</p>
---	---

Kritisch kranke Patient:innen sollten unabhängig von o.g. Gruppeneinteilung primär mit Piperacillin-Tazobactam behandelt werden, bei LRTI und septischem Schock oder Sepsis mit Multiorganversagen mit Meropenem plus Vancomycin.

^d Abhängig vom Schweregrad unter Berücksichtigung einer bekannten Kolonisation des Nase-Rachen-Raumes oder nach Erfahrung mit vorherigen Episoden einer stationär behandelten LRTI

^e Die hohe Dosis (80 mg/kg/Tag) ist eigentlich der Behandlung von Infektionen durch Pneumokokken mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit vorbehalten, die epidemiologisch in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen (< 10% aller invasiven Isolate). Einige Infektiolog:innen bevorzugen die hohe Dosis bei LRTI mit erhöhtem Risiko für einen komplizierten Verlauf. Wissenschaftlich gut begründet ist dies allerdings nicht (i.d.R. sind 50 mg/kg/Tag ausreichend). Die Inzidenz der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe korreliert mit der Höhe der Amoxicillin-Dosis²⁷.

^f Die Dosis bezieht sich auf den Ampicillin-Anteil: 375 mg Sultamicillin entsprechen 220 mg Ampicillin und 155 mg Sulbactam. 1 ml Sultamicillin (z.B. Unacid® PD oral Saft) enthält 30 mg Ampicillin
Rechenbeispiel: 15 kg schweres Kind mit 50 mg/kg/Tag Zioldosis 750 mg Ampicillinanteil = 25 ml Unacid® PD Saft pro Tag. Pragmatisch: 3 x tgl. 8 ml p.o.

Bei Patient:innen mit SNI und LRTI, die mit MRSA besiedelt und nicht kritisch krank sind, stellt sich die Frage, ob das MRSA-Isolat bei der Auswahl der initialen empirischen Therapie berücksichtigt werden soll. Zwingend erforderlich ist dies nur, wenn es Hinweise auf eine komplizierte (abszedierende oder mit einem Pleuraempyem einhergehende) LRTI handelt oder wenn das MRSA-Isolat das Panton-Valentine-Leukozidin exprimiert (PVL, meist community-acquired MRSA). Der Grund für die obligate Mitbehandlung bei PVL-Positivität ist das Risiko einer nekrotisierenden Pneumonie²¹. Grundsätzlich ist (wenn verfügbar) ein Blick in das Resistogramm des jeweiligen MRSA-Isolates hilfreich, weil hier mitunter andere Behandlungsoptionen als Vancomycin oder Teicoplanin bestehen (z.B. Clindamycin, Doxycyclin, Fosfomycin, Cotrimoxazol).

Bei kritisch kranken Patient:innen mit SNI und LRTI, die mit MRSA besiedelt sind, sollen diese in der Initialtherapie mitbehandelt werden, bei unbekanntem Resistogramm mit Linezolid (off-label) oder Vancomycin[§] (in der Leitliniengruppe gab es zu dieser Frage keine eindeutige Präferenz). Bei Patient:innen, die eine initiale Kombinationstherapie erhalten, ist das „Antibiotic Timeout“ besonders wichtig, weil oft nach 48-72 Stunden die Kombinationstherapie zugunsten einer gezielten Monotherapie beendet werden kann.

2.5 Procedere

Nach 48-72 Stunden Antibiotikatherapie „Antibiotic Timeout“ zur Überprüfung der Indikation und Evaluation der Therapie (bereits bei Aufnahme planen), möglichst mit einem infektiologischen bzw. ABS-Konsil (alle verfügbaren Informationen zusammentragen).

Wie wahrscheinlich ist eine bakterielle Infektion? (Klinischer Verlauf unter antibiotischer Therapie, Röntgen/CT, Laborbefunde und -kontrollen, Ergebnisse der mikrobiologischen und der virologischen Diagnostik?)

1. Eine bakterielle Infektion ist **NICHT wahrscheinlich**: ABT absetzen
2. Eine bakterielle Infektion ist **möglich bzw. wahrscheinlich**:

2.1. Zustand besser

- Nach Möglichkeit die ABT in ihrem Wirkspektrum an den eventuell nachgewiesenen Erreger anpassen (z.B. Penicillin, Ampicillin oder Amoxicillin statt Ampicillin-Sulbactam usw.)
- Nach Möglichkeit die ABT von intravenös auf oral (respektive gastraler Sonde) umsetzen (orale bzw. enterale Sequenztherapie)

[§] Der Einsatz von Vancomycin erfordert klinische und laborchemische Kontrollen der Nierenfunktion und ein Therapeutisches Drug Monitoring in Form eines Talspiegels (erste Abnahme unmittelbar vor der 3. Gabe. Zielbereich Säuglinge 5-10 mg/L, ältere Kinder und Jugendliche 10-15 mg/L Eine Reihe von retrospektiven Kohortenstudien beschreibt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Nephrotoxizität bei der Kombination von Piperacillin-Tazobactam und Vancomycin (im Vergleich zur Kombination mit anderen Betalaktamantibiotika, z.B. Cefepim oder Meropenem). Vergleichbare Daten zum Teicoplanin liegen bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht vor.

2.2. Zustand unverändert schlecht

- Gibt es Aspekte der Supportivbehandlung (z.B. Inhalation, Sekretolyse, Physiotherapie, Lagerungsbehandlung, Atem- und Hustenunterstützung, Dyspnoebehandlung, Schmerztherapie), die verbessert werden können?
- Gibt es neue Aspekte der klinischen Untersuchung oder der Bildgebung, die eine alternative Diagnose nahelegen? Nach infektiologischem/pneumologischen Konsil: Ggf. erneutes Röntgen / Ultraschall (Pleuraempyem?) / ggf. bronchoalveoläre Lavage abwägen
- Ist die Erreger-Diagnostik vollständig?
- Gibt es Erregernachweise und Resistogramm-Resultate, die eine gezielte Umstellung der ABT nahelegen?
- Bei LRTI durch *Pseudomonas* spp. soll Piperacillin-Tazobactam in 4 Einzeldosen angewendet werden. Außerdem ist – wenn die Verfügbarkeit von Gefäßzugängen dies zulässt – eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 3-4 Stunden pro Gabe zu empfehlen.

2.3. Zustand verschlechtert sich signifikant unter der Therapie

Bei unbekanntem Erreger und ohne, dass es eindeutige Hinweise auf eine alleinige Virusinfektion der Atemwege gibt:

- Gibt es Aspekte der Supportivbehandlung (z.B. Inhalation, Sekretolyse, Physiotherapie, Lagerungsbehandlung, Atem- und Hustenunterstützung, Dyspnoebehandlung, Schmerztherapie), die verbessert werden können?
- Wenn möglich: infektiologisches Konsil, z.B. über lokale pädiatrisch-infektiologische Netzwerke oder über die DGPI.
- **Mögliche kalkulierte Therapieeskalation (bei fehlendem Erregernachweis):**

Gruppe I: Eskalation von Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor auf:	Piperacillin-Tazobactam (Dosis s.o.), anschließende Reevaluation nach 48-72 Stunden
--	--

Die häufigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter (inklusive Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, Gruppe A-Streptokokken und Methicillin-sensible *S. aureus*; mit Ausnahme von *Mycoplasma* spp.) werden durch Ampicillin-Sulbactam i.v. angemessen behandelt. Die gilt bei der hohen Ampicillin-Dosierung (intravenöse Therapie) auch für Pneumokokken mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit (nicht für Penicillin-resistente Isolate). Die Erweiterung auf Piperacillin-Tazobactam bedeutet v.a. eine Zunahme der Wirksamkeit im gramnegativen Bereich, gegen Isolate mit Betalaktamasen, die durch Tazobactam gehemmt werden und gegen *P. aeruginosa*.

Penicillin-resistente Pneumokokken sind nicht Piperacillin-Tazobactam-sensibel; sie erfordern z.B. eine Therapie mit Ceftriaxon oder Vancomycin (Teicoplanin).

Gruppe II: Eskalation von Piperacillin-Tazobactam (alphabetisch):	Ergänzung von Piperacillin-Tazobactam um Tobramycin i.v. 7,5 mg/kgKG in 1 Einzeldosis ^h oder Ergänzung von Piperacillin-Tazobactam um Fosfomycin i.v. 200 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen; max. Einzeldosis 5 g oder Umstellung auf: Cefepim i.v. 150 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen, ab der zweiten Gabe Infusionsdauer auf 2-4 h verlängern, max. Einzeldosis 2 g <u>plus</u> Fosfomycin i.v. 200 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen, max. Einzeldosis 5 g oder Umstellung auf: Ceftazidim i.v. 150 mg/kgKG/Tag in 3 Einzeldosen, max. Einzeldosis 2 g <u>plus</u> Tobramycin i.v. 7,5 mg/kgKG in 1 Einzeldosis oder Umstellung auf: Levofloxacin i.v. (Infusion über min. 1 h) oder p.o. oder per gastraler Sonde^{c,i} < 5 J.: 20 mg/kgKG/Tag in 2 Einzeldosen; > 5 J.: 10 mg/kgKG/Tag in 1 Einzeldosis; max. Einzeldosis 750 mg. oder Umstellung auf: Meropenem i.v. 60 mg/kgKG in 3 Einzeldosen, max. Einzeldosis 1 g, ab der zweiten Gabe Infusionsdauer auf 2-4 h verlängern.
--	--

Die verschiedenen Möglichkeiten einer Therapieeskalation bei Patient:innen, die zuvor mit Piperacillin-Tazobactam behandelt wurden, sollen an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden. Zum Beispiel sollen Patient:innen mit schwerer peripherer Neuropathie oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung oder Innenohrschwerhörigkeit keine Aminoglykoside erhalten. Die aufgezeigten Alternativen sollen insgesamt zu einem restriktiveren Einsatz des Meropenems führen.

Bei Infektionen durch *P. aeruginosa* ist Ciprofloxacin das bevorzugt einzusetzende Fluorchinolon²². Grundsätzlich ist aufgrund einer zu befürchtenden langfristigen Selektion von MRE und ggfls. auch aufgrund einer möglichen Neurotoxizität beim Einsatz von Fluorchinolonen im Kindesalter Zurückhaltung geboten. Die Aufnahme von Fluorchinolonen in diese Liste darf keinesfalls als ein Freibrief zum unkritischen Einsatz v.a. bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen mit SNI fehlinterpretiert werden.

^h Cave: Potentiell nephro- und ototoxisch, Therapeutisches Drug-Monitoring zur Dokumentation der ausreichenden Elimination als Talspiegel < 1 mg/L oder Spiegel 8-10 h nach Gabe < 2 mg/L

ⁱ Off-label use im Kindes- und Jugendalter, Kontraindikationen u.a. verlängertes QTc-Intervall, Epilepsie (siehe Fachinfo)

2.6 Therapiedauer

Die ABT, deren klinische Wirksamkeit sich in der Regel nach 48-72 Stunden zeigt, soll bei Patient:innen mit SNI für (5-)7 Tage erfolgen, bei komplizierten LRTI (z.B. parapneumonischer Erguss und Pleuraempyem) oder je nach klinischem Ansprechen ist ggf. eine längere Therapiedauer erforderlich²³. Bei Bronchiektasen wird eine Therapiedauer von 10-14 Tagen empfohlen. Eine orale Sequenztherapie ist nach Resistogramm möglich.

2.7 Ethische und palliativmedizinische Aspekte

Die medizinische Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwersten neurologischen Erkrankungen verfolgt, unabhängig von akuten LRTI, das übergeordnete Ziel einer möglichst hohen Lebensqualität bis zum Lebensende. Kinder und Jugendliche mit SNI haben häufig eine begrenzte Lebenserwartung und komplexe Belastungen durch verschiedene Symptome bei gleichzeitig begrenzten kausalen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten. Abhängig von der Komplexität der Belastungen sollte prinzipiell eine spezialisierte palliativmedizinische Mitbehandlung erwogen werden.

Für die Durchführung jeder therapeutischen Maßnahme wird sowohl eine medizinische Indikation, als auch der (mutmaßliche) Patient:innenwille vorausgesetzt. Bei lebensbedrohlichen Krisen und Infektionen im Rahmen der oben beschriebenen SNI-bedingenden Erkrankungen können im Behandlungsverlauf palliative, Leid lindernde Therapieaspekte gegenüber kurativen, auf Heilung und Lebensverlängerung gerichteten Therapiezielen in den Vordergrund treten.

Die individuelle Therapiezielfindung und Therapieentscheidungen sollte unter fachärztlicher Beratung in partizipativer Entscheidungsfindung mit einwilligungsfähigen Patient:innen und/oder mit den Sorgeberechtigten bzw. Betreuer:innen erfolgen. Hierbei können das lokale klinische Ethikkomitee, Palliativmediziner:innen, Krankenhausseelsorge oder Psycholog:innen unterstützen. Unabhängig vom Therapieziel soll in jedem Fall eine Linderung leidvoller Symptome wie Schmerzen, Atemnot, Angst oder Unruhe und eine ganzheitliche familienzentrierte Begleitung erfolgen. Einen Anhalt für medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsansätze leidvoller Symptome und ethischer Aspekte der Behandlung bei lebensbedrohlichen oder -limitierenden Erkrankungen sowie der Behandlung am Lebensende bietet die aktuelle AWMF-Leitlinie Palliativmedizin (für Patient:innen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung)²⁴.

Vor allem bei Patient:innen mit lebenslimitierenden Erkrankungen können manche belastenden, lebensverlängernden Maßnahmen nicht (mehr) erwünscht sein, während eine spezialisierte palliative Behandlung hier besonderes Gewicht erhält. Therapiebegrenzungen sollten dann erwogen werden, wenn aus der Sicht von klinischen Expert:innen belastende Maßnahmen wie etwa eine Therapieeskalation mit Intensivmaßnahmen (z.B. Beatmung, Anlage zentraler Katheter) mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließlich zu einer Verlängerung der Sterbephase und nicht zu einem Überwinden einer akuten medizinischen Verschlechterung führt oder wenn die Durchführung der kurativ ausgerichteten Maßnahmen eine zu große Belastung für die Patient:innen darstellen würde.

Advance Care Planning (ACP): Eine vorausschauende Versorgungsplanung zu Zeiten, in denen die Patient:innen nicht in einer kritischen Lebensphase sind, hilft, die Wünsche der Patient:innen sowie deren Sorgeberechtigten für Phasen der Krankheitsverschlechterung

kennen zu lernen. Sie sollte für alle Patient:innen mit SNI durchgeführt werden. Teil des ACP kann eine „Vorausverfügung zum Vorgehen in Notfallsituationen“ sein, die für Kinder, Jugendliche und einwilligungsunfähige junge Erwachsene kürzlich als pedVVN publiziert wurde²⁵. Die pedVVN kann im Vorhinein mit o.g. Bezugspersonen und einwilligungsfähigen Patient:innen konkrete Behandlungswünschen bei Verschlechterungen im Rahmen der Grunderkrankung oder damit einhergehenden Komplikationen (wie schweren oder rezidivierenden LRTI) festhalten. Die Existenz einer solchen Vorausverfügung entbindet die Behandler:innen nicht von der Verpflichtung, so früh wie möglich die aktuelle Behandlung mit Vertreter:innen und ggf. einwilligungsfähigen Patient:innen abzustimmen. Die situative Willensäußerung der (einwilligungsfähigen) Patient:innen bzw. von Sorgeberechtigten oder Betreuer:in hat stets Vorrang vor einer Vorausverfügung.

2.8 Diskussion

- Bei Patient:innen mit SNI und rezidivierenden bakteriellen LRTIs durch gramnegative Infektionserreger kann (je nach Antibiogramm) zur Prophylaxe oder auch Erregereradikation eine Inhalation z.B. mit Tobramycin oder Colistin in Analogie zu CF-Patient:innen erwogen werden (z.B. 28 Tage on/off Zyklen)²⁶.
- Analog zum Vorgehen bei CF-Patient:innen soll für Kinder und Jugendliche mit SNI und rezidivierenden bakteriellen LRTI ein Konzept für die kalkulierte antibiotische Therapie festgelegt und für die Dienstärzt:innen verfügbar gemacht werden (z.B. Aktenvermerk/Empfehlung in hinterlegten Arztbriefen).
- Bei Patient:innen mit rezidivierenden bakteriellen LRTIs, bei denen oral zu verabreichende Medikamente nicht wirksam waren, kann die frühzeitige Implantation eines zentralen Venenzugangs (z. B. eines Port-Katheters) für die Patient:innen selbst und alle ansonsten Beteiligten eine große Hilfe/Erleichterung sein.
- Für oben genannte Patient:innen empfiehlt sich die Vervollständigung des Impfstatus nach den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (inkl. SARS-CoV-2-Impfung). Zur Pneumokokken-Immunisierung wird bei Kindern eine sequenzielle Impfung, die mit 13- oder höher valentem Konjugatimpfstoffe eingeleitet und nach 6-12 Monaten mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff komplettiert wird, empfohlen. Zusätzlich sollte eine saisonale Immunisierung gegen Influenza erfolgen.

3. Wichtige Forschungsfragen

Zur evidenzbasierten Prävention und Therapie von unteren Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen stellen sich unter anderem folgende Forschungsfragen:

- Welche Erreger verursachen LRTI bei Kindern und Jugendlichen mit SNI?
- Welche Maßnahmen wirken präventiv gegen die Entstehung von unteren Atemwegsinfektionen?
- Welche prophylaktischen Therapien schützen vor rezidivierenden unteren Atemwegsinfektionen (auch unter Beachtung von Resistenzentwicklung)?
- Welche kalkulierte antibiotische Therapie und Eskalationsstrategie für Kinder und Jugendliche mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen hat eine gute Ansprechrate ohne erhöhtes Risiko einer Resistenzentwicklung kolonisierender Bakterien?
- Was ist die optimale Therapiedauer für LRTI bei Kindern und Jugendlichen mit SNI?