

**Aus der Kinderklinik Dritter Orden, Lehrkrankenhaus der Ludwig-
Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. J.G. Schöber**

Aztreonam - Anwendung bei Früh- und Neugeborenen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Winfried Baumann

aus

Hopfgarten

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J.G. Schöber.....
.....

Mitberichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. U. Wintergerst.....
Priv.Doz. Dr. med. O. Genzel-Boroviczeny.....

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter.....

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2004.....

Liste der verwendeten Abkürzungen:

AZ	Allgemeinzustand
CRP	C-Reaktives Protein
DD	Differentialdiagnose
E. coli	Escherichia coli
FFP	Fresh frozen plasma
Gr.	Guppe
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
n	Anzahl
NEC	Necrotisierende Enterocolitis
NFR	Nachfüllreaktion
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
RDS	Respiratory distress Syndrom
RG`s	Rasselgeräusche
Sirs	Systemic inflammatory response syndrom
sp.	Species
SSW	Schwangerschaftswoche
Staph.	Staphylokokkus
V.a.	Verdacht auf
Xath. Malt.	Xanthomonas maltophilia

1.	Fragestellung der Untersuchung:	5
2.	Einleitung:.....	6
2.1.	Neugeborenen-Infektion	6
2.1.1.	Definition	6
2.1.2.	Diagnostische Schritte bei V.a. Neugeborenen-Infektion	8
2.1.2.1.	Anamnese:	8
2.1.2.2.	Klinischer Status:.....	9
2.1.2.3.	Labordiagnostik	9
2.1.2.4.	Bildgebende Verfahren	10
2.1.3.	Antibiotikatherapie	11
2.1.3.1.	Therapie bei Infektionsbeginn innerhalb der ersten vier Lebenstage („early-onset-Sepsis“)	11
2.1.3.2.	Therapie bei „late-onset-Sepsis“	12
2.1.3.3.	Adjuvante Therapie:	13
2.2.	Charakteristik der Substanz Aztreonam	14
2.2.1.	Stoffgruppe:	14
2.2.2.	Mikrobiologische Wirksamkeit:	14
2.2.3.	Pharmakologie:	15
2.2.3.1.	Pharmakokinetik:	15
2.2.3.2.	Dosierung:.....	15
2.2.4.	Nebenwirkungen:.....	15
2.2.5.	Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin	16
3.	Patienten und Methode	17
3.1.	Aufgabenstellung	17
3.1.1.	Erregerspektrum Kinderklinik an der Lachnerstraße	17
3.1.2.	Erfassung der klinischen Wirksamkeit	18
3.1.3.	Nebenwirkungen	19
3.2.	Patientenauswahl:	19
3.3.	Erfassung der Daten.....	19
3.3.1.	Anamnese und Eingangsuntersuchung	19
3.3.2.	Messparameter	19
3.3.2.1.	Klinik	19
3.3.2.2.	Bakteriologie.....	20
3.3.2.3.	Laboruntersuchungen	21
3.3.2.3.1.	Hämatologie	21
3.3.2.3.2.	Klinische Chemie.....	22
3.3.2.3.3.	Säure-Basen-Haushalt.....	22
3.4.	Medikation, Applikation, Dosierung von Aztreonam und Vancomycin	22
3.4.1.	Therapie mit Aztreonam (Azactam®)	22
3.4.2.	Therapie mit Vancomycin (Vancomycin CP Lilly®).....	23
3.4.3.	Antibiotische Begleittherapie	23
3.4.4.	Therapiedauer	23
3.5.	Beurteilung der Wirksamkeit von Aztreonam/Vancomycin	23
3.5.1.	Klinische Beurteilung:	23
3.5.2.	Bakteriologische Beurteilung:	24
3.5.3.	Beurteilung der Laborparameter	24
3.6.	Erfassung von Nebenwirkungen	24
3.6.1.	Laborwerte	24
3.6.2.	Klinische Nebenwirkungen:	24

4.	Ergebnisse.....	25
4.1.	Patientenkollektiv	25
4.1.1.	Geschlecht.....	25
4.1.2.	Gestationsalter	25
4.1.3.	Geburtsgewicht	25
4.1.4.	Infektionsbeginn	26
4.1.5.	Alter bei Behandlungsbeginn	27
4.2.	Therapieverlauf.....	27
4.2.1.	Antibiotische Vorbehandlung.....	27
4.2.1.1.	Antibiotische Vorbehandlung bei early onset Infektionen	28
4.2.1.2.	Antibiotische Vorbehandlung bei late onset Infektionen	29
4.2.1.3.	Antibiotische Begleittherapie während der Behandlung mit Aztreonam/Vancomycin	30
4.2.2.	Therapiedauer	31
4.2.2.1.	Therapiedauer bei Respondern	31
4.2.2.2.	Therapiedauer bei Therapieversagern.....	32
4.2.3.	Therapieerfolg.....	33
4.2.3.1.	Klinische Symptome.....	33
4.2.3.1.1.	Klinische Symptomatik bei Therapiebeginn mit Aztreonam/Vancomycin.....	33
4.2.3.1.2.	Symptome im klinischen Verlauf	34
4.2.3.1.3.	Temperaturverlauf	35
4.2.3.1.4.	Herzfrequenz und Blutdruck im Therapieverlauf.....	36
4.2.3.2.	Bakteriologie:	36
4.2.3.3.	Laborveränderungen	37
4.2.3.3.1.	Leukozyten im Therapieverlauf.....	38
4.2.3.3.2.	Stabkernige Granulozyten im Therapieverlauf.....	39
4.2.3.3.3.	C-reaktives Protein im Therapieverlauf.....	39
4.2.3.3.4.	Sonstige Laborveränderungen/Nebenwirkungen im Therapieverlauf.....	41
4.2.4.	Klinische Nebenwirkungen	42
5.	Diskussion.....	43
6.	Zusammenfassung	48
7.	Literaturverzeichnis	49
8.	Lebenslauf für Winfried Baumann	55

1. Fragestellung der Untersuchung:

Seit der Einführung der Neugeborenen-Intensivpflege vor ca. 30 Jahren (Obladen et al., 1995; Schöber, 1984), der Fortschritte und Verbesserung der Beatmung (Gregory et al., 1975), Einführung neuer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen wie z.B. die Verbesserung der pulmonalen Situation durch Einführung der Surfactant-Therapie bei unreifer pulmonaler Situation (Avery, 2000; Greenough, 1998a), und Verbesserungen im Bereich der Geburtshilfe überleben zunehmend mehr frühgeborene Kinder (Pohlandt et al., 1973; Schöber, 1973; Vermold & Schöber, 1973). Das Immunsystem reift erst nach der Geburt aus, deshalb sind die Möglichkeiten zur Immunabwehr bei Früh- und Neugeborenen deutlich eingeschränkt (Obladen et al., 1995) und die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion im Neugeborenenalter steigt (Isaacs & Moxon, 1999). Frühgeborene oder Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht erkranken häufiger als reife Neugeborene an einer Sepsis (Stoll & Hansen, 2003), so werden beispielsweise unter den Kindern unter 1000 g Geburtsgewicht bis zu 70% der Kinder wegen einer Sepsis im Verlauf der Neonatalperiode behandelt (Riegel et al., 1992). Die Zunahme der Frühgeborenen, sowohl in absoluter Zahl wie auch Zunahme der extremen „Frühchen“ unter 1000 g Geburtsgewicht, lässt auch eine Zunahme der bakteriologischen Infektionen erwarten.

Die Häufigkeit einer Neugeborenen-Sepsis wird mit 1,1 bis 2,7% aller Lebendgeborenen angegeben (Riegel et al., 1992; Scholz et al., 2000; Stopfkuchen et al., 1995a). Da bakterielle Infektionen bei Früh- und Neugeborenen immer ein schwerwiegendes Krankheitsbild darstellen und Heilung, Defektheilung oder Tod von Ausmaß und Dauer der Infektion abhängen (Roos et al., 2001a), sollten Strategien zur Vermeidung einer Sepsis bzw. ihrer Folgen verbessert (Stoll & al., 2002) und immer eine schnellstmögliche Behandlung angestrebt werden.

Es sollte immer versucht werden, eine möglichst sichere und nebenwirkungsarme Antibiotika-Therapie zu etablieren und diese ständig auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu hinterfragen. Außerdem zwingen Erregerwechsel und Resistenzbildungen zur Änderung der Behandlungsregime (Horn, 1998; Nambiar & Singh, 2002).

Aufgrund der Nebenwirkungen von Aminoglycosid-Antibiotika (Nephrotoxizität, Ototoxizität, Monitoring der Serumspiegel notwendig) (Milatovic & Braveny, 1995; Schaad, 1993) wurde Aztreonam bei gleicher klinischer Wirksamkeit im gramnegativen Bereich und geringerer Nebenwirkungsrate, wie auch in vielen klinischen Studien bereits beschrieben (Michael et al., 1992; Schentag et al., 1985; Umana et al., 1990), zunehmend häufig eingesetzt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte versucht werden, an Hand eines in den Jahren 1997-98 behandelten Kollektivs von Früh- und Neugeborenen retrospektiv den möglichen Stellenwert einer Therapie mit Aztreonam zu beleuchten.

Ziel:

1. Retrospektive Beurteilung bei Ersatz eines Aminoglycosids durch Aztreonam bei V.a. Sepsis durch gramnegative Bakterien (Ausnahme: Pseudomonasinfektionen) bei Früh- und Neugeborenen
2. Erfassung der klinischen Wirksamkeit der Kombination Aztreonam-Vancomycin bei Früh- und Neugeborenen mit Verdacht auf Sepsis
3. Erfassung von Nebenwirkungen und Laborveränderungen
4. Bei sehr guter klinischer Wirksamkeit soll die nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeit kritisch überprüft werden

2. Einleitung:

2.1. Neugeborenen-Infektion

2.1.1. Definition

Wenn in den ersten vier Lebenswochen systemische Entzündungsreaktionen auftreten, die mit einer Bakteriämie einhergehen, spricht man von einer Neugeborenen-Sepsis (Stopfkuchen et al., 1995b).

Daneben sind Diagnosekriterien wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, Hyperventilation, Leukozytose oder Leukopenie zur Erkennung eines Systemic inflammatory response syndrom (SIRS) (Proulx et al., 1996) sowie das Vorliegen einer Enzephalopathie, arterielle Hypotension, Thrombozytopenie, Hypoxämie, renale Dysfunktion und metabolische Azidose als Kriterien einer akuten Organdysfunktion für Diagnose, Schweregrad (schwere Sepsis, septischer Schock) und therapeutische Entscheidungen maßgebend (Reinhart et al., 2003).

Systemic inflammatory response syndrom (SIRS)	Fieber
	Tachycardie
	Tachypnoe
	Leukozytose

Tab. 1: Diagnostische Kriterien für SIRS nach Proulx et al. (Proulx et al., 1996)

Nach Roos (Roos et al., 2001a) ist eine Unterteilung in Sepsis (mit Erregernachweis) und klinischer Sepsis (bei unbekanntem Erreger, ohne Erregernachweis) sinnvoll.

Weiter unterscheidet man klinisch zwei Formen der Sepsis während der Neonatalperiode:

- Früh beginnende (early onset), innerhalb der ersten 1-4 Tage auftretende Infektion
- Spät beginnende (late onset), nach 4 Tagen beginnende Infektion

Bei der frühen oder **early onset** Sepsis stammen die Erreger zum überwiegenden Teil aus dem mütterlichen Geburtskanal und der mütterlichen Keimflora und werden vor oder während der Geburt erworben (Isaacs & Moxon, 1999). Dabei dominieren B-Streptokokken und E. coli. Daneben können Anaerobier, *Listeria monocytogenes* u.a. auftreten (Isaacs & Moxon, 1999) (Handrick et al., 1991; Stopfkuchen et al., 1995b) (siehe Tab.2).

grampositive Kokken	Streptokokken der Gruppe B (ca. 50%)
	Staphylokokken
	Enterokokken
Gramnegative enterale Organismen	E. coli (ca 40%)
	H. influenzae
	Klebsiellen
<i>Listeria monocytogenes</i>	
Anaerobier	<i>Bacteroides fragilis</i>

Tab. 2: Übliches Erregerspektrum einer früh beginnenden Neugeborenensepsis (%-Angaben über relative Häufigkeit der Erreger nach Isenberg (Isenberg, 1985))

Bei der späten , **late onset** Sepsis handelt es sich vor allem um Keime aus der näheren Umgebung (Klinik- und Intensivstation mit individuellem Erregerspektrum) (Obladen et al., 1995; Rennie & Robertson, 2002). Neben Streptokokken der Gruppe B, E. coli und Listeria monocytogenes kommen vorwiegend Infektionen durch Staphylokokken (aureus und epidermidis), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Serratia, Proteus und andere (Handrick et al., 1991; Isaacs & Moxon, 1999; Stopfkuchen et al., 1995b) vor (siehe Tab.3).

grampositive Kokken	Staphylokokkus haemolyticus
	Staphylokokkus epidermidis (ca. 20%)
	Staphylokokkus aureus (ca.20%)
	Streptokokken der Gruppe B
Gramnegative enterale Organismen	Pseudomonas aeruginosa (ca.10%)
	Enterobacter
	Serratia
	Proteus
	E. coli (ca. 40%)
	Klebsiella
Pilze	Candida albicans

Tab. 3: Übliches Erregerspektrum einer spät beginnenden Neugeborenensepsis. (%-Angaben über relative Häufigkeit der Erreger nach Isenberg (Isenberg, 1985))

Da sich das klinische Bild foudroyant verschlechtern kann, ist es notwendig , auch bei unspezifischen Symptomen, die auf eine bakterielle Infektion hindeuten, sofort eine infektiologische Diagnostik und antibiotische Therapie einzuleiten.

2.1.2. Diagnostische Schritte bei V.a. Neugeborenen-Infektion

Bei jedem Verdacht auf eine bakterielle Infektion im Neugeborenenalter sollte neben genauer Anamneseerhebung und Erhebung des klinischen Status zur weiteren Abklärung eine Labordiagnostik sowie bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen.

2.1.2.1. Anamnese:

Geburtsbedingte Risiken, wie protrahierter Geburtsverlauf, Vorerkrankungen und Risiken von Seiten der Mutter (Handrick et al., 1991) wie Infektionen, Fieber, Diabetes mellitus oder Erkrankungen und Risikofaktoren von Seiten des Neugeborenen (Stopfkuchen et al., 1995b), die Therapie und Prognose beeinflussen, sind zu erfassen und bezüglich ihres Infektionsrisikos zu bewerten (siehe Tab.4).

Risikofaktoren von Seiten der Mutter	Risikofaktoren von Seiten des Kindes
Vorzeitiger Blasensprung über 18 Stunden	Frühgeburt
Fieber vor, während oder nach der Geburt	Perinatale Asphyxie
Amnioninfektionssyndrom	Tachycardes CTG
Stinkendes, grünes Fruchtwasser	Fruchtwasseraspiration
Harnwegsinfektion während der Schwangerschaft	Beeinträchtigte respiratorische Funktion
Keimbesiedelung der Geburtswege, z.B. mit B-Streptokokken, E. coli, Chlamydien	Invasive Diagnostik und/oder Therapie: Intubation Beatmung Venenkatheter u.a. Operationen
Diabetes mellitus	Männliches Geschlecht

Tab. 4: Risikofaktoren neonataler Infektionen, modifiziert nach Handrick (Handrick et al., 1991)

2.1.2.2. Klinischer Status:

Die klinischen Symptome und Reaktionen des Neugeborenen werden durch eine Vielzahl von Noxen und Mediatoren (Zytokine) ausgelöst. Die klinischen Infektionszeichen sind deshalb sehr variabel und unspezifisch, besitzen aber dennoch eine hohe Sensitivität (Vermold & Schöber, 1973). Der klinischen Zeichen zur Sepsisdiagnose sollte größtes Gewicht gelegt werden (Isaacs & Moxon, 1999).

Die folgende Tabelle (Tabelle 5)(modifiziert nach Roos und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Roos et al., 2001a; Scholz et al., 2000)) soll die wichtigsten klinischen Hinweise auf bakterielle Infektionen bei Neugeborenen zusammenfassen:

Allgemeinzustand	„Das Kind sieht nicht gut aus“ „Das Kind gefällt mir gar nicht“, Trinkschwäche, Hypothermie, Fieber, Berührungsempfindlichkeit,
Herz, Kreislauf	Tachycardie um 180/min, Blässe, Zentralisation mit schlechter Hautperfusion, kapilläre Füllungszeit > 3 Sec.
Atmung	Apnoe, Stöhnen, Dyspnoe, Tachypnoe, thorakale Einziehungen, erhöhter Sauerstoffbedarf bei reifen Neugeborenen
Haut, Weichteile	Blässe, Zyanose, Petechien, Ikterus, Ödeme, Pusteln, Abszesse, Omphalitis, Paronychie, Hautrötung an Einstichstellen oder im Verlauf eines Katheters
Magen-Darmtrakt	Geblähtes Abdomen, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Diarrhoe, Nahrungsverweigerung, fehlende Darmgeräusche
ZNS	Lethargie oder Irritabilität, Muskelhypertonie oder –hypotonie, Krampfanfälle, gespannte Fontanelle
Spätsymptome	Ikterus, große Leber, Thrombozytopenie, Petechien, Schock, Hypotension, zerebrale Krampfanfälle

Tab. 5: Klinische Hinweise auf eine bakterielle Infektion bei Neugeborenen

2.1.2.3. Labordiagnostik

Labordiagnostik vor Beginn der antibiotischen Therapie (Roos et al., 2001b)

- Obligat: Blutbild mit Differential-Blutbild, CRP, Blutgasanalyse,
- Fakultativ: Urinstatus, Liquor (-Kultur und Zellzahl), Interleukine,
- Blutkulturen (aerob, anaerob)
- Kurz nach der Geburt: Ohrabstriche, Magensekret, Trachealsekret (Cave: Keimnachweis ist nur im Zusammenhang mit Klinik, Laborchemie und Röntgenbefunden beweisend für eine Infektion)
- Nabelabstrich

Die klinischen Zeichen einer begleitenden bakteriellen Meningitis (Inzidenz nach Isenberg ca. 30-60%) können klinisch sehr diskret ausgeprägt sein (Isenberg, 1993). Moxon und Isaacs geben die Häufigkeit einer Meningitis mit 10-30% bei early-onset Sepsis und ca 10% bei late-onset Sepsis an (Isaacs & Moxon, 1999).

In einer Nachuntersuchung von 9641 Frühgeborenen fanden Stoll et al. (Stoll, 2004), dass dabei sicherlich Lumbalpunktionen zu zurückhaltend durchgeführt wurden und Meningitiden im Rahmen von SIRS und Sepsis dadurch eher unterdiagnostiziert waren.

Zur frühzeitigen Diagnosestellung und damit auch frühzeitigem Therapiebeginn werden zunehmend neuere Entzündungsmarker wie Procalcitonin, Interleukin 6 und 8 eingesetzt. Dadurch werden Sensitivität und Spezivität der laborchemischen Parameter erhöht. Bell und Harbarth sehen nach einer Untersuchung bei Erwachsenen (Bell, 2003; Harbarth & al., 2001) Procalcitonin zur Unterscheidung für SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) und Sepsis als hilfreich an. Der Wert von Zytokinbestimmungen wie Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8) oder Tumornekrosefaktor- α zur Frühdiagnostik, Verlaufseinschätzung und Prognostik von SIRS und Sepsis wird unterschiedlich beurteilt. Sensitivität und Reaktionszeit der einzelnen Labortests sind sowohl bezüglich des Alters wie auch Art der Infektion unterschiedlich zu bewerten. Interleukin 6 und 8 reagiert beispielweise schneller wie CRP, jedoch werden immer wieder falsch negative Ergebnisse bei Neugeborenen sepsis gefunden (Gonzalez, 2003; Isaacs & Moxon, 1999). Eine Kombination verschiedener zur Verfügung stehenden Laborparameter ist daher sinnvoll. Franz et al. sehen Interleukin 8 (IL-8) als hilfreich bei der Diagnostik der early-onset Sepsis (Franz & al., 1999). Laborada sieht deutliche Vorteile bei der Kombination von Interleukin 6 und CRP (Laborada et al., 2003). IL-8 wird von Gonzalez bei late-onset Sepsis als hilfreicher Wert angesehen (Gonzalez, 2003).

Labortests dienen zur Unterstützung und Erweiterung der anamnestischen Hinweise und des klinischen Eindrucks (Isaacs & Moxon, 1999). „Im Zweifelsfall sollte immer mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden“ (Stopfkuchen et al., 1995b).

2.1.2.4. Bildgebende Verfahren

Je nach Klinik sollten bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen (Roos et al., 2001a):

- Röntgen Thorax (Pneumonie, Atelektase, Infiltrat, RDS?)
- Schädel-Sonographie (Ausschluss DD Gehirnblutung, Fehlbildung?)
- Abdomen- Sonographie (NEC, Pyelonephritis?)
- UKG (Fehlbildung, PDA ?)
- Röntgen-Abdomen (NEC?)

Die Indikation zur Antibiotika-Therapie, vor allem bei nicht bewiesener Infektion (klinischer Sepsis, V.a. Infektion oder Sepsis) muss ständig überprüft werden und gegebenenfalls geändert oder abgesetzt werden, um Komplikationen oder eine Resistenzbildung und Keimselektion in der Klinik möglichst zu vermeiden oder gering zu halten. Pohlandt und Franz sehen in der Kombination von IL-8 und CRP einen frühen Indikator für Neugeboreneninfektionen und die Möglichkeit unnötige Antibiotika-Therapien zu reduzieren (Franz & al., 2001).

Hierzu sind weitere Verlaufskontrollen und Ergänzungen der Labordiagnostik unumgänglich.

2.1.3. Antibiotikatherapie

Die kausale Antibiotika-Therapie bei bakteriellen Infektionen von Früh- und Neugeborenen sollte sich bei bekanntem Erreger nach Antibiogramm oder regionaler Resistenz der einzelnen Erreger richten.

Bei noch ausstehender Resistenztestung sollte die Antibiotikawahl nach klinischer Erfahrung erfolgen.

Eine einheitliche und verbindliche Empfehlung kann es nach Isaac (Isaacs & Moxon, 1999) oder auch der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Scholz et al., 2000) aufgrund einer Vielzahl von Faktoren nicht geben:

- Erregerspektrum abhängig vom Manifestationszeitpunkt
- Mögliche Änderung des Erregerspektrums durch Vorbehandlung der Mutter
- Keimselektion durch Antibiotika-Therapie beim Kind
- Unterschiedliches Penetrations- und Verteilungsverhalten der Antibiotika und somit Wahl des Antibiotikums nach Klinik und Manifestationsort der Sepsis
- Regionale Unterschiede in Erregerspektrum und Resistenz

Die folgende Tabelle 6, modifiziert nach Roos, Obladen, Sieberry (Obladen et al., 1995; Roos et al., 2001b; Sieberry & Iannone, 2000) gibt eine Orientierung über die empfohlene Standardtherapie für die Antibiotikawahl bei bekanntem Erreger und noch ausstehender Resistenztestung.

Koagulasenegative Staphylokokken	Vancomycin (evtl. + Ceftacidim)
Pseudomonas aeruginosa Entero- u. Citrobacter	Ceftacidim + Tobramycin Bei Versagen: Meropenem + Tobramycin Alternative: Imipenem + Tobramycin
E.coli, Klebsiellen, Serratia, Proteus, H.influencae, Pneumokokken	Cefotaxim + Tobramycin Alternative: Ceftacidim + Tobramycin
A- und B-Streptokokken	Penicillin G/Ampicillin + Aminoglycosid
Staphylokokkus aureus	Cefuroxim/Cefotiam + Netilmicin
Enterokokken	Ampicillin (+ Netilmicin)
Bact. fragilis u.a. Anaerobier	Metronidazol oder Meropenem
Listerien	Ampicillin + Aminoglycosid, evtl. Rifampicin
Ureaplasmen, Mycoplasmen, Chlamydien	Erythromycin

Tab. 6: Empfohlene Antibiotika-Therapie im Neugeborenen-Alter bei bekanntem Erreger

Aber auch bei Verdacht auf beginnende bakterielle Infektion oder unbekanntem Erreger sollte im Zweifelsfall eine Antibiose sofort begonnen werden. Hier richtet sich die Wahl des Antibiotikums für die Initialtherapie nach klinischer Erfahrung (Anamnese, Klinik, Zeitpunkt des Auftretens der Infektionszeichen, lokales Erregerspektrum und mikrobielle Empfindlichkeit).

2.1.3.1. Therapie bei Infektionsbeginn innerhalb der ersten vier Lebenstage („early-onset-Sepsis“)

Bei unbekanntem Erreger (Erregerspektrum siehe Tabelle oben) wird von mehreren Autoren (Handrick et al., 1991; Roos et al., 2001a; Scholz et al., 2000) bei der früh beginnenden Neugeborenensepsis als Standardtherapie eine Erstbehandlung mit Ampicillin (Aminobenzylpenicillin) plus Cefotiam (Cephalosporin, 2. Generation) oder statt Cefotiam

ein Aminoglycosid-Antibiotikum (Bone et al., 1992; Isaacs & Moxon, 1999) favorisiert. Bei dieser Kombination ist eine gut wirksame und nebenwirkungsarme Behandlung gewährleistet (Mittel der ersten Wahl) (Roos et al., 2001a). In der australischen und amerikanischen Literatur wird der Einsatz von Ampicillin zusammen mit einem Cephalosporin kritisch beurteilt. Der Kombination von Ampicillin oder Penicillin G mit einem Aminoglycosid wird der Vorzug gegeben (Isaacs, 2000). Zum einen werden bei Vermehrtem Gebrauch von Cephalosporinen die Bildung von betalactamase-bildenden gramnegativen Bakterien mit Resistenz sowohl gegenüber Cephalosporinen wie auch gegenüber Aminoglycosidantibiotika (Peña et al., 2001) gefürchtet. Zum anderen wird auch die steigende Zahl von Candidainfektionen unter anderem auf den langen Gebrauch von Cephalosporinantibiotika zurück geführt (Gupta & al., 2001; Weese-Mayer et al., 1987). Durch den Einsatz einer intrapartalen Antibiotikaphylaxe werden zunehmend Keimselektionen und Resistenzen gegen Ampicillin beschrieben (Byington, 2003). Bei Nichtansprechen auf diese Kombination ist eine Erweiterung oder Umstellung auf eine andere Kombination, zum Beispiel Cephalosporin (Ceftazidim) plus Aminoglycosid (Tobramycin) oder die Kombination mit dem Monobactam-Antibiotikum Aztreonam, sinnvoll (Fanos & Dall'Agnola, 1999). Bei Verdacht auf Anaerobierinfektion oder Nekrotisierender Enterocolitis sollte zur Initialtherapie Metronidazol hinzukommen (Scholz et al., 2000).

2.1.3.2. Therapie bei „late-onset-Sepsis“

Bei den später (nach dem vierten Tag) auftretenden Infektionen in der Neonatalperiode stellt die Umgebung des Patienten den Ausgangspunkt der Infektion dar (nosokomiale Infektionen). Im Vordergrund stehen Enterobakterien und Staphylokokken (siehe Tabelle 1).

Bei bekanntem Erreger sollte sich auch hier die Antibiotika-Therapie nach Antibiogramm und regionaler Resistenz der einzelnen Erreger richten (siehe Tabelle 5).

Bei unbekanntem Erreger richtet sich auch hier die Primärbehandlung nach dem zu erwartenden Erregerspektrum (siehe Tabelle 2).

Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Scholz et al., 2000) wie auch Handrick (Handrick et al., 1991) und Roos (Roos et al., 2001a) empfehlen bei der spät auftretenden Neugeborenensepsis als Standardtherapie eine antibiotische Behandlung mit z.B. Ceftazidim (Cephalosporin der dritten Generation) in Kombination mit Tobramycin oder Netilmicin (Aminoglycosid-Antibiotikum).

Isaacs (Isaacs, 2000) und Stoll (Stoll & al., 2002) empfehlen als Primärtherapie Flucloxacillin in Kombination mit einem Aminoglycosid (Gentamycin). Da die Liquorgängigkeit von Gentamycin geringer ist (Tessin & al., 1989), sollte bei auffälligem Liquorbefund oder bei Resistenzbildung ein Dritt-Generations-Cephalosporins zum Einsatz kommen. Ein weiterer Nachteil von Gentamycin ist die Nephro- und Ototoxizität, sowie die notwendigen häufigen Serumspiegelkontrollen.

Bei Nichtansprechen auf diese Antibiotika-Kombination wird eine Umstellung auf eine andere Kombination, zum Beispiel Ceftazidim (Cephalosporin der dritten Generation) plus Vancomycin (Glycopeptid-Antibiotika) oder die Kombination von Meropenem (Carbapenem) mit Vancomycin empfohlen. Andere Autoren geben der Kombination Aztreonam (Monobactamantibiotikum) mit Vancomycin den Vorzug (Fanos & Dall'Agnola, 1999).

Aufgrund der synergistischen und potenzierenden Wirkung bei Infektionen durch Pseudomonas (Simon & Stille, 1993) sollte Aztreonam mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum wie zum Beispiel Tobramycin kombiniert werden.

Bei Verdacht oder Nachweis einer Pilzinfektion sollten Antimycotica wie Amphotericin B und Flucytosin oder Fluconazol zum Einsatz kommen.

2.1.3.3. Adjuvante Therapie:

Neben der Antibiotika-Therapie ist die adjuvante Therapie mindestens genau so wichtig (Roos et al., 2001a):

- Frühzeitiger Beginn der Beatmung bei instabilen Kindern
- Blutdruckstabilisierung (nach Gestationsalter)
- Volumensubstitution (Kochsalzlösung und Albumin, Biseko/FFP wird zunehmend kritisch diskutiert)
- Katecholamine (bei persist. Hypotension eventuell Kombination mit Hydrocortison, ggf. Noradrenalin)
- Exakte Flüssigkeitsbilanzierung und Behandlung
- Behandlung einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung
- Behandlung einer Thrombozytopenie
- Immunglobulingabe oder Granulocytentransfusion bei schwerer Sepsis
- Candidaprophylaxe (orale Gabe von Amphotericin B oral oder Nystatin)

Viele der adjuvanten Therapien bei SIRS und Sepsis wurden aus dem Erwachsenenbereich übertragen. Studien und positive Erfahrungen im Erwachsenenbereich müssen im Neugeborenen erst durch größere Studien überprüft und verifiziert werden.

Rivers et al. wiesen einen positiven Effekt einer frühzeitigen Therapie der kardiozirkulatorischen Funktion (Volumensubstitution, Katecholamine, Bluttransfusion) nach. Nach Reinhart ist jedoch bisher die Art des Volumenersatzes (kolloidaler Volumenersatz oder kristalloide Lösung) noch nicht endgültig geklärt (Reinhart et al., 2003). Greenough beurteilt den Einsatz von Albumin im Bereich der Sepsistherapie eher zurückhaltend (Greenough, 1998b).

Neue therapeutische Ansätze im Bereich der Gerinnungskaskade und der Entzündungsmediatoren scheinen auch bei Neugeborenen Sepsis positive Wirkung zu zeigen (Horn, 1998).

Die intravenöse Immunglobulintherapie scheint nach Alejandria die Mortalitätsrate bei Sepsis und septischem Schock bei Erwachsenen deutlich zu reduzieren (Alejandria et al., 2002). Da bei Kindern die Datenlage noch spärlicher ist, ist eine endgültige Aussage über den Einsatz bei Kindern noch nicht möglich und Autoren wie Ohlsson und Lacy äußern sich hierzu eher zurückhaltend (Ohlsson & Lacy, 2004) während andere Autoren, wie Mohan und Brocklehurst sich positiv äußern, jedoch weitere Studien zu diesem Thema fordern (Mohan & al., 2004). Ebenso scheint die Datenlage zum Einsatz von Granulocytentransfusionen eine abschließende Beurteilung noch nicht zuzulassen (Mohan & Brocklehurst, 2003).

Eine Aussage über die adjuvante Therapie mit aktiviertem Protein C bei Kindern noch schwierig. Die große Multicenterstudie ProWess zeigte bei Erwachsenen einen positiven Effekt beim Einsatz von Xigris (aktiviertes Protein C) (Dhainaut, 2003), jedoch auch hier ist eine abschließende Beurteilung nicht möglich (Laake & al., 2004).

Auch beim Einsatz von Corticosteroiden differieren sowohl Form der Gabe (Inhalativ-Intravenös) wie auch die Dosierungsempfehlungen erheblich. Greenough und Williams fordern deshalb weitere Multicenterstudien zur Erfassung von Wirksamkeit, Risiken und Indikationen der Corticosteroid-Anwendungen (Williams & Greenough, 2003).

Die intensivierete Blutzuckerüberwachung und Insulintherapie erhöht nach van Berghe die Überlebensrate bei schwerer Erkrankung und Sepsis erheblich (van den Berghe et al., 2001).

2.2. Charakteristik der Substanz Aztreonam

2.2.1. Stoffgruppe:

Aztreonam ist ein vollständig synthetisch hergestelltes Betalactamantibioticum aus der Klasse der Monobactame

2.2.2. Mikrobiologische Wirksamkeit:

Aztreonam wirkt selektiv baktericid auf gramnegative aerobe Keime. Ins Wirkspektrum fallen Meningokokken, Gonokokken, E.coli, Klebsiellen, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Enterobacter, Serratia, Haemophilus influenzae, Salmonellen, Acinetobacter (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. et al., 1983)(siehe Tab.7).

Unwirksam dagegen ist Aztreonam gegen grampositive Mikroorganismen wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Anaerobier (Barry et al., 1985; Bremner, 1984; Heinrich & Großkurth, 1989; Paradelis et al., 1983; Scholz et al., 2000).

Bei Infektionen, wo aufgrund klinischer Erfahrung mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten von grampositiven Erregern oder anaeroben Keimen zu rechnen ist, sollte Azactam nicht primär oder nur in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika gegeben werden (siehe 3.2.Patientenauswahl).

Bei Infektionen mit hoher Pathogenität und erfahrungsgemäß schwieriger Behandlung sollte eine Kombinationstherapie mit weiteren hoch potenten Substanzen erfolgen (Beispiel: bei Pseudomonas aeruginosa Kombination von Aztreonam mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum)(Heyden, 1987).

	gram-positiv										gram-negativ									
	Enterokokken	Pneumokokken	Streptokokken	Staphylokokken	Meningokokken	Gonokokken	E. coli	Klebsiellen	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Proteus vulgaris	Enterobacter	Citrobacter	Serratia	Haemophilus influenzae	Salmonellen	Acinetobacter	Bact. fragilis	Mycoplasmen	Chlamydien
Aztreonam	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Amoxicillin/Clavulansäure	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vancomycin	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Clindamycin	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Benzylpenicillin	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Isoxazolylpenicilline	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ampicillin	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Piperacillin	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Cefotiam	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Amikacin	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Metronidazol	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erythromycin	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ ○ resistent ○ ● schwach bzw. unterschiedlich empfindlich ● ● empfindlich

Tab. 7: Wirkspektrum von Aztreonam und anderer Antibiotika nach der Basisinformation Azactam®(Heyden, 1987)

2.2.3. Pharmakologie:

2.2.3.1. Pharmakokinetik:

Erste Arbeiten über Pharmakokinetik und Plasmaaktivität von Aztreonam bei Kindern, Früh- und Neugeborenen stammen von Stutman, Millar und Likitnukul (Likitnukul et al., 1987; Millar et al., 1987; Stutman, 1987; Swabb, 1985)

Demnach wird Aztreonam enteral nicht resorbiert (Handrick et al., 1991) und überwiegend über die Niere, zum geringen Teil auch über die Leber metabolisiert und ausgeschieden (Mattie, 1994). Besondere Vorsicht ist deshalb bei Niereninsuffizienz oder Ausscheidungsstörungen geboten (Schaad, 1990). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist deshalb eine Dosisanpassung erforderlich (Heyden, 1987).

Die Halbwertszeit ist bei Frühgeborenen etwas länger als bei reifen Neugeborenen und liegt bei Frühgeborenen bei etwa 6,6 h und bei reifen Neugeborenen bei etwa 4,75 h (Motohiro et al., 1990; Okura et al., 1990). Ebenso sinkt die Halbwertszeit mit zunehmendem Lebensalter auf Werte um 3,8 h bei 60 Tage alten Säuglingen.

2.2.3.2. Dosierung:

Eine Dosierung von 100-150 mg/kg/die in 2-3 ED erscheint auch bei schwerwiegenden Infektionen wie Sepsis bei Früh- und Neugeborenen als ausreichende und sichere Dosierung (Rennie & Robertson, 2002). Weitere Studien, vor allem aus Japan (Fuji et al., 1990) bestätigten und präzisierten diese Ergebnisse.

2.2.4. Nebenwirkungen:

Die Verträglichkeit von Aztreonam ist gut, Nebenwirkungen und Allergisierungsrate werden allgemein als gering beschrieben (Scholz et al., 2000).

Da meist keine Kreuzallergie mit anderen β -Lactam-Antibiotika besteht, kann es hier gut als Alternative verwendet werden.

Ähnlich wie bei anderen β -Lactam-Antibiotika wurden gelegentlich gastrointestinale Störungen und Hautreaktionen beschrieben (Simon & Stille, 1993).

Selten Anämie und Thrombocytopenie und bei wiederholter intravenöser Gabe Thrombophlebitis (Simon & Stille, 1993) wurden vor allem bei Erwachsenen beobachtet (siehe auch 5. Diskussion). Bei Kindern wurden von Stutman (Stutman, 1991) nur in etwa 2% unerwünschte leichte Nebenwirkungen wie Durchfall, Fieber oder Hautausschläge sowie reversible Laborveränderungen beobachtet. Untersuchungen von Sato (Sato et al., 1990), Arai (Arai et al., 1990) und Sunakawa (Sunakawa et al., 1990) zeigten bei Früh- und Neugeborenen bei allerdings sehr geringen Fallzahlen (5-10 Fälle) keine oder nur geringgradige Veränderungen der Leberwerte ohne klinische Relevanz.

Nach Angaben des Herstellers (Heyden, 1987) sind die möglichen Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle 8 zusammengestellt:

Hämatologische Reaktionen	Eosinophilie
	Thrombozytopenie
	Thrombozytose (selten)
	Neutropenie
Hautreaktionen	Ausschlag
	Selten Juckreiz
	Hautrötung
	Petechien
	Urtikaria
	Erythema multiforme
Leber- und Gallenwegsreaktionen	Vorübergehender Anstieg der Transaminasen
	Vorübergehender Anstieg der alkalischen Phosphatase
Niere	Anstieg des Serumkreatinins (selten)
Gastrointestinale Reaktionen	Durchfall
	Erbrechen
	Bauchkrämpfe
	Aphten
Lokale Reaktionen	Leichtes Brennen an der Injektionsstelle
	Phlebitis bei schneller Infusion
Sonstige äußerst seltene Reaktionen	Anaphylaxie
	Schwindel
	Krämpfe
	Hypotonie
	Fieber

Tab. 8: Nebenwirkungen nach i.v. Applikation von Aztreonam

2.2.5. Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin

Da Infektionen in der Neonatalzeit oft auch von grampositiven Keimen ausgelöst werden, bietet sich Vancomycin als Kombinationspartner für Aztreonam an. Sein auf grampositive Keime begrenztes Wirkspektrum ergänzt sich mit dem Wirkspektrum von Aztreonam im gramnegativen Bereich. Außerdem sind Resistenzen bei Vancomycin äußerst selten (Fanos & Dall'Agnola, 1999; Yurdakok, 1998). Wegen der Nebenwirkungen wurde Vancomycin heute weitgehend durch Teicoplanin ersetzt. Je nach bakteriologischem Befund, Kenntnis der Erreger und ihrer Empfindlichkeit kann die geeignete Therapie mit einer Monotherapie mit Vancomycin, Teicoplanin oder Aztreonam fortgeführt werden.

Um Resistenzbildungen zu vermeiden sollte jedoch nach Robertson nur bei dringendem Verdacht auf MRSA-Infektion Vancomycin (Robertson et al., 1999) mit einem Aminoglycosid kombiniert werden.

3. Patienten und Methode

3.1. Aufgabenstellung

In der Kinderklinik an der Lachnerstraße, München (Leitung Prof.Dr.med. J. G. Schöber) wurden pro Jahr etwa 700 Früh- und Neugeborene, davon ca. 2-3 % Frühgeborene unter 1000g Geburtsgewicht, behandelt. Davon werden mehr als 40% (ca 280 Kinder) wegen Sepsis oder Sepsisverdacht behandelt.

Da die klinischen Symptome einer Neugeborenensepsis einerseits unspezifisch sind und andererseits ein foudroyanter Verlauf binnen weniger Stunden zum Tod führen kann, erscheint es sehr wichtig, rasche, effektive und nebenwirkungsarme Therapiekonzepte, sowie bei nicht Ansprechen dieser Schemata entsprechende Alternativkonzepte zu erarbeiten. Die Daten von Früh- und Neugeborenen, die mit einer Antibiotika-Kombination von Azactam und Vancomycin behandelt wurden, sollten retrospektiv anhand der Krankenunterlagen analysiert werden.

3.1.1. Erregerspektrum Kinderklinik an der Lachnerstraße

Das Keimspektrum in der Kinderklinik an der Lachnerstraße entspricht im wesentlichen den Keimspektren anderer Kinderkliniken. Exemplarisch wird das Erregerspektrum nachgewiesener Bakterienstämme aus Patientenmaterial, wie Blut, Liquor, Trachealsekret, Urin, Magensekret, Abstriche oder die Spitze zentraler Katheter von Kindern der Neugeborenen-Intensivstation im Jahr 2000 dargestellt.

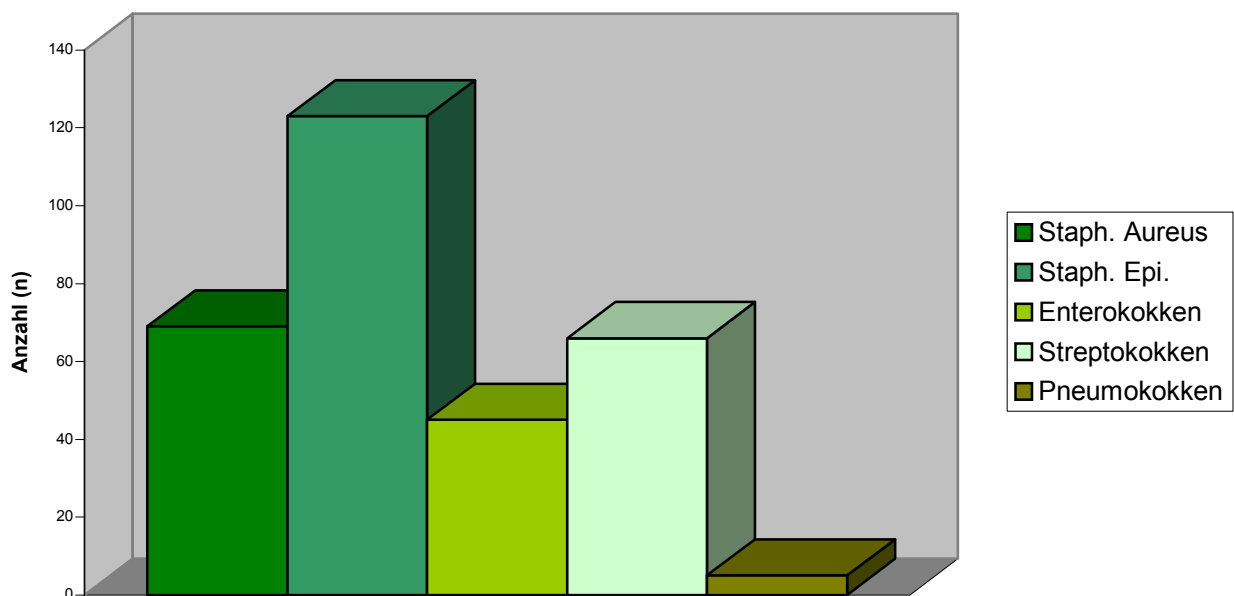


Abb.: 1 Isolierte grampositive Bakterien von Kindern der Neugeborenen-Intensivstation der Kinderklinik an der Lachnerstraße im Jahr 2000

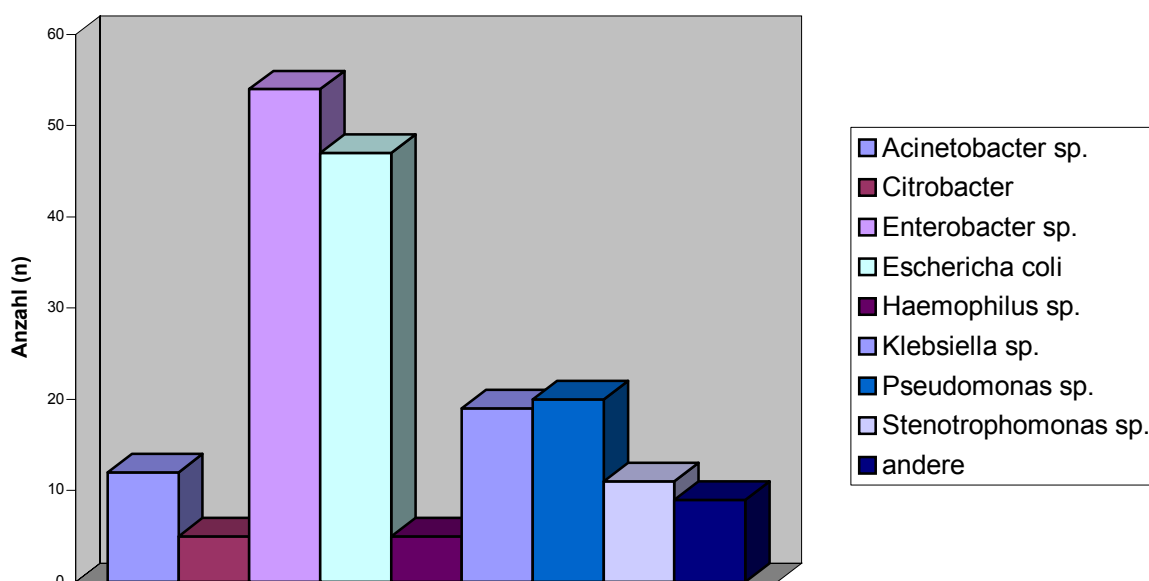


Abb.: 2 Isolierte gramnegative Bakterien von Kindern der Neugeborenen-Intensivstation der Kinderklinik an der Lachnerstraße im Jahr 2000

Bei unbekanntem Erreger richtet sich die antibiotische Behandlung nach dem zu erwartenden Erregerspektrum. Bei gleich guter oder besserer therapeutischer Wirkung (Schentag et al., 1985) und nach bisherigen klinischen Erfahrungen (Michael et al., 1992; Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991; Umana et al., 1990) geringerer Nebenwirkungsrate (Milatovic & Braveny, 1995) waren bei late onset Sepsis eine Aztreonam/Vancomycinkombination im Gegensatz zu der alternativ empfohlenen Kombination eines Cephalosporins mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum eingesetzt worden. Damit werden mögliche Nebenwirkungen der Aminoglycosid-Antibiotika wie Ototoxizität, Nephrotoxizität und häufige Serum-Spiegelkontrollen vermieden (Roos et al., 2001a), (Fanos & Dall'Agnola, 1999). Bei Infektionen durch Pseudomonaden wurde aufgrund des Synergieeffektes (Simon & Stille, 1993) von Aztreonam mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum die Kombination Aztreonam/Tobramycin eingesetzt.

Bei early onset Sepsis wurde aufgrund des zu erwartenden Erregerspektrums (siehe 2.1.3.1.) und des bewährten Behandlungsschemas Ampicillin und Cefotiam die Kombination Aztreonam/Vancomycin nur bei Therapieversagern nach antibiotischer Vortherapie oder Neu- und Superinfektionen eingesetzt.

3.1.2. Erfassung der klinischen Wirksamkeit

Es wurde versucht, die zur klinischen Beurteilung relevanten Symptome und Laborbefunde zu erfassen und zu beurteilen.

Dabei wurden klinischer Zustand im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn, Temperatur, Puls und Blutdruck im täglichen Verlauf erfasst und beurteilt. Der klinische Zustand wurde qualitativ in „verschlechtert“, „unverändert“, „verbessert“ und „geheilt“ im Vergleich zum klinischen Status vor Therapiebeginn eingeteilt. Als klinische Heilung wurde dabei das Verschwinden aller Krankheitssymptome, die nach unserer Auffassung mit der Infektion und nicht mit Vor- oder Begleitkrankheiten in Zusammenhang standen, bewertet.

Ebenso wurden die Laborwerte und die Bakteriologie im Verlauf vor, während und nach der Therapie mit Aztreonam und Vancomycin dokumentiert und bewertet.

3.1.3. Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) wurden nach Art, Schweregrad, Dauer und Kausalitätsbeurteilung erfasst.

Dabei wurde, soweit dokumentiert, vor allem auf die vorbeschriebenen Nebenwirkungen (siehe auch Tab. 8) wie hämatologische Reaktionen, Hautreaktionen, Leber- und Gallenwegsreaktionen, Niere, gastrointestinale Reaktionen und lokale Reaktionen auf Aztreonam und Vancomycin geachtet.

3.2. Patientenauswahl:

Grundlage der Untersuchung sind die Daten von Früh- und Neugeborenen (bis zum Alter von 28 Tagen) der Kinderklinik an der Lachnerstraße aus der Neugeborenen-Intensivstation (n=27) und der Früh- und Neugeborenenstation (n=3), eine der Intensivstation angegliederten Intermediärstation ohne Beatmungsgeräte, die im Zeitraum von 1997 - 1998 mit der Antibiotika-Kombination Aztreonam/Vancomycin bei Sepsis oder Verdacht auf Sepsis behandelt wurden.

Dabei waren die Patienten mit early-onset Sepsis nur bei Verschlechterung oder Hinweise auf Reinfekt, Rezidiv oder Neuerkrankung von der üblichen Primärtherapie umgesetzt worden.

Es wurden die erfassten klinischen Verläufe und Laborparameter retrospektiv zusammengestellt und kritisch bewertet.

3.3. Erfassung der Daten

3.3.1. Anamnese und Eingangsuntersuchung

Grundlage sind die bei der Eingangsuntersuchung routinemäßig erhobenen Daten (vollständige Krankengeschichte, körperlicher Status mit Erfassung der Begleiterkrankungen und -behandlungen)(siehe auch 2.1.2.).

3.3.2. Messparameter

3.3.2.1. Klinik

Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, war aufgrund der Vielfalt der möglichen klinischen Symptome und Hinweiszeichen, die für die Diagnose „Verdacht auf Sepsis“ sprechen können (siehe Tabelle 5. und Tabelle 20), es nicht möglich, feste klinische Messparameter vorzugeben. Im Einzelfall wurden der klinische Zustand im Verlauf im Vergleich zum klinischen Zustand vor Therapiebeginn, Temperatur, Blutdruck und Puls aus den täglichen Aufzeichnungen erfasst und bewertet .

Die Thermoregulation bei Früh- und Neugeborenen ist noch sehr empfindlich und von äußeren Faktoren stark abhängig. Als Hypothermie werden Werte unter 36°C , als Hyperthermie Werte über 37,5°C definiert (Roos et al., 2001c).

Blutdruckwerte für reife Neugeborene systolisch > 90 mmHg (nach 4 Wochen > 115) und Diastolisch > 60 gelten nach Versmold als pathologisch hoch (Sitzmann, 1986; Versmold et al., 1981) (siehe nachfolgende Tabellen 9 und 10).

Alter	<1000g		<1250g		<1500g		<1750g	
	Syst	Diast.	Syst	Diast.	Syst	Diast.	Syst	Diast.
1.Tag	38±17	23±10	44±23	22±14	48±18	27±12	47±16	26±16
3.Tag	45±16	31±12	48±15	36±10	59±21	40±14	51±18	35±10
7.Tag	50±15	30±12	57±14	42±16	68±15	40±11	66±23	41±24
14.Tag	50±15	37±12	53±30		64±21	36±24	76±35	42±20
28.Tag	61±24	46±28	57±30		69±31	44±26	73±6	50±10

Tab. 9: Blutdruckwerte für Frühgeborene (in mmHg) (Versmold et al., 1981) (Bachmann et al., 1989; Horan, 1987)

Alter	2er Percentile	Mittelwert	98er Percentile
1.Tag	93	123	154
3.Tag	91	129	166
1-3.Woche	107	148	182
1-2.Monat	121	149	179

Tab. 10: Altersabhängige Herzfrequenz (Schläge /min) modifiziert nach Sieberry (Sieberry & Iannone, 2000)

3.3.2.2. Bakteriologie

Es wurden sowohl vor, während wie auch nach Therapieende mit Aztreonam und Vancomycin Material zur bakteriologischen Untersuchung (Blut, Liquor, Trachealsekret, Urin, Magensekret, Stuhl, Abstriche oder die Spitze zentraler Katheter) gewonnen. Die durchgeführten Untersuchungen waren nicht nach einem Studienprotokoll durchgeführt worden, sondern richteten sich nach dem klinischen Verlauf und wurden von den behandelnden Ärzten nach zum Teil retrospektiv nicht mehr beurteilbaren Kriterien durchgeführt (siehe auch 5. Diskussion).

Vor Beginn der Therapie wurde bei allen Patienten eine Blutkultur, bei 22 Trachealsekret, bei zwei Patienten wurde eine Liquorpunktion durchgeführt und bei zwei Patienten war die Katheterspitze untersucht worden.

Während der Therapie wurden dabei in 12 Fällen Blutkulturen, in vier Fällen eine Liquorpunktion (Patienten nicht identisch mit den Patienten mit Liquorpunktion vor Therapie) und in 20 Fällen Trachealsekret bakteriologisch untersucht.

Nach Therapie wurden in sieben Fällen eine Blutkultur und in 12 Fällen das Trachealsekret untersucht. Bei Patienten mit zentralem Katheter wurde die Katheterspitze nach Katheterwechsel oder Katheterentfernung bakteriologisch untersucht, sechs mal während Therapie und sechs mal nach Therapieende.

	Blutkultur	Trachealsekret	Liquor	Katheterspitze
Vor Therapie	30	22	2	2
Während Therapie	12	20	4	6
Nach Therapie	7	12	0	6

Tab. 11: Anzahl (n) der bakteriologischen Untersuchungen vor, während und nach Therapie mit Aztreonam/Vancomycin

3.3.2.3. Laboruntersuchungen

Die einzelnen Laborparameter (differenziertes Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Kreatinin, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase und Transaminasen) vor, während und nach Beendigung der Therapie wurden zur Beurteilung des Therapieverlaufes (siehe 3.5.3.) und Erfassung vorbeschriebener Nebenwirkungen (siehe 2.2.4.) herangezogen.

3.3.2.3.1. Hämatologie

Im folgenden einige Normwerte für Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Differentialblutbild (Tabellen 12-14).

Alter	Erythrozyten Mio./ μ l	Hämatokrit %
1. Lebenstag	4,5-5,6	
5. Lebenstag	4,4-6,1	58-62
7. Lebenstag	4,4-5,9	
2. Woche	4,0-5,5	53-58
4. Woche	3,9-5,3	41-48
2. Monat	3,7-5,0	34-39

Tab. 12: Normalwerte des roten Blutbildes für reife Neugeborene (Bachmann et al., 1989; Roos et al., 2001b):

Leukozyten	Mittelwert $10^3/\mu$ l	Absolut $10^3/\mu$ l
Neugeborene	18,1	8,0-30,0
12 Stunden	22,8	13,0-38,0
1 Woche	12,2	9,4-34,0
2 Wochen	11,4	5,0-20,0
4 Wochen	10,8	5,0-19,5

Tab. 13: Normalwerte des weißen Blutbildes für reife Neugeborene (Roos et al., 2001b)

Leukozyten $10^3/\mu$ l	%	Absolut μ l
Granulozyten (Polymorphkernige)		
Neutrophile	25-65	2250-9750
Stabkernige	0-10	-1500
Segmentkernige	22-65	2250-9750
Eosinophile	1-7	90-1050
Basophile	0-2	-300
Mononukleäre		
Monozyten	7-20	630-3000
Lymphozyten	20-70	1800-10500
Thrombozyten		$100-250 \times 10^3 / \text{mm}^3$

Tab. 14: Differentialblutbild für reife Neugeborene (Roos et al., 2001b)

3.3.2.3.2. Klinische Chemie

Im folgenden einige Normwerte für Kalium, Glucose, Kreatinin, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, GOT, GPT (Tab. 15-17)

Alter	Neugeborene (in mg/dl)	Frühgeborene (in mg/dl)
24 Stunden	<6	<8
2. Tag	<8	<12
3.-5. Tag	<12	<16
Nach dem 5.Tag	<1	<2

Tab. 15: Referenzbereich Gesamt-Bilirubin für Neugeborene (Bachmann et al., 1989; Behrman et al., 1996; Sieberry & Iannone, 2000)

Parameter	Alter	SI-Einheiten	Konventionelle Einheit
Klinische Chemie			
Kalium		3,6-6,0 mmol/l	3,6-6,0 mval/l
Glucose		2,8-5,6 mmol/l	50-100 mg/dl
Kreatinin		bis 106 ymol/l	bis 1,2 mg/dl
C-reaktives Protein	1.-3- Tag	<20g/l	<2,0 mg/dl
	danach	<5 g/l	<0,5 mg/dl
alk. Phosphatase		bis 650 U/l	bis 650 U/l
SGOT		bis 39 U/l	bis 39 U/l
SGPT		bis 34 U/l	bis 34 U/l

Tab. 16: Labor-Normalwerte im Blut bei Neugeborenen (modifiziert nach C.Simon (Simon, 1995))

3.3.2.3.3. Säure-Basen-Haushalt

Im folgenden Normwerte für den Säure-Basen-Haushalt.

Säure-Basen-Haushalt		
Standardbicarbonat	21-25 mmol/l	21-25 mval/l
Base excess	0 (+2 bis -2) mmol/l	0 (+2 bis -2) mval/l
pH-Wert Blut	7,29-7,39	
pCO ₂	3,7-6,0 kPa	35-45 mmHg

Tab. 17: Normwerte Blutgasanalyse bei Neugeborenen (Roos et al., 2001b)

3.4. Medikation, Applikation, Dosierung von Aztreonam und Vancomycin

3.4.1. Therapie mit Aztreonam (Azactam®)

Azactam® wird in Wasser für Injektionszwecke (5 ml) aufgelöst und intravenös oder als Kurzinfusion über 5-10 min verabreicht. Die Dosierung betrug 100mg /kg Körpergewicht in 2-3 Einzeldosen (ED). Dies ist auch bei Infektionen mit Pseudomonaden eine ausreichende und sichere Dosierung (Michael et al., 1992; Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991) (Remington & Klein, 1990; Scholz et al., 2000).

3.4.2. Therapie mit Vancomycin (Vancomycin CP Lilly®)

Vancomycin wurde als Kurzinfusion über 30 bis 60 Minuten verabreicht. Es darf nicht mit anderen Pharmaca gemischt werden (Simon & Stille, 1993). Es muß in ausreichender Verdünnung (mindestens 1 ml/5 mg) verabreicht werden (Remington & Klein, 1990; Stopfkuchen et al., 1995b). Als Infusionslösung eignen sich 5%ige Glucoselösung, Ringerlactat-Lösung, und physiologische Kochsalzlösung.

Vancomycin-Dosierung nach Stopfkuchen (Stopfkuchen et al., 1995b):

- >2000g : 45mg/kgKG/d in 2 ED
- 1200-2000g 36 mg/kgKG/d in 2 ED
- 800-1200g 24 mg/kgKG/d in 1 ED
- <800g 18 mg/kgKG/d alle 36 h

In diesem Bereich lagen auch die Dosierungen bei den nachuntersuchten Patienten.

3.4.3. Antibiotische Begleittherapie

Bei nachgewiesenen Pseudomonas-Infektionen wurde zusätzlich ein Aminoglycosid-Antibiotikum (Tobramycin) angewendet, da in dieser Kombination synergistische Effekte zu erwarten sind und die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs erhöht ist (Simon & Stille, 1993).

Ebenso wurde Wert auf die adjuvante Therapie (Beatmung, Kreislaufregulierung, Volumentherapie, usw., siehe auch 2.1.3.3.) gelegt.

Die Entscheidungen bezüglich der Begleittherapieen oblagen jeweils den behandelnden Ärzten und wurden nicht nach einem vordefinierten Schema durchgeführt.

3.4.4. Therapiedauer

Nach der Empfehlung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (Roos & Vorstand der GNPI, 1997) sollte die Dauer der Antibiotikatherapie bei neonataler Sepsis je nach Verlauf und Erreger sowie Manifestationsort bis zu zehn Tage betragen, bei Meningitis je nach Verlauf etwa zwei bis drei Wochen.

3.5. Beurteilung der Wirksamkeit von Aztreonam/Vancomycin

3.5.1. Klinische Beurteilung:

Der klinische Erfolg der Therapie wurde nach Datenlage nach folgenden Gesichtspunkten bewertet (Pschyrembel, 2002):

- **Klinische Heilung:** Verschwinden aller Krankheitssymptome, die mit der Infektion in Verbindung standen
- **Klinische Besserung:** Teilweise oder vorübergehende Besserung der klinischen Symptome, jedoch keine komplette Heilung der Infektion
- **Therapieversager:** Kein erkennbares klinisches Ansprechen auf die Therapie
- **Nicht auswertbar:** Eine Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie (Heilung, Besserung, Therapieversager) kann nicht vorgenommen werden, da zum Beispiel eine Begleiterkrankung eine Beurteilung nicht möglich macht.

3.5.2. Bakteriologische Beurteilung:

Bei positiven Bakterienkulturen vor/während der Behandlung wurde der weitere Verlauf der Bakterienkulturen folgendermaßen bewertet:

- **Bakteriologische „Heilung“:** Zwei negative Bakterienkulturen während der Therapie und/oder eine negative Bakterienkultur während der Therapie und eine negative Bakterienkultur 24-72 Stunden nach Ende der Therapie
- **Bakteriologische „Relapse“ (Reinfektion):** Elimination des Erregers bei Ende der Therapie, gefolgt von Wiederauftreten desselben Erregers bei einer späteren Nachkontrolle
- **Bakteriologische „Neuinfektion“:** Elimination des Erregers bei Ende der Therapie, gefolgt vom Auftreten eines anderen Erregers bei einer späteren Nachkontrolle
- **Bakteriologischer „Therapieversager“:** Persistenz des ursprünglichen Erregers bei Therapieende
- **Superinfektion:** Auftreten eines neuen Erregers während der Therapie, der eine spezifische Behandlung erfordert
- **Kolonisation:** Auftreten eines neuen Erregers unter der Therapie ohne Krankheitszeichen

3.5.3. Beurteilung der Laborparameter

Um den Therapieverlauf aus laborchemischer Sicht zu erfassen wurden die Entzündungsparameter im Blut (weißes Blutbild, Differentialblutbild, C-reaktives Protein) sowohl im Verlauf (vor, während und nach Therapie) wie auch im Bezug zu den Normwerten gesetzt. Als geheilt wurde ein Rückgang der Entzündungsparameter auf Werte im Normbereich gewertet.

Da kein standardisierter Abnahmezeitpunkt definiert war, wurde die Änderung der Laborwerte in Bezug zum Therapiebeginn und Therapieende und der tendenzielle Verlauf dargestellt.

3.6. Erfassung von Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung der Wirksamkeit (klinischer Verlauf und bakteriologischer Verlauf) sollten die Laborwerte (siehe 3.6.1.) und das Auftreten von klinischen Nebenwirkungen (siehe 3.6.2.) erfasst und beurteilt werden.

3.6.1. Laborwerte

Neben dem Blutbild wurden bei der Auswertung besonderer Wert auf die Erfassung der vom Hersteller vorbeschriebenen möglichen Laborveränderungen nach i.v. Applikation von Aztreonam gelegt (siehe 2.2.4. Nebenwirkungen): Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphatase.

Daneben wurde der dokumentierte Verlauf des Serumkaliums, der Blutzuckerwerte, der Gesamtbilirubinwerte im Verlauf erfasst.

3.6.2. Klinische Nebenwirkungen:

Die bei der täglichen Visite routinemäßig registrierten und dokumentierten Befunde bezüglich Verträglichkeit und Nebenwirkungen wurden aufgenommen. Dabei sollte Art, Schweregrad, Dauer und Kausalität diskutiert und dokumentiert werden. Hierbei wurde vor allem auch auf die oben genannten Reaktionen (siehe Tabelle 8) geachtet werden: Hauterscheinungen, gastrointestinale Störungen, lokale Reaktionen am Infusionsort wie Rötung, Schwellung, Überwärmung, Induration.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Geschlecht

Es wurden insgesamt 30 Früh- und Neugeborene mit nachgewiesener Sepsis (n=9) oder klinischer Sepsis (ohne Erregernachweis, n=21) während der Neonatalperiode mit der Kombination Aztreonam/Vancomycin behandelt, davon 18 weibliche und 12 männliche Neugeborene.

4.1.2. Gestationsalter

Das Gestationsalter lag zwischen 24. und 41. Schwangerschaftswoche, im Mittel 33,5 . Schwangerschaftswochen. Die folgende Abbildung 3 veranschaulicht die Verteilung der Frühgeborenen (n=19) im Vergleich zu den reifen Neugeborenen (n=11)

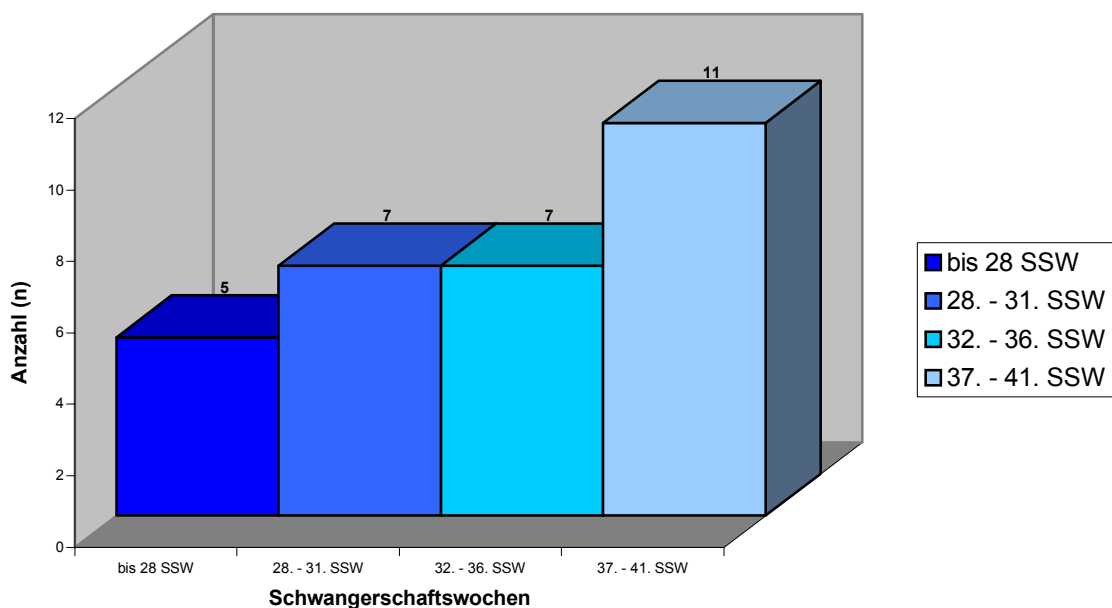


Abb.: 3 Gestationsalter Frühgeborene 28. SSW bis 36. SSW und reife Neugeborene >36. SSW

4.1.3. Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht lag zwischen 530g und 3500g.

Geburtsgewicht in g	Anzahl (Gesamt = 30)
500-1000	5
1000-1500	4
1500-2000	6
>2000	11

Tab. 18: Geburtsgewicht der untersuchten Patienten

4.1.4. Infektionsbeginn

Die ersten Infektionszeichen, die zur Diagnose Verdacht auf Neugeboreneninfektion/Sepsis (early – late onset Sepsis) und zur antibiotischen Behandlung führten, traten zwischen Geburtstag und einundzwanzigstem Lebenstag auf, davon achtzehn mal am Geburtstag, fünf mal zwischen erstem und viertem Lebenstag („early onset“) und sieben mal zwischen neuntem und einundzwanzigstem Lebenstag („late onset“) (siehe Abb.4).

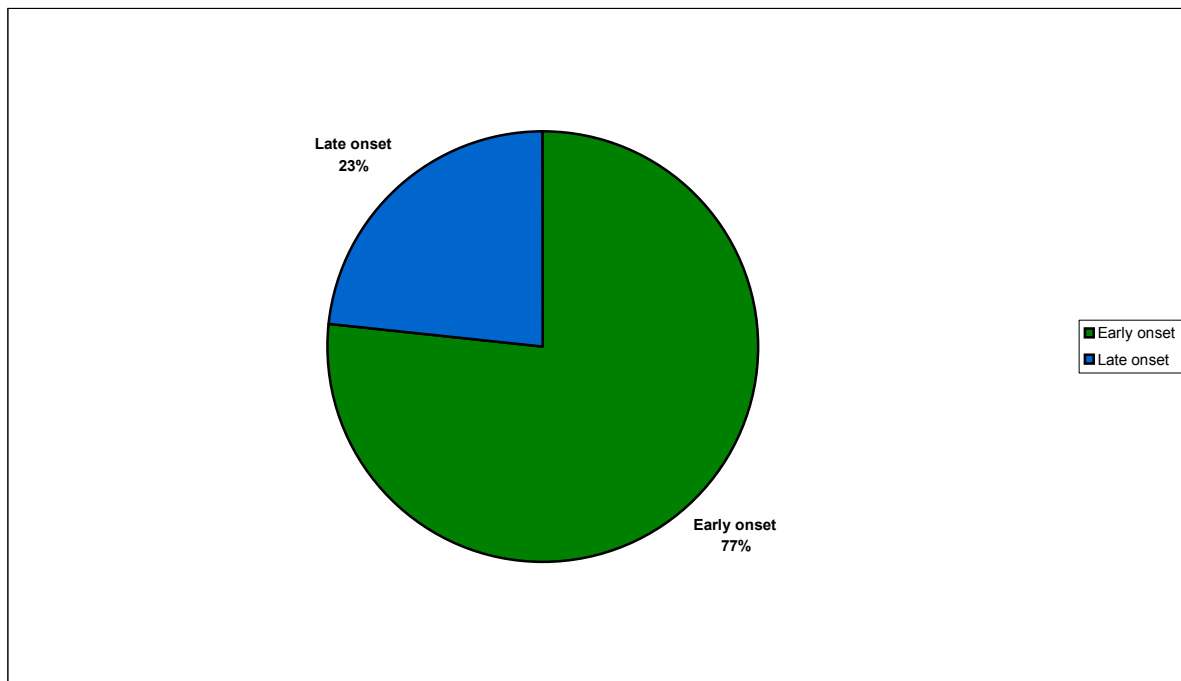


Abb.: 4 Verteilung early- und late onset Sepsis

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt den Zusammenhang zwischen Beginn der Infektion und dem Gestationsalter.

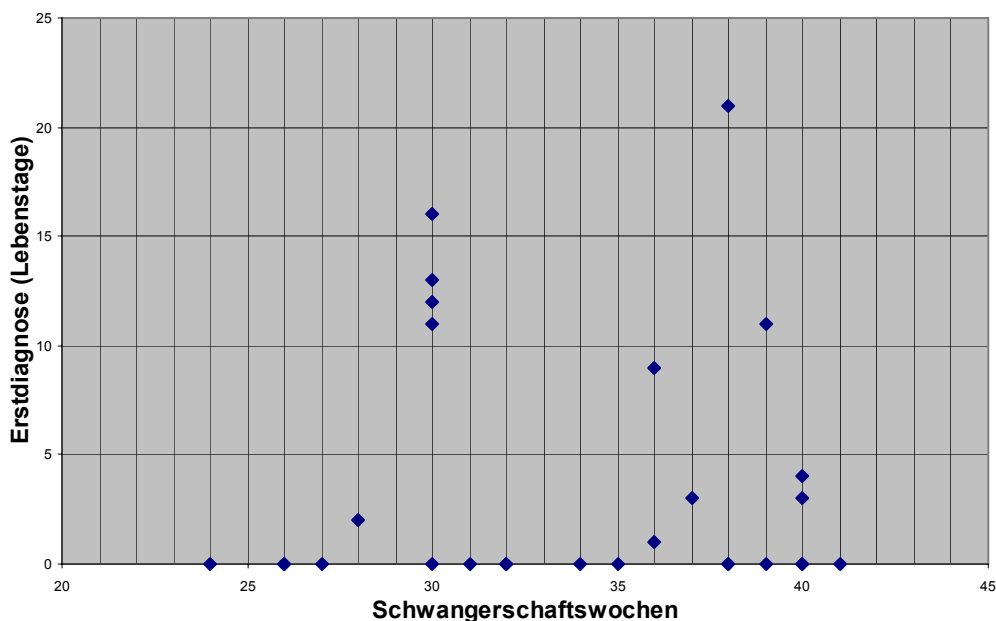


Abb.: 5 Beginn der Neugeborenen Infektion in Bezug auf das Gestationsalter (SSW)

Bei allen Frühgeborenen vor der 30. Schwangerschaftswoche traten erste Infektionszeichen innerhalb der ersten vier Tage auf (early onset Sepsis) und wurden primär mit einer anderen Antibiotika-Kombination behandelt (siehe 2.1.3.1.). Sie erhielten alle die Kombination Aztreonam/Vancomycin als Sekundärtherapie. Bei Früh- und Neugeborenen der 30.-41. Schwangerschaftswoche handelt es sich um eine zufällige Verteilung der Diagnosen early onset – late onset Sepsis.

4.1.5. Alter bei Behandlungsbeginn

Das Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn mit Aztreonam/Vancomycin lag zwischen 1 und 21 Tagen, im Mittel bei 8,53 Tagen, unabhängig vom Gestationsalter (siehe Abb.6)

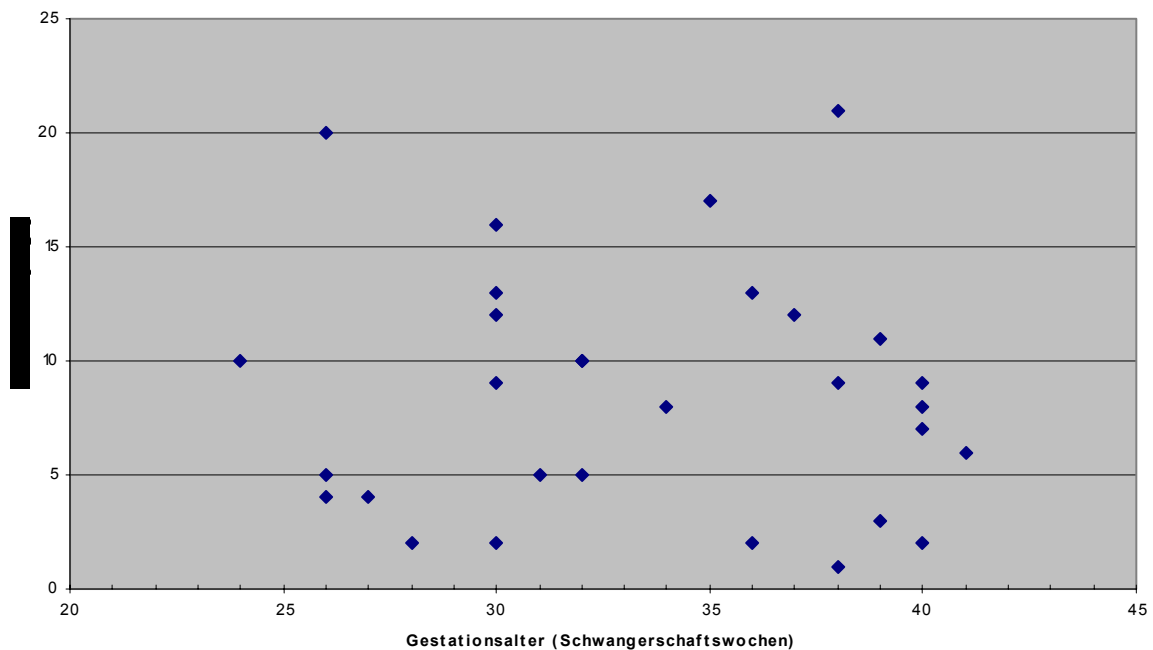


Abb.: 6 Alter (in Lebenstagen) bei Behandlungsbeginn mit Aztreonam in Bezug auf das Gestationsalter (SSW)

4.2. Therapieverlauf

4.2.1. Antibiotische Vorbehandlung

Eine antibiotische Vorbehandlung vor Einsatz von Aztreonam und Vancomycin war bei 28 Patienten durchgeführt worden. Die Umsetzung erfolgte nach 2 – 10 Tagen Vorbehandlung, durchschnittlich nach 5,2 Tagen. Bei sechs Patienten erfolgte die Umstellung nach zwei Tagen, bei einem Patienten nach drei Tagen bei ausbleibender klinischer Besserung bzw. nach Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Bei allen anderen 21 Patienten wurde nach initialer Besserung und dann erneuter Verschlechterung der klinischen Symptome umgesetzt.

4.2.1.1. Antibiotische Vorbehandlung bei early onset Infektionen

In der Gruppe der früh beginnenden Infektionen zwischen Geburtstag bis viertem Lebenstag (n =23) wurden alle Kinder direkt nach Geburt mit Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom antibiotisch behandelt (siehe Tab.19):

Antibiotika-Vorbehandlung	Anzahl (Gesamt = 23)
Ampicillin/Cefotiam	12
Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin	6
Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin und Metronidazol	1
Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin und Imipenem	1
Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin und Cefotaxim	1
Cefotiam/Tobramycin	1
Cefotiam	1

Tab. 19: Antibiotika Vorbehandlung bei early onset Infektionen

Die Umsetzung auf Aztreonam/Vancomycin oder Aztreonam/Vancomycin kombiniert mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum erfolgte wegen ausbleibender Besserung oder bei klinischer Verschlechterung unter der antibiotischen Vorbehandlung.

12 Patienten waren dabei mit der üblichen Therapie mit Ampicillin und Cefotiam vorbehandelt worden und nach Verschlechterung der klinischen Situation erfolgte die Umsetzung auf Aztreonam und Vancomycin. Bei den sechs Patienten die zusätzlich mit Tobramycin vorbehandelt waren, waren in zwei Fällen Pseudomonaden in der Blutkultur nachgewiesen worden. Bei den anderen vier Kindern wurde wegen der schwierigen klinischen Situation, vor allem der Beatmung bei V.a. Pseudomonasinfektion mit Tobramycin kombiniert. Bei allen sechs Kindern wurde die Antibiose mit Tobramycin später auch fortgeführt. Das Gestationsalter dieser Patienten betrug zwischen 26. und 40.

Schwangerschaftswoche im Mittel 32 Schwangerschaftswochen.

Ein Neugeborenes der 38. Schwangerschaftswoche wurde nach Mekoniumaspiration mit einer Dreifachkombination (Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin) behandelt. Bei klinischer Verschlechterung wurde zunächst zusätzlich Imipenem hinzugefügt und nach zwei Tagen nach weiterer klinischer Verschlechterung und CRP-Anstieg bis auf 4,82 mg/dl wurde auf eine Kombination von Aztreonam und Vancomycin umgestellt.

Eine Patientin der 40. Schwangerschaftswoche wurde post partum nach Sectio bei grünem Fruchtwasser und V.a. Amnioninfektionssyndrom mit Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin behandelt. Nach Verschlechterung der abdominalen Situation (aufgetriebenes Abdomen, spärliche Darmgeräusche), CRP-Anstieg auf 9,2 mg/dl unter dem Verdacht einer nekrotisierenden Enterokolitis Metronidazol hinzu gefügt. Metronidazol und Tobramycin wurden auch während der Therapie mit Aztreonam und Vancomycin beibehalten. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Ein Frühgeborenes der 27. Schwangerschaftswoche mit RDS Grad 2 wurde bei zunehmender Verschlechterung der Beatmungssituation und transfusionspflichtiger Anämie mit Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin und Cefotaxim behandelt. Bei weiterer klinischer Verschlechterung am vierten Lebenstag, ohne Erregernachweis oder Veränderungen der Entzündungsparameter wurde auf Aztreonam/Vancomycin, kombiniert mit Cefotaxim umgesetzt. Auch hier war der weitere Verlauf komplikationslos, die Behandlung wurde nach 12 Tagen erfolgreich beendet.

4.2.1.2. Antibiotische Vorbehandlung bei late onset Infektionen

Bei Früh- und Neugeborenen mit spät beginnender Sepsis nach dem vierten Lebenstag (n=5) waren alle, bis auf einen antibiotisch vorbehandelt worden (siehe Tab.20):

Antibiotika-Vorbehandlung	Anzahl (Gesamt = 5)
Ampicillin/Cefotiam	2
Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin	2
Imipenem/Tobramycin	1

Tab. 20: Antibiotische Vorbehandlung bei late onset Infektionen

Eine Patientin hatte zuvor Aztreonam und Vancomycin erhalten. Nach einer fraglichen Arzneimittelreaktion (Leuko- und Thrombopenie ohne sicheren kausalen Zusammenhang) war zunächst auf Tobramycin/Imipenem und später nach erneuter Verschlechterung wieder auf Aztreonam/Vancomycin zusammen mit Amikacin (Biklin®) umgestellt worden. Da bei der ersten Behandlung bereits nach einmaliger Gabe von Aztreonam und Vancomycin die Antibiose abgesetzt wurde (retrospektiv anhand der Aufzeichnungen schwer nachvollziehbar) wurde diese Einmalgabe nicht mit aufgenommen.

Zwei Patienten der 30. und 32. Schwangerschaftswoche waren nach Geburt mit Ampicillin und Cefotiam behandelt worden. Nach Besserung der anfänglichen Atemproblematik und ausbleiben von Entzündungszeichen und negativem Erregernachweis wurde die Antibiose nach zwei, im anderen Fall nach drei Tagen abgesetzt. Nach vier, im anderen Fall nach sechs Tagen kam es zu einer erneuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes, bei dem ersten Patienten mit Tachypnoe, zunehmender Unruhe, einem Leukozytenanstieg von 7200 auf 17200 / μ l mit einem geringen Anstieg der Stabkernigen auf 6%. Die CRP-Werte blieben unauffällig, ein Erreger wurde nicht nachgewiesen. Im anderen Fall kam es zu einem Temperaturanstieg auf 38,0°C, Tachycardie >170/min, Leukozytose von 18500/ μ l, Stabkernige 15%, CRP 4,82mg/dl (SIRS, siehe 2.1.1.).

Zwei Patienten (beide aus der 30. Schwangerschaftswoche) wurden sechs bzw. sieben Tage vor der Antibiose mit Aztreonam und Vancomycin jeweils für eine Woche mit V.a. Amnioninfektionssyndrom mit der Kombination Ampicillin/Cefotiam/Tobramycin erfolgreich behandelt. Es kam dann erneut zur Verschlechterung, in einem Fall mit Anstieg der Leukozyten auf 10900 / μ l bei 15% Stabkernigen und einem CRP-Anstieg auf 6,4 mg/dl, im anderen Fall einem Leukozytenanstieg auf 11400 / μ l bei 24% Stabkernigen und einem CRP-Anstieg auf 24 mg/dl. In beiden Fällen war in der Blutkultur negativ. Der weitere Verlauf war unauffällig, die Laborwerte normalisierten sich nach drei bzw. vier Tagen.

4.2.1.3. Antibiotische Begleittherapie während der Behandlung mit Aztreonam/Vancomycin

Während der Behandlung mit Aztreonam und Vancomycin wurde bei erfahrungsgemäß schwierig zu behandelnden Keimen wie beispielsweise Pseudomonas spezies, die Therapie mit Aztreonam/Vancomycin mit weiteren Antibiotika ergänzt. Dabei wurden vor allem folgende Begleitantibiotika eingesetzt (siehe Tab.21):

Antibiotische/Antimycotische Begleittherapie während der Behandlung mit Aztreonam/Vancomycin	
Tobramycin (Gernebcin®)	9
Metronidazol (Clont®)	1
Cefotaxim (Claforan®)	1
Imipenem (Zienam®)	1
Amikacin(Biklin®)	1
Flucytosin (Ancotil®), Amphotericin B	1

Tab. 21: Antibiotische Begleittherapie

Die Begleittherapie mit Tobramycin (n=9) wurde dabei am häufigsten eingesetzt. Dies erfolgte aufgrund des synergistischen Effektes bei der Behandlung von Problemkeimen (z.B. Pseudomonaspezies, siehe auch 2.1.3.2.) sowie guten Erfahrungen bei besonders schweren Erkrankungen.

Dabei wurde bei einem Patienten mit V.a. Pseudomonasinfektion der Keim nach Behandlungsbeginn an der Spitze des zentralen Katheters isoliert. Der Patient aus der 38. Schwangerschaftswoche mit Trisomie 21, M. Hirschsprung (komplikationslose Anus Praeteranlage am vierten Lebenstag), wurde klinisch nach drei Wochen zunehmend auffällig (blasses Hautkolorit, Trinkschwäche, Leukozyten 13400 / μ l, 14% Stabkernige, CRP-Werte unauffällig). Die Antibiose Aztreonam und Vancomycin wurde mit Tobramycin kombiniert. Der weitere Verlauf war unauffällig. Bei einem Neugeborenen der 39.

Schwangerschaftswoche verschlechterte sich der Allgemeinzustand am siebten Lebenstag foudroyant. Hauptauffälligkeiten waren Temperaturerhöhung bis 38,2°C, Tachycardie >180/min, Dyspnoe und rez. Apnoe, erhöhter Sauerstoffbedarf. In der Blutkultur wurde Staph. aureus nachgewiesen. Die anfängliche Therapie mit Aztreonam/Vancomycin und Tobramycin wurde nach fünf Tagen auf eine Vancomycin-Monotherapie reduziert.

Nach „exaktem Test von Fischer“ (Büning & Trenkler, 1994) besteht ein Zusammenhang von Therapieversagern und der Verwendung von Tobramycin (P value = 0,00013, Konfidenzintervall von 5%). Dies kann allerdings mit der Verwendung von Tobramycin bei besonders schweren Fällen oder Problemkeimen erklärt werden (siehe 5. Diskussion).

4.2.2. Therapiedauer

14 Tagen, Durchschnittlich 8,86 Tage, abhängig vom klinischen Verlauf und der Diagnose (siehe Abb.7).

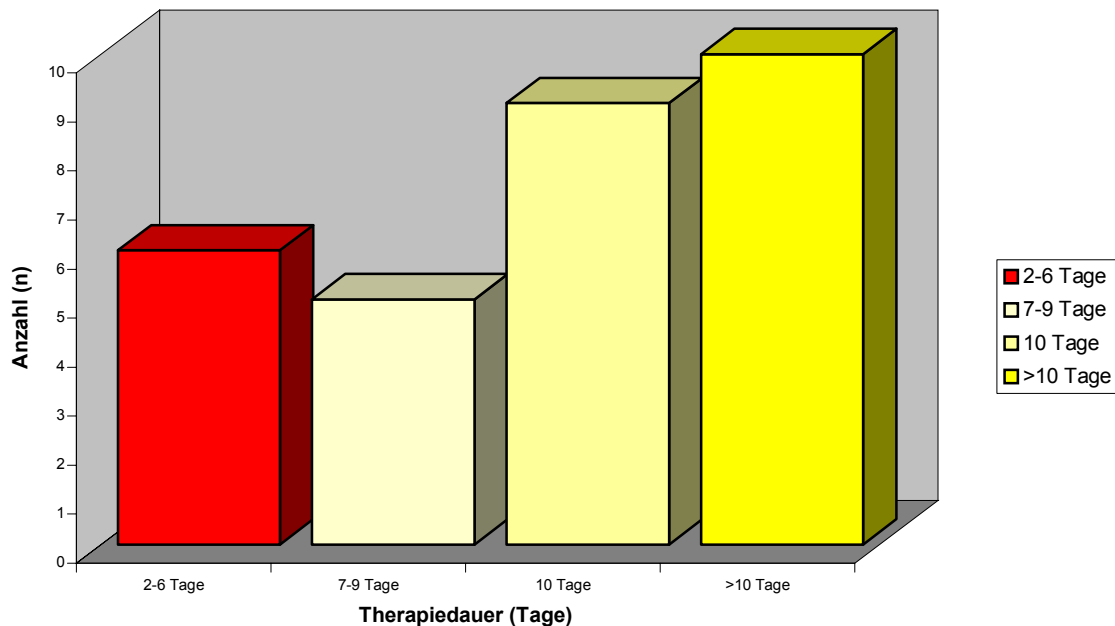


Abb.: 7 Dauer der Therapie mit Aztreonam/Vancomycin

4.2.2.1. Therapiedauer bei Respondern

Neun Patienten wurden zehn Tage behandelt. Sie zeigten einen normalen Heilungsverlauf und wurden bei Therapieende als klinisch und laborchemisch geheilt (siehe 3.5.1.) eingestuft.

Weitere fünf Kinder wurden zwischen sieben und neun Tagen behandelt, da klinische und laborchemische Parameter frühzeitig eine Heilung anzeigten.

Bei weiteren zehn Patienten wurde aufgrund der Schwere der Erkrankung mit ZNS-Symptomen wie Irritabilität (n=6), Muskelhypertonie (n=3), auffallende Muskelhypotonie (n=4) und deutlichen Atemregulationsstörungen (n=6) eine Behandlungsdauer von 11-14 Tagen bei unveränderter Dosierung von Aztreonam und Vancomycin gewählt. In keinem der Fälle konnte eine Meningitis durch Liquorpunktion (n=6) (Zellzahl, Liquorkultur) nachgewiesen werden. Auch in dieser Gruppe wurden alle Patienten in Bezug auf die Infektion sowohl klinisch wie auch laborchemisch betrachtet (siehe 3.5.), geheilt. Bei sechs dieser zehn Patienten war Aztreonam/Vancomycin mit Tobramycin kombiniert worden.

4.2.2.2. Therapiedauer bei Therapieversagern

In der Gruppe mit weniger als 7 Tagen Behandlung (n=6) wurde die Therapie mit Aztreonam und Vancomycin vorzeitig, das heißt vor klinischer Heilung beendet:

bei drei Patienten wegen unzureichender Wirkung und drei mal, weil die Keime nicht ins Wirkungsspektrum von Aztreonam fielen.

Bei allen drei Patienten mit unzureichender Wirkung war Aztreonam mit Tobramycin kombiniert.

Bei einem der drei Patienten, einem Frühgeborenen der 31. Schwangerschaftswoche, war die Antibiotika-Therapie innerhalb weniger Wochen mehrfach umgesetzt worden, jeweils ohne Keimnachweis, bei ständiger klinischer Verschlechterung, vor allem der Beatmungssituation. Auch die anderen antibiotischen Behandlungsstrategien brachten keinen Behandlungserfolg. Der kleine Patient verstarb nach ca. drei Wochen in Folge der schwierigen pulmonalen Situation.

Bei einer weiteren frühgeborenen Patientin der 28. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 660 g musste das Antibiotika-Regime Aztreonam, Vancomycin und Tobramycin nach klinisch-septischem Verfall und Verschlechterung der Beatmungssituation nach drei Tagen umgesetzt werden. Ein Keimnachweis mit Pseudomonaden im Trachealsekret gelang erst etwa vier Wochen nach der Primärbehandlung mit Aztreonam.

Auch hier war die weitere Behandlungssituation außerordentlich schwierig. Das Antibiotika-Regime musste in den ersten drei Lebensmonaten insgesamt 12 mal geändert werden.

Bei einer dritten frühgeborenen Patientin der 26. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 830 g wurde nach einer Behandlungszeit von fünf Tagen mit Aztreonam und Tobramycin in der Blutkultur und an der Silastikkatheterspitze *Candida parapsilosis* nachgewiesen. Eine intravenöse Behandlung mit Antimycotica wurde eingeleitet. Bei einer vor Behandlungsbeginn bakteriologisch nachgewiesenen *Pseudomonas*infektion wurde die Behandlung mit Aztreonam und Tobramycin für insgesamt 11 Tage fortgeführt. Nach Therapieende konnten jedoch erneut *Pseudomonas*spezies im Trachealsekret nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf, bei wechselnder Beatmungssituation war auch hier die Änderung der Antibiose mehrfach nötig.

In allen drei Fällen war also eine antibiotische Behandlung der Sepsis sehr schwierig und erforderte eine häufige Anpassung und Änderung der antibiotischen Regime. Im Vordergrund der Probleme standen die pulmonale Problematik und die Schwierigkeiten bei der Beatmung. Bei drei Patienten wurde nach Keimnachweis und Antibiogramm Aztreonam abgesetzt. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um eine Infektion mit *Staphylokokkus aureus* und eine Candidasepsis, die weiter mit intravenös verabreichten Antimycotica behandelt wurde.

4.2.3. Therapieerfolg

4.2.3.1. Klinische Symptome

4.2.3.1.1. Klinische Symptomatik bei Therapiebeginn mit Aztreonam/Vancomycin

Die folgende Tabelle (Tab. 22) zeigt die am häufigsten genannten Symptome und Befunde bei Beginn der Therapie mit der Antibiotika-Kombination Aztreonam/Vancomycin .

Allgemeinzustand	Verschlechterung des AZ (n=23), Hypotonie (n=2), septisches Aussehen (n=4), Fieber (n=4), Verfall (n=2), Trinkschwäche (n=1), Apathie (n=1), instabil (n=1)
Herz, Kreislauf	Ödeme(n=1), Tachykardie (n=1), NFR>3 sec (n=4),
Atmung	Atelektase (n=1), Röntgen-Infiltrat (n=4), RGs (n=6), O ₂ -Abfälle (n=3), CO ₂ -Anstieg (n=1), Apnoe (n=1), Dyspnoe (n=2), Einziehungen (n=1), Beatmung verschlechtert (n=4), Pulmo schlecht belüftet (n=3), Knistern(n=1),
Haut, Weichteile	Zyanose (n=2), Hautcolorit schmutzig-grau-gelb (n=10), Ikterus (n=3), Venenzeichnung (n=1), Blässe (n=3),
Magen-Darmtrakt	Abdomen gebläht/gespannt (n=5), Druckschmerz (n=1), Anorectale Blutung (n=1),
Blut	Leukozytose (n=9), Leukopenie (n=1), Linksverschiebung (n=18), Thrombozytopenie (n=1), CRP-Anstieg (n=9)
Spätsymptome	Hepatomegalie (n=9),

Tab. 22: Hauptsymptome und –befunde bei Behandlungsbeginn mit Aztreonam/Vancomycin

Die am häufigsten gefundenen Einzelsymptome und –befunde waren also Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n=23), schmutzig-grau-gelbes Hautcolorit (n=10), Hepatomegalie (n=9), Leukozytose (n=9), CRP-Anstieg (n=9) und Linksverschiebung im Blutbild (n=18) (siehe Abb.12).

In den meisten Fällen (n=26) jedoch gab die respiratorische Verschlechterung den Ausschlag zur Behandlung mit Aztreonam/Vancomycin. Es konnte bei den Patienten aus der Gruppe der early onset Sepsis jedoch keine Unterscheidung bezüglich Therapieversagen der Primärtherapie und Verschlechterung Aufgrund der allgemeinen Unreife oder Lungenunreife oder anderer Vorerkrankungen getroffen werden (siehe Abb. 8).

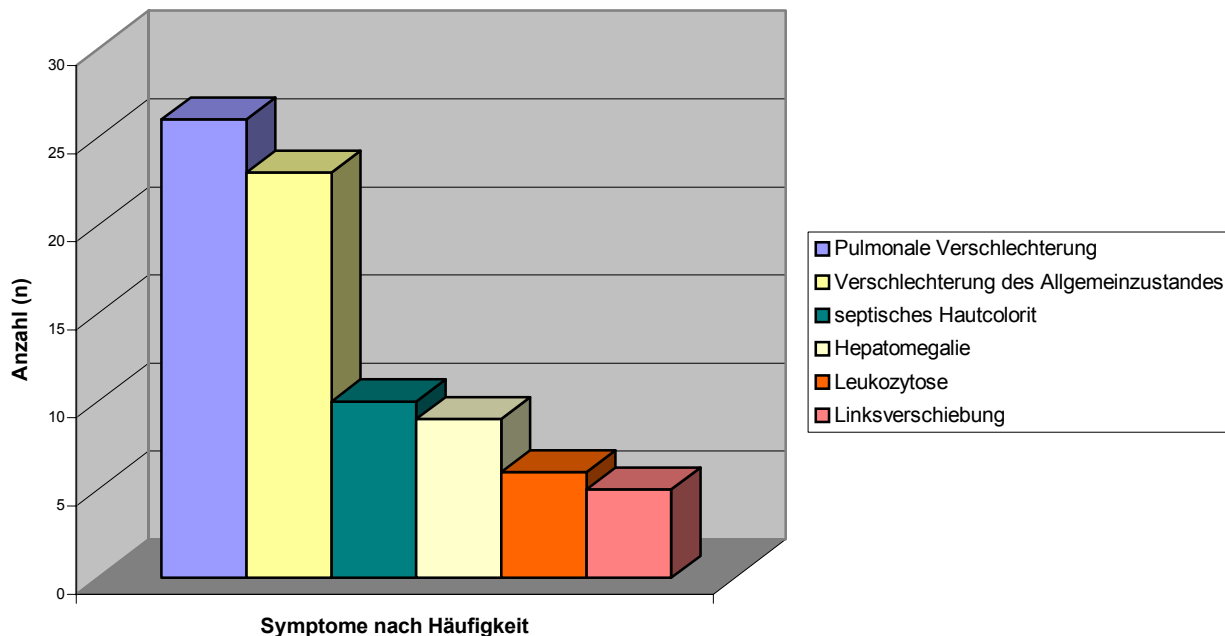


Abb.: 8 Hauptsymptome bei Therapiebeginn mit Aztreonam/Vancomycin

4.2.3.1.2. Symptome im klinischen Verlauf

Eine klinische Verbesserung des Allgemeinzustandes konnte durchschnittlich nach zwei Tagen verzeichnet werden.

Bei sechs Patienten konnte eine klinische Heilung nicht erreicht werden (siehe 4.2.2.2), bei allen anderen Patienten (n=24) wurde eine klinische Heilung nach durchschnittlich 6,7 Tagen erreicht (siehe Abb.9).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Heilungsverlauf und Beginn der Infektion (early-late onset) nach Wilcoxon Rangsummentest (Büning & Trenkler, 1994) besteht nicht. Dennoch ist auffallend, dass alle Therapieversager aus der Gruppe der early onset Infektionen stammten.

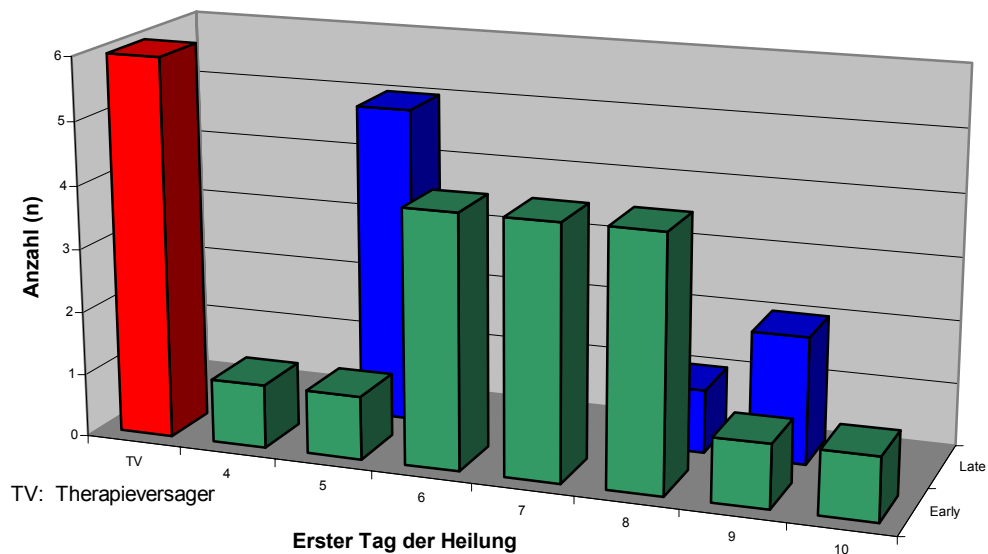


Abb.: 9 Zeitpunkt der klinischen Heilung nach Therapiebeginn, Unterscheidung early – late onset Sepsis

4.2.3.1.3. Temperaturverlauf

Die Körpertemperatur im Verlauf der Behandlung zeigte eine rückläufige Abweichung vom Normalbereich. Nach dem vierten Tag lagen keine erhöhten Temperaturen mehr vor (siehe Abb.10).

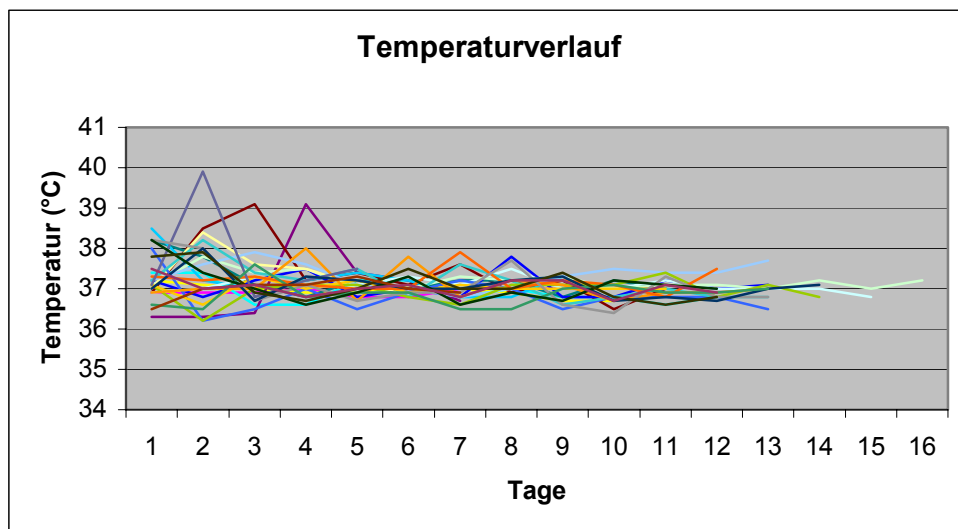


Abb.: 10 Temperatur im Therapieverlauf

4.2.3.1.4. Herzfrequenz und Blutdruck im Therapieverlauf

Die Messwerte für den Blutdruck lagen im Therapieverlauf stets im Normbereich (siehe 3.3.2.1.), insbesondere wurde keine Hypotonie registriert (siehe 2.2.4.).

Die bei einem Patienten bei Therapiebeginn bestehende Tachycardie über 180/min war nach dem zweiten Behandlungstag nicht mehr nachweisbar. Bei allen anderen Patienten waren keine auffälligen Herzfrequenzen dokumentiert.

4.2.3.2. Bakteriologie:

Während des Beobachtungszeitraumes wurden folgende Keime nachgewiesen (Tab.23):

nachgewiesene Keime (n=16)	vor Therapie	während Therapie	nach Therapie	gesamt
Gramnegative Keime				
Pseudomonas sp.	3		1	4
Enterobacter cloacae	1			1
Grampositive Keime				
Staphylokokkus aureus	1	1	1	3
Staphylokokkus epidermidis	2	1	1	4
Streptokokken	1	1		2
Candida	1	1		2

Tab. 23: Nachgewiesene Keime im Beobachtungszeitraum

Dabei stammen nur ein nachgewiesener Pseudomonas-Keim (Spitze des zentralen Katheters), eine Staphylokokkus aureus Infektion (Blutkultur) und ein Staphylokokkus epidermidis (Blutkultur) aus der Gruppe der late-onset Sepsis, alle anderen Keime kamen aus der Gruppe der Neugeborenen mit early onset Sepsis. Der Keimnachweis gelang neun mal aus dem Trachealsekret, fünf mal aus der Blutkultur und zwei mal aus Abstrichen vom zentralen Venenkatheter.

nachgewiesene Keime (n=16)	Blutkultur	Zentraler Katheter	Trachealsekret
Pseudomonas sp.	2	1	1
Enterobacter cloacae	1		
Staphylokokkus aureus	1		2
Staphylokokkus epidermidis	1		3
Streptokokken			2
Candida		1	1
gesamt	5	2	9

Tab. 24: Keimnachweis nach Isolierungsort

Bei den neun primär nachgewiesenen Erregern wurde nach bekannt werden des Erregers nach Antibiogramm und unter Berücksichtigung der Klinik die Therapie angepasst:

Einmal wurde Vancomycin abgesetzt, drei mal Aztreonam, bei der primären Candidasepsis wurde die Therapie auf Flucytosin (Ancotil®) und Amphotericin B umgesetzt.

Bei den Erregern im gramnegativen Bereich gab es bei den Pseudomonas spezies ein Wiederauftreten des Erregers (Relapse) nach primärer Heilung und Absetzen der Antibiose (siehe Tab.25). In einem Fall gab es eine Superinfektion mit Candida. Ein mal wurde Pseudomonas maltophilia auch während der Antibiose mit Aztreonam und Tobramycin in der Blutkultur und am zentralen Katheter nachgewiesen. In diesem Fall war auch die weitere antibiotische Behandlung schwierig (siehe Therapieversager 4.2.2.2.).

Bei Erregern im grampositiven Bereich konnten wir zwei mal ein Wiederauftreten der Erreger, einmal eine Neuinfektion mit Xanthomonas maltophilia nach erfolgreicher Therapie nachweisen. Bei zwei weiteren Patienten musste aufgrund der Persistenz des ursprünglichen Erregers (ein mal Staph.aureus, ein mal Staph. Epidermis) die Antibiose geändert werden (siehe Tab.25, Therapieversager).

Bei allen ausgetesteten Keimen im gramnegativen Bereich war Aztreonam bei der in vitro Testung sensibel, auch bei den klinischen Therapieversagern.

gefundene Keime	Geheilt	Relapse	Neuinfektion	Superinfektion	Therapieversager
Pseudomonas spezies	1	1		1 (Candida)	1
Enterobacter cloacae	1				
Staph. aureus	1	1	1 (Xanth. malt.)		1
Staph. epidermis	2	1			1
Streptokokken Gr.B	2				
Candida	2				

Tab. 25: Infektionsverlauf bei Erregernachweis

4.2.3.3. Laborveränderungen

Im Therapieverlauf waren bei Respondern (Ansprechen auf die Therapie n = 24) sowohl bei Leukozytose wie auch bei Leukopenie im Rahmen der Sepsis eine Normalisierung der Werte zu erkennen.

Bei den Kindern mit erneuten Infektionen (Rezidiv, Superinfektion und Neuinfektion) waren in 3 Fällen eine erneute Leukozytose mit Linksverschiebung und CRP-Wert Erhöhung, bei einem Kind eine zunehmende Leukopenie zu bemerken.

Da die Blutuntersuchungen nicht nach einem Abnahmeschema mit definierten Zeitpunkten nach Therapiebeginn stattfanden und auch die Therapiedauer unterschiedlich war, kann in den folgenden Grafiken nur ein tendenzieller Verlauf dargestellt werden: Normalisierung der erhöhten Entzündungswerte bei Ansprechen der Therapie – Abweichen von den Normwerten bei Therapieversagern im Verlauf.

4.2.3.3.1. Leukozyten im Therapieverlauf

Bei fünf Patienten waren die Leukozytenwerte vor Therapiebeginn über 20000 pro μl , bei drei Patienten zwischen 15000 und 20000, bei sechs Patienten zwischen 10000 und 15000 und bei einem Patienten unter 5000 pro μl . Alle anderen Patienten hatten Werte zwischen 5000 und 10000 pro μl .

Bei drei Patienten stiegen die Leukozytenwerte nach 2-3 Tagen weiter an. Einmal von 20500 auf 25000 nach drei Tagen, einmal von 13400 auf 20800 nach zwei Tagen und einmal von 10600 auf 22800 pro μl nach drei Tagen. In den beiden ersten Fällen sanken parallel dazu der Anteil der Stabkernigen Granulozyten von 17 % auf 6 bzw. 3 %. Im letzten Fall stiegen die Granulozyten von 6% auf 18% an.

Bei einem Patienten sanken die Leukozyten von anfänglich 26100 pro μl am zweiten Behandlungstag auf 4900 und am sechsten Tag auf 4400 pro μl . Bei diesem Patienten sanken die Stabkernigen von 18% nach zwei Tagen auf 6% und stiegen im weiteren Verlauf nach sechs Tagen wieder auf 42% an.

Die folgende Grafik soll veranschaulichen, dass bei Therapieende die Streubreite der Leukozytenzahl abnimmt. Bei Therapiebeginn lagen die Werte in der Gruppe der Responder ($n = 24$) zwischen minimal 4000 und maximal 28800 pro μl , bei Therapieende lag die Leukozytenzahl mit minimal 6000 und maximal 12600 Leukozyten pro μl im Normbereich. Zwei von drei Therapieversagern zeigen bei Therapieende eine Leukozytose (25200 und 18600 pro μl), einer eine Leukopenie (4400 pro μl)(siehe Abb.11).

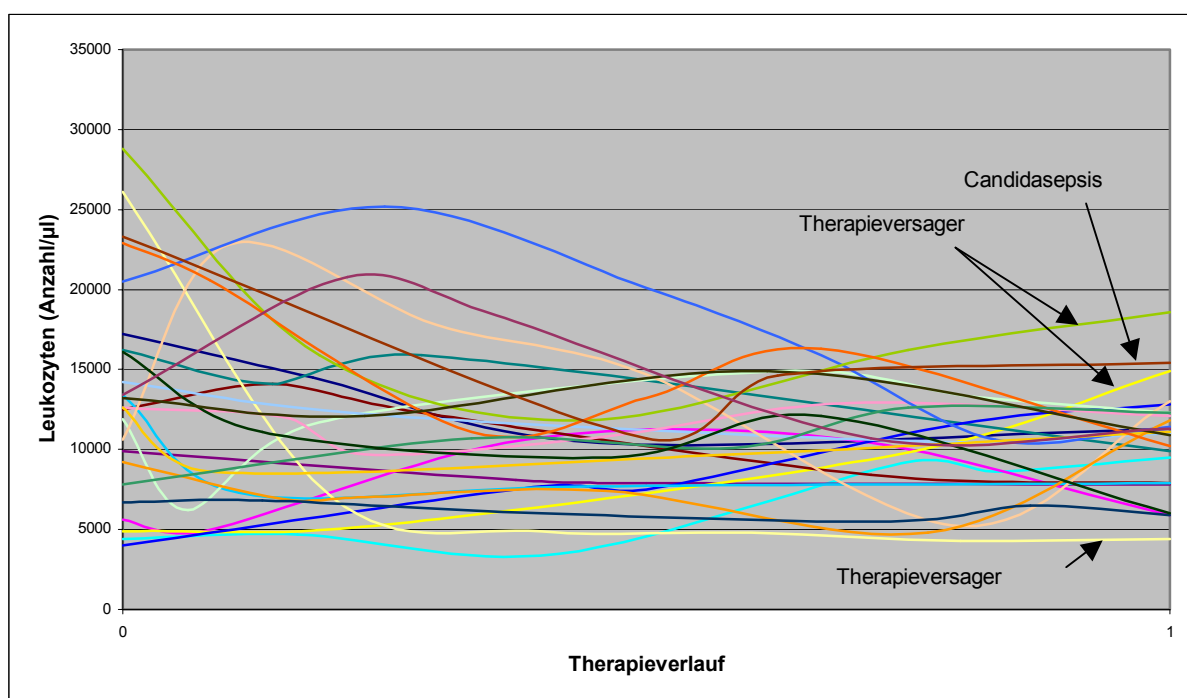


Abb.: 11 Veränderung der Leukozytenzahl (Anzahl pro μl) im Therapieverlauf (Abszisse: 0 = Therapiebeginn, 1 = Therapieende)

4.2.3.3.2. Stabkernige Granulozyten im Therapieverlauf

Parallel zu dieser Entwicklung sank der Anteil der stabkernigen Granulozyten im Differentialblutbild in den Normbereich.

Die steigende Leukozytenzahl bei den Therapieversagern ist verbunden mit einer zunehmenden Linksverschiebung im Differentialblutbild (Stabkernige: 18% bzw 42%)

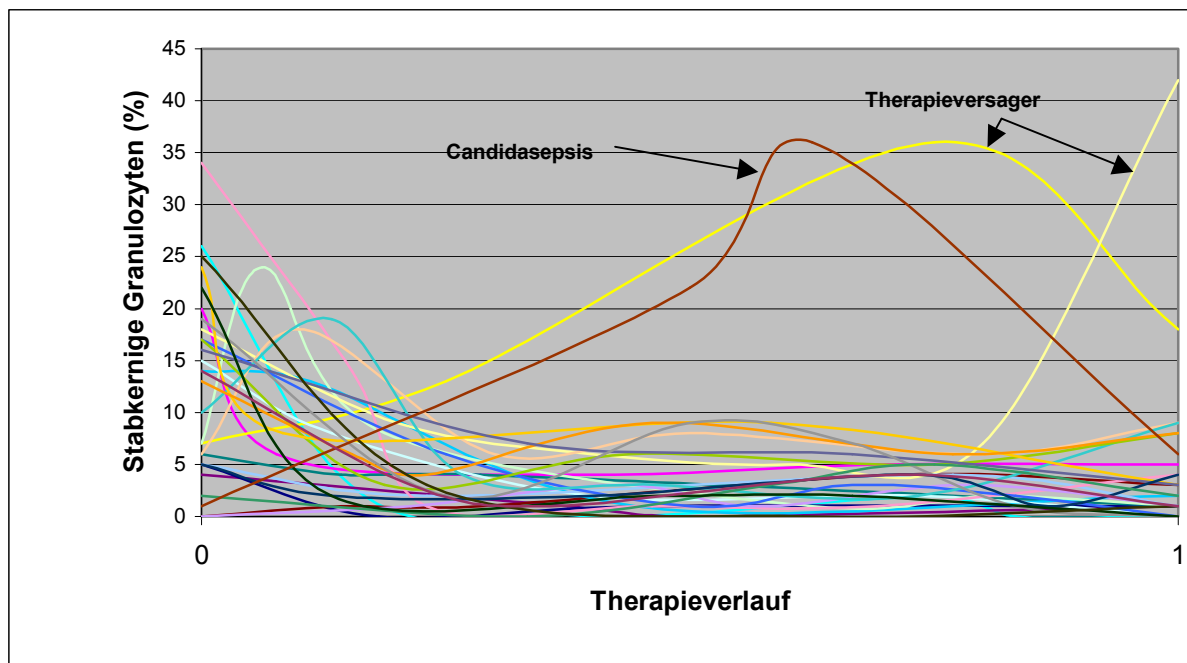


Abb.: 12 Veränderung der stabkernigen Granulozyten (in % der Gesamtgranulozyten) im Therapieverlauf (Abszisse: 0 = Therapiebeginn, 1 = Therapieende)

4.2.3.3.3. C-reaktives Protein im Therapieverlauf

Die CRP-Werte entwickelten sich ähnlich in ihrem Verlauf: zunächst bei Sepsisbeginn noch geringer Anstieg der CRP Werte aufgrund der möglichen Latenzzeit von 12 bis 24 Stunden nach Infektionsbeginn (Stopfkuchen et al., 1995a), im weiteren Verlauf bei den Respondern Absinken der Werte in den Normalbereich (siehe Abb.16).

Dabei war bei einem Patienten zunächst ein CRP-Wert von 9,1 mg/dl, nach sechs Tagen ein Wert von 0,91 gemessen worden. Im weiteren Verlauf kein erneuter Anstieg.

Bei sieben Patienten lagen die CRP-Werte bei Therapiebeginn zwischen 3 und 5 mg/dl, normalisierten sich jedoch nach 2-6 Tagen.

Bei allen anderen Patienten lagen die CRP-Werte vor Behandlungsbeginn unter 1,5 mg/dl. Davon entwickelte einer nach fünf Behandlungstagen ein CRP von 10,9 mg/dl welches im weiteren Verlauf auf 16,1 anstieg. Die Therapie mit Aztreonam und Vancomycin wurde bei diesem Patienten bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie dem Anstieg von stabkernigen Granulozyten auf 18 % und des CRP abgesetzt und auf eine andere Antibiotikatherapie umgesetzt.

Bei einem Patienten kam es zu einem CRP-Anstieg von 0,29 auf 6,38 mg/dl nach 3 Tagen und einem erneuten Abfall auf 0,32 mg/dl nach weiteren 3 Tagen Behandlung. Parallel dazu stiegen die Stabkernigen von 7 % auf 24 % und sanken dann wieder nach insgesamt sechs Tagen auf Werte von 8 %.

Bei einem der Patienten mit zunächst unauffälligem CRP stiegen die Werte nach sechs Tagen auf 6.59 mg/dl bei unauffälligen Stabkernigen und Leukozyten an.

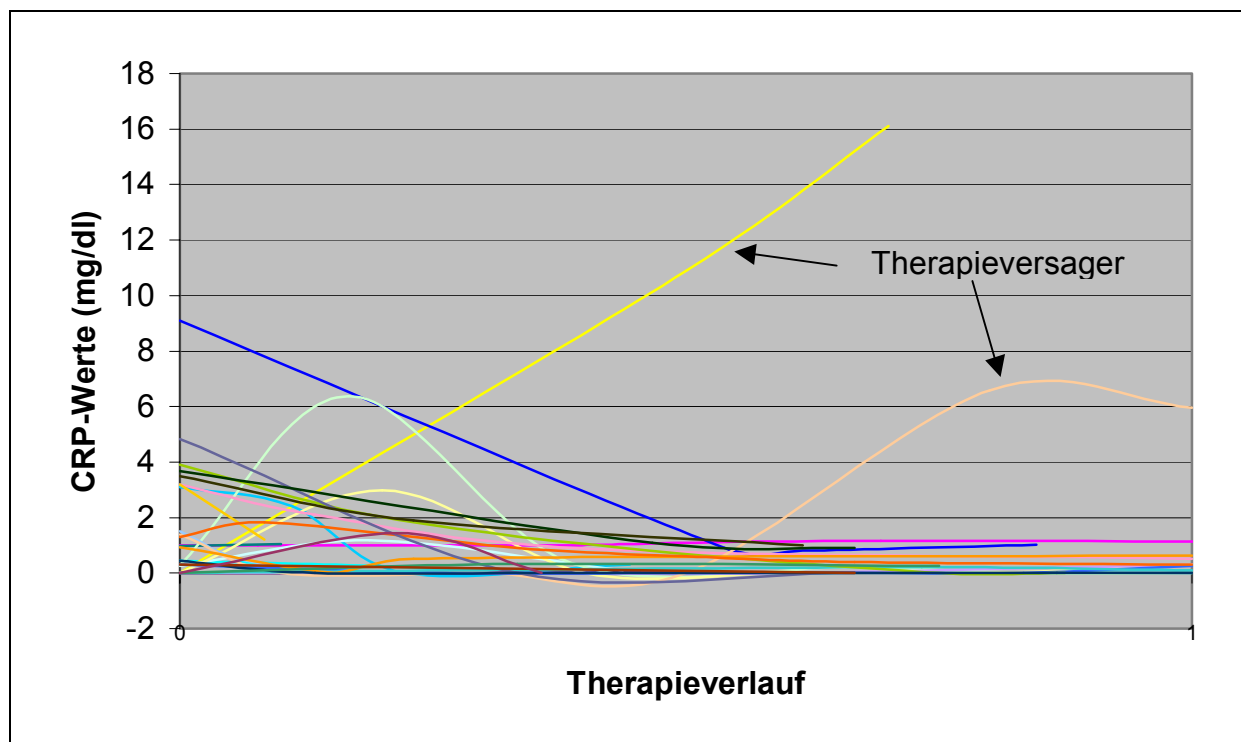


Abb.: 13 Veränderung der CRP-Werte (mg/dl) im Therapieverlauf (Abszisse: 0 = Therapiebeginn, 1 = Therapieende)

4.2.3.3.4. Sonstige Laborveränderungen/Nebenwirkungen im Therapieverlauf

Im Therapieverlauf wurde bei 13 Patienten, bei anfänglich unauffälligen Werten ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild über den Normwert von 7% der Gesamtgranulozyten gefunden, davon in acht Fällen ein leichter Anstieg bis max. 15%, bei vier weiteren Patienten ein Anstieg bis maximal 22% und bei einem Patienten ein Anstieg bis 35%. Bei drei Patienten war die Eosinophilie bis nach Therapieende nachweisbar, sank jedoch bei späteren Kontrollen innerhalb von etwa zwei Wochen wieder in den Normbereich (siehe Abb.14).

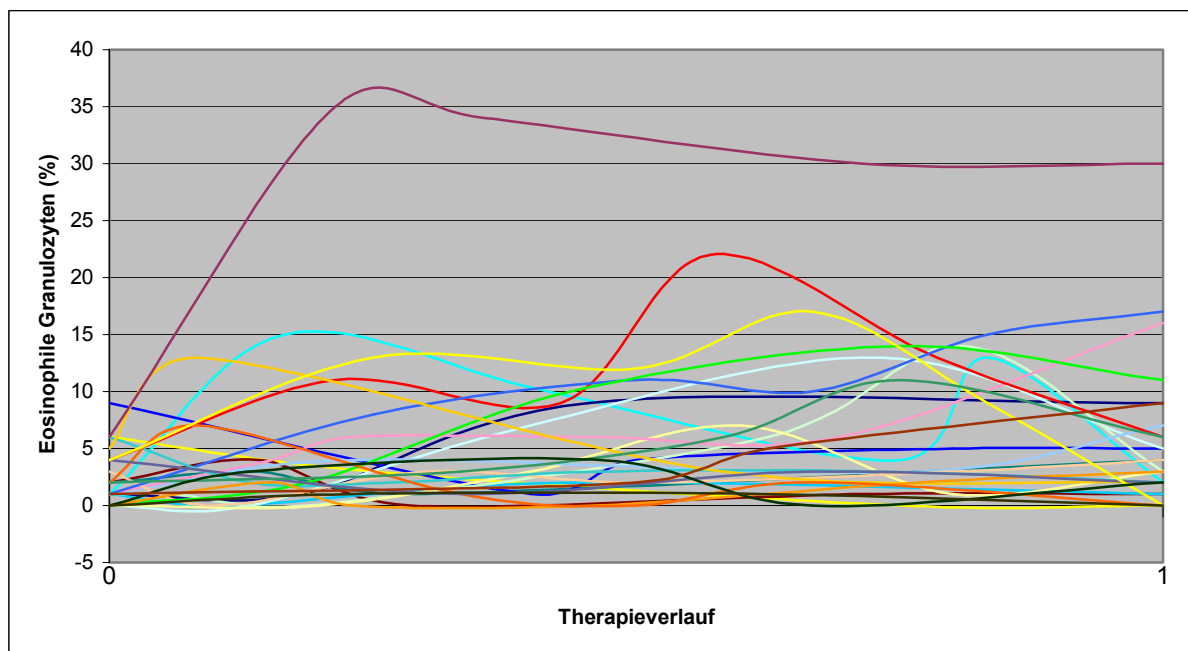


Abb.: 14 Veränderung der eosinophilen Granulozyten (in % der Gesamtgranulozyten) im Therapieverlauf (Abszisse: 0 = Therapiebeginn, 1 = Therapieende)

Bei den weiteren Laborwerten kam es während der Therapie zu keinen signifikanten Veränderungen.

Bei 5 Patienten wurden die Transaminasen und alkalische Phosphatase erstmals kurz nach Therapiebeginn bestimmt und waren im weiteren Verlauf immer unauffällig, bei zwei Patienten wurden die Leberwerte nur zu Beginn und nach Beendigung der Therapie bestimmt, auch hier lagen sie jeweils im Normbereich, bei einem Patienten wurden nach Therapieende keine Leberwerte bestimmt. Die vorausgehenden Werte lagen im Normbereich.

Die bei zwei Patienten zu Beginn leicht erhöhten Leberwerte waren schon vor Beginn der Therapie erhöht, im weiteren Verlauf kam es zu einer Normalisierung der Werte.

Dabei verringerte sich bei einem Patienten eine leicht erhöhte GPT von 56 U/l auf 27 U/l und bei einem Patienten der GOT-Wert vor Therapiebeginn von 73 U/l und GPT von 70 U/l auf 9 bzw 7 U/l. Bei allen anderen Patienten lagen die Werte stets im Normbereich.

Die Werte für die alkalische Phosphatase lag bei allen Patienten vor Therapiebeginn im Normbereich und änderten sich auch im Therapieverlauf nicht.

	Vor Therapie	Während Therapie	Nach Therapie
Erhöht Leberwerte	2	0	0
Normale Leberwerte	23	28	30
Keine Werte	5	2	0

Tab. 26: Veränderung der Leberwerte im Therapieverlauf (n= Anzahl der Patienten)

Veränderungen der Nierenretentionswerte in Abhängigkeit der Antibiose fielen nicht auf. Dabei waren bei 10 Patienten vor Therapiebeginn Kreatininwerte zwischen 1,3 und 2,0 mg/dl gemessen worden. Alle Patienten mit erhöhten Kreatininwerten stammen aus der Gruppe der early-onset Sepsis, der erste Wert stammte vom ersten Lebenstag. Lediglich bei drei Patienten lagen die Werte auch bei Therapieende noch über 1,2 mg/dl, bei einem Patienten der 40. Schwangerschaftswoche mit Candidasepsis mit einem Anstieg von 1,3 auf 2,0 mg/dl, ein Patient (38. Schwangerschaftswoche) verzeichnete einen Rückgang von 1,7 auf 1,3 mg/dl nach einer Woche, einer (36. Schwangerschaftswoche) von 1,4 auf 1,3 mg/dl nach 9 Tagen. Im weiteren Verlauf sanken bei allen Patienten die Kreatininwerte in den Normbereich. Bei allen anderen Patienten lagen im Therapieverlauf die Nierenretentionswerte im Normbereich. Auch leichte Schwankungen im Elektrolythaushalt sowie Schwankungen im Säure-Basenhaushalt waren unabhängig von der Therapie mit Aztreonam und Vancomycin. Sie waren bereits vor und auch nach Therapieende in gleichem Umfang nachweisbar.

4.2.4. Klinische Nebenwirkungen

Während der Therapie mit Aztreonam konnten keine lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Nebenwirkungen wie Rötung oder Schwellung am Infusionsort oder andere unerwünschte Reaktionen wie beispielsweise Durchfall oder Colitis festgestellt werden. Bei einem Patienten kam es nach der Infusion von Vancomycin zu einer leichten Rötung im Infusionsbereich, bei einer Patientin mit bekannter Zystenniere und Heminephrektomie wurde Vancomycin wegen möglicher Nephrotoxizität (allerdings ohne Kreatininanstieg) abgesetzt. Ebenso wurden keine Nebenwirkungen im Herz-Kreislaufsystem beobachtet (siehe 4.2.3.1.4.) Herzfrequenz und Blutdruck waren im Verlauf unauffällig.

5. Diskussion

Daten zur Therapie mit Aztreonam bei Früh- und Neugeborenen sind limitiert. Es gibt aufgrund niedriger Gesamtzahlen der behandelten Früh- und Neugeborenen wenige Studien mit großem Kollektiv. Es werden in Bayern ca. 12000-14000 Neugeborene (2002 waren es lt Bayerischer Neonatalerhebung 12718) (BAQ & Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, 2002) jährlich zur Behandlung in Kinderkliniken aufgenommen, wovon wiederum ca. 40-45% (2002 waren es 43,6%) (BAQ & Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, 2002), mit einer relativen Betonung der Frühgeborenen wegen einer Infektion behandelt werden (Riegel et al., 1992). Bei weniger als 1% der reifen Neugeborenen aber bei bis zu 20% der Risikoneugeborenen ist mit einer Neugeborenensepsis zu rechnen (Sepsisinzidenz in Bayern ca. 3-4/1000 Lebendgeborene, Isaac gibt eine Inzidenz von 2-4/1000 Lebendgeborene in Amerika an, jedoch mit deutlichen regionalen Unterschieden) (Handrick et al., 1991; Isaacs & Moxon, 1999; Riegel et al., 1992).

Die größten Studien zu Aztreonam wurden bei Erwachsenen durchgeführt. Bendush (Bendush et al., 1986) beschreibt die Sicherheit und Nebenwirkungsrate von Aztreonam bei 4570 erwachsenen Patienten.

Stutman (Stutman, 1991) beschreibt in einer Übersichtsstudie aus Nordamerika die Erfahrungen bei 538 Kindern.

Die meisten Studien bei Früh- und Neugeborenen berichten über fünf bis 30 behandelte Früh- und Neugeborene (Constantopoulos et al., 1989; Cuzzolin et al., 1991; Likitnukul et al., 1987).

Bei einer Gesamtzahl von 30 Früh- und Neugeborenen mit einem Anteil von 63% Frühgeborenen unter der 37. Schwangerschaftswoche (n=19) und einem Anteil von 17% extrem Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche (n=5) sollte diese Arbeit die Datenlage weiter ergänzen. Ziel war es, den Stellenwert einer Therapie mit Aztreonam bezüglich Wirkung und Nebenwirkung retrospektiv zu erfassen.

Limitierend für die Aussagekraft der vorliegenden Daten war jedoch eine fehlende Stringenz der Behandlung. Sowohl die Auswahl der behandelten Patienten wie auch der Dauer der Therapie, die Laboruntersuchungen und Auswahl der Begleittherapie erscheint retrospektiv nicht systematisch definiert. Die Begleittherapie wie auch Zeitpunkt und Wahl der Antibiotika waren den behandelnden Ärzten anheimgestellt und unterlagen keiner Systematik.

Retrospektiv kann somit lediglich ein Eindruck der Verträglichkeit, jedoch kein Effektivitätsnachweis der Therapie mit Aztreonam und Vancomycin geführt werden. Auch diagnostische Entscheidungen wurden im Einzelfall von den behandelnden Ärzten getroffen und sollten bei einer Sepsisstudie klarer vordefiniert werden.

Im Gegensatz zu den anderen Studien wurden nicht pharmakologische Daten wie bei Likitnukul (Likitnukul et al., 1987) oder Mattie (Mattie, 1994) bei Neugeborenen erfasst oder einzelne Krankheitsbilder mit klar definiertem Keimspektrum wie bei Jeong (Jeong et al., 2001) bei sechs Neugeborenen mit *Klebsiella oxytoca* Infektionen isoliert betrachtet, sondern retrospektiv ein Patientenkollektiv von 30 Neugeborenen mit Sepsis oder Verdacht auf Sepsis nach klinischen und laborchemischen Gesichtspunkten beschrieben und bewertet. Dabei wurden auch nicht wie bei Sklavunu (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1987) nur Patienten mit Keimnachweis im Verlauf beurteilt, sondern auch Patienten mit klinischer Sepsis, also ohne Keimnachweis im klinischen Verlauf betrachtet. Hierdurch sollte ein dem klinischen Alltag entsprechender Querschnitt erhoben werden.

Bei den untersuchten Patienten war, wie auch von anderen Autoren wie Likitnukul (Likitnukul et al., 1987) beschrieben, die Wirksamkeit von Aztreonam unabhängig von Gestationsalter oder Geschlecht.

Es wurden 18 weibliche und 12 männliche früh- und neugeborene Patienten, die mit Aztreonam behandelt worden waren, retrospektiv untersucht. Bei late-onset Sepsis wäre bei

der zufälligen Auswahl der Patienten nach Isaac eher ein Übergewicht der männlichen Patienten zu erwarten gewesen (Isaacs & Moxon, 1999). Dies ist möglicherweise durch den großen Anteil der primär aus der Gruppe der early-onset Sepsis stammenden Patienten (n=23) zu erklären.

Am häufigsten gaben klinische Symptome wie respiratorische Verschlechterung (n=26) und Verschlechterung des Allgemeinzustandes den Ausschlag zur Behandlung mit Aztreonam und Vancomycin. Veränderungen der Laborparameter wie Leukozytose (n=9), CRP-Anstieg (n=9) und Linksverschiebung im Differenzialblutbild (n=18) waren dabei seltener ausschlaggebend. Weitere diagnostische Marker wie Interleukin 6 und 8 oder I/T-Ratio wurden nicht bestimmt. Dies wäre bei der oft unklaren Situation sicher hilfreich gewesen und hätte hilfreich zur Diagnostik und Beurteilung des Therapieverlaufes bei Verdacht auf Sepsis und eventuell zur Vermeidung unnötiger Antibiotikatherapieen beitragen können (Franz & al., 1999).

Der bakteriologische Keimnachweis gelang vor Behandlung in neun Fällen (Blutkultur drei mal pos., Katheterspitze ein mal pos., Trachealsekret fünf mal pos.). Die Relevanz der Trachealsekretkulturen ist dabei sicherlich nicht zu hoch einzuschätzen, da es sich hier sicher oft um eine Kolonisation handelt (Evans et al., 1988; Isaacs & Moxon, 1999). Hier sollte die Indikation zur Antibiose auch im weiteren Verlauf besonders kritisch hinterfragt werden. Auch der geringe Anteil an Lumbalpunktionen (in keinem Fall mit Keimnachweis) ist retrospektiv nicht immer nachvollziehbar. Bei den ausgewerteten Patientenunterlagen fanden sich nur sechs Lumbalpunktionen (zwei vor und vier während Therapie) obwohl bei zehn Patienten ZNS-Symptome wie Irritabilität (n=6), Muskelhypertonie (n=3), auffallende Muskelhypotonie (n=4) und deutlichen Atemregulationsstörungen (n=6) aufgefallen waren. Dies ist retrospektiv nicht nachvollziehbar.

Die mittlere Dauer der Antibiotika-Therapie von 8,8 Tagen entsprach der Behandlungsdauer bei anderen Studiengruppen (Adam, 1985) und lag im Bereich der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (Roos & Vorstand der DNPI, 1997) und weiteren Veröffentlichungen und Empfehlungen (Scholz et al., 2000; Yurdakok, 1998).

Die Therapiedauer bis zur Heilung entsprach der bei anderen Autoren (Stutman, 1991) von durchschnittlich 6,7 Tagen (siehe 4.2.3.1.2.). Es wäre, bei der noch reifenden Immunabwehr bei Frühgeborenen (Handrick et al., 1991) ein längerer Heilungsverlauf bei Kindern mit niedrigem Gestationsalter zu erwarten gewesen.

Bei dem relativ hohen Anteil an Frühgeborenen von ca. 63% (siehe oben) bei den von uns Behandelten, konnten wir keinen Zusammenhang von Heilungsverlauf und Gestationsalter finden.

Aufgrund des erwarteten Keimspektrums und der Resistenzlage wurde Aztreonam mit Vancomycin kombiniert. Im Gegensatz dazu kombinierte Sklavunu-Tsurutsoglu (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991) bei einer griechischen Studie Aztreonam mit Penicillin. Er verweist ausdrücklich in seiner Arbeit auf ein unterschiedliches Keimspektrum bei Neonatal-Infektionen in Griechenland im Gegensatz zum Keimspektrum in anderen Ländern. Das isolierte Keimspektrum bei Sklavunu-Tsurutsoglus Arbeit beschränkt sich auf gramnegative Keime (*Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), während in der vorliegenden Arbeit 35 % der isolierten Keime gramnegative Bakterien, 53 % grampositive Bakterien und in 12 % *Candida albicans* nachgewiesen wurden (siehe 4.2.3.2.).

Jeong (Jeong et al., 2001) fand bei sechs Neugeborenen-Infektionen mit *Klebsiella oxytoca* bei in vitro Untersuchungen eine Resistenz gegenüber Aztreonam.

Die lokal unterschiedlichen Keimspektren und Resistenzen zeigen, dass ein Vergleich der Studien nur begrenzt möglich ist.

Alle Therapieversager der vorliegenden Arbeit kamen aus der Gruppe der early onset Sepsis, was einen schwereren Krankheitsverlauf bei frühem Infektionsbeginn vermuten lässt. Dies stimmt mit der bei anderen Autoren beschriebenen Unreife des Immunsystems bei Frühgeborenen und "Vertiefung des natürlichen Immundefizits im Neugeborenen-Alter durch Risiko- und Stresssituationen" (Belohradsky, 1981; Handrick et al., 1991) überein. In weiteren Studien, die sich auf die Behandlung mit Aztreonam bei Früh- und Neugeborenen beziehen, wird jedoch keine Unterscheidung bezüglich des Infektionsbeginns nach Geburt getroffen (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991; Stutman, 1991). Sklavunu-Tsurutsoglu (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991) unterschied nicht in early onset Sepsis und late onset Sepsis bei den behandelten Neugeborenen. Der sehr niedrige Prozentsatz an Therapieversagern bei Sklavunu wäre also möglicherweise auch durch die Patientenauswahl (early- late onset Sepsis) zu begründen.

Von 30 untersuchten Früh- und Neugeborenen war in 24 Fällen eine Heilung zu verzeichnen, 18 davon unter einer Antibiotikakombination von Aztreonam/Vancomycin, sechs weitere mit einer zusätzlichen Kombination mit Tobramycin.

In der Gruppe der Therapieversager (n=6) waren bei drei Patienten die gefundenen Keime nicht im Wirkspektrum von Aztreonam.

Bei den Infektionen mit nachgewiesenen Pseudomonas Spezies (n=4) gab es nur einen primären Therapieversager und in drei Fällen eine Heilung. Außerdem wurde in zwei weiteren Fällen ein bakteriologischer Relapse bzw. Superinfektion mit Pseudomonas Spezies nachgewiesen. Bei allen Therapieversagern war eine Kombination mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum verwendet worden, also auch ein Therapieresistenz bei der sonst üblichen Kombination mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum festzustellen. Hier war die Behandlung auch im weiteren Verlauf äußerst schwierig und eine Heilung erst nach mehrmaligem Wechsel der Antibiose zu verzeichnen. Ähnliche Probleme mit multiresistenten Pseudomonas aeruginosa Keimen beschreibt auch Stutman in seiner Übersichtsstudie, allerdings bei älteren Kindern.

Im wesentlichen entsprechen unsere Ergebnisse den Ergebnissen von Sklavunu-Tsurutsoglu (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991) und anderen Autoren (Constantopoulos et al., 1989), bei denen ebenfalls in nur wenigen Einzelfällen ein Therapieversagen zu verzeichnen war. Parallel zur klinischen Besserung und Heilung waren im Therapieverlauf auch ein Rückgang der Temperaturabweichungen und rückläufige Entzündungszeichen im Blut (Leukozyten, Linksverschiebung, C-reaktives Protein) zu beobachten. Bei den Patienten mit Re- oder Neuinfektion waren in vier von sechs Fällen wieder ansteigende Entzündungszeichen im Blut zu bemerken. Diese können gut als Indikator für ein Therapieversagen oder erneute Infektion verwendet werden. Als frühestes Hinweiszeichen mit hoher Treffsicherheit nennt Isenberg (Isenberg, 1985) neben typischen Blutbildveränderungen einen erhöhten Wert des C-reaktiven Proteins, allerdings mit einer Latenzzeit von 12 Stunden nach Infektionsbeginn.

Neuere proinflammatorisch Zytokine wie Interleukin 6 und 8 reagieren schneller wie CRP, jedoch werden immer wieder falsch negative Ergebnisse bei Neugeborenen sepsis gefunden (Gonzalez, 2003; Isaacs & Moxon, 1999). Eine Kombination verschiedener zur Verfügung stehenden Laborparameter ist daher sinnvoll. Franz et al. sehen Interleukin 8 (IL-8) als hilfreich bei der Diagnostik der early-onset Sepsis (Franz & al., 1999). Laborada sieht deutliche Vorteile bei der Kombination von Interleukin 6 und CRP (Laborada et al., 2003). IL-8 wird von Gonzalez bei late-onset Sepsis als hilfreicher Wert angesehen (Gonzalez, 2003). Harbarth et al. konnten durch Hinzuziehung von Procalcitonin die Sensitivität und Spezifität der Sepsisdiagnostik weiter erhöhen (Harbarth & al., 2001).

Bei einem Patienten kam es nach zwei Behandlungstagen zu einer akuten Leuko- und Thrombopenie mit einem Absinken der Leukozyten unter 4900 pro μ l. Die Therapie mit Aztreonam/Vancomycin wurde beendet. Im weiteren Therapieverlauf normalisierten sich die Werte wieder. Ein sicherer kausaler Zusammenhang zur Antibiotikatherapie konnte jedoch

nicht hergestellt werden, da es auch im Verlauf einer Sepsis zu einer sekundären Leuko- und Thrombopenie kommen kann (Handrick et al., 1991; Isenberg, 1985; Roos et al., 2001c). Likitnukul (Likitnukul et al., 1987) fand bei 25 Früh- und Neugeborenen nach der Behandlung mit Aztreonam keinerlei klinische oder laborchemische unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen. Nach der Behandlung von 25 Früh- und Neugeborenen beschreibt Constantopoulos (Constantopoulos et al., 1989) bei fünf Patienten einen leichten, transitorischen Anstieg der Transaminasen und bei sieben Patienten eine Eosinophilie. Stutman fand nur geringe, unspezifische und reversible Veränderungen von Laborwerten: Eosinophilie 13,3%, leichter Anstieg der Transaminasen 5,6%, Kreatininanstieg 7,1% (bei lediglich 0,5% Anstieg über 1,0mg/dl). Diese Ergebnisse wurden auch in anderen Studien bestätigt (Meguro et al., 1985; Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991; Stutman et al., 1986). Eine Erhöhung der Transaminasen wie bei Sklavunu-Tsurutsoglu (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1988) oder Stutman konnte bei unseren Patienten nicht gefunden werden.

In unserem Krankengut kam es unter der Behandlung mit Aztreonam/Vancomycin in 13 Fällen zu einer Eosinophilie bis maximal 35% der Gesamtgranulozyten, in sechs Fällen über den Behandlungszeitraum hinausreichend. Im weiteren Verlauf sanken die Werte jedoch wieder in den Normbereich. Dies könnte auf eine allergische Potenz der Aztreonam/Vancomycin-Kombination hindeuten, auch wenn keinerlei allergische Reaktionen im Behandlungszeitraum zu beobachten waren.

Erhöhte Kreatininwerte zwischen 1- 2 mg/dl sind in den ersten Lebenstagen nach Guignard, wahrscheinlich durch renale Reabsorption, normal (Guignard & Drukker, 1999; Matos et al., 1999; Miall et al., 1999). Bei Frühgeborenen ist dies ausgeprägter und auch das langsame Absinken die ersten Lebenswochen verzögert. Bei einem Patienten war eine transitorische Erhöhung des Kreatinins von 1,3 bei Therapiebeginn auf 2,0 mg/dl in den ersten beiden Lebenstagen nachweisbar. Im weiteren Verlauf sank der Wert jedoch wieder in den Normbereich ab. Weitere Zeichen einer Nierenfunktionsstörung waren auch bei diesem Patienten nicht zu finden. Ein Anstieg der Transaminasen oder der alkalischen Phosphatase war nicht zu verzeichnen. Keiner hatte Zeichen eines Multiorganversagens im Rahmen einer schweren Sepsis.

Aufgrund des ähnlichen pharmakokinetischen Profils von Aztreonam verglichen mit anderen β -Lactam-Antibiotika ist eine niedrige Medikamenten-Toxizität zu erwarten (Chartrand, 1989).

In großen Studien, zum Beispiel bei Bendush (Bendush et al., 1986) über die Sicherheit und Nebenwirkungsraten von Aztreonam bei 4570 erwachsenen Patienten waren lediglich 1,8% Hautreaktionen, gastrointestinale Reaktionen 2,2%, Thrombophlebitis 1,9% und leichte Störungen des Zentralnervensystems wie Kopfschmerzen und Schwindel 0,5% beschrieben. Stutman (Stutman, 1991) beschreibt in einer Übersichtsstudie aus Nordamerika bei 538 Kindern ähnliche Ergebnisse: Hautausschlag 1,6%, Durchfall 2,2%, Venenreizung 1,8%, lokale Rötung und Verhärtung 4%. Auch andere Autoren kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (Henry & Bendush, 1985; Stutman, 1991; Trujillo et al., 1989).

Bei Behandlung der Neugeborenen-Sepsis mit Aztreonam scheint die Nebenwirkungsrate und die Veränderung von Laborwerten sogar noch geringer auszufallen (Sklavunu-Tsurutsoglu et al., 1991).

Bei den untersuchten Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes lediglich in einem Fall nach Vancomycin-Infusion eine lokale Rötung am Infusionsort beobachtet. Die oben beschriebenen Veränderungen wie Hautausschlag, Durchfall, Venenreizung, lokale Rötung und Verhärtung konnten bei unseren Patienten nach i.v.-Gabe von Aztreonam nicht gefunden werden.

Ansonsten kam es zu keinerlei unerwünschten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Therapie mit Aztreonam/Vancomycin.

Die Therapie richtet sich sowohl nach Alter, Diagnose, Begleiterkrankung und klinischer Situation des Patienten. Neben der antibiotischen Therapie ist eine frühe und genaue Diagnostik (Erregernachweis, Klinik, Labor) von großer Wichtigkeit. In vielen neueren Arbeiten wird die Aussagekraft sowohl in diagnostischer wie auch therapeutischer Hinsicht überprüft. Die diagnostische Aussagekraft z.B. von Interleukinen (IL-2, IL-6, IL-8) im Gegensatz zur alleinigen Bestimmung von CRP und I/T wird diskutiert.

Neue Therapieansätze sollen die systemischen Reaktionen über Entzündungsmediatoren, Cytokinreaktionen, Complementbildung und Gerinnungskaskade bei Sepsis und SIRS (systemic inflammatory response syndrome) beeinflussen.

Der diagnostische Wert von IL 8 zusammen mit CRP wird von Franz und Pohlandt (Franz & al., 2001) als hilfreich zur Diagnostik und Beurteilung des Therapieverlaufes (Vermeidung unnötiger Antibiotikatherapien bei V.a. Infektion (Franz & al., 1999)) gesehen. Reyes (Santana Reyes & al., 2003) sieht diagnostische Vorteile bei der Kombination von CRP, IL- 2 und IL-8.

Cytokine wie TNF-alpha, IL-1, die den Rest der Gerinnungskaskade induzieren bieten neue therapeutische und diagnostische Ansätze (Horn, 1998).

Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen scheint ebenso Vorteile bei der Behandlung von Sepsis und SIRS bei Neugeborenen zu bringen (Alejandria et al., 2002; Jenson & Pollock, 1998; Ohlsson & Lacy, 2004).

Zum Einsatz von Xigris (aktiviertes Protein C) (Dhainaut, 2003) im Bereich der Neonatologie liegen noch wenig Erfahrungswerte vor. Hier müssen weitere Studien zeigen ob die positiven Erfahrungen bei Erwachsenen auch bei Kindern Vorteile in der Sepsisbehandlung bringen.

Daneben sind adjuvante Therapien und supportive Therapiemaßnahmen von größter Wichtigkeit: Beatmung, Kreislauftherapie (frühzeitige und aggressive Optimierung der Kardiozirkulatorischen Funktion (Rivers et al., 2001), Volumenersatz, Katecholamintherapie. Neben einer gezielten und nebenwirkungsarmen Antibiose haben vor allem sie die Sepsistherapie verbessert.

Anhand der Daten kann lediglich ein Eindruck der Verträglichkeit von Aztreonam gewonnen werden. Aztreonam war gut verträglich und zeigte keine gravierenden Nebenwirkungen. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen, wäre die Anwendung eines Scores wie den PRISM-Score (Pollack et al., 1997) zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung sinnvoll. Dies war bei den vorliegenden Daten nicht möglich. Zum Effektivitätsnachweis der Therapie mit Aztreonam und sicheren Beurteilbarkeit des Einsatzes bei late-onset Sepsis im Früh- und Neugeborenenalter sind weitere prospektive, randomisierte, systematische Studien nötig (Sackett, 1997).

6. Zusammenfassung

Es wurden 30 Früh- und Neugeborene mit Sepsis oder klinischer Sepsis antibiotisch mit Aztreonam und Vancomycin behandelt. Das Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn lag zwischen dem ersten und 21sten Lebenstag, das Gestationsalter lag zwischen der 24. und 41. Schwangerschaftswoche.

Bei drei Patienten (10%) musste die Therapie mit Aztreonam wegen ungenügender Wirksamkeit umgesetzt werden. Bei allen drei Patienten war auch die weitere Behandlung äußerst schwierig und im Verlauf mussten mehrere unterschiedliche Antibiotika-Kombinationen eingesetzt werden. Bei drei weiteren Patienten (10%) fielen die Keime nicht in den Wirkungsbereich von Aztreonam, so dass die Therapie mit Aztreonam beendet wurde. Ein Umsetzen oder Absetzen der Antibiose mit Aztreonam war in keinem Fall wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen nötig.

Bei allen anderen 24 Patienten (80%) hatten sich nach durchschnittlich 6,7 Tagen die Entzündungsparameter und klinischen Symptome normalisiert. Der rasche Rückgang der klinischen und laborchemischen Krankheitszeichen ohne wesentliche erkennbare Nebenwirkungen zeigte die gute und sichere Wirkung von Aztreonam auch im Früh- und Neugeborenenalter. Die Einsparung nebenwirkungsreicher Aminoglycosid-Antibiotika erscheint in vielen Fällen sinnvoll und möglich. Die Verträglichkeit war gut. Es kam während der Behandlung mit Aztreonam bis auf eine geringgradige Eosinophilie in 13 Fällen, die in jedem Fall nach Behandlung rückläufig war, zu keinerlei unerwünschten Effekten. Eine mögliche allergische Potenz muss bei der Behandlung von Früh- und Neugeborenen in Erwägung gezogen werden. Auch bei Behandlung mit Vancomycin ist eine Eosinophilie beschrieben, so dass Aztreonam nicht als alleinige mögliche Ursache diskutiert werden muss. Weitere Untersuchungen der von uns zum Zeitpunkt favorisierten Behandlung mit Teicoplanin statt Vancomycin zur Behandlung von Infektionen mit grampositiven Keimen könnten hier weitere Aufschlüsse geben.

Der Behandlungserfolg von Aztreonam bei Kindern ist vergleichbar mit den standardmäßig eingesetzten Antibiotika (Kline, 1989). Im gramnegativen Bereich besitzt es neben der Wirksamkeit gegen E.coli, Klebsiellen, Proteus Spezies, Enterobacter u.a. auch eine sehr gute Wirksamkeit gegen Pseudomonas-Spezies. Wegen der hohen Pathogenität und erfahrungsgemäß schwierigen Behandlung bei Pseudomonas-Infektionen sollte eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglycosid-Antibiotikum erfolgen. Die potenzierende Wirkung von Aztreonam und Aminoglycosid-Antibiotika (Simon & Stille, 1993) erhöht die Sicherheit und Effektivität der Behandlung.

Aufgrund der Resistenz im grampositiven Bereich ist die Kombination mit anderen Antibiotika nötig.

Unsere Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit Erfahrungen anderer Autoren. Aztreonam scheint hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ein sicheres Mittel beim Einsatz gegen gramnegative bakterielle Infektionen in der Neugeborenenperiode zu sein.

Eine Präzisierung der Ergebnisse durch prospektive, randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen wäre wünschenswert.

Die Behandlung von Früh- und Neugeborenen bei Zunahme der extrem Frühgeborenen wird sicher auch in Zukunft keine starren Therapieschemata anbieten können. Eine kritische Auseinandersetzung mit neuen Antibiotika-Behandlungskonzepten und Anpassungen an wechselnde Keimspektren wird weiter nötig sein.

7. Literaturverzeichnis

- Adam, D.** (1985), 'Preliminary Experience with Aztreonam in Pediatric Infections', *Chemioterapia*, 4, 96-98.
- Alejandria, M., Lansang, M.D., LF. und Mantaring, J.** (2002), 'Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock', *Cochrane Database Syst Rev.*, 1.
- Arai, S., Sono, R., Shibata, T., Sakurai, M., Ihara, T., Kamiya, H., Inamochi, H., Nomura, T., Taki, N., Suzuki, M. et al.** (1990), '[Pharmacokinetics and clinical studies on aztreonam in neonates]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 479-86.
- Avery, M.E.** (2000), 'Surfactant Deficiency in Hyaline Membrane Disease. The Story of Discovery', *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 161, Number 4, April 2000, 1074-1075, 161, 4, 1074-1075.
- Bachmann, K.D., Ewerbeck, H., Kleihauer, E., Rossi, E. und Stalder, G.** (1989), *Pädiatrie in Praxis und Klinik* (2th Edition), Stuttgart, Fischer, Thieme.
- BAQ und Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung** (2002), 'Bayerische Neonatalerhebung, deskriptive Neonatalstatistik 2002'.
- Barry, A.L., Thornsberry, C., Jones, R.N. und Gavan, T.L.** (1985), 'Aztreonam: antibacterial activity, beta-lactamase stability, and interpretive standards and quality control guidelines for disk- diffusion susceptibility tests', *Rev Infect Dis*, 7 Suppl 4, S594-604.
- Behrman, R.E., Kliegman, R.M. und Arvin, A.M.** (1996), *Nelson textbook of pediatrics* (15th Edition), Philadelphia, Saunders.
- Bell, K.** (2003), 'Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS', *Anaesth Intensive Care*, 31, 6, 629-36.
- Belohradsky, B.H.** (1981), *Immunität und Infektionen des Neugeborenen*, München, Wien, Baltimore, Urban und Schwarzenberg.
- Bendush, C.L., Henry, S.A., Newman, T.J. und Swabb, E.A.** (1986), 'Aztreonam: worldwide clinical experience with the first monobactam', *N J Med*, Spec No, 30-6.
- Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M. und Sibbald, W.J.** (1992), 'Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine', *Chest*, 101, 6, 1644-55.
- Bremner, D.A.** (1984), 'Azthreonam activity against gram-negative bacilli', *Chemotherapy*, 30, 1, 44-8.
- Büning, H. und Trenkler, G.** (1994), *Nichtparametrische statistische Methoden*, Berlin, de Gruyter.
- Byington, C.** (2003), 'Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens', *Pediatrics*, 111, 964-8.
- Chartrand, S.A.** (1989), 'Safety and toxicity profile of aztreonam', *Pediatr Infect Dis J*, 8, 9 Suppl, S120-3; discussion S128-32.
- Constantopoulos, A., Thomaidou, L., Loupa, H. und Papoulias, G.** (1989), 'Successful response of severe neonatal gram-negative infection to treatment with aztreonam', *Chemotherapy*, 35, Suppl 1, 101-5.
- Cuzzolin, L., Fanos, V., Zambri, D., Padovani, E.M. und Benoni, G.** (1991), 'Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants', *Antimicrob Agents Chemother*, 35, 9, 1726-8.
- Dhainaut, J.** (2003), 'The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): role, methodology, and results', *Crit Care Med.*, 31, 9.

- Evans, M.E., Schaffner, W., Ferderspiel, C.F. et al.** (1988), 'Sensitivity, specificity and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit', *Jama*, 259, 248-52.
- Fanos, V. und Dall'Agnola, A.** (1999), 'Antibiotics in neonatal infections: a review', *Drugs*, 58, 3, 405-27.
- Franz, A. et al.**, (1999), 'Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections', *Pediatrics*, 104, 447-53.
- Franz, A. et al** (2001), 'Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants', *Acta Paediatrica*, 90, 9, 1025.
- Fuji, R., Hashira, S., Tajima, T., Meguro, H., Abe, T., Sakata, H., Kakehashi, H., Fujita, K., Muro, K., Kaeriyama, M. et al.** (1990), '[Pharmacokinetics and clinical studies on aztreonam in neonates and premature infants (the first report). Study on effectiveness and safety in mono-therapy with aztreonam. A study of aztreonam in the Perinatal Co-research Group]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 543-62.
- Gonzalez, G.** (2003), 'Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile', *J Perinat Med*, 31, 1, 60.
- Greenough, A.** (1998a), 'Neonatal chronic lung disease and exogenous surfactant therapy', *European Journal of Pediatrics*, 157, 13.
- Greenough, A.** (1998b), 'Use and misuse of albumin infusions in neonatal care', *Eur J Pediatr*, 157, 699-702.
- Gregory, G.A., Edmunds, L.H., Kitterman, J.A., Phibbs, R.H. und Tooley, W.H.** (1975), 'Continuous positive airway pressure and pulmonary and circulatory function after cardiac surgery in infants less than three months of age', *Anesthesiology*, 43, 4, 426-31.
- Guignard, J.P. und Drukker, A.** (1999), 'Why do newborn infants have a high plasma creatinine?' *Pediatrics*, 103, 4.
- Gupta, N. et al.** (2001), 'Candidemia in neonatal intensive care unit.' *Indian J Pathol Microbiol*, 44, 1, 45-8.
- Handrick, W., Roos, R. und Braun, W.** (1991), *Fetale und neonatale Infektionen*, Stuttgart, Hippokrates Verlag.
- Harbarth, S. et al.** (2001), 'Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis.' *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 3.
- Heinrich, S. und Großkurth, U.** (1989), '[In-vitro-Aktivität von Aztreonam]', *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 131, 39, 699-702.
- Henry, S.A. und Bendush, C.B.** (1985), 'Aztreonam: worldwide overview of the treatment of patients with gram- negative infections', *Am J Med*, 78, 2A, 57-64.
- Heyden, S.v.** (1987), 'Basisinformation Azactam ®', München, Squibb von Heyden GmbH.
- Horan, M.J.** (1987), 'Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-- 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland', *Pediatrics*, 79, 1, 1-25.
- Horn, K.D.** (1998), 'Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS)', *QJM*, 91, 4, 265-277.
- Isaacs, D.** (2000), 'Rationing antibiotic use in neonatal units', *Archiv of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed.*, 82.
- Isaacs, D. und Moxon, E.R.** (1999), *Handbook of neonatal infections* (first Edition), London, Saunders.
- Isenberg, H.** (1985), 'Neugeborenen-Sepsis', *Der Kinderarzt*, 12, 16, 1657-1670.
- Isenberg, H.** (1993), *Meningitis im Kindesalter und Neugeborenen-sepsis* (3 Edition), Darmstadt, Steinkopf, D.

- Jenson, H. und Pollock, B.** (1998), 'The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis.' *Semin Perinatologie*, 22, 50-63.
- Jeong, S.H., Kim, W.M., Chang, C.L., Kim, J.M., Lee, K., Chong, Y., Hwang, H.Y., Baek, Y.W., Chung, H.K., Woo, I.G. und Ku, J.Y.** (2001), 'Neonatal intensive care unit outbreak caused by a strain of *Klebsiella oxytoca* resistant to aztreonam due to overproduction of chromosomal beta-lactamase', *J Hosp Infect*, 48, 4, 281-8.
- Kline, M.W.** (1989), 'The role of aztreonam in treatment of complicated urinary tract infections in children', *Pediatr Infect Dis J*, 8, 9 Suppl, S113-6; discussion S128-32.
- Laake, J. et al.** (2004), 'Should patients with severe sepsis be treated with activated protein C?' *Tidsskr Nor Laegeforen*, 124, 6.
- Laborada, G., Rego, M., Jain, A., Guliano, M., Stavola, J., Ballabh, P., Krauss, A.N., Auld, P.A. und Nesin, M.** (2003), 'Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis', *Am J Perinatol*, 20, 8, 491-501.
- Likitnukul, S., McCracken, G.H., Jr., Threlkeld, N., Darabi, A. und Olsen, K.** (1987), 'Pharmacokinetics and plasma bactericidal activity of aztreonam in low- birth-weight infants', *Antimicrob Agents Chemother*, 31, 1, 81-3.
- Matos, V., Drukker, A. und Guignard, J.G.** (1999), 'Spot urine samples for evaluating solute excretion in the first week of life', *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999, 80, 240 - 242.
- Mattie, H.** (1994), 'Clinical pharmacokinetics of aztreonam. An update', *Clin Pharmacokinet*, 26, 2, 99-106.
- Meguro, H., Arimasu, O., Sugamata, K., Hiruma, F., Sohda, H., Shiraishi, H. und Fujii, R.** (1985), '[Clinical and pharmacokinetic evaluations of aztreonam in children]', *Jpn J Antibiot*, 38, 11, 3217-29.
- Miall, L.S., Henderson, M.J., Turner, A.J., Brownlee, K.G., Brocklebank, J.T., Newell, S.J. und Allgar, V.L.** (1999), 'Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants', *Pediatrics*, 104, 6.
- Michael, E., Sukkar, H. und Dessouki, H.** (1992), 'Treatment of neonatal gram-negative infections with aztreonam', *Curr Ther Res Clin Exp*, 52, 4, 543-547.
- Milatovic, D. und Braveny, I.** (1995), *Infektionen: Praktische Hinweise zur antimikrobiellen Therapie und Diagnostik* (5 Edition), Braunschweig, Vieweg.
- Millar, M.R., Gorham, P., Baxter, H., Flannigan, K. und Congdon, P.** (1987), 'Pharmacokinetics of aztreonam in very low birthweight neonates', *Eur J Clin Microbiol*, 6, 6, 691-2.
- Mohan, P. et al.** (2004), 'Can polyclonal intravenous immunoglobulin limit cytokine mediated cerebral damage and chronic lung disease in preterm infants?' *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89, 1.
- Mohan, P. und Brocklehurst, P.** (2003), 'Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia', *Cochrane Database Syst Rev*.
- Motohiro, T., Oda, K., Aramaki, M., Kawakami, A., Tanaka, K., Koga, T., Shimada, Y., Tomita, S., Sakata, Y., Tominaga, K. et al.** (1990), '[Pharmacokinetic and clinical evaluations of aztreonam monotherapy and aztreonam and ampicillin combination therapy in neonates and premature infants]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 503-23.
- Nambiar, S. und Singh, N.** (2002), 'Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit', *Pediatr Infect Dis*, 21, 9, 839-42.
- Obladen, M., Bein, G., Kattner, E. und Waldschmidt, J.** (1995), 'Neugeborenenintensivpflege', Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Ohlsson, A. und Lacy, J.** (2004), 'Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates', *Cochrane Database Syst Rev.*, 1, 1.

- Okura, K., Matsuda, T., Nigami, H., Yamakawa, M., Kuroki, S., Haruta, T. und Kobayashi, Y.** (1990), '[Clinical evaluation of aztreonam in neonatal infections]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 493-502.
- Paradelis, A.G., Stathopoulos, G.A., Salpigidis, G.N. und Crassaris, L.G.** (1983), 'Antibacterial activity of aztreonam: a synthetic monobactam. A comparative study with thirteen other antibiotics', *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 5, 6, 375-83.
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., A.R., Wiedemann, B. und Kresken, M.** (1983), 'Wirksamkeit von Chemotherapeutika', *Zeitschrift für antimikrobielle antineoplastische Chemotherapie*, 1, 1/2, 113-134.
- Peña, C., M. Pujola, M. und Ardanuy, C.** (2001), 'An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum -lactamase', *Journal of Hospital Infection*, 47, 1.
- Pohlandt, F., Krüger, C. und Reineke, H.** (1973), 'Apparative Technik, Durchführung und Überwachung der mechanischen Beatmung bei Früh- und Neugeborenen', in Vivell, O.u.B., W. (ed.), *Pädiatrische Intensivpflege*, Stuttgart, Ferdinand Enke.
- Proulx, F., Fayon, M., Farrell, C.A., Lacroix, J. und Gauthier, M.** (1996), 'Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children', *Chest*, 109, 4, 1033-1037.
- Pschyrembel, W.** (2002), *Klinisches Wörterbuch* (259 Edition), Berlin, New York, de Gruyter.
- Reinhart, K., Brunkhorst, F.M. und Bloos, F.** (2003), 'Fortschritte in der Therapie der Sepsis', *Dtsch Arztebl*, 31-32, A, 2080-2086.
- Remington, J.S. und Klein, J.O.** (1990), 'Clinical Pharmacology of Antimicrobial Agents', *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (Third edition Edition), Philadelphia, London, Toronto, Saunders Company.
- Rennie, J.M. und Robertson, N.R.C.** (2002), *Neonatal Intensive Care* (four Edition), London, Arnold.
- Riegel, K., Conrad, C. und Neonatologie, K.f.P.u.** (1992), 'Neonatalstatistik 1992', München, Kommission für Perinatalogie und Neonatologie der Bayerischen Landesärztekammer und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S. und al., e.** (2001), 'Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock', *N Engl J Med*, 345, 1368-1377.
- Robertson, M., Dartnell, J. und Korman, T.** (1999), 'Vancomycin and teicoplanin use in Victorian hospitals', *Med J Aust*, 171, 3, 127-31.
- Roos, R., Proquitte, H. und Genzel-Boroviczeny, O.** (2001a), 'Infektionen', *Neonatologie- Das Neo ABC*, Stuttgart, Thieme.
- Roos, R., Proquitte, H. und Genzel-Boroviczeny, O.** (2001b), 'Labor-Normalwerte', *Neonatologie- Das Neo ABC*, Stuttgart, Thieme.
- Roos, R., Proquitte, H. und Genzel-Boroviczeny, O.** (2001c), *Neonatologie- Das Neo ABC*, Stuttgart, Thieme.
- Roos, R. und Vorstand der DNPI** (1997), 'Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen', *Perinatal Medizin*.
- Roos, R. und Vorstand der GNPI** (1997), 'Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen', *Perinatal Medizin*, 9, 85-86.
- Sackett, D.L.** (1997), 'Evidence-based medicine', *Semin Perinatol*, 21, 3-5.
- Santana Reyes, C. et al.** (2003), 'Role of cytokines and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis', *Acta Paediatrica*, 92, 221-27.
- Sato, H., Narita, A., Suzuki, H., Nakazawa, S., Matsumoto, K., Nakanishi, Y. und Niino, K.** (1990), '[Studies of aztreonam in neonates]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 445-54.

- Schaad, U.B.** (1990), *Pro und Contra der neuen Betalactamantibiotika in der Pädiatrie*, München, D.Adam,Futuramed Verlag,.
- Schaad, U.B.** (1993), *Pädiatrische Infektiologie*, München, Hans Marseille Verlag.
- Schentag, J.J., Vari, A.J., Winslade, N.E., Swanson, D.J., Smith, I.L., Simons, G.W. und Vigano, A.** (1985), 'Treatment with aztreonam or tobramycin in critical care patients with nosocomial gram-negative pneumonia', *Am J Med*, 78, 2A, 34-41.
- Schöber, J.G.** (1973), 'Überwachung der Hämodynamik und der Blutgase bei beatmeten Neugeborenen', in Vivelli, O. (ed.), *Pädiatrische Intensivpflege*, Stuttgart, Ferdinand Enke.
- Schöber, J.G.** (1984), 'Beatmung von Neugeborenen und Kleinkindern', in Steinbereithner, K. und Bergmann, H. (eds.), *Intensivstation, -pflege, -therapie: Möglichkeiten*, Stuttgart, Thieme.
- Scholz, H., Belohradsky, B.H., Heininger, U., Kreth, W., Roos, R. und Infektiologie, D.G.f.P.** (2000), *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, München, Futuramed-Verlag.
- Sieberry, G.K. und Iannone, R.** (2000), *Harriet Lane Handbook* (15th Edition), St. Louis, Missouri, Mosby, Inc.
- Simon, C.** (1995), *Pädiatrie, Lehrbuch der Kinderheilkunde und Jugendmedizin* (7th Edition), Stuttgart-New York, Schattauer.
- Simon, C. und Stille, W.** (1993), *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, Stuttgart-New York, Schattauer.
- Sitzmann, F.C.** (1986), *Normalwerte*, München, Marseille, H.
- Sklavunu-Tsurutsoglu, S., Gatzola-Karaveli, M., Hatziioannidis, K. und Tsurutsoglu, G.** (1988), 'Aztreonam treatment of neonatal sepsis', *Sixth Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Cairo.
- Sklavunu-Tsurutsoglu, S., Gatzola-Karaveli, M., Hatziioannidis, K. und Tsurutsoglu, G.** (1991), 'Efficacy of aztreonam in the treatment of neonatal sepsis', *Rev Infect Dis*, 13 Suppl 7, S591-3.
- Sklavunu-Tsurutsoglu, S., Gatzola-Karaveli, M., Hitoglu-Makedu, A., Paradelis, A.G. und Tsurutsoglu, G.** (1987), 'Aztreonam in gram-negative infections in children', *Chemioterapia*, 6, 2 Suppl, 415-7.
- Stoll, B.** (2004), 'To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants', *Pediatrics*. 113, 5, 1181-6.
- Stoll, B. et al.** (2002), 'Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network', *Pediatrics*, 110, 285-291.
- Stoll, B. und Hansen, N.** (2003), 'Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network', *Semin Perinatologie*, 27, 4, 293-301.
- Stopfkuchen, H., Queisser-Luft, A. und Simbruner, G.** (1995a), *Neonatologie*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Stopfkuchen, H., Queisser-Luft, A. und Simbruner, G.** (1995b), 'Neugeborenensepsis, Normwerte', *Neonatologie*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Stutman, H.R.** (1987), 'Aztreonam: the first monobactam antibiotic', *Pediatr Infect Dis J*, 6, 6, 550-5.
- Stutman, H.R.** (1991), 'Clinical experience with aztreonam for treatment of infections in children', *Rev Infect Dis*, 13 Suppl 7, S582-5.
- Stutman, H.R., Chartrand, S.A., Tolentino, T., Friedhoff, L. und Marks, M.I.** (1986), 'Aztreonam therapy for serious gram-negative infections in children', *Am J Dis Child*, 140, 11, 1147-51.
- Sunakawa, K., Ishizuka, Y., Saito, N., Akita, H., Iwata, S., Sato, Y. und Oikawa, T.** (1990), '[Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in neonates and premature infants]', *Jpn J Antibiot*, 43, 3, 413-23.

- Swabb, E.A.** (1985), 'Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam', *Am J Med*, 78, 2A, 11-8.
- Tessin, I. et al.** (1989), 'Concentrations of ceftazidime, tobramycin and ampicillin in the cerebrospinal fluid of newborn infants', *Eur J Pediatr*, 148, 7, 679-81.
- Trujillo, H., Harry, N., Arango, A., Benitez, G., Restrepo, F., Mejia, G.I. und Castrillon, A.L.** (1989), 'Aztreonam in the treatment of aerobic, gram-negative bacillary infections in pediatric patients', *Chemotherapy*, 35, Suppl 1, 25-30.
- Umana, M.A., Odio, C.M., Castro, E., Salas, J.L. und McCracken, G.H., Jr.** (1990), 'Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections', *Pediatr Infect Dis J*, 9, 3, 175-80.
- van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. et al.** (2001), 'Intensive insulin therapy in critically ill patients', *N Engl J Med*, 345, 1359-1367.
- Versmold, H., Kitterman, J.A., Phibbs, R.H., Gregory, G.A. und Tooley, W.H.** (1981), 'Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams', *Pediatrics*, 67, 5, 607-613.
- Versmold, H. und Schöber, J.G.** (1973), 'Probleme der Diagnostik in der pädiatrischen Intensivpflege', in Vivell, O.u.B., W. (ed.), *Pädiatrische Intensivpflege*, Stuttgart, Ferdinand Enke.
- Weese-Mayer, D., Fondriest, D., Brouillette, R. und Shulman, S.** (1987), 'Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study', *Pediatr Infect Dis J*, 6, 2, 190-6.
- Williams, O. und Greenough, A.** (2003), 'Post-natal corticosteroid use', *Eur J Pediatr.*, 162, 9, 613-15.
- Yurdakok, M.** (1998), 'Antibiotic use in neonatal sepsis', *Turk J Pediatr*, 40, 1, 17-33.

8. Lebenslauf für Winfried Baumann

Eltern: Maria Baumann, geb Ehrler und Winfried Baumann
 Geburtsdatum: 19. August 1961 in Hopfgarten im Brixental, Österreich
 Konfession: evangelisch
 Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1967-71 Grundschule Eggenfelden
 1971-72 math.-naturwiss. Gymnasium Eggenfelden
 1972-81 math.-naturwiss. Gymnasium Erding
 1981 Abitur

Zivildienst

6/81-12/81 Zivildienst, Werkstätte für Behinderte, Einrichtung der Lebenshilfe Erding
 12/81-9/82 Zivildienst, Alten- und Pflegeheim "Marthashofen", Anthroposophische Gesellschaft Grafrath

Berufsausbildung

ab 9/82 Berufsausbildung als Schreiner, Fa. Woikowski, Taufkirchen
 2/85 Gesellenprüfung im Schreinerhandwerk

Medizinische Ausbildung

ab 10/85 Studium der Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
 9/87 Ärztliche Vorprüfung
 9/88 Ärztliche Prüfung, 1. Abschnitt
 9/90 Ärztliche Prüfung, 2. Abschnitt
 4/92 Ärztliche Prüfung
 7/92-12/93 Arzt im Praktikum im Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße, Kinderchirurgische Abteilung, Chefarzt Dr. Schuster
 3/93 Sonographiegrundkurs "Interdisziplinäre Ultraschalldiagnostik"
 1/94 Approbation als Arzt
 3/94 Kinesiologischer Untersuchungskurs für das Säuglingsalter nach Vojta
 1/94-12/94 Assistent in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Krombholz und Wenning, Isen
 1/95-2/96 Assistent in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Hörath und Kropp, Oberschleißheim
 seit 3/96 Assistenzarzt Kinderklinik an der Lachnerstraße, Kinderchirurgische Abteilung, Chefarzt Dr. Schuster, ab 11/98 Chefarzt Prof. Dr. Kellnar
 97 Aufbau- und Abschlusskurs "Interdisziplinäre Ultraschalldiagnostik"
 10/99 Grund- und Aufbaukurs Sonographie der Säuglingshüfte bei Prof. Dr. Graf sowie weitere Fortbildungsseminare Ultraschalldiagnostik, Kindertraumatologie
 1/00 Abschlusskurs Sonographie der Säuglingshüfte bei Prof. Dr. Graf
 7/01 Fachkunde im Strahlenschutz
 5/02 Assistenzarzt Kinderklinik Dritter Orden, Kinderchirurgische Abteilung, Chefarzt Prof. Dr. Kellnar
 3.7.2002 Facharztprüfung bei der Bayerischen Landesärztekammer, Anerkennung als Kinderchirurg
 Seit 1.10.2002 Niedergelassen als Kinderchirurg in München, Leonrodstraße